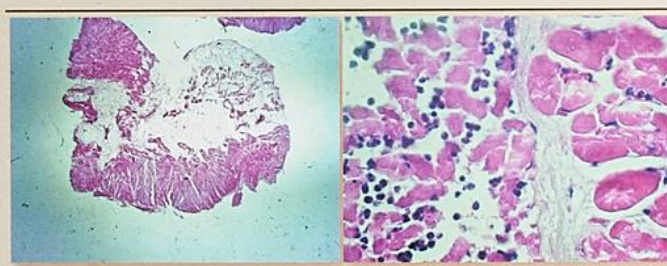


БОЛЕЗНИ МИОКАРДА И ПЕРИКАРДА : ОТ СИНДРОМОВ К ДИАГНОЗУ И ЛЕЧЕНИЮ



О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А. Коган

БОЛЕЗНИ МИОКАРДА И ПЕРИКАРДА: от синдромов к диагнозу и лечению



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Библиография

Болезни миокарда и перикарда : от синдромов к диагнозу и лечению [Электронный ресурс] / Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	8
Глава 1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МИОКАРДА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.....	12
Глава 2. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА.....	63
Глава 3. СИНДРОМ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА («ИДИОПАТИЧЕСКИЕ» АРИТМИИ).....	83
Глава 4. СИНДРОМ ДИЛАТАЦИИ КАМЕР СЕРДЦА (СИНДРОМ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ).....	202
Глава 5. НЕИНВАЗИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МИОКАРДИТА, УСТАНОВЛЕННЫЕ ПРИ СОПОСТАВЛЕНИИ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ МИОКАРДА.....	391
Глава 6. ДРУГИЕ ФОРМЫ (СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ) И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИОКАРДИТА.....	424
Глава 7. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ФОРМЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ КАРДИОМИОПАТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С «ИДИОПАТИЧЕСКИМИ» АРИТМИЯМИ И СИНДРОМОМ ДКМП.....	494
Глава 8. СИНДРОМ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА И РЕСТРИКТИВНЫЕ КАРДИОМИОПАТИИ.....	623
Глава 9. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИКАРДИТОВ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ.....	713
Глава 10. НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА: ОТ СИНДРОМОВ К ДИАГНОЗУ.....	759
БЛАГОДАРНОСТИ.....	784

Аннотация

Книга посвящена проблеме диагностики и лечения некоронарогенных заболеваний сердца - миокардитов, кардиомиопатий, миокардиодистрофий, каналопатий, а также перикардитов - и написана на собственном материале в сопоставлении с широким кругом современных исследований, преимущественно европейских.

Опыт авторов накоплен в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) в основном в течение последних 10 лет и базируется на комплексном применении морфологического исследования миокарда (в первую очередь эндомикардиальной биопсии правого желудочка), других органов, иммунологического, вирусологического обследования, всех современных визуализирующих и интервенционных методик, генетического консультирования и ДНК-диагностики в сочетании с традиционным для клиники целостным подходом к расспросу и всестороннему терапевтическому обследованию больного.

В основу изложения положен принцип "от синдромов к диагнозу и лечению", который в наибольшей степени соответствует работе с больным в повседневной клинической практике. В качестве основных выделены синдромы "идиопатических" аритмий, дилатации камер сердца со снижением сократимости, ишемии при неизмененных коронарных артериях, первичной гипертрофии миокарда. Особое внимание уделено сочетанию различных заболеваний миокарда друг с другом, а также с иными, широко распространенными болезнями сердца (ИБС, гипертонией, пороками и пр.).

Предложена единая авторская классификация некоронарогенных заболеваний сердца, в том числе аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда. Подробно изложены принципы и результаты лечения, в том числе противовирусной и иммуносупрессивной терапии миокардитов. Наряду с фундаментальными результатами в особых разделах сжато сформулированы разработанные авторами практические рекомендации по диагностике и лечению.

Издание адресовано широкому кругу врачей - кардиологам, терапевтам, кардиохирургам, интервенционным кардиологам, аритмологам, а также исследователям и учащимся - студентам, ординаторам, аспирантам.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ♦ - торговое наименование лекарственного средства
- ° - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
- - лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано или срок его регистрации истек
- ААП - антиаритмический препарат
- АВ - атриовентрикулярный
- АД - артериальное давление
- АДПЖ - аритмогенная дисплазия правого желудочка
- АКПЖ - аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АНФ - антинуклеарный фактор
- АПФ - ангиотензинпревращающий фермент
- АСЛО - антистрептолизин-О
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- АТ - антитела
- БК - бациллы Коха
- ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ВПС - волокна проводящей системы
- ВСС - внезапная сердечная смерть
- ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр
- ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия
- ДИ - доверительный интервал
- ДКМП - дилатационная кардиомиопатия
- ДМПП - дефект межпредсердной перегородки
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖТ - желудочковая тахикардия
- ЖЭ - желудочковая экстрасистолия
- ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИГХ - иммуногистохимический

Источник KingMed.info

ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИМТ - индекс массы тела

ИСТ - иммуносупрессивная терапия

ИФА - иммуноферментный анализ

КДО - конечно-диастолический объем

КДР - конечно-диастолический размер

КМП - кардиомиопатия

КСО - конечно-систолический объем

КТ - компьютерная томография

КФК - креатинфосфокиназа

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛЖ - левый желудочек

ЛНПГ - левая ножка пучка Гиса

ЛОР (от *larynx, otos, rhinos*) - имеющий отношение к зеву/гортани, уху и носу

ЛП - левое предсердие

МА - мерцательная аритмия

МБТ - микобактерии туберкулеза МВ-КФК - МВ-фракция креатинфосфокиназы

МЖП - межжелудочковая перегородка

ММФ - микофенолата мофетил

МНО - международное нормализованное отношение

МР - магнитно-резонансный

МРТ - магнитно-резонансная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

МФЗ - мультифакториальные заболевания

МЭД - миодистрофия Эмери-Дрейфуса

НЖЭ - наджелудочковая экстрасистолия

НКЗМ - некоронарогенные заболевания миокарда

НКМ - некомпактный миокард

НМЛЖ - некомпактный миокард левого желудочка

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОР - относительный риск

Источник KingMed.info

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ПВТ - противовирусная терапия

ПЖ - правый желудочек

ПКА - правая коронарная артерия

ПКНП - предсердная кардиомиопатия с нарушением проводимости

ПМЖА - передняя межжелудочковая артерия

ПНПГ - правая ножка пучка Гиса

ПНТ - пароксизмальная наджелудочковая тахикардия

ПП - правое предсердие

ППЖ - поздние потенциалы желудочков

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

РКМП - рестриктивная кардиомиопатия

РНК - рибонуклеиновая кислота

РФ - ревматоидный фактор

РЧА - радиочастотная абляция

СВТ - суправентрикулярная тахикардия

СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СМП - скорая медицинская помощь

СНМЛЖ - синдром некомпактного миокарда левого желудочка

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

СССУ - синдром слабости синусового узла

ТП - трепетание предсердий

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФВ - фракция выброса

ФЖ - фибрилляция желудочков

ФК - функциональный класс

ФНО - фактор некроза опухоли

ФТК - Факультетская терапевтическая клиника

Источник KingMed.info

ХМ - холтеровское мониторирование

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЦМВ - цитомегаловирус

ЧДД - частота дыхательных движений

ЧПСС - чреспищеводная стимуляция сердца

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭИТ - электроимпульсная терапия

ЭКГ - электрокардиография

ЭКС - электрокардиостимулятор

ЭМБ - эндомикардиальная биопсия

ЭНМГ - электронейромиография

ЭОС - электрическая ось сердца

ЭФИ - электрофизиологическое исследование

ЭхоКГ - эхокардиография

АНА (*American Heart Association*) - Американская ассоциация сердца ANA - антитела к ядерным антигенам ANCA - антинейтрофильные цитоплазматические антитела ATTR - транстиретиновый амилоидоз

BNP (*brain natriuretic peptide*) - мозговой натрийуретический пептид

CRT (*Cardiac Resynchronization Therapy*) - сердечная ресинхронизирующая терапия

CRT-D (*Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator*) - устройство для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора dp/dt - скорость нарастания давления в левом желудочке ECMO - экстракорпоральная мембранная оксигенация

ECV (*extracellular volume*) - внеклеточная объемная фракция ESC (*European Society of Cardiology*) - Европейское кардиологическое общество HBV (*Hepatitis B Virus*) - вирус гепатита В HCV (*Hepatitis C Virus*) - вирус гепатита С HHV (*Human Herpes Virus*) - вирус герпеса человека Ig - иммуноглобулин

LGE (*Late Gadolinium Enhancement*) - отсроченное накопление гадолиния NGS (*New Generation Sequencing*) - секвенирование нового поколения PAS (*Periodic Acid Schiff*) - фуксинсернистая кислота (реактив Шиффа) SAM (*Systolic Anterior Motion*) - переднесистолическое движение створки митрального клапана

TLR (*Toll-Like Receptors*) - toll-подобные рецепторы

VTI (*Velocity Time Integral*) - линейный интеграл кровотока

WPW (*Wolff-Parkinson-White*) - синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда (НКЗМ) всегда была и остается одной из наиболее сложных, актуальных и неоднозначных в кардиологии и в клинической практике внутренних болезней в целом. Достаточно прийти на любую из не очень многочисленных секций по данной проблеме как на российских, так и на европейских конгрессах, чтобы в этом убедиться: свободных мест в зале никогда не бывает. В отличие от многих и многих других актуальных областей кардиологии, здесь по-прежнему практически отсутствуют уже привычные для кардиологов международные и российские рекомендации по диагностике и лечению, построенные по принципам доказательной медицины, то есть с указанием классов рекомендаций и уровней доказательности на основании крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. По различным аспектам НКЗМ таких исследований просто нет, и вряд ли можно рассчитывать на то, что в ближайшее время многотысячная доказательная база будет создана. Это делает работу с подобными пациентами и ответственнее, и интереснее.

Нельзя заниматься болезнями миокарда, не будучи ученым. Эта специальность требует от врача навыка исследователя, который вдумывается в каждый случай, всегда уникальный, и столь же внимательно и регулярно следит за все растущим объемом свежих публикаций. Не менее ценно общение с такими же, «узкими», а на самом деле очень широкими специалистами. Как заметил на встрече рабочей группы Европейского общества кардиологов по болезням миокарда и перикарда ее председатель: «В этом зале все эксперты». И это не было преувеличением. Эта область, развиваясь на самом гребне современной кардиологии, сохраняет лучшие черты старой клинической медицины. Специалист-миокардиолог нацелен на помощь самым тяжелым и безнадежным больным, его отличают широта медицинского кругозора (с профессиональным погружением в патологическую анатомию, вирусологию, иммунологию и др.), владение самым полным набором методов обследования - от расспроса, осмотра больного и банальной электрокардиографии (ЭКГ) до спектра морфологических исследований, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и современных методов генетического скрининга, индивидуальное и нестандартное мышление, уважение к коллегам и умение прислушиваться к их мнению. На фоне несомненных успехов в лечении наиболее частых заболеваний сердца кардиологи, терапевты и кардиохирурги все закономерно сталкиваются в своей практике именно с НКЗМ. Пациентов с НКЗМ, безусловно, несколько меньше, чем с ишемической болезнью сердца (ИБС) или гипертонической болезнью, однако их гораздо больше, чем это принято до сих пор считать. Очень нередко встречаются сочетания обычных, широко распространенных заболеваний сердца и НКЗМ. Еще чаще привычные диагнозы «ИБС», «гипертоническое сердце», невнятная «ишемическая кардиомиопатия (КМП)» ставятся там, где для них нет достаточных оснований и где на самом деле следует искать НКЗМ. Имеются и объективные причины роста распространенности НКЗМ: в связи с накоплением патогенных мутаций, приводящих как к моногенным заболеваниям, так и к сложным и не столь очевидным нарушениям в работе иммунной системы, в целом растет число аутоиммунных и генетически детерминированных заболеваний. Наконец, более успешная диагностика НКЗМ обусловлена несомненным прогрессом в изучении первичных болезней миокарда, который наметился в последнее время и выводит нас на новый уровень понимания этой проблемы. Как отметили В.С. Моисеев и Г.К. Киякбаев: «Не вызывает сомнений: медицина перешла от клинического и клинико-инструментального изучения поражений миокарда к исследованию их этиологии» (Кардиомиопатии и миокардиты, 2011).

Настоящая книга представляет собой результат анализа собственного опыта дифференциальной диагностики и лечения более чем 600 больных, страдающих различными НКЗМ, и имеет целью

прежде всего помочь клиницистам (кардиологам, кардиохирургам, специалистам по интервенционной кардиологии, а также интернистам широкого профиля) в работе с этими непростыми пациентами. В основу изучения различных аспектов НКЗМ положено проведение морфологического исследования миокарда [главным образом прижизненной эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) правого желудочка (ПЖ)] в сопоставлении с результатами комплексного неинвазивного (клинического, лабораторного, инструментального) исследования, которое позволило получить ряд фундаментальных данных, на новом уровне приблизиться к пониманию этиологии и патогенеза первичных болезней миокарда и разработать подход к их лечению.

Отличием данной книги от предшествующих является принцип изложения материала, продиктованный нам клинической практикой, - от синдромов, с которыми больные НКЗМ чаще всего обращаются к врачу и которые выявляются у них на первом этапе обследования, к постановке нозологического диагноза и дифференцированному выбору методов лечения. Такой принцип изложения сделал необходимым представить сведения о миокардите - наиболее распространенном и многоликом в группе НКЗМ заболевании - в большинстве глав книги: он встречается как у пациентов с так называемыми идиопатическими аритмиями, синдромом дилатации камер сердца, так и в сочетании с различными генетически детерминированными КМП. Диагностика миокардита, в том числе латентно протекающего, у пациентов с различными вариантами структурно-функциональных изменений сердца имеет наибольшее значение в определении тактики медикаментозного и хирургического лечения, поскольку он является одним из немногих на сегодня потенциально курабельных НКЗМ.

Книга открывается вводной главой 1 с изложением классификаций НКЗМ и анализом содержащихся в них противоречий, принципов диагностики и различных диагностических критериев миокардита, а также методов его лечения, которые недостаточно разработаны (особенно в сравнении с другими разделами кардиологии), несмотря на довольно большой опыт, в том числе и отечественный, накопленный к настоящему времени. Эти исходные сведения необходимы для дальнейшего изложения; вместе с тем в каждой главе продолжается анализ литературных данных, проводится сопоставление собственных данных с работами наиболее авторитетных экспертов по основным проблемам НКЗМ. В главе 2, написанной клиническим генетиком, профессором Е.В. Заклязьминской, приводятся как фундаментальные сведения относительно генетической природы болезней миокарда, так и подробное представление возможностей использования генетики в ежедневной клинической практике.

Далее (главы 3 и 4) излагаются результаты комплексной нозологической диагностики с применением биопсии миокарда у больных с «идиопатическими» нарушениями ритма и проводимости и синдромом дилатации камер сердца (при наличии которого обычно ставится диагноз «дилатационная

КМП», во многих случаях чисто синдромальный и требующий дальнейшего уточнения), позволившей установить в качестве ведущих причин данных синдромов миокардит, генетические КМП, а также их сочетания. Анализируются результаты дифференцированного лечения, в том числе базисной терапии выявленного миокардита, влияние нозологического диагноза на результаты хирургического лечения, ближайшие и отдаленные исходы. Проводится анализ применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) у пациентов с синдромом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с уточнением показаний к использованию данных устройств на основании выделения новых факторов риска внезапной смерти.

Итогом изучения изложенного в главах 3 и 4 материала стали оценка диагностической значимости различных неинвазивных критериев миокардита в сопоставлении с

Источник KingMed.info

морфологическим исследованием миокарда у 100 больных и разработка собственного алгоритма диагностики (диагностического правила, построенного на подсчете количества баллов), который позволяет оценивать вероятность миокардита и определять целесообразность биопсии миокарда (глава 5). Показана высокая диагностическая значимость уровня антител (АТ) к различным антигенам сердца. Впервые изучены диагностические возможности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца с контрастированием в диагностике миокардита и других НКЗМ (в сопоставлении с биопсией). Предлагается нозологический подход к определению показаний к биопсии миокарда, построенный на принципе максимально полной неинвазивной диагностики конкретного заболевания, а не только на учете так называемых клинических сценариев, пациенты с которыми очень неоднородны.

В главе 6 приводится описание особых форм (клинических масок миокардита), в том числе требующих дифференциальной диагностики с ИБС - не только с инфарктом миокарда, но и с хронической ишемией. Излагаются результаты наблюдения за пациентами с наиболее ярким инфарктоподобным вариантом миокардита. Проводится анализ частоты сочетаний миокардита, других НКЗМ и коронарного атеросклероза, трудностей дифференциальной диагностики, характера взаимного влияния этих заболеваний. Излагаются особенности миокардита в рамках саркоидоза, у пациентов с вирусными гепатитами В и С, а также протекающих латентно системных иммунных заболеваний, которые не укладываются в современные критерии диагностики «больших» васкулитов и других определенных нозологических форм. Анализируются общие закономерности течения и лечения современного миокардита.

В главе 7 излагаются сведения о тех генетически детерминированных КМП, с которыми мы наиболее часто сталкиваемся в своей работе: аритмогенной дисплазии/КМП ПЖ, синдроме некомпактного миокарда левого желудочка (СНМЛЖ) и первичных миодистрофиях. Проводится подробный анализ клинических форм (масок, вариантов течения) этих очень неоднородных заболеваний, их течения, осложнений, исходов, а также генофенотипических корреляций. Предлагаются оригинальные клинические классификации аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ) и синдрома некомпактного миокарда (НКМ), анализируются частота сопутствующего им миокардита и его влияние на клиническое течение первичной КМП, результаты комплексного лечения.

В главе 8 излагаются результаты дифференциальной нозологической диагностики с применением биопсии миокарда у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда, включающем как гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), так и более редкие формы - болезни накопления, инфильтративные заболевания, а также у больных с рестриктивным структурно-функциональным вариантом поражения сердца, включающим первичную (идиопатическую) рестриктивную кардиомиопатию. В отдельном разделе анализируются как типичные, так и более редкие проявления амилоидоза сердца как наиболее частой инфильтративной болезни с поражением сердца. С учетом некоторой стертости границ между гипертрофическим и рестриктивным типами поражения сердца излагается современное представление о так называемых саркомерных КМП.

Отдельную главу 9 составило изложение принципов и результатов дифференциальной клинической диагностики при перикардитах, в которой мы анализируем данные собственного регистра и возможности уточнения этиологии перикардита с назначением специфического лечения в условиях терапевтической клиники.

Источник KingMed.info

Наконец, в главе 10 мы подводим итоги всему изложенному материалу, предлагая собственную развернутую классификацию НКЗМ в сопоставлении с последними вариантами европейских и российских классификаций. В частности, анализируется предложенная в 2013 г. MOGE(S) - классификация КМП, в основу которой положено выявление генетической природы болезни и которая при всей своей сложности может стать основой для систематизации всех НКЗМ на новых принципах. В завершающем разделе книги «Вместо послесловия» мы воспроизводим рассказ о центре по болезням миокарда и перикарда, который *de facto* создан на базе Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова.

Мы не рассматривали подробно целый ряд заболеваний и синдромов, с которыми редко или совсем не сталкивались в своей клинической практике, поскольку главной задачей книги было проанализировать собственный опыт работы в сопоставлении с данными мировой литературы. В частности, относительно некоторых каналопатий (синдромов удлинённого и укороченного интервала *Q-T*, полиморфной катехоламинергической тахикардии) мы даем лишь небольшую литературную справку; синдрома Бругада касаемся при изложении результатов нозологической диагностики у пациентов с аритмиями и сочетаний КМП с миокардитами; синдром такотсубо и некоторые формы КМП лишь кратко упоминаем в заключительной главе, посвященной классификации НКЗМ. Отчасти этот пробел восполнен в главе «Генетическая диагностика», однако по всем остальным вопросам, включая отбор подобных пациентов на радиочастотную абляцию (РЧА) и имплантацию устройств, мы отсылаем читателя к существующим весьма детальным и абсолютно доступным европейским рекомендациям, а также к работам других специалистов (интервенционных аритмологов, кардиореаниматологов и др.).

Авторы надеются, что данная книга вызовет интерес и окажет практическую помощь как специалистам, углубленно занимающимся проблемами НКЗМ, так и гораздо более широкому кругу кардиологов и терапевтов, которым все чаще приходится сталкиваться с подобными больными. Мы призываем также специалистов к сотрудничеству и совместному решению многочисленных нерешенных вопросов диагностики и лечения НКЗМ, что требует, на наш взгляд, создания специализированных центров, располагающих возможностью проведения биопсии миокарда, всего комплекса исследований и длительного базисного медикаментозного лечения.

Глава 1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МИОКАРДА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

1.1. ИСТОРИЯ ТЕРМИНОВ И СОВРЕМЕННЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ

Любая клиническая классификация отражает уровень понимания проблемы и в сжатой форме содержит наиболее важные сведения о сущности болезни. «Любая классификация является неполной и действует как мост между полным незнанием и абсолютным пониманием» [120]. Все этапы расширения представлений о НКЗМ и противоречия, которые накапливались одновременно с приобретением знаний, находили отражение в их классификациях. Достаточно посмотреть, как изменился первоначальный смысл одного из ключевых понятий в проблеме НКЗМ - термина **«кардиомиопатия»**.

Он был предложен W. Brigden в 1957 г. для обозначения заболеваний миокарда неизвестной природы (не связанных с воспалением, ИБС, гипертонией и др.), характеризующихся кардиомегалией, изменениями на ЭКГ, прогрессирующим течением с развитием сердечной недостаточности и неблагоприятным прогнозом [64]. Введение в клиническую практику этого понятия завершило формирование базовых представлений о трех основных механизмах первичного, без перегрузки или ишемии, поражения миокарда - воспалении, дистрофии и генетической неполноценности структурных белков и других компонентов кардиомиоцитов, которая уже тогда угадывалась (а в целом ряде случаев была точно установлена) за неизвестной природой болезни.

В соответствии с этими базовыми механизмами отечественные авторы (Н.Р. Палеев и др.) создали наиболее ясную и не утратившую своей актуальности классификацию НКЗМ:

- миокардиты;
- миокардиодистрофии;
- кардиомиопатии: дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная. Миокардит является самым устоявшимся понятием из этой триады, хотя в последние годы и это привычное обозначение подверглось различным подменам. Если первые описания миокардита касались больных ревматизмом, то в дальнейшем этим термином (предложен в 1837 г. I.F. Sobernheim) стали обозначать самые разные поражения миокарда, включая инфаркт, хотя связь миокардита с инфекцией была установлена достаточно рано. Как отмечает Н.Р. Палеев, «диагноз «хронический миокардит» был популярнейшим диагнозом второй половины XIX и первой четверти XX веков, фактически став синонимом неклапанных болезней сердца» [24]. Для НКЗМ вообще характерны определения от противного, постановка диагноза методом исключения более частых заболеваний сердца.

Для выделения невоспалительных поражений сердечной мышцы в 1928 г. Riseman предложил термин «миокардоз», а в 1935 г. Г.Ф. Ланг обозначил эту группу заболеваний термином **«дистрофия миокарда»**. Примерно в те же годы P. White отграничил миокардиты от коронарной и гипертонической болезней. Уже после Второй мировой войны I. Gore и O. Saphir опубликовали результаты анализа огромного (40 000) аутопсийного материала [121]: диагноз «миокардит» в крупных стационарах ставился на два порядка реже (0,02%), чем его выявляли патологи (3,5%) ($n=1402$), и лишь у 1/5 больных он имел ревматическую или дифтерийную этиологию. С этого момента начался новый виток изучения проблемы.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), под **миокардитом** понимают воспалительное заболевание миокарда, которое сопровождается нарушением функций сердца и диагностируется на основании установленных гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев (1995). Этому же определению придерживаются авторы европейских рекомендаций 2013 г. [73]. Н.Р. Палеев и соавт. дают более развернутое определение: миокардиты - поражения сердца преимущественно воспалительного характера, связанные с непосредственным влиянием инфекции, паразитарными и протозойными инвазиями, химическими и физическими воздействиями, а также возникающие на почве аллергических и аутоиммунных заболеваний [24].

В.С. Моисеев и соавт. считают правомерным применение термина «миокардит» в тех случаях, «когда доказано или обоснованно предполагается наличие воспалительных изменений миокарда инфекционной природы», и отделяют его от воспаления, которое, будучи универсальным механизмом, направленным на ликвидацию повреждающего агента и на восстановление поврежденной ткани, встречается при различных, в том числе неинфекционных, заболеваниях [18]. В определении воспаления при миокардите, которое давал Е.М. Тареев, присутствует понятие «первичное».

Однако такое разделение представляется нам неоправданным, поскольку очень часто проследить иницирующую роль инфекции (и тем более исключить ее) невозможно. Особенно это касается хронического миокардита, в генезе которого преобладающую роль зачастую играют аутоиммунные механизмы: до выяснения их роли само существование хронического неревматического миокардита вызывало определенные сомнения. Нам представляется не настолько принципиальным, является ли воспалительный процесс в миокарде первичным или он связан с запуском вторичных, в том числе иммунных реакций: его развитие означает определенную степень поражения миокарда и во многих случаях требует лечения.

Термин «дистрофия миокарда», или «миокардиодистрофия», широко использовался и продолжает использоваться в отечественной литературе, хотя международного признания так и не получил, о чем остается только сожалеть. В.Х. Василенко определял миокардиодистрофию как нарушение обмена веществ, образования и превращения энергии в миокарде, которое связано с экстракардиальными воздействиями, приводит к клинически явной недостаточности сократительной и других функций миокарда и на ранних стадиях полностью обратимо. Четкая патогенетическая и морфологическая сущность понятия, обозначенная Г.Ф. Лангом (нарушения метаболизма миокарда без признаков воспаления), и вторичная природа, то есть связь с многочисленными, достаточно хорошо известными этиологическими факторами, отличают эту группу НКЗМ как от миокардита, так и от КМП в их классическом понимании.

Н. Р. Палеев и соавт. (1982) выделяют следующие основные виды миокардиодистрофий: анемическую, эндокринную и дисметаболическую, токсическую (в том числе алкогольную и лекарственную), алиментарную (при голодании), при системных нервно-мышечных заболеваниях, перенапряжении, воздействии физических факторов (излучения, вибрации). В.Х. Василенко и соавт. выделяли также стадии миокардиодистрофии: нейрофункциональную, обменно-структурную (стадию органических изменений) и стадию выраженной сердечной недостаточности, при которой стойкое нарушение метаболизма миокарда может приводить к миолизу с формированием склероза. Однако патогенетическое отличие как от миокардита, так и от КМП сохраняется и в этих случаях.

Морфологически дистрофии могут не проявляться вовсе или они проявляются так называемыми дегенеративными изменениями - мутным набуханием или белковым перерождением, жировой, липоидной дегенерацией или инфильтрацией, амилоидным, восковидным перерождением и т.п.

Источник KingMed.info

Г.Ф. Ланг относил к дистрофиям и изменения миокарда вследствие хронической коронарной недостаточности, а также отмечал, что при ряде инфекционных заболеваний характер поражения миокарда вследствие воздействия токсинов также ближе к дистрофии, чем к миокардиту. В ряде случаев разграничить эти процессы в рамках инфекционных заболеваний (и не только) бывает сложно, с чем связано дублирование некоторых этиологических факторов (в частности, алкоголя, некоторых эндокринных заболеваний) в классификациях миокардитов и миокардиодистрофий. Удобным в таких случаях представляется использование объединяющих понятий вроде «тиреотоксическое сердце», «алкогольная болезнь сердца», но все-таки не «алкогольная КМП», «тиреотоксическая КМП».

Возвращаясь к кардиомиопатиям, отметим, что ученый из Лондона John. F. Goodwin на основании многолетних (начиная с 60-х гг. XX в.) исследований одним из первых выделил основные структурно-функциональные типы первичного поражения миокарда - дилатационный, гипертрофический и рестриктивный [119]. КМП он определял как острое, подострое или хроническое расстройство сердечной мышцы неизвестной или неясной этиологии, часто сопровождаемое вовлечением эндокарда и перикарда, но не атеросклер-ротического происхождения. В его классификацию 1966 г. были включены следующие виды КМП:

1. Застойная (конгестивная; первичная миокардиальная болезнь).
2. Гипертрофическая (симметричная необструктивная/обструктивная).
3. Облитерирующая (эндомиокардиальный фиброз, фибропластический эозинофильный эндокардит Леффлера, африканская КМП, болезнь Беккера).
4. Констриктивная (рестриктивная).

В 1980 г. группа экспертов ВОЗ предложила следующую классификацию болезней миокарда, построенную преимущественно по этиологическому принципу, насколько это было возможно:

1. КМП (заболевания миокарда неизвестной этиологии): дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная, а также неклассифицируемые.
2. Специфические заболевания миокарда (известной этиологии): инфекционные, метаболические, токсические и аллергические, при семейных болезнях накопления, миодистрофиях и нейромышечных заболеваниях, диффузных болезнях соединительной ткани, гранулематозах, лейкозах.
3. Неуточненные заболевания миокарда.

В данном случае группа специфических заболеваний уже отличалась крайней неоднородностью, в том числе и по морфологическим проявлениям, однако еще не была отнесена к КМП (первоначальный смысл данного термина сохранялся). В эту же группу попали миокардиты, которые, на наш взгляд, заслуживают отдельной рубрикации. Безусловным шагом вперед, облегчившим практическую работу (одна из главных задач любой классификации!), было закрепление в классификации ВОЗ 1980 г. структурно-функциональных вариантов КМП: дилатационной, гипертрофической, рестриктивной [233].

Наконец, в 1995 г., с учетом расширения сведений об этиологии, в классификации ВОЗ было закреплено использование понятия «КМП» для обозначения всех заболеваний миокарда с нарушением функции сердца, в том числе и тех, в основе которых лежит дистрофия миокарда. Именно в результате создания этой классификации первоначальное значение термина «КМП»

Источник KingMed.info

оказалось если не утраченным, то сильно размытым: установленная этиология, и не обязательно генетическая, больше не исключала диагноза КМП.

В отличие от специфических, основные виды истинных КМП были названы функциональными; для обозначения их первичной природы стали пользоваться термином «идиопатические». Тем самым терминологически закреплён отказ от первоначального смысла понятия «КМП», которая уже по определению была идиопатической, то есть заболеванием с неясной (или пока не установленной) этиологией.

Классификация КМП ВОЗ (1995):

1. ДКМП - характеризуется дилатацией с нарушением сократительной функции миокарда левого или обоих желудочков:

- семейная/генетическая; - вирусная и/или иммунная; - алкогольная (токсическая);
- идиопатическая (вызванная неизвестными факторами);
- ассоциированная с распознанным сердечно-сосудистым заболеванием, при котором степень дисфункции миокарда объяснена недостаточно.

2. ГКМП - характеризуется гипертрофией миокарда левого и/или правого желудочка, которая обычно бывает асимметричной и вовлекает межжелудочковую перегородку (МЖП):

- во многих случаях обусловлена мутацией генов саркомерных белков.

3. Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) - характеризуется рестрик-тивным (ограниченным) наполнением и пониженным диастолическим объемом любого или обоих желудочков с нормальной или близкой к нормальной систолической функцией:

- идиопатическая;
- связанная с другими заболеваниями.

4. Аритмогенная правожелудочковая КМП - генетически обусловлена, характеризуется прогрессирующим фиброзно-жировым замещением миокарда правого (в некоторых случаях левого) желудочка.

5. Неклассифицируемые КМП:

- систолическая дисфункция с минимальной дилатацией сердца; - митохондриальные болезни; - фиброэластоз;
- некомпактный (губчатый) миокард.

6. Специфические КМП:

- ишемическая (ДКМП, которая не объясняется степенью коронарного атеросклероза или ишемического повреждения);
- клапанная (желудочковая дисфункция, несоизмеримая со связанной с клапанным поражением перегрузкой);
- гипертензивная [гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) с систолической или диастолической дисфункцией и явлениями сердечной недостаточности];
- воспалительная (дисфункция миокарда вследствие миокардита);

Источник KingMed.info

- метаболическая (поражение миокарда при эндокринных заболеваниях, болезнях накопления гликогена, гипокалиемии, нарушениях питания, дефиците витаминов);

- при системных заболеваниях (болезни соединительной ткани, гранулематозные болезни, лейкоз);

- при мышечных дистрофиях (Дюшенна, Беккера, миотонической дистрофии);

- при нейромышечных заболеваниях (атаксии Фридрейха, синдроме

Нуна, лентигинозе); - при гиперчувствительности и токсических реакциях (алкоголь, катехоламины, антрациклины, радиационные и другие воздействия); - перипаретальная (вероятно, гетерогенная).

Эта классификация отличается наиболее широким толкованием понятия КМП за всю историю существования этого термина.

Все КМП с известной этиологией были названы специфическими: к ним были отнесены не только метаболическая и так называемая воспалительная КМП, но и клапанная, ишемическая, гипертензивная. Определенный смысл в этом был: далеко не у всех пациентов с коронарным атеросклерозом, инфарктом, гипертонией развивается дилатация полостей; она может указывать на генетическую «поломку» у таких больных (к примеру, при гипертонии - особый генотип белков ренин-ангиотензиновой системы) [18]. Но на практике это привело к тому, что КМП стали называть едва ли не любое поражение сердца: термин утратил специфику и стал просто означать какое-то страдание сердца (с уточняющим прилагательным или без него); сегодня его можно было бы перевести как «что-то с сердцем».

Собственно и миокардита в классификации 1995 г. уже не было: воспалительная КМП определялась как миокардит в сочетании с дисфункцией миокарда и подразделялась на идиопатическую, аутоиммунную и инфекционную [179]. Она включала случаи постмиокардитического кардиосклероза, точно указывая на природу (но не стадию) процесса, его необратимость и серьезный прогноз. По замечанию М.В. Дерюгина и соавт., «публикации, посвященные изучению хронического миокардита и воспалительной КМП, имеют очень много общего <?> по сути - это описание одного заболевания с использованием разных терминов» [8].

Для случаев острого и подострого миокардита с ярким дебютом и характерной клинической картиной понятие «воспалительная КМП» редко или почти не используется даже в зарубежной литературе: у таких пациентов нозологический диагноз (то есть миокардит) поставить проще, а КМП (то есть в данном, еще одном понимании термина - необратимая дисфункция миокарда) может и не сформироваться. Было предложено также понятие «вирусная КМП» (вирусный геном в миокарде без миокардита, но с дисфункцией миокарда), которое не очень прижилось и используется чаще в научной литературе.

Вместе с тем накапливались данные о роли конкретных генов и их мутаций в развитии определенных видов КМП. Стало очевидно, что одно и то же заболевание (один структурно-функциональный тип КМП) может быть вызвано мутациями в целом ряде генов; с другой стороны, мутации в одних и тех же генах могут иметь совершенно разные фенотипические проявления. К примеру, разные по функциональному значению мутации в различных отделах одного из самых длинных генов - гена α -субъединицы натриевых каналов *SCN5A* - могут проявляться развитием нарушений проводимости сердца, синдрома удлиненного интервала Q-T, синдрома Бругада, некоторых форм АДПЖ и т.д. Мутации саркомерных белков могут приводить к развитию ГКМП, РКМП, НКМ и др.

Источник KingMed.info

Уже в 2004 г. итальянскими авторами была предложена принципиально иная классификация КМП, основанная на их молекулярно-генетических механизмах [270]. Понятно, что в данном случае речь может идти лишь об истинных, идиопатических КМП. Наличие разных фенотипических проявлений мутаций в одних и тех же генах заставляет предполагать, что даже для генетически детерминированных КМП структурно-функциональная классификация сохранит свое значение. Но также хорошо известно, что один морфофункциональный тип КМП может со временем трансформироваться в другой (например, ГКМП при длительном течении может приводить к дилатации камер сердца со снижением их сократимости; при АДПЖ и нейромышечных заболеваниях возможна эволюция от изолированных нарушений ритма и проводимости к тяжелой ДКМП). В этой ситуации при постановке нозологического диагноза не обойтись без генетической классификации.

Более чем через 10 лет классификация КМП вновь была официально пересмотрена, хотя и не экспертами ВОЗ. В основу классификации Американской ассоциации сердца (АНА, 2006) [186] положен принцип разделения КМП на первичные и вторичные на основании избирательности поражения сердца или его вовлечения в системное заболевание. Эта терминология не нова, она использовалась еще Е.М. Тареевым (1975) и не вполне однозначна: под первичными на практике иногда понимают идиопатические КМП, под вторичными - формы с установленной или предполагаемой этиологией. Так, можно встретить диагнозы «вторичная (клапанная) КМП», «первичная (идиопатическая) ДКМП», которые используются отнюдь не в понимании АНА. На наш взгляд, большого практического смысла выделение первичных и вторичных форм КМП в американском понимании не имеет.

Европейская классификация (2008) осталась более традиционной, что неудивительно, поскольку многие из ее авторов создавали и классификацию ВОЗ 1995 г. Однако в обеих классификациях последнего пересмотра к КМП перестали относить дисфункцию миокарда в рамках ИБС, гипертонии и пороков сердца. Существенным шагом вперед признают отнесение к КМП различных каналопатий (на основании нарушения одной из функций сердца - электрической), однако это не является большой новостью. Уже J.F. Goodwin писал о промежуточных болезнях миокарда, которые не укладывались в рамки созданной им классификации: аритмический синдром, приводящий к сердечной недостаточности; первичные нарушения проводимости; пролапс митрального клапана; синдром удлиненного интервала Q-T; стенокардия с нормальными коронарными артериями [120].

КМП, согласно определению АНА (2006), представляют собой неоднородную группу заболеваний миокарда, связанных с нарушением механической и/или электрической функций, которые обычно, хотя и необязательно, сопровождаются патологической гипертрофией или дилатацией желудочков сердца и обусловлены различными причинами, многие из которых генетические. Так, выделяют:

I. Первичные КМП.

1. Генетические: ◇ ГКМП;

◇ АДПЖ;

◇ некомпактный (губчатый) миокард; ◇ патология проводящей системы (болезнь Ленегра); ◇ гликогенозы (типы *PRKAG2*, болезнь Данона); ◇ патология ионных каналов (каналопатии):

► синдром удлиненного/укороченного интервала Q-T;

Источник KingMed.info

- ▶ синдром Бругада;
- ▶ катехоламиновая полиморфная желудочковая тахикардия (ЖТ);
- ▶ южноазиатский синдром необъяснимой внезапной смерти во сне.

2. Смешанные:

- ◇ ДКМП;
- ◇ первичная рестриктивная негипертрофическая КМП.

3. Приобретенные:

- ◇ миокардиты (воспалительная КМП);
- ◇ стрессиндуцированная КМП (такотсубо);
- ◇ перипартальная КМП;
- ◇ тахииндуцированная КМП;
- ◇ КМП младенцев матерей с инсулинозависимым диабетом (1-го типа).

II. Вторичные КМП:

- инфильтративные (первичный, аутосомно-доминантный семейный амилоидоз, болезни Гоше, Гурлер, Хантера); - болезни накопления (гемохроматоз, болезни Фабри, Помпе, Ниманна-Пика);
- токсические (лекарственные, отравления тяжелыми металлами, химическими агентами);
- эндомикардиальные (эндомикардиальный фиброз, гиперэозино-фильный синдром - эндокардит Леффлера);
- воспалительные (гранулематозные) заболевания (саркоидоз);
- эндокринные (сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз, гиперпара-тиреоз, феохромоцитомы, акромегалия);
- заболевания, характеризующиеся поражением сердца и аномалиями развития лица (синдром Нунан, лентигиноз);
- нейромышечные и неврологические (атаксия Фридрейха, мышечные дистрофии Дюшенна, Беккера, Эмери-Дрейфуса, миотоническая дистрофия, нейрофиброматоз, туберозный склероз);
- нарушения питания (бери-бери, пеллагра, цинга, дефицит селена, ква-шиоркор);
- аутоиммунные (системная красная волчанка, дерматомиозит, ревматоидный артрит, склеродермия, узелковый полиартериит); - электролитные нарушения;
- вследствие лечения онкологических заболеваний [доксорубицин (адриамицин[®]), даунорубицин, циклофосфамид, лучевая терапия].

Эта классификация во многом противоречива: к примеру, две генетические лизосомальные болезни (Данона и Фабри) разнесены по разным группам на основании того, что при болезни Фабри часто поражаются другие органы и системы. ДКМП выделена как смешанная (генетическая и негенетическая) первичная КМП, миокардиты (воспалительная КМП) отнесены к группе приобретенных первичных КМП, а саркоидоз и миокардит при диффузных болезнях

Источник KingMed.info

соединительной ткани - к вторичным КМП; все формы РКМП, за исключением идиопатической, отнесены к вторичным КМП, хотя многие из них могут протекать с преимущественным или изолированным поражением сердца [например, транстиретиновый амилоидоз (ATTR)]. Список подобных противоречий можно продолжить.

Однако при всех частных спорных моментах в трактовке конкретных видов КМП, неоправданном смешении в разных группах болезней с принципиально различным патогенезом (генетических, воспалительных, дистрофических) главным недостатком данной классификации нам представляется ее практическое неудобство: в клинике диагностика конкретных форм КМП по-прежнему отталкивается от преобладающего типа нарушения структуры и функции сердца, и лишь затем по возможности проводится поиск этиологии.

Хотя классификация утверждается авторами как золотой стандарт [187], она вызвала много критических замечаний [99, 148, 223]. Европейская классификация 2008 г. сохранила морфофункциональные варианты КМП, выделив среди них генетические и идиопатические [100]. При этом КМП определяются как заболевания миокарда, при которых структурные и функциональные нарушения не связаны с коронарной болезнью сердца, артериальной гипертензией, клапанными пороками и врожденными пороками сердца, то есть определение по-прежнему носит характер «от противного».

КМП группируются в зависимости от структурного и функционального фенотипа, каждый из которых подразделяется на семейные и несемейные формы (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Классификация кардиомиопатий Европейского общества кардиологов (2008)

Вид кардиомиопатии	Семейная	Несемейная
ГКМП	<ul style="list-style-type: none">• Неизвестный ген.• Мутации в генах белков саркомера (тяжелые цепи β-миозина, α-миозина миозинсвязывающий белок С, тропонины I, Т, С, тропомиозин, легкие цепи миозина, мышечный LIM-протеин).	<ul style="list-style-type: none">• Ожирение.• Дети от матерей с сахарным диабетом.• Спортивное сердце.• Амилоидоз (AL/преальбу-мин)

Окончание табл. 1.1

Вид кардиомиопатии	Семейная	Несемейная
	<ul style="list-style-type: none">• Гликогенозы.• Лизосомальные болезни накопления (Андерсона-Фабри).• Нарушения метаболизма жирных кислот.• Дефицит карнитина.• Митохондриальные миопатии. ГКМП при синдроме Нунан, синдроме LEOPARD, атаксии Фридрейха, синдроме Беквита-Видемана, синдроме Суайра.• Семейный амилоидоз	
ДКМП	<ul style="list-style-type: none">• Неизвестный ген.• Мутации в генах белков сердечного саркомера (см. ГКМП).	<ul style="list-style-type: none">• Хронический миокардит (инфекционный/токсический/иммунный).• Персистирующая вирусная инфекция.• Болезнь Кавасаки.

	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации генов белков цитоскелета кардиомиоцитов (дистрофин, десмин, метавинкулин, саркогликановый комплекс, CRYAB, эпикардин). • Мутации генов нуклеарных мембран (ламин А/С, эмерин). • Мутации белков вставочных дисков. • Митохондриальные миопатии 	<ul style="list-style-type: none"> • Эозинофильный синдром (Черджа-Стросс). • Лекарственный. • Беременность. • Нутритивный - тиамин, карнитин, селен, гипофосфатемия, гипокальциемия. • Алкоголь. • Тахииндуцированная КМП
РКМП	<ul style="list-style-type: none"> • Неизвестный ген. • Мутации в белках сердечного саркомера (тропонин I, легкие цепи миозина). • Семейный амилоидоз. • Десминопатия. • Гемохроматоз. • Болезнь Андерсона-Фабри. • Гликогенозы 	<ul style="list-style-type: none"> • Амилоидоз (AL/преальбу-мин). • Склеродермия. • Эндомиокардиальный фиброз (гиперэозинофиль-ный синдром, идиопатиче-ский, хромосомные причины, лекарственный). • Карциноидная болезнь сердца. • Метастазы рака. • Радиация. • Лекарственные препараты (антрациклины)
АДПЖ	<ul style="list-style-type: none"> • Неизвестный ген. • Мутации белка вставочных дисков (плакоглобин, десмоплакин, плакофилин-2, десмоглеин-2, десмоколлин-2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Воспаление?
Неклассифицируемая КМП	<ul style="list-style-type: none"> • НКМ, синдром Барта 	<ul style="list-style-type: none"> • КМП такотсубо

Следует отметить, что истинные (генетически детерминированные) КМП совершенно не обязательно носят семейный характер: мутация у пробанда может быть спорадической; кроме того, во многих случаях мы не имеем возможности проследить распространение выявленной у пробанда мутации в предшествующих поколениях, сбор семейного анамнеза может быть затруднен отсутствием или неполнотой информации о родственниках. По-прежнему полностью отсутствуют в классификации каналопатии. Однако в целом классификация Европейского кардиологического общества (ESC, 2008) в сравнении с одновременной американской представляется более логичной, отвечающей практическим целям и вместе с тем учитывающей достижения фундаментальной науки по изучению генетики КМП.

Вынесение на первое место ГКМП может отражать как раз наибольшую частоту выявления мутаций при этой КМП. При этом трудно согласиться с выделением в качестве несемейных форм ГКМП гипертрофии миокарда у пациентов с ожирением и спортсменов. Перечислены далеко не все системные иммуновоспалительные заболевания, в рамках которых может развиваться картина ДКМП. Заслуживает особого упоминания отмеченная в классификации возможная роль воспаления в развитии фенотипа АДПЖ; аналогичная поправка может быть сделана и для НКМ. Вместе с тем не может быть исключена генетическая предрасположенность к развитию КМП такотсубо.

В завершение данного параграфа приведем сравнительную таблицу, в которой кратко представлена эволюция классификаций КМП и самого этого понятия (табл. 1.2).

Отечественные авторы призывают не отказываться от принятой в нашей стране классификации НКЗМ, разделяющей их на миокардиодистрофии (специфические или вторичные КМП в

Источник KingMed.info

классификациях ВОЗ и АНА), миокардиты и КМП трех основных видов [25]. Мы вернемся к вопросу о классификациях НКЗМ в завершение данной книги, где предложим обобщенный вариант, наиболее удобный, с нашей точки зрения, в сегодняшней практической работе, а также познакомим читателя с предложенной совсем недавно MOGE(S)-классификацией КМП, которая претендует на максимальную полноту охвата различных аспектов НКЗМ у конкретного больного (включая генетическую природу и наличие иных этиологических факторов) и станет, возможно, классификацией будущего.

1.2. Классификация миокардита (этиологические и патогенетические аспекты)

Миокардит, безусловно, занимает особое место в ряду НКЗМ и не может быть сведен исключительно к понятию воспалительной КМП; соответственно, сохраняют самостоятельное значение классификации миокардита.

Особое место миокардита определяется, на наш взгляд, как минимум тремя обстоятельствами: его широкой распространенностью (не только в сравнении с другими, более редкими НКЗМ, но и в абсолютном значении), крайним разнообразием и вместе с тем неспецифичностью его клинических проявлений и течения (из чего вытекают сложности диагностики) и возможностью проведения достаточно эффективного, во многих случаях базисного, то есть эти-отропного и патогенетического, лечения, неоправданный отказ от которого может очень неблагоприятно сказаться на судьбе больного.

Таблица 1.2. Эволюция классификаций кардиомиопатии

Год, автор классификации	J.F. Goodwin, 1966	ВОЗ, 1980	ВОЗ, 1995	АНА, 2006	ESC, 2008
Определение КМП	Острое, подострое или хроническое расстройство сердечной мышцы неизвестной/ неясной этиологии, с частым вовлечением эндо-/перикар-да, не атеросклеротического происхождения	Заболевания миокарда неизвестной этиологии	Все заболевания миокарда, ассоциированные с его дисфункцией	Гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, сопровождающихся механической и/или электрической дисфункцией миокарда	Заболевания миокарда, которые сопровождаются нарушением его структуры и функции при отсутствии коронарной патологии, гипертонии, пороков сердца
Основной принцип разделения	Структурно-функциональный	Структурно-функциональный	Неизвестной/известной (специфические) этиологии	Первичные/вторичные	Семейные/несемейные; структурно-функциональный
Основные виды КМП	Застойная, ГКМП, констрик-тивная, облитерирующая	ДКМП, ГКМП, РКМП, неклассифицируемые	ДКМП, ГКМП, РКМП, АДПЖ, неклассифицируемые, специфические	Первичные (генетические, смешанные, приобретенные) и вторичные	ДКМП, ГКМП, РКМП, АДПЖ, НКМ, неклассифицируемые
Характеристика заболеваний миокарда известной этиологии	Не рассматриваются	Рассматриваются как специфические заболевания миокарда, но не КМП	Рассматриваются как специфические КМП	Разбросаны по разным группам КМП	Рассматриваются как несемейные формы КМП
Дисфункции миокарда при ИБС, гипертонии, клапанных пороках сердца	Критерий исключения диагноза КМП	Не рассматриваются	Относятся к КМП при несоответствии дисфункции миокарда тяжести основного заболевания	Критерий исключения диагноза КМП	Критерий исключения диагноза КМП
Место миокардита	Не рассматривается	Отнесен к специфическим заболеваниям миокарда	В качестве воспалительной КМП отнесен к специфическим КМП	Разбросан по разным группам КМП (первичные)	Отнесен к несемейной форме ДКМП

				приобретенные, вторичные)	
Новые формы КМП		Неклассифицируемые	АДПЖ, НКМ	Каналопатии, тахииндуцированная, такотсубо, у детей от матерей, больных сахарным диабетом	Ожирение. Дети от матерей с сахарным диабетом. Спортивное сердце, такотсубо

Клиницисты отмечают постоянный рост заболеваемости миокардитом. По этиологии и патогенезу он входит в те группы заболеваний, частота которых неуклонно растет: инфекционные (вирусные), аутоиммунные и генетически обусловленные болезни. На фоне успехов в лечении гипертонии, пороков сердца и ИБС накапливаются мутации, изменяется реактивность организма, выходят на первый план все новые инфекционные агенты, и рост заболеваемости миокардитом четко отражает эти процессы.

В начале 1970-х гг. частота миокардита по данным аутопсии составляла 3-10% в общей популяции [194]. В недавнем исследовании 385 сердец инфильтраты в миокарде выявлены в 18% случаев, отмечена связь с приемом антибиотиков, нейролептиков [293]. Прижизненная статистика миокардитов неточна, что связано со сложностью диагностики, участием разных специалистов (инфекционистов, ревматологов, терапевтов). Частота миокардита достигает 10-20% среди инфекционных больных [8] и 10% - среди кардиологических (в основном инфекционно-иммунный миокардит, миокардитический кардиосклероз) [25].

Среди 3055 биопсий миокарда, которые выполнялись по разным показаниям, признаки миокардита были выявлены в 17,2% случаев [133]. В регистре A. Frustaci, включающем 4582 больных, которым выполнена биопсия миокарда (1983-2016), доля миокардита составила 37,4% (доклад на конгрессе ESC, 2017). Во всяком случае очевидно, что заболевание это не относится к числу редких. Его развитие возможно в любом возрасте: существуют многочисленные описания миокардита у пожилых [161, 241, 277]. Однако типичен миокардит (особенно тяжелый, яркий) у детей и относительно молодых лиц.

Н. Р. Палеев отмечал, что неясность ряда патогенетических механизмов, их общность при разных формах миокардита, трудности диагностики являются серьезным препятствием для создания классификации миокардитов [24]. Тем не менее движение в этом направлении было довольно успешным, к настоящему времени достигнута определенная, хотя и не полная ясность.

В России первая четкая классификация миокардитов была предложена Г.Ф. Лангом (1935), в дальнейшем над этой проблемой работали А.А. Кедров (1963), выделивший инфекционно-аллергический миокардит; В.А. Максимов (1966), разделивший миокардиты на ревматические и неревматические; М.И. Теодори (1968), предложивший подробную клиническую характеристику идиопатического миокардита; П.Н. Юренев и Н.И. Семенович (1972). Принципиальным этапом в работах зарубежных авторов стало выделение аллергических миокардитов в 50-х гг. XX в. Однако классификации Sydell (1955), O. Saphir (1959), V. Jonaš (1962) включали также миокардит вследствие нарушений обмена, то есть, по сути, миокардиодистрофии, которые в дальнейшем (см. выше) переключались в группу специфических КМП.

В течение последних 30 лет общепризнанной в нашей стране остается классификация Н.Р. Палеева и соавт., которая впервые была опубликована в 1982 г. [24]. В редакции 2002 г. Н.Р. Палеев, М.А. Гуревич и Ф.Н. Палеев выделяют следующие виды миокардитов [25]:

I. По этиологии и патогенезу:

Источник KingMed.info

- инфекционно-иммунные и иммунные: вирусные [Коксаки В13, аденовирус, цитомегаловирус (ЦМВ) и др.], инфекционные (дифтерия, скарлатина, туберкулез и др.), при инфекционном эндокардите, спи-рохетозные (сифилис, лептоспироз, возвратный тиф), риккетсиозные (сыпной тиф, ку-лихорадка), паразитарные (болезнь Чагаса, трихинеллез), грибковые (актиномикоз, кандидоз, аспергиллез);

- аутоиммунные (аллергические): лекарственные, сывороточные, нутритивные, при бронхиальной астме, синдроме Лайелла, диффузных заболеваниях соединительной ткани; при синдроме Гудпасчера, ожоговые, трансплантационные;

- токсикоиммунные: тиреотоксические, уремические, алкогольные.

II. По распространенности: очаговые и диффузные.

III. По клиническому варианту: псевдокоронарный, декомпенсационный, псевдоклапанный, аритмический, тромбоэмболический, смешанный, малосимптомный.

IV. По варианту течения: острый миокардит легкого течения, острый миокардит тяжелого течения, миокардит рецидивирующий, хронический миокардит.

Кроме того, по морфологии были выделены альтеративный (паренхиматозный) вариант и экссудативно-пролиферативный (интерстициальный), который подразделялся на дистрофический, воспалительно-инфильтративный, смешанный и васкулярный.

Отражая огромный клинический опыт авторов, основанный на данных морфологического исследования, классификация охватывает основные грани проблемы миокардитов, которые важны с клинической точки зрения. В то же время все более широкое применение биопсии миокарда дает основания для дальнейшего подразделения инфекционно-иммунного миокардита (на вирус-позитивный, вируснегативный и др.), что важно в первую очередь с практической точки зрения.

Существенными аспектами последней классификации являются четкое обозначение патогенетических (не только этиологических) вариантов миокардита и объединение в одну рубрику инфекционного и инфекционно-иммунного миокардитов. Это понятие отражает представления о трудно делимых фазах единого процесса, которые были обозначены еще в классификации 1982 г. (инфекционно-токсическая, иммуноаллергическая, дистрофическая, миокардиосклеротическая [24]) и сегодня уже не выносятся в диагноз.

Ранее в отечественной литературе широко употреблялся термин «инфекционно-аллергический миокардит», который имел особый смысловой оттенок: в качестве необходимого условия его развития предполагалось наличие внекар-диальных очагов хронической инфекции, в том числе без непосредственного попадания микроорганизма в миокард. Сегодня инфекционно-токсический (связанный с прямым действием инфекционного агента на миокард) и инфекционно-аллергический миокардиты больше не разделяют, очевидно, в связи с тем, что эти два механизма не могут быть четко разграничены у конкретного больного.

Ушло из последней отечественной классификации и понятие «идиопатический миокардит», который «разошелся» по другим рубрикам: чаще всего в его основе лежат иммунные механизмы, индуцированные вирусной инфекцией. Это касается и такого широко употреблявшегося клинического понятия, как миокардит Абрамова-Фидлера. Ростовский врач и патологоанатом С.С. Абрамов в 1897 г. представил первое описание тяжелой КМП с дилатацией и некрозом, при которой острота развития заставляла думать о миокардите, но инфильтратов не было; сегодня это описание расценивается как ДКМП [23].

Источник KingMed.info

Интерстициальные инфильтраты через 2 года в аналогичной ситуации описал С.L. Fiedler, который выделил тяжелый миокардит в отдельную форму, предполагая при этом не идиопатическое, но прямое инфекционное поражение миокарда. Многие годы объединивший эти два имени эпоним (за рубежом упоминалось только имя С.L. Fiedler`а) использовался для обозначения тяжелого миокардита без очевидной причины, достаточно быстро приводившего к смерти. Однако на основании разницы морфологической картины в описаниях Абрамова и С.L. Fiedler было предложено отказаться от этого понятия [23].

В зарубежной литературе единой классификации миокардитов нет (или до последнего времени не было). Обычно приводят спектр этиологических факторов, по течению выделяют (с учетом морфологической картины) фуль-минантный, острый, хронический активный и хронический персистирующий миокардиты [207]. Отсутствует ключевое понятие «инфекционно-иммунный миокардит», вместо него употребляются термины «инфекционный», «вирусный» либо «идиопатический», диагноз которого может быть поставлен только при отсутствии вирусного генома. Аутоиммунным до сих пор признается только вируснегативный миокардит в рамках «больших» иммунных болезней. Тем самым недооценивается (в том числе и при выборе лечения) значимость иммунных механизмов в поддержании миокардита, запущенного вирусной инфекцией.

В первых европейских рекомендациях по диагностике и лечению миокардитов (2013) [73] идиопатический миокардит уже не фигурирует, к иммуно-опосредованным миокардитам отнесены инфекционно-негативные лимфо-цитарный и гигантоклеточный (см. ниже), что примыкает к отечественному понятию об инфекционно-иммунном миокардите. Однако выявление вирусного генома в миокарде по-прежнему выводит миокардит из разряда аутоиммунных (иммуноопосредованных), хотя авторы и упоминают о возможности одновременного присутствия у одного пациента вирусного генома и аутоантител в крови.

Итак, в европейских рекомендациях выделяют следующие основные формы миокардитов:

1. Инфекционный, в том числе вирусный (подразумевается в первую очередь прямое патогенное действие на миокард).

2. Иммуноопосредованный:

- связанный с воздействием аллергенов (аллергический - на лекарственные средства, вакцины и др.);

- связанный с наличием аллоантигенов (реакция отторжения трансплантата);

- связанный с появлением аутоантигенов: инфекционно-негативный лимфоцитарный и гигантоклеточный, а также ассоциированный с аутоиммунными или иммуноориентированными болезнями:

◇ ревматическая лихорадка;

◇ системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, полимиозит;

◇ синдром Черджа-Стросс, болезнь Кавасаки, гранулематоз Вегенера; ◇ саркоидоз;

◇ миастения, воспалительные заболевания кишечника; ◇ тиреотоксикоз;

о инсулинозависимый сахарный диабет. 3. Токсический:

- лекарственные средства (амфетамин, антрациклины, кокаин, цикло-фосфамид, этанол, флуороурацил^р, литий, катехоламины, геметин, интерлейкин-2, трастузумаб, клозапин);

Источник KingMed.info

- тяжелые металлы (медь, железо, свинец; редко, чаще накапливаются в интерстиции);
- гормоны (феохромоцитомы);
- витамины (бери-бери);
- разное (яд скорпиона, змей, пауков, ос и пчел, CO, NaN₃, фосфор, мышьяк);
- физические агенты (облучение, электрошок).

В этой классификации стоит обратить внимание на ряд интересных моментов: к заболеваниям, с которыми может быть ассоциирован иммуноопосредованный миокардит, отнесены и такие, в клиническую картину которых миокардит непосредственно не входит (что и позволяет говорить именно об ассоциации, подозревая общность патогенеза вследствие единой «поломки» иммунной реактивности): диабет, миастения, иммунные колиты. Вместе с тем отсутствует упоминание об очень нередкой ассоциации с бронхиальной астмой и более редкой - с синдромом Лайелла (эти формы миокардита выделены в классификации Н.Р. Палеева еще в 1982 г.). Это список следовало бы существенно дополнить, о чем пойдет речь в следующих главах.

В обеих классификациях, отечественной и европейской, среди причин миокардита названы алкоголь и тиреотоксикоз (у Н.Р. Палеева также уремия, у европейцев - феохромоцитомы). Как отмечено выше, с морфологической точки зрения это представляется вполне оправданным (в большей степени, чем отнесение этих вариантов поражения миокарда к КМП): при длительном воздействии названных этиологических факторов развиваются некроз и воспалительная реакция [201, 283], которые далеко выходят за рамки миокардиодистрофии и приводят к необратимой дилатации сердца со стойким снижением его сократимости. Участие иммунных реакций в развитии вторичного воспаления делает рубрификацию Н.Р. Палеева для этих миокардитов (токсико-иммунные) более точной, чем просто токсические.

Существенно дополнен список тех инфекционных агентов, которые могут являться этиологическими факторами миокардита: к ним отнесены практически все вирусы герпетической группы, относительно недавно открытые парвовирус В19, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита С (НСV), а также возбудители лаймской болезни - боррелии. С другой стороны, в европейской классификации отсутствует упоминание о двух своеобразных инфекционно-опосредованных формах миокардита: при сепсисе и инфекционном эндокардите, то есть при тяжелых бактериальных инфекциях, которые не столько непосредственно затрагивают миокард (хотя и это возможно), сколько могут вызывать тяжелые иммуновоспалительные реакции. Сложные иммунные механизмы миокардита описаны и при других невирусных инфекциях.

Безусловно, заслуживает внимательного рассмотрения патогенетическая схема эволюции миокардитов с учетом их этиологии, которую приводят авторы европейских рекомендаций и которая фактически иллюстрирует представление о единой инфекционно-иммунной природе большинства миокардитов, встречающихся в клинике внутренних болезней (рис. 1.1). Можно сказать, что эта схема более точно отражает формирование различных вариантов хронического миокардита, включая развитие картины ДКМП, чем представленная выше классификация. Инфекционно-иммунным здесь назван только тот вариант, при котором вирусный геном в миокарде сочетается с наличием аутоантител в крови, но сути дела это не меняет.

Собственно понятие «воспалительная КМП» очень близко примыкает к этой единой концепции и в какой-то степени замещает термин «инфекционно-иммунный миокардит». К примеру, немецкие авторы приводят сведения о близкой частоте обнаружения парвовируса В19 при

Источник KingMed.info

миоперикардите (16%), миокардите (19%), миокардите с дисфункцией миокарда (23%) и дисфункции без миокардита (23% [222]): вирус сопровождает все этапы поражения.

Безусловно, вирусы и аутоиммунные реакции являются ключевыми факторами, взаимодействие которых определяет не только клиническую картину, вариант течения и прогноз у пациентов с миокардитом, но и выбор базисной терапии. Как отмечено авторами рекомендаций задолго до их создания [72], хотя миокардит может быть обусловлен различными причинами, прежде всего вирусами, часто его расценивают как идиопатический. Получены данные, подтверждающие роль аутоиммунных нарушений в развитии идиопатическо-го или хронического поствирусного миокардита (заметим: едва ли возможно провести грань между двумя этими формами). Трудности оценки решающей роли аутоиммунного или вирусного фактора в патогенезе заболевания у конкретного больного затрудняют выбор терапии. Этим же объясняются противоречивые результаты исследований эффективности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при миокардите.

Переходя к морфологической классификации, отметим, что основные морфологические варианты миокардита, описанные отечественными патологами, отражают фундаментальное понимание данного процесса, но сами по себе не могут служить основанием для дифференцированного подхода к лечению. Вместе с тем дается исчерпывающая морфологическая характеристика различных по этиологии и патогенезу миокардитов, наиболее полно отраженная в монографии Н.Р. Палева и соавт. (1982) [24], к которой мы вернемся в разделе о морфологической диагностике миокардита.

За рубежом чаще выделяют несколько морфологических вариантов, которые различаются по составу клеток в инфильтратах и служат основанием для выбора терапии, но которыми далеко не исчерпывается все богатство морфологических вариантов миокардита:

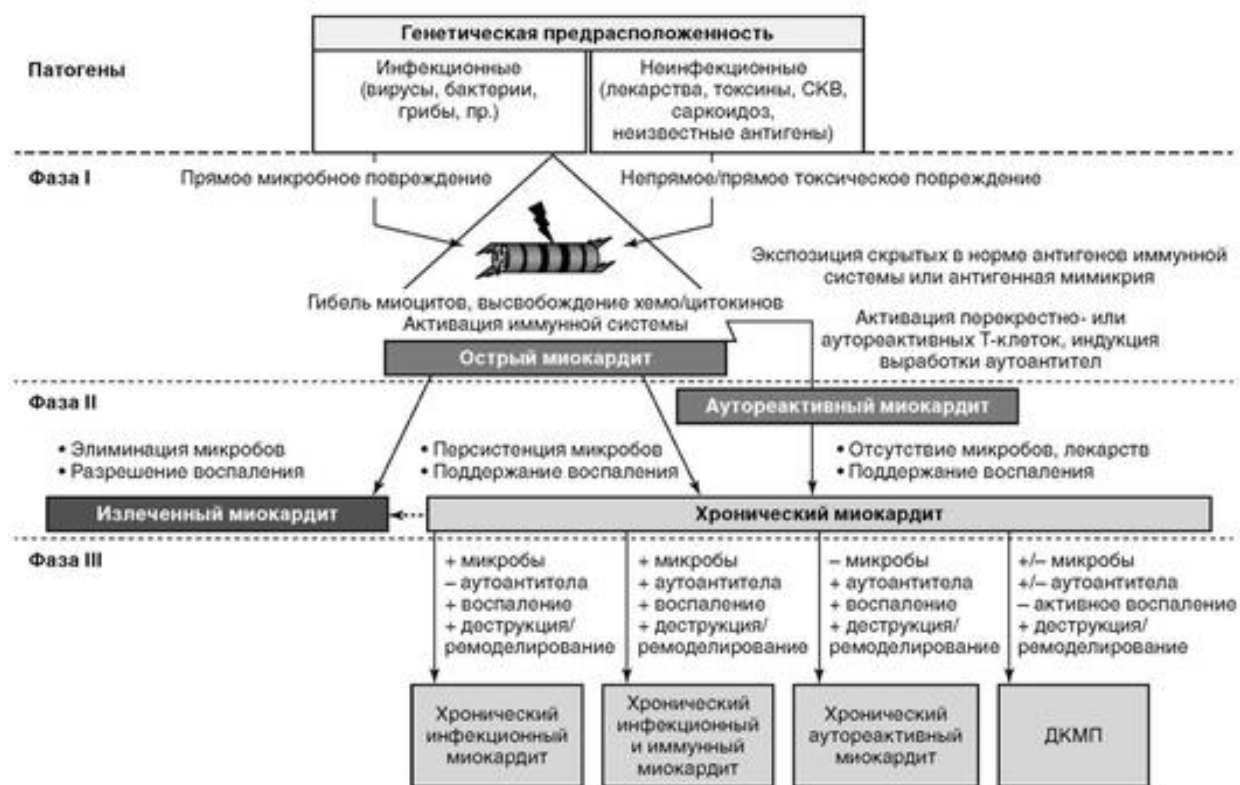


Рис. 1.1. Патогенетические механизмы миокардита и его прогрессирования в дилатационную кардиомиопатию (Европейские рекомендации по диагностике и лечению миокардита, 2013) [73]

Источник KingMed.info

- *лимфоцитарный* - наиболее частый вариант, который может быть как вирусопозитивным, так и вируснегативным, часто протекает с подъемом сегмента ST (за счет перикардита), основным проявлением хронического варианта является синдром ДКМП [207]. Повторные обострения отмечаются у 10-25% больных; именно для этого варианта миокардита изучены предикторы эффективности и неэффективности ИСТ;

- *гигантоклеточный* - описан в 1905 г. С. Салтыковым [239], считается идиопатическим, однако установлена связь не только с аутоиммунными заболеваниями (такими как тимома с развитием миастении, неспецифический язвенный колит, ревматоидный артрит, полимиозит, болезнь Грейвса, криоглобулинемия), с лимфомой и др. [207], но также и с инфекциями [246]. Выявлены генетические особенности [82], отличается крайне неблагоприятным течением и прогнозом, часто сопровождается угрожающими жизни аритмиями и блокадами. В трансплантированном сердце отмечаются рецидивы (20-25%) и повышенная частота реакции отторжения [82, 206]. Требуется дифференциальной диагностики с гранулематозным миокардитом в рамках саркоидоза (при котором существенно больше выражен фиброз и отсутствуют эозинофилы), гранулематоза Вегенера и др.;

- *гиперсенситивный (аллергический)* - его развитие связывается, главным образом, с применением лекарственных препаратов [антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), диуретиков и др.], морфологическими признаками являются эозинофилы в инфильтратах, васкулит и некроз [24]. Эозинофилы периферической крови повышены не всегда, возможны системные проявления (лихорадка, лимфаденопатия, пневмония, нефрит и др.), может протекать тяжело, но характерен выраженный положительный эффект стероидной терапии. Дифференциальную диагностику проводят с миоэндокардитом Леффлера и синдромом Черджа-Стросс, при которых эозинофилия периферической крови присутствует всегда. Кроме того, как самостоятельный вариант упоминается *фульминантный* миокардит, при котором молниеносное развитие критической миокардиальной недостаточности (с резким снижением сократимости ЛЖ, но без его дилатации [135]) требует применения вспомогательного кровообращения и/или искусственной вентиляции легких. У тех, кто благодаря данным мероприятиям пережил тяжелую декомпенсацию, наступает, как правило, восстановление функции ЛЖ, и прогноз в основном благоприятный.

Однако смертность в острый период и потребность в пересадке сердца у больных фульминантным миокардитом остаются высокими (25-40 и 31% [135, 284]). По этиологической структуре он практически не отличается от миокардитов в целом, что в сочетании с молодым возрастом больных говорит о важной роли в его развитии гиперреактивности организма, генетическая основа которой остается неизученной.

Европейские представления о морфологических критериях активного, пограничного и излеченного миокардита будут рассмотрены в разделе о биопсии миокарда.

В заключение также приведем сравнительную таблицу отечественной и зарубежных классификаций миокардитов (табл. 1.3).

Таблица 1.3. Сопоставление российской и европейской классификаций миокардитов

	Н.Р. Палеев, М.А. Гуревич, Ф.Н. Палеев, 2002	Международные классификации
Этиология	<ul style="list-style-type: none">• Инфекционно-иммунные и иммунные.• Аутоиммунные (аллергические): лекарственные, сывороточные, нутритивные, при бронхиальной астме, синдроме	<ul style="list-style-type: none">• Вирусный (вирусный и иммунный).• Иммуноопосредованный (в том числе

	Лайелла, ДБСТ, системных васкулитах, синдроме Гудпасчера, ожоговые, трансплантационные.	аутоиммунный).
	• Токсико-иммунные (тереотоксикоз, уремия, алкоголь)	• Токсический.
		• Идиопатический
Характер течения	• Острый.	• Фульминантный.
	• Подострый.	• Острый.
	• Хронический (с миокардитическим кардиосклерозом).	• Хронический.
	• Рецидивирующий	• Излеченный
Выраженность декомпенсации	• Легкого течения.	
	• Средней тяжести.	
	• Тяжелого течения	
Распространенность	• Очаговый.	-
	• Диффузный	
Клинические проявления	• Псевдокоронарный.	• ОКС-подобный.
	• Декомпенсационный.	• Острая СН при отсутствии других причин.
	• Аритмический.	• ХСН при отсутствии других причин.
	• Псевдоклапанный.	• Жизнеугрожающие состояния
	• Тромбоэмболический.	• Лимфоцитарный.
	• Смешанный.	• Гигантоклеточный.
	• Малосимптомный	• Гиперсенситивный (эозинофильный).
Морфологические особенности	• Паренхиматозный (альтеративный).	• Гранулематозный
	• Межуточный (интерстициальный):	• Активный.
	- дистрофический;	• Пограничный
	- воспалительно-инfiltrативный;	• Вирусопозитивный.
	- смешанный;	• Вируснегативный
	- васкулярный;	

Примечания. ДБСТ - диффузные болезни соединительной ткани; ОКС - острый коронарный синдром; СН - сердечная недостаточность; ХСН - хроническая сердечная недостаточность.

По-видимому, активное внедрение биопсии миокарда и анализ эффективности различных видов терапии должны привести к созданию единой классификации миокардитов, которая сопоставляла бы морфологические, клинические, этиологические и патогенетические варианты, а также учитывала бы наличие вирусного генома в миокарде и степень иммунной активности (уровень и спектр антикардиальных АТ). Попытка создания такой классификации будет предпринята нами в последней главе данной книги.

1.3. Методы и критерии диагностики миокардита

Диагностика миокардита (во многих случаях не менее важно и его исключение) является той задачей, которая в первую очередь встает у пациентов с некоронарогенным поражением миокарда и самыми различными клиническими синдромами. Как будет показано в следующих главах, миокардит не так редко осложняет течение и генетически детерминированных КМП, и более частых, банальных заболеваний сердца - в этих случаях его диагностика особенно непроста. В данном разделе мы представим основы современной диагностики миокардита, но в дальнейшем будем не раз возвращаться к этому вопросу по мере изложения собственного

Источник KingMed.info

материала. Вопросы диагностики других НКЗМ, включая обсуждение литературных данных, рассматриваются в соответствующих разделах следующих глав.

Оптимальных критериев неинвазивной диагностики миокардита по-прежнему нет. Обычно она начинается с анализа клинических и рутинных лабораторных данных, однако в массе своей они неспецифичны и не дают жестких оснований для постановки диагноза. Например, еще В.А. Максимовым отмечено отсутствие С-реактивного белка (СРБ) в крови у 60% больных миокардитом, а лейкоцитоз и увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) были выявлены всего у 25,5 и 26,3% больных [14].

1.3.1. РУТИННАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИТА

Самыми частыми симптомами миокардита, по данным крупного исследования ESETCID, были одышка (72%), боли в груди (32%) и аритмии (18%) [133]. О различных клинических проявлениях миокардита речь будет идти подробно в большинстве последующих глав, однако в целом можно сказать: практически любой кардиальный симптом может быть следствием миокардита, и в то же время высокоспецифичных и тем более патогномичных признаков этого заболевания не существует.

Наиболее специфичным критерием является, очевидно, не характер симптомов, а наличие их анамнестической связи (дебюта, обострения) с перенесенной инфекцией. По данным, которые приводит В.А. Максимов, инфекции (ангина, грипп, катар верхних дыхательных путей) предшествовали развитию миокардита в 62,5-100% случаев [14]. М.В. Дерюгину и соавт. удалось выявить связь с инфекцией (в том числе с очагами хронического воспаления) у 100% пациентов с морфологически верифицированным хроническим миокардитом [8].

Сообщается об относительно новых биомаркерах повреждения миокарда; часть из них (тропонин, МВ-КФК) входит в критерии диагностики, однако многократно показано, что их отсутствие (как и отсутствие общевоспалительных изменений) не исключает миокардита; они могут быть полезны в верификации тяжелого варианта заболевания.

Чувствительность тропонина в диагностике миокардита достоверно выше, чем МВ-КФК (34 и 11% соответственно) [255]. Средний уровень тропонина выше у пациентов с диффузным миокардитом в сравнении с очаговым и пограничным (25,5; 8,9 и 5,1 нг/мл соответственно), а также при фульминантном в сравнении с острым [40]. Уровень тропонина при миокардите (в среднем 9,76 нг/мл) оказался больше, чем при острых коронарных синдромах, острой сердечной недостаточности, КМП такотсубо и др. [116]. Среди пациентов с клиническими признаками миокардита диагноз подтвержден с помощью имму-ногистохимического исследования у 92,9% с повышением тропонина более 0,1 нг/мл (35%, чаще при недавнем анамнезе) и лишь у 44% больных без него [164].

Золотым стандартом в диагностике миокардита остается биопсия миокарда (в большинстве случаев эндомиокардиальная, лишь в отдельных ситуациях операционная). Результаты других методов диагностики сопоставляются с данными биопсии, в связи с чем мы считаем целесообразным начать описание инструментальной диагностики миокардита именно с рассмотрения диагностических возможностей биопсии.

Ее собственная диагностическая ценность растет по мере увеличения количества биоптатов, но даже при заборе пяти кусочков составляет, по некоторым данным, менее 50% [207].

Предлагаются различные способы прицельного забора материала: под контролем МРТ [287], а также униполярного, биполярного и 3D-электроанатомического картирования [76, 154]; критерием измененного миокарда с чувствительностью 67% и специфичностью 92% при этом

Источник KingMed.info

является снижение амплитуды сигнала до 5 мВ и менее [168]. Сообщается также об информативности биопсии поперечнополосатых мышц (квадрицепсов) у пациентов с лимфоцитарным миокардитом: чувствительность выявления лимфоцитарных инфильтратов в мышце в диагностике миокардита составила, по данным этой работы, 71%, специфичность - 100% [101].

Однако для авторов Европейских рекомендаций 2013 г. - признанных экспертов, имеющих огромный собственный опыт проведения биопсии (до нескольких тысяч процедур), вопрос о значимости этой методики не стоит. Для них биопсия у гемодинамически нестабильных пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью является более безопасной и целесообразной процедурой, чем, например, МРТ (требующая длительного пребывания в горизонтальном положении), и вопрос диагностической информативности ЭМБ определяется только забором необходимого количества материала и качеством его исследования.

Основной диагностический постулат сформулирован в рекомендациях следующим образом: *«У всех пациентов с предполагаемым диагнозом ?миокардит? должен решаться вопрос о проведении коронарографии и эндомикардиальной биопсии. Неинвазивные методы (такие как МРТ) могут быть полезны в постановке диагноза и мониторинговании болезни, однако мы настаиваем на том, что ?золотым стандартом? в постановке достоверного (definite) диагноза миокардита остается биопсия миокарда»* [73]. Вместе с тем и роль биопсии не является абсолютной. Как справедливо (в полном соответствии с представлениями отечественной морфологической школы) отмечено в последнем соглашении о роли ЭМБ, оптимальное использование ЭМБ требует учета клинко-мор-фологических корреляций [269].

1.3.2. ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА

Нехирургическая (эндомикардиальная) биопсия сердца впервые была выполнена более 50 лет назад, в 1958 г., М. Weinberg [282]. Дальнейший прогресс был связан с использованием доступа через яремную вену (1960), разработкой щипцов на гибком катетере (1962), современная конструкция которых предложена в 1974 г., и применением местной анестезии (1973). Развитию методики способствовало внедрение трансплантации сердца, после которой требуется неоднократное проведение ЭМБ для контроля за отторжением трансплантата. Существуют различные способы проведения биопсии (доступом через бедренные вену и артерию, а также через подключичную вену и лучевую артерию), выбор которых определяется предпочтением оператора (в Америке чаще используется подключичный доступ), а также задачами исследования. Венозный доступ позволяет получать материал из правых камер сердца, артериальный - из левых.

Чаще всего проводят ЭМБ ПЖ: это является более безопасным (и в отношении кровотечений из места пункции сосуда, и в отношении развития жизнеугрожающих аритмий) и достаточно информативным. К примеру, при сравнении безопасности и информативности биопсии из правого и левого желудочков у 755 больных частота больших осложнений составила 0,82 и 0,64%, частота малых осложнений - 2,24-5,10 и 0,64-2,89% соответственно, частота получения диагностически значимых результатов при бивентрикулярной и изолированной правожелудочковой биопсии - 79,3 и 67,3% ($p < 0,001$), частота выявления миокардита в биоптатах левого, правого и обоих желудочков - 18,7%; 7,9 ($p = 0,002$) и 73,4% соответственно [287]. Таким образом, информативность исследования желудочков при близком уровне осложнений сильно не отличалась.

В то же время при изолированном (по данным инструментального обследования) поражении забор материала из ЛЖ оказывался информативнее биопсии из клинически сохранного ПЖ (97,8

Источник KingMed.info

в сравнении с 53%); при вовлечении ПЖ биопсия давала результат - 98,1 и 96,5% соответственно (анализ 672 биопсий из ПЖ, 1153 - из ЛЖ и 2396 бивентрикулярных [78]). Авторы анализа отмечают, что поражение обоих желудочков типично для инфильтративных болезней, в то время как более высокая информативность биопсии ЛЖ свойственна как раз миокардиту.

Реже всего прибегают к биопсии предсердий в связи с маленькой толщиной их стенки и повышенным риском перфорации; при необходимости получить для исследования миокард предсердий обычно выполняют биопсию межпредсердной перегородки, что более безопасно с точки зрения развития тампонады сердца в сравнении с биопсией свободной стенки предсердий. Безусловно, удобным является забор миокарда предсердий при операциях на открытом сердце, во время которых проводятся канюлирование предсердий либо непосредственные манипуляции на них (пластика, ушивание ушка), а также во время РЧА с пункцией межпредсердной перегородки.

ЭМБ остается одним из самых сложных видов биопсии в клинике внутренних болезней, что препятствует ее широкому распространению. Во всем мире методика рутинно применяется лишь в специализированных центрах; проблема позднего попадания пациентов в такие центры является достаточно актуальной для Европы. В то же время это позволяет специалистам накапливать большой опыт, что является одним из главных условий повышения безопасности ЭМБ. В частности, при общем количестве ЭМБ более 4000 частота всех осложнений составила менее 1%, включая тампонаду (0,14%); по другим данным, осложнения отмечены в 1,17% случаев на 6739 биопсий, в то время как на 546 процедур - уже в 6%, включая две смерти вследствие перфорации [83], а на 228 процедур - в 9,2% случаев (в том числе нефатальная тампонада - 0,4%) [138].

Наличие «кривой обучения» наглядно подтверждается при анализе многолетнего опыта в одном центре: так, число осложнений на 4221 процедуру составило в период с 1983 по 1988 г. 1,6-1,9% (для левого и правого желудочков), а в период с 2007 по 2013 г. - 0-0,3% ($p < 0,001$) [78]. В ряду возможных осложнений ЭМБ [таких как нарушения ритма, блокада, пневмоторакс, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), повреждение периферических артерий, трикуспидального клапана, венозная фистула, гематома, парезы] перфорация миокарда с развитием тампонады является наиболее опасной. Ее риск повышен при наличии высокого давления в ПЖ, его дилатации, нарушениях свертывания крови и терапии гепарином в анамнезе [83].

В Факультетской терапевтической клинике (ФТК) им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проведение ЭМБ ПЖ начато в 2007 г. (впервые в клиниках Девичьего поля) на базе отделения рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения и интервенционной кардиологии (профессор В.А. Сулимов, А.Ю. Зайцев, В.В. Кобликов). На сегодняшний день в клинике выполнено более 60 биопсий; кроме того, биопсия части наших пациентов проводилась в РНЦХ им. Б.В. Петровского (профессор С.А. Абугов, профессор М.В. Пурецкий).

Весь анализ морфологического материала (исключая ПЦР-диагностику вирусных инфекций) осуществлялся на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (профессор Е.А. Коган).

Использовались следующие способы морфологического исследования миокарда.

1. ЭМБ ПЖ. Процедура проводилась доступом через правую бедренную вену с использованием биопсийных щипцов STANDARD 5.5 F 104 FEMORAL (Cordis) под рентгенологическим контролем в условиях легкой седации пациента. Производился забор 5-6 участков миокарда из области

Источник KingMed.info

верхушки, свободной стенки ПЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП). Для дальнейшего морфологического исследования 3-4 кусочка помещали в раствор забуференного формалина, один кусочек - в сухую пробирку с ЭДТА (для проведения ПЦР-диагностики). У части больных проводился забор одного кусочка для электронной микроскопии (с фиксацией в глутаральдегиде и четырехокисью осмия) и/или иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Непосредственно по завершении исследования и на следующее утро выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ) для исключения гемоперикар-да. Не менее суток больные наблюдались в отделении интенсивной терапии и реанимации. Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) развивалась у всех пациентов в момент контакта инструмента со стенками ПЖ и не требовала специального лечения. У трех пациентов, страдавших мерцательной аритмией (МА), отмечено развитие типичных пароксизмов во время процедуры. Треть больных (преимущественно женщины) испытывали тупую боль в момент процедуры или в течение нескольких часов после нее, в связи с чем кратковременно назначали НПВС. Во избежание отека и преходящей блокады правой ножки пучка Гиса (ПНПГ, отмечена у пяти больных) вводили дексаметазон.

На первые 50 проведенных нами ЭМБ отмечены три случая гемо-перикарда, который потребовал экстренного дренирования (осложнений в последующем не было), у больной бактериальным миокардитом мог объясняться выраженным отеком и расплавлением миокарда (за последние 5 лет это осложнение не повторялось) и один случай преходящей полной атриовентрикулярной (АВ) блокады у пациента с тяжелым миокардитом и блокадой левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ); проводилась временная стимуляция, на следующий день выполнена запланированная ранее имплантация CRT-D. У таких больных рекомендуют избегать контакта инструмента с МЖП [83].

Следует отметить, что необходимыми условиями безопасности ЭМБ являются максимально возможная компенсация больного, отмена антикоагулянтов и антиагрегантов, выполнение биопсии бригадой опытных операторов, возможность оперативного проведения ЭхоКГ и при необходимости немедленная кардиохирургическая поддержка, своевременное дренирование гемоперикарда, наблюдение за больным в отделении интенсивной терапии, повторный контроль ЭхоКГ после ЭМБ. Антибактериальная терапия обычно не требуется.

2. Интраоперационная биопсия. Во время обратного ремоделирования (операция выполнялась пациентам с синдромом ДКМП) (профессор С.Л. Дземешкевич), расширенной миектомии (у пациентов с ГКМП), протезирования клапанов, коронарного шунтирования или иных операций на открытом сердце со стороны эндокарда проводился забор участков папиллярной мышцы ЛЖ и ушка левого предсердия (ЛП).

3. Исследование эксплантированного сердца (миокарда обоих желудочков и предсердий).

4. Аутопсия (с исследованием миокарда всех камер сердца). Независимо от метода получения материала проводились следующие виды исследования биоптатов:

- стандартное гистологическое исследование в световом микроскопе с окраской гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону (для выявления соединительной ткани);
- дополнительно по показаниям - PAS-реакция с реактивом Шиффа (*Periodic Acid Schiff*; фуксинсернистая кислота), которая выявляет нормальные и патологически измененные тканевые компоненты, содержащие в своем составе близко расположенные гликолевые или аминоксидные группы: гликопротеины, полисахариды, мукополисахариды, гликолипиды, ряд жирных кислот;

Источник KingMed.info

- дополнительно по показаниям - окраска конго красным на амилоид с последующим исследованием препаратов в поляризуемом свете и проведением иммунотипирования амилоида в случае положительного результата;
- у отдельных пациентов - электронная микроскопия.

В ряде случаев выполнено также ИГХ-исследование биоптатов методом иммунофлюоресценции [Федеральный научный центр (ФНЦ) трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова (далее - ФНЦ трансплантологии)] с использованием микроскопа Leica DM 4000D. Проводилась оценка распределения иммуноглобулина (Ig) M, C4d-

и C3d-фрагментов комплемента, CD68⁺-макрофагов (маркеров иммунокомплексного васкулита), а также структурных белков кардиомиоцитов (титина, винкулина, миозина, десмина, тропонина, кадгерина).

В России наибольшим опытом выполнения ЭМБ обладают, по-видимому, Н.Р. Палеев и соавт.; в 1988 г. под его редакцией вышли рекомендации по использованию ЭМБ в клинической практике. В последние годы метод активно используется в отдельных центрах Москвы, Томска, Санкт-Петербурга (работы Д.Ф. Егорова и др., М.В. Дерюгина и С.А. Бойцова), в Центре им. В.А. Алмазова выполняется максимальное в России количество биопсий (345 за 2012-2013 гг.). ЭМБ применяется у терапевтических и аритмических (в центрах интервенционной аритмологии) больных, но широкого применения в России она пока не нашла. В хирургических центрах биопсия нередко проводится одновременно с интервенционным вмешательством. В этой ситуации нозологический диагноз становится известен уже после того, как принято решение об операции; дальнейшее этиотропное и патогенетическое лечение таких пациентов с учетом данных биопсии (в первую очередь, выявленного миокардита) в хирургических стационарах обычно не проводится, что существенно снижает значимость выполненной ЭМБ.

Вместе с тем, несмотря на ограниченное применение прижизненной ЭМБ в России, отечественной школой патологов разработаны фундаментальные представления о морфологии миокарда в норме и патологии, в том числе на ультраструктурном уровне, на основании которых проводились многолетние морфологические исследования миокарда в клинике внутренних болезней [8, 24, 27 и др.]. По-видимому, эти работы малознакомы за пределами России, что не делает их менее ценными.

За рубежом в целях унификации диагностики миокардита разрабатывались количественные критерии, которые легли в основу общепринятой на сегодня далласской морфологической классификации миокардитов. В 1982 г. было предложено ставить диагноз активного миокардита при обнаружении пяти инфильтрирующих лимфоцитов и более при большом увеличении [98]. В то же время изолированные инфильтраты описывались при ДКМП [268], что потребовало уточнения критериев.

Сразу следует отметить, что все классификации миокардита, которые строятся на оценке клеточной инфильтрации, не учитывают возможности того варианта миокардита, который А.И. Струков и В.В. Серов называли деструктивным (паренхиматозным): отмечаются дистрофия и лизис кардиомиоцитов без реактивных изменений (с коллапсом стромы). Такой миокардит может быть крайне тяжелым (например, при дифтерии).

Кроме того, миокардит на определенной стадии может протекать с преобладанием антительных иммунных реакций (выраженной клеточной инфильтрации уже не выявляется). Ярким примером такой стадийности является трансплантационный миокардит, который во многом сходен с

Источник KingMed.info

первичным иммунным миокардитом: с помощью ИГХ-анализа показано, что интенсивная фиксация Ig в трансплантате сопровождается слабой клеточной реакцией, и наоборот [12, 13]. Далласская классификация была разработана в 1984 г. как результат соглашения восьми американских экспертов-патологов [51], дополнена в результате марбургского консенсуса [178] и дает следующие дефиниции миокардита при первой биопсии:

- активный (острый) миокардит: инфильтрат (диффузный или локальный), не менее 14 инфильтрирующих лимфоцитов на 1 мм² ИГХ-методом [главным образом Т-лимфоциты (CD45) или активированные Т-лимфоциты] и до четырех макрофагов; выраженный некроз и дегенерация кардиомиоцитов (миолиз); может выявляться фиброз;
- пограничный (хронический) миокардит: инфильтрат (не менее 14 лимфоцитов на 1 мм² и до четырех макрофагов), некроз и дегенерация кардиомиоцитов не выражены, возможен фиброз;
- отсутствие миокардита: инфильтрирующих клеток нет или их меньше 14 на 1 мм².

Для активного миокардита, в отличие от пограничного, оказались характерны меньшая давность болезни (в среднем 40 и 90 дней), большая частота обнаружения вирусного генома (40 и 25%), меньший объем ЛЖ и меньшая частота полной блокады ЛНПГ (8 и 31%) [48]; авторы подчеркивают, что пограничный миокардит не означает благоприятного прогноза, и считают, что точнее называть его хроническим. При повторной биопсии в тех же ситуациях ставятся диагнозы персистирующего, разрешающегося и излеченного миокардита.

Стоит отметить, что, по данным отдельных авторов, частота выявления эозинофилов в инфильтратах при острых миокардитах составляет 22,2% (лимфоцитарные инфильтраты выявлены у 29,6%, пограничный миокардит - у 48,1% [290]), что свидетельствует о важной роли аллергических механизмов в их развитии. Исключительно подробно морфологические особенности различных форм миокардита отражены в монографии Н.Р. Палеева и соавт. (1982) [24]. Ко многим аспектам морфологической диагностики миокардита мы вернемся при изложении собственного материала.

Наибольшие трудности представляет оценка степени и характера повреждения кардиомиоцитов. Кроме того, лимфоциты могут быть выявлены в нормальном миокарде (но всего в 9,3% случаев [268]), при ДКМП, ишемическом некрозе и воздействии прессорных катехоламинов, повреждении участка миокарда, из которого берется биопсия, гемобластозах и появлении очагов экстрамедуллярного кроветворения в миокардиальных рубцах [207]. Наиболее сложна дифференциальная диагностика между первичной ДКМП и миокардитом (табл. 1.4):

Таблица 1.4. Дифференциальная диагностика лимфоцитарного миокардита и дилатационной кардиомиопатии

Признак	Лимфоцитарный миокардит	ДКМП
Очаговые/диффузные клеточные инфильтраты	+	+
Полиморфные клеточные инфильтраты	+	-
Эндокардит/перикардит	+	-
Васкулит	+	-
Общая гипертрофия кардиомиоцитов	-	+
Причудливая форма ядер	-	+
Уменьшение количества миофибрилл	-	+
Повреждение/некроз кардиомиоцитов	+	-
Очаговый интерстициальный фиброз	+	+
Диффузный интерстициальный фиброз	-	+

Источник KingMed.info

К типичным морфологическим признакам ДКМП относят неравномерную гипертрофию кардиомиоцитов, многоядерные клетки, гипертрофию, гипер-хромия и причудливую форму ядер, кариопикноз, перинуклеарный лизис цитоплазмы за счет уменьшения количества миофибрилл, липофусциноз, миолиз, диффузный и очаговый фиброз, коллапс стромы за счет гибели кардиомиоцитов [1, 67]. Возможно появление крупноочагового кардиосклероза примерно у 5% больных.

Вместе с тем морфологи подчеркивают, что первичная ДКМП является диагнозом исключения [67]. Количество воспалительных клеток увеличивается главным образом в рубцовой ткани [268], истинные инфильтраты и некроз кардиомиоцитов, а также признаки васкулита и эндокардита отсутствуют. Характерен для ДКМП сетчатый тип фиброза, при котором отдельные кардиомиоциты оказываются запаяны в соединительной ткани и разделены фиброзными септами [17]. Важным, но не абсолютным аргументом в пользу миокардита (в том числе перенесенного) является обнаружение вирусов в миокарде.

1.3.3. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИОКАРДА В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА

Данный метод используется в первую очередь для идентификации характера клеток в инфильтрате: дополненные далласские критерии миокардита подразумевают выявление CD45 лимфоцитов. Используется также типирование CD3 Т-лимфоцитов [226]. Выявление более двух CD3-позитивных клеток позволяет повысить частоту диагностики воспалительной КМП по сравнению с далласскими критериями с 9,5 до 14,3% [229], а использование АТ к CD3⁺, CD4⁺ и CD8-лимфоцитам - с 5 до 37% [244], что делает очевидной пользу от применения данной методики. Имеет значение определение CD68-позитивных макрофагов. Кроме того, в дифференциальной диагностике миокардита и различных форм ДКМП используются следующие маркеры:

- ICAM-1, VCAM-1 (молекулы адгезии) - являются маркером активации эндотелия при миокардите и выявляются чаще, чем CD3-лимфоциты (у 45% пациентов с ДКМП) [229];
- IgM, C3⁻ (нестабилен) и C4d-фрагменты комплемента - показано значение этих маркеров в диагностике реакции отторжения трансплантата гуморального типа [13], которая может рассматриваться как удачная модель аутоиммунного миокардита [61];
- винкулин - белок вставочных пластинок, быстро исчезает при тяжелом миокардите [195]; его накопление может быть связано с компенсаторной гипертрофией кардиомиоцитов [292], в том числе в рамках первичной ДКМП [3]; при мутации гена винкулина отмечаются его дезорганизация и скопление в костамерах [211];
- титин (коннектин) - белок скелета саркомера, нарушения его структуры отмечены при некоторых генетических вариантах ДКМП [3];
- десмин - белок цитоскелета, уменьшение его количества в структурах кардиомиоцитов коррелирует с ухудшением функции миокарда при ДКМП и может носить обратимый характер [49]; при мутациях десмина может накапливаться в кардиомиоцитах либо полностью исчезать в зависимости от уровня мутации [118];
- дистрофин - мембрано-ассоциированный белок, при Коксаки-вирусном миокардите его содержание в кардиомиоцитах снижается [166], при различных формах ДКМП он, наоборот, накапливается за счет гипертрофии костамер [146];

Источник KingMed.info

- плакофиллин-2, десмоплакин, плакоглобин - белки десмосом, экспрессия которых значительно снижается только при АДПЖ, в отличие от коннексина-43, содержание которого уменьшается при ишемической КМП, ДКМП и др. [52];
- LAMP-2 - ассоциированный с лизосомами мембранный протеин, отсутствует при болезни Данона (лизосомальной болезни накопления); присутствие белка при вакуоляризации цитоплазмы исключает болезнь Данона [261];
- катепсин D - лизосомальный белок, который активируется при ауто-фагальной дегенерации при сердечной недостаточности либо у пациентов с первичными формами ДКМП [251, 266];
- TUNEL-тест - общепринятый на сегодня метод выявления апоптоза. Понятно, что этот список далеко не полный, ведутся интенсивные исследования в этой области, в том числе и в России. ИГХ-методики используются также для непосредственной верификации вирусного генома в биоптатах миокарда.

1.3.4. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВИРУСНОГО ГЕНОМА В МИОКАРДЕ

В целях идентификации вирусного генома в миокарде используется несколько методов.

Наиболее совершенные из них доказывают репликацию вируса, что делает более вероятной его этиологическую роль.

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) - метод амплификации минимального количества молекул в 1 млн раз и более, который наиболее часто используется для идентификации вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) или рибонуклеиновой кислоты (РНК) в миокарде (а также в крови). Недостатками ее являются невозможность определить тип инфицированных клеток и исключить попадание вирусного генома с клетками крови, которые неизбежно присутствуют в биоптате.

Одновременное исследование крови помогает решить эту проблему: неоднократно показаны негативные результаты исследования крови у вирусопозитивных по миокарду больных [к примеру, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) был выявлен в крови лишь однажды], что подтверждает роль вирусов в генезе миокардита [74]. Сомнения на этот счет возникают при обнаружении вируса в миокарде в существенно меньших количествах, чем в крови.

2. Для идентификации вирусного генома непосредственно в кардиомио-цитах может быть использован метод лазерной микродиссекции миокарда с ИГХ-разделением кардиомиоцитов и лимфоцитов и последующим ИГХ-типированием ДНК вируса в кардиомиоцитах, что позволяет исключить его попадание в миокард из крови (рис. 1.2) [79].

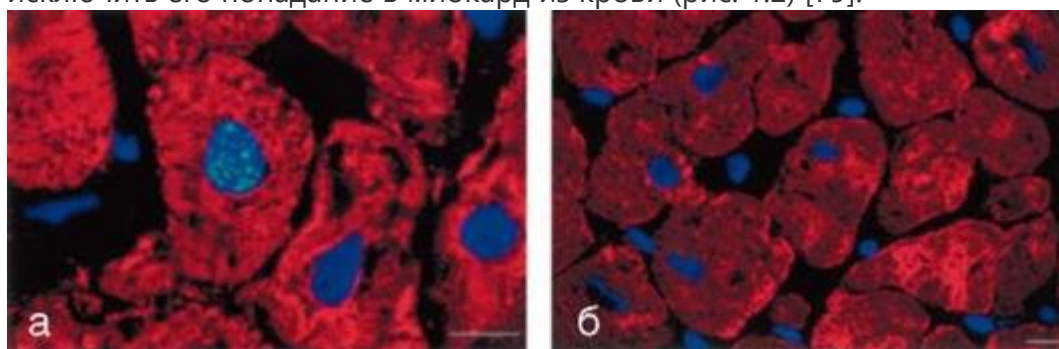


Рис. 1.2. Определение генома вируса Эпштейна-Барр в ядрах кардиомиоцитов (из: Chimenti C. et al., 2004) [79]: а - зеленое свечение вирусного генома в ядре инфицированного кардиомиоцита у

Источник KingMed.info

пациента с миокардитом; б - отсутствие вирусного генома в кардиомиоцитах у серопозитивного по вирусу Эпштейна-Барр больного

3. Гибридизация *in situ* основана на способности ДНК или РНК образовывать гибридные молекулы с ДНК-/РНК-зондами, позволяет определить точное местоположение последовательности ДНК или РНК в клетке или ядре; этот цитогенетический метод первым стал использоваться для молекулярной диагностики вирусной инфекции в миокарде [225]; его недостатками считают трудности в стандартизации, возможность неспецифической реакции; может использоваться в дополнение к ПЦР [129].

4. Генотипирование вирусов методом секвенирования позволяет четко идентифицировать геном конкретных вирусов и выявить молекулярные основы их кардиотропизма [74], однако широкого применения в клинической практике оно не нашло.

5. Верификация репликации вируса - для верификации репликации энте-ровирусов в отличие от персистенции используется определение однорядной РНК отрицательной полярности (*strand-specific detection*), которая участвует в этом процессе [74, 115, 225]. Активная репликация энтеровирусов выявляется у 56-78% РНК-позитивных пациентов с миокардитом и идиопатической ДКМП; на нее указывает также наличие капсидного белка VP1 (выявлен у 82% пациентов с миокардитом, у 75% с ДКМП и ни разу в контроле [167]).

Для ЦМВ используется метод последовательной амплификации нуклеиновых кислот pp67-мРНК, маркера поздней транскрипции вируса в крови [117]: при исследовании пациентов с трансплантированными органами этот метод позволял определить степень активности ЦМВ и показания к противовирусной терапии (ПВТ).

1.3.5. СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАРДИОТРОПНЫХ ВИРУСОВ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА

Само по себе обнаружение генома кардиотропных вирусов в крови еще не означает наличия вирусного миокардита. К примеру, у ВЭБ-позитивных по крови больных митральным стенозом в кардиомиоцитах вируса не было [79]. Тем не менее виремия была выявлена у 38,2% больных острым миокардитом, причем у 86% из них при МРТ выявлены признаки отека (в сравнении с 21% больных без виремии [140]).

То же касается и противовирусных АТ. К примеру, период виремии при репликации энтеровируса в миокарде краток или отсутствует вовсе, в то время как по нарастанию уровня IgM (при первичном инфицировании) и IgA можно судить об активности процесса [85]. С другой стороны, не было достоверных различий по уровню IgM к энтеровирусам между больными ДКМП и здоровыми из сходной среды [85].

В ряде работ уровень IgG к парвовирусу В19 обладал высокой диагностической значимостью: по разным данным (в том числе при идиопатической ДКМП), чувствительность IgG в выявлении вирусного генома в миокарде составляет 96,0-95,2%, специфичность - 80,0-60,8%, положительная предсказательная ценность - 96,0-68,2%, отрицательная - 93,8% [156, 159], причем IgM в крови не были выявлены ни разу.

В целом определению IgG как показателя инфицированности кардиотроп-ными вирусами не придается большого значения, поскольку большинство из них широко распространены как у взрослых, так и у детей. К примеру, около 3/4 18-летних подростков имеют в крови АТ к вирусу герпеса человека 6-го типа (HHV6) и HHV7 [219]; не получено различий по спектру АТ к парвовирусу у позитивных по миокарду больных миокардитом/ДКМП и контролем [169].

Вопрос о значении различных серологических маркеров кардиотропной вирусной инфекции (включая выявление вирусного генома в крови) в диагностике миокардита и тем более определении степени его активности остается недостаточно изученным. В Европейских рекомендациях (2013) рутинное определение вирусных маркеров в крови не рекомендуется для диагностики миокардита [73]. Многие работы свидетельствуют о том, что серологическая диагностика не может заменить исследования биоптатов миокарда.

Так, частота обнаружения вирусного генома в различных тканях организма, включая миокард, составила 8,3-36% в серопозитивной группе и 10-30% в серонегативной [50]. Особенно невысока чувствительность метода. На рис. 1.3 показано соотношение серологических признаков активной инфекции (синие столбцы) и вирусного генома в миокарде (красные): наибольшее расхождение получено как раз для парвовируса. В то же время при отрицательных данных серодиагностики вирус выявлен в миокарде лишь у 4% [174].

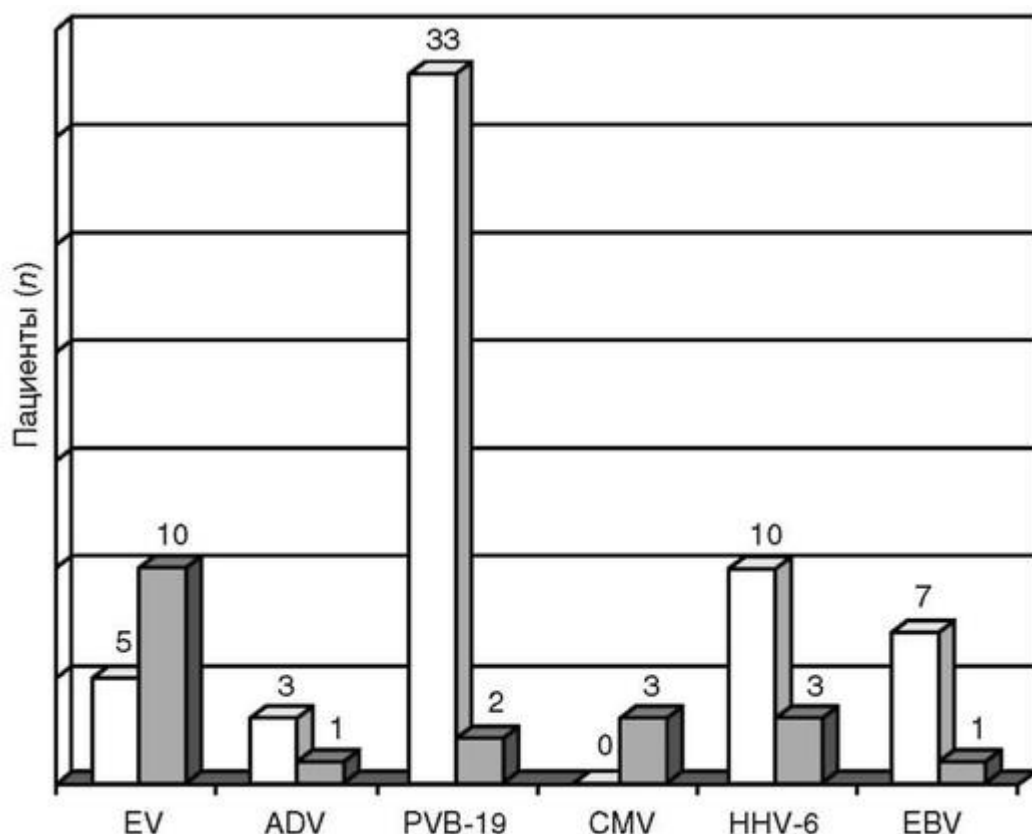


Рис. 1.3. Соотношение вирусных маркеров в крови и миокарде (из: Mahfoud F. et al., 2011) [174]

В своей работе мы активно использовали серологическую диагностику кардиотропных вирусных инфекций. Исследования осуществлялись в лицензированных лабораториях «Центр молекулярной диагностики» (НИИ эпидемиологии), «МедБиоСпектр», «ДНК-технология» и включали:

- определение вирусного генома (ДНК, РНК) в крови методом ПЦР; исследовались вирусы герпетической группы (вирусы простого герпеса 1-го, 2-го типа, HHV6, ВЭБ, *herpes zoster*, ЦМВ), парвовирус В19, в некоторых случаях - аденовирусы, энтеровирусы, а также ДНК вируса гепатита В (HBV) и РНК HCV (у пациентов с положительными серологическими маркерами вирусов гепатита либо при развитии клинической картины острого гепатита); в большинстве случаев проводилось качественное исследование, при обнаружении генома, а также в процессе терапии (в динамике) выполнялось количественное исследование; при анализе данных в целом по группе учитывалось только наличие или отсутствие генома определенного вируса;

Источник KingMed.info

• определение АТ (IgM, IgG) к тем же вирусам (включая АТ к вирусам Коксаки), а также дополнительно - к ряду других возбудителей миокардита (хламидиям, микоплазмам, боррелиям), к гиалуронидазе стрептококка. На АТ к парвовирусу В19, HHV6 и ВЭБ проводилось качественное исследование, АТ к другим возбудителям определялись количественным методом (с указанием титров или индекса повышения). При анализе данных в целом по группе учитывалась степень повышения титра АТ (в разгах по отношению к норме), в процессе терапии исследование проводилось в динамике.

1.3.6. ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИКАРДИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА

Появление в крови больных миокардитом специфического кардиального антигена было доказано еще в 1970-е гг. [125]. В нашей стране долгое время с успехом применялись реакция торможения миграции лейкоцитов, реакция бластной трансформации лимфоцитов с миокардиальным антигеном и тест дегрануляции базофилов, которые служили подтверждением аутоиммунного воспаления в миокарде и обладали чувствительностью на уровне 70-98% [8, 19]. По не вполне понятным (организационным? техническим?) причинам сегодня эти тесты практически не используются для верификации диагноза миокардита и не упоминаются в обзорах [21]. Вероятно, главная причина состоит в сложности стандартизации реактивов.

Довольно большое количество исследований посвящено изучению роли различных антикардиальных АТ в патогенезе миокардита и воспалительной КМП, а также идиопатической ДКМП, однако значимость АТ в верификации миокардита (воспалительной природы ДКМП) изучена недостаточно. Следующие виды аутоантител имеют значение в патогенезе и диагностике миокардита и ДКМП [207]:

1. АТ к структурным компонентам кардиомиоцитов:

- АТ к миолемме (AMLA) и сарколемме (ASA) - перекрестно реагируют с энтеровирусами, вызывают лизис кардиомиоцитов, участвуют в фиксации комплемента; отмечается большой титр этих АТ при миокардите в сравнении с ДКМП (при миокардите у детей они определялись в 100%, при вирусном миокардите у взрослых - в 79-90%, при идиопатическом миокардите - в 59%, при ДКМП - в 10-42% случаев [176, 181-183, 214]); отмечена также их фиксация в ткани миокарда у 80% больных миокардитом и ДКМП;
- антиэндотелиальные АТ (АЕА) - оказывают литическое действие на живую культуру эндотелиоцитов; при миокардите у детей определялись в 91%, при вирусном миокардите у взрослых - в 80%, при идиопатическом миокардите - в 40%, при ДКМП - в 13-45% случаев (авторы те же), при миокардите выявлялись в ткани миокарда; доказана роль АТ к эндотелию в патогенезе и определении активности системных васкулитов [124], что указывает на их возможную роль в развитии васкулита и в рамках миокардита;
- антифибриллярные (АФА) АТ;
- АТ к различным антигенам проводящей системы;
- АТ к митохондриям (АМА), могут перекрестно реагировать с вирусами;
- АТ к ядерным антигенам (ANA и др.), входят в состав иммунных комплексов;
- АТ к миозину достоверно чаще выявляются при миокардите (45%, особенно при небольшой его давности) и ДКМП (20%) в сравнении с ИБС (1%) контролем (2,5%) [69]; выявлены у 52% больных верифицированным хроническим миокардитом и сохранялись на протяжении полугода у 76% из них [фракция выброса (ФВ) ЛЖ была достоверно ниже, чем у пациентов без АТ] [165];

Источник KingMed.info

поскольку миозин располагается внутриклеточно, предполагают синтез АТ в ответ на повреждение, например, при ЦМВ-миокардите (на этом основана сцинтиграфия с ^{111}In , мечеными антимозиновыми АТ);

- АТ к тропонину I (экспрессируется на клеточной мембране) [289]; их наличие у больных ДКМП ассоциировалось с лучшим прогнозом [96]; могут приводить к ложноотрицательному результату теста на тропонин;
- АТ к актину, десмину, ламину, виментину и др., функциональное значение которых и наличие перекрестных иммунных реакций с вирусами неизвестно.

Наличие установленной для некоторых видов АТ перекрестной реактивности с антигенами энтеровирусов свидетельствует о роли вирусов в запуске аутоиммунных реакций. Обсуждается роль аутоантител в патогенезе генетически обусловленных форм миокардита и ДКМП, в связи с чем предложено их определение у клинически здоровых родственников таких пациентов в целях определения долгосрочного прогноза [71].

2. АТ к определенным рецепторам, каналам и ферментам:

- АТ к M_2 -ацетилхолиновому рецептору (вызывают брадикардию);
- АТ к β_1 -адренорецепторам (могут перекрестно реагировать с антигенами энтеровируса); выявляются у 38% больных ДКМП (коррелируют с частотой ЖТ, но не выраженностью ХСН) и лишь у 13% пациентов с ИБС [289]; их уровень при систолической ХСН не зависит от ее этиологии (ИБС или ДКМП) [33], в то же время при синдроме ДКМП показана их высокая предсказательная ценность в диагностике миокардита, который выявлен у 90% пациентов с АТ к β_1 -адренорецепторам, а при идио-патической ДКМП (по данным биопсии) АТ не выявлены ни разу [65];
- АТ к белку кальциевых каналов (выступают в роли агонистов [286]);
- АТ к креатинкиназе, НАДФ, Na, K-АТФазе (нарушают энергетический метаболизм) и др.

По-видимому, не все виды АТ имеют патогенетическое значение в развитии и прогрессировании миокардита и ДКМП, некоторые отражают лишь вторичную иммунную реакцию, но принципиальное значение аутоиммунных механизмов в развитии миокардита доказано в эксперименте с введением антимозиновых АТ [155].

В многократно цитируемом исследовании A. Saforio и соавт. впервые было показано, что у пациентов с морфологически верифицированным активным и пограничным миокардитом и 6-летним сроком наблюдения выявление в крови антикардиальных АТ (в 56% случаев) является благоприятным прогностическим фактором, а наличие вирусного генома в миокарде (в 26% случаев), напротив, достоверно ухудшает прогноз [70].

Циркулирующие иммунные комплексы определяются в крови большинства пациентов с вирусным миокардитом [207], при хроническом миокардите - у 45% [8], а также в биоптатах (где они не всегда отличимы от антиэндотелиальных АТ). Частота их обнаружения при воспалительной ДКМП выше, чем при идиопатической и в контроле.

Четко показано возрастание уровня интерферонов- α и - β , интерлейкинов-1, -10 и -6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) при миокардите и ДКМП, причем уровень последних двух коррелирует с тяжестью ХСН [190]. Установлено повышение уровня ФНО- α у пациентов с миокардитом, но не с кардиосклерозом, причем при злокачественном течении миокардита он

Источник KingMed.info

был достоверно выше, чем при доброкачественном [26]. Уровень интерферона- α был повышен лишь при злокачественном течении миокардита.

Отмечено, что для злокачественного течения миокардита характерны цитокиновый дисбаланс, при котором нарушается последовательность образования цитокинов (они действуют одновременно), повышение уровня обладающих каталитической активностью аутоантител к двуспиральной ДНК (оказывают прямое апоптотическое действие на кардиомиоциты) и кардиомиозину (опосредуют цитотоксические реакции) [26]. При этом у пациентов с постмиокардитическим кардиосклерозом повышения уровня АТ к кардиомиозину не было, однако их каталитическая активность сохранялась.

В отечественной литературе значение повышения уровня антикардиальных АТ в дифференциальной диагностике миокардита (в том числе с первичной ДКМП) показано неоднократно [15, 16, 19, 34]. В недавних исследованиях АТ к миокарду выявлены у 65% больных хроническим миокардитом, более часто на поздней стадии болезни [8], а также при хроническом миокардите в сравнении с острым (100 и 70% соответственно [30]).

При исследовании уровня так называемых естественных АТ к конкретным антигенам сердца путем сложного математического анализа удалось выявить некоторые особенности их спектра у пациентов с морфологически верифицированным миокардитом [20], однако возможность использования такого анализа в клинической практике вызывает сомнения. У пациентов с миокардитом отмечаются также выраженные сдвиги общего иммунного статуса, однако в целом они недостаточно специфичны и редко используются в клинической практике для постановки диагноза. Имеет смысл оценка динамики данных показателей в процессе терапии.

Европейские эксперты подчеркивают отсутствие на сегодняшний день единого доступного валидизированного теста и рекомендуют определение уровня антикардиальных АТ для диагностики миокардита в том случае, если клинический центр располагает возможностью и опытом определения того или иного вида специфичных для болезни АТ [73].

Мы располагали возможностью определения АТ к различным антигенам сердца в трех независимых лицензированных лабораториях.

1. В лаборатории «МедБиоСпектр» методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись титры IgM (в норме не более 1:10) и IgG (в норме не более 1:100 при начальном разведении 1:50) к миокардиальной ткани. Как диагностически значимое расценивалось 3-4-кратное повышение титров (для IgG - 1:300-1:400).

2. В лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии определялись титры АТ к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца, а также специфический антинуклеарный фактор (АНФ), то есть АТ к ядрам кардиомиоцитов в реакции с антигеном сердца быка. Использовался метод ИФА с применением чистых АТ против IgG человека, меченных ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом) или его аналогами (препарат «Алекса 480»), а также люминесцирующих сывороток против IgG человека производства ННИЭМ им. Н.Ф. Гамалея. Аналогичный метод используется при определении стандартного АНФ в сыворотке крови.

Кусочки ткани миокарда быка замораживали в жидком азоте, после чего готовили срезы в криостате и обрабатывали их сывороткой в различных разведениях и люминесцирующими АТ. Учет результатов проводили с помощью люминесцентных микроскопов Leica (Laborlux и DM4000B) при увеличении $\times 400$ и $\times 600$. В норме специфический АНФ в сыворотке отсутствует, АТ к различным антигенам сердца определяются в минимальном титре (1:40 при начальном

Источник KingMed.info

разведении 1:20). Как диагностически значимое расценивалось обнаружение АНФ в любом титре, всех других АТ - в титрах 1:160-1:320 и выше. При этом спектр АТ оценивался в совокупности.

Впервые метод был применен более 40 лет назад для исследования сывороток больных ревматизмом, у которых были выявлены гетерофильные АТ к антигенам интерстициальной соединительной ткани и клеток эндотелия сосудов миокарда быка [2]. В настоящее время метод используется в ФНЦ трансплантологии для диагностики реакций гуморального отторжения трансплантата, а также в НИИ педиатрии. При тестировании донорской крови высокоположительные реакции на антикардиальные АТ не были выявлены ни разу, слабopоложительные получены у 15,6% доноров [7].

3. В лаборатории «Иммункулус» методом ИФА с использованием стандартизированных ELISA (**Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay**) твердофазных тест-систем проводилось определение так называемых естественных аутоантител класса IgG к четырем различным антигенам сердца:

- цитоплазматическому белку кардиомиоцитов CoS 05-40;
- белку мембран кардиомиоцитов CoM 015-15;
- β_1 -адренорецепторам;
- NO-синтетазе.

Под естественными аутоантителами подразумеваются АТ к нормальным белкам сердца, других органов и систем, которые в норме вырабатываются в определенном количестве в процессе апоптоза и рассматриваются как один из классов биологически активных регуляторных молекул. Концепция единого динамичного иммунного пространства, на котором совокупность аутоантител, как в зеркале, отражает иммунную структуру организма, сформулирована I. Cohen в 1989 г., предложившим термин «иммунологический гомункулус».

Метод оценки уровня аутоантител основан на том, что их продукция регулируется содержанием соответствующих антигенов-мишеней по принципу обратных связей, при этом развитие патологических состояний сопровождается стойким изменением количества аутоанти-тел в сторону как увеличения, так и уменьшения [28]. В норме у взрослых уровень исследованных аутоантител находится в диапазоне [-30; +20]. Достаточно большое количество работ посвящено применению анализа естественных аутоантител в неврологии, акушерстве, нефрологии; попытки применения этого метода в кардиологии единичны.

У отдельных больных в качестве скрининга выполнялось также определение АТ к антигену сердечной мускулатуры в сети лабораторий «Инвитро».

1.3.7. НЕИНВАЗИВНЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА

Мы практически не будем останавливаться на роли ЭКГ в диагностике миокардита: специфичных признаков нет, типичны для миокардита все виды нарушений ритма и проводимости, включая блокаду ЛНПГ, изменения (чаще всего уплощение) зубца *T*, депрессия/подъем сегмента *ST*, удлинение интервала *Q-T*, снижение вольтажа зубца *R*, а также вольтажа комплексов *QRS* в стандартных отведениях, зубцы *Q/QS* (по данным некоторых авторов, встречаются в 10 и 1% случаев [14]). ЭКГ практически никогда не бывает нормальной, однако и полностью нормальная ЭКГ не исключает диагноза миокардита.

Источник KingMed.info

Довольно специфичны для тяжелого острого, фульминантного миокардита *эхопризнаки* отека миокарда, которые могут появляться «на глазах» и затем подвергаются обратной динамике. Правда, подобная же картина была описана в рамках тромботической микроангиопатии у пациентки со стрептококковым сепсисом [92]. Безусловно, при подозрении на миокардит (особенно острый или подострый) имеет смысл проведение ЭхоКГ в динамике. Методика ультразвуковой денситометрии позволяет выявить зоны пониженной (отек?) и повышенной (фиброз?) плотности миокарда, имеет значение соотношение его плотности в диастолу и систолу [8]. Зоны сегментарного нарушения сократимости могут появляться при миокардите достаточно рано [275] и выявляются, по некоторым данным, в 64% случаев [6].

Имеются также данные о применении в диагностике миокардита методик тканевой доплерографии и *speckle-tracking*: больные острым миокардитом в сравнении со здоровыми имели меньшие значения окружной и продольной деформации, показаны корреляция этих данных с прогнозом [132], выявлением лимфоцитарного миокардита с помощью ЭМБ [102], нарушения деформации при нормальной ФВ [150]. Метод помогает в оценке тяжести миокардита, но его дифференциальные возможности неясны.

Гораздо большую специфичность в диагностике миокардита показали *сцинтиграфические методики*, которые разделяют на две группы [8]:

1) с радиофармпрепаратами, тропными к воспалительному процессу:

- с цитратом галлия-67 (^{67}Ga), тропным к нейтрофилам, моноцитам и активированным Т-лимфоцитам; исследование сопряжено со значительной лучевой нагрузкой; отмечена его более высокая отрицательная предсказательная ценность (J.B. O'Connell);

- с аутолейкоцитами, мечеными ^{99}Tc -ГМПАО (гексаметилпропилен-аминоксимом): у 75% пациентов с минимальными признаками миокардита выявлено накопление лейкоцитов в миокарде (диффузное в ранней фазе и очаговое - позднее) [4]. В сопоставлении с данными ЭМБ чувствительность метода составила 87,4%, специфичность - 100% [8]; ценным является возможность одновременного выявления внекардиальных очагов хронической инфекции; в единичных зарубежных работах показана бóльшая значимость метода в сравнении с ^{67}Ga при болезни Кавасаки [145]; затрудняет применение метода его трудоемкость (получение аутолейкоцитов); на сегодняшний день в России его применяют только в Томске: при сопоставлении с данными биопсии у 35 больных чувствительность метода в выявлении миокардита составила 62%, специфичность - 95% [29], сами авторы делают вывод о нецелесообразности использования данного метода в рутинной клинической практике;

- с аналогом соматостатина $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -депреотидом (связывается с лимфо-цитарными и макрофагальными рецепторами к соматостатину): метод используется в диагностике активной инфекции и воспаления, в том числе при миокардите (работы единичны [258]);

2) с кардиотропными радиофармпрепаратами:

- с ^{99}Tc -MIBI (метоксиизобутилизонитрил), ^{201}Tl : для миокардита типично негетерогенное распределение препарата в покое в сочетании с нарушениями перфузии при нагрузках [139]; при хроническом миокардите дефекты перфузии выявляют в 52,8% случаев, чаще в области задней стенки ЛЖ и МЖП (характерны бóльшая длительность заболевания и наличие АТ к миокарду) [8]; при ДКМП выявляются как очаговые (особенно при расширении комплекса QRs), так и диффузные нарушения перфузии [256]; при последних летальность меньше (56,0 и 28,6% за 5 лет); сопоставление данного метода сцинтиграфии с результатами МРТ у пациентов с ДКМП показало, что сцинтиграфия лучше выявляет нарушения перфузии в свободной стенке ЛЖ (МРТ - в области

Источник KingMed.info

перегородки), что делает целесообразным использование обоих методов одновременно для определения прогноза (смерти, развития сердечной недостаточности и фатальных аритмий) [288];

- с антимиозиновыми АТ, мечеными ^{67}Ga или индием-111 (^{111}In): условием их захвата кардиомиоцитами является нарушение целостности мембраны, то есть некроз, положительный результат получен у 87,5% детей с подозрением на миокардит (чаще при его давности до 2 месяцев), при высоком уровне захвата биопсия в 100% подтвердила диагноз, была достоверно выше смертность [215]. У 65% пациентов с подозрением на миокардит, но отсутствием его признаков по данным биопсии также выявлено повреждение клеток с помощью данной методики, в то же время у 59% пациентов с нормальной картиной выявлены ИГХ-признаки миокардита [158]. У пациентов с ДКМП без миокардита накопление препарата у 62,5% коррелировало с признаками миолиза и хорошим прогнозом [212]. Метод используется также для выявления некроза при инфаркте миокарда и других заболеваниях и, по-видимому, не очень специфичен.

1.3.8. МЕТОДЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ВНУТРИВЕННЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА

Из всех неинвазивных инструментальных методик МРТ с внутривенным контрастированием гадолинием считается лучшей в диагностике миокардита (и является одной из самых дорогих). Не останавливаясь на особенностях исследования в различных режимах, отметим его диагностические возможности. Оценка отсроченного контрастирования миокарда позволяет определить наличие фиброза, отека (гадолиний не проникает через неизмененную клеточную мембрану и накапливается в интерстиции), некроза (гадолиний проникает внутрь поврежденных клеток). Кроме того, имеет значение разница в перфузии зон фиброза, отека и здорового миокарда, которая оценивается при раннем усилении.

Комбинация диагностических МРТ-признаков миокардита впервые была закреплена в 2009 г. и получила название «Lake Louise (LL) Criteria» (по месту проведения конференции). В рекомендациях 2013 г. предлагается говорить о наличии воспаления миокарда при обнаружении хотя бы двух из трех следующих количественных МРТ-критериев [73]:

- 1) локальное или глобальное (не менее чем в 2 раза по сравнению с сигналом от скелетных мышц) возрастание интенсивности сигнала в режиме T2, свидетельствующее о наличии отека;
- 2) возрастание интенсивности раннего контрастирования (соотношение между миокардом и скелетными мышцами от 4 и более или абсолютное контрастирование миокарда более 45%) в режиме T1;
- 3) наличие как минимум одного участка неишемического отсроченного накопления в режиме T1 (через 5 мин после введения гадолиния).

В качестве дополнительных критериев предлагаются определение времени релаксации в нативном режиме T1 (при остром миокардите чувствительность - 92%, специфичность - 91% [173]), оценка паттерна деформации миокарда (при остром миокардите даже пациенты с нормальной ФВ имели нарушения продольной и радиальной деформации [46]).

Характерным для миокардита считается субэпикардальное и трансмуральное накопление контрастного препарата [91]. Его отмечают также при склеродермии, эндокардите Леффлера, амилоидозе, синдроме Черджа-Стросс. Для

Источник KingMed.info

инфаркта миокарда характерно субэндокардиальное накопление, для болезней накопления и миодистрофий - накопление в толще миокарда (интрамиокардиально), для саркоидоза наиболее специфичным считается накопление в сосочковых мышцах [253].

По данным ретроспективного анализа клиники Шарите, в качестве магнитно-резонансных (МР) критериев активного и пограничного миокардита (по результатам ЭМБ) установлены следующие (табл. 1.5) [236].

Таблица 1.5. Значимость магнитно-резонансной томографии сердца с гадолинием в диагностике миокардита

МРТ-признак	Чувствительность,	Специфичность,	Точность,
	%	%	%
Повышение относительного контрастирования миокарда при раннем усилении в режиме T1	48,8	73,8	57,3
Относительное содержание воды в режимах T1 (без подавления жира) и T2 (с подавлением)	58,3	57,1	57,9
Отсроченное накопление	30,6	88,1	49,6
Комбинация трех признаков	39,3	91,3	62,7

Работы, в которых проводилось сопоставление данных МРТ и ЭМБ у пациентов с подозрением на миокардит, дают разные показатели чувствительности и специфичности МРТ-признаков, однако сходятся в том, что возможности метода не абсолютны. В качестве примера приведем недавнюю работу из кардиоцентра, в которой подобное сопоставление проведено у 25 пациентов с воспалительной КМП: морфологический диагноз миокардита поставлен 11 больным (44%), в то время как единственный МРТ-признак миокардита (отсроченное контрастирование) выявлен лишь у 6 (55%) из них, а также у 5 больных без миокардита [31]. Большое значение имела давность болезни (более 4 лет), что показано и в других работах (при остром миокардите участки отсроченного контрастирования выявляют у 95% больных, при хроническом - только у 40%).

Корреляция данных МРТ (отсроченного контрастирования) с уровнем тропонина I ($r=0,51$; $p<0,001$), креатинфосфокиназы (КФК, $r=0,66$; $p<0,001$), но не СРБ, также отмечена при остром миокардите без значимой систолической дисфункции миокарда [197]. Интересно сопоставление данных МРТ с клинической картиной острого миокардита: метод оказался наиболее информативен у пациентов с инфарктоподобной клинической картиной (отек по данным МРТ выявлен в 81% случаев, раннее контрастирование - в 71%, отсроченное накопление - в 71%); чувствительность метода составила 80% и существенно меньше - при декомпенсированном и аритмическом вариантах миокардита (57 и 40%) [111]. Сходные данные получены недавно отечественными авторами [11]. Доказано также, что МРТ-изменения при остром миокардите наиболее тесно коррелируют с некрозом [111], чем, вероятно, и объясняется гораздо меньшая информативность метода при хроническом миокардите (часто - без некроза).

Представляется закономерным, что не удавалось верифицировать при МРТ диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, подтвержденный морфологически [31]; частота выявления фиброза была выше при активном (с некрозом) миокардите в сравнении с пограничным (хроническим) - 84 и 44% соответственно [91]. Несколько лучше диффузный фиброз выявляется в постконтрастную фазу в режиме T1 [134], а также с помощью оценки объема экстрацеллюлярной фракции в режиме T1 [53]. В отдельных работах показана возможность использования МРТ для выявления поражения миокарда в рамках системных иммунных заболеваний (таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, васкулиты [200, 192, 230]), хотя такой миокардит нечасто бывает высокоактивным.

Все эти данные свидетельствуют о том, что значимость МРТ в диагностике хронического миокардита существенно меньше, чем при остром. Кроме того, при наличии отсроченного накопления у пациентов с хроническим (да и острым) течением заболевания не всегда можно разграничить ишемиче-скую и неишемическую его природу, а также говорить о характере лежащих в его основе морфологических изменений (воспаление или фиброз). При сопоставлении данных МРТ и биопсии четко показано, что за одним и тем же паттерном отсроченного накопления гадолиния (LGE) могут стоять как активное воспаление (миокардит), так и фиброз [162]. Однозначная интерпретация специалистами по лучевой диагностике феномена LGE (*Late Gadolinium Enhancement*) как маркера фиброза не имеет достаточных оснований. Исследования из ведущих европейских центров свидетельствуют о недостаточной информативности МРТ в диагностике наиболее частых форм миокардита. Совсем недавно нам довелось присутствовать на секции Европейского конгресса по сердечной недостаточности, посвященной диагностике миокардитов: возможности МРТ исключительно подробно и с погружением в физические закономерности и тонкие технические подробности были блестяще представлены специалистом из Испании, однако председатель секции A. Frustaci слушал эти данные с явным скепсисом и в завершение доклада спросил докладчика: «А как вы объясните отсутствие признаков миокардита при МРТ в тех случаях, когда мы явно видим его при биопсии?» Ответа на этот сакраментальный вопрос получено не было.

Тем не менее МРТ сердца, безусловно, дает ценную информацию, в том числе позволяет оценивать:

- снижение сократимости ЛЖ, дилатацию камер сердца;
- фазы миокардита (отек в острую, отсроченное накопление чаще в хроническую фазу);
- эффективность лечения (при наличии исходных изменений);
- наличие признаков АДПЖ, НКМ как альтернативных причин аритмий и синдрома ДКМП;
- наличие поствоспалительных изменений листков перикарда, минимальное количество жидкости в полости перикарда (которое, по некоторым данным, повышает чувствительность МРТ в диагностике миокардита с 46 до 66% [218]);
- наличие зон фиброза как неблагоприятного прогностического фактора [123], в том числе при идиопатической ДКМП [259], а также как участков аритмогенеза [240], причем с развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий оказалось связано наличие зон именно субэпикардального (воспалительного) отсроченного накопления при неишемической ДКМП [252];
- прогностическое значение имеет не только выявление зон фиброза у пациентов с синдромом ДКМП, но и наличие признаков отека миокарда при остром миокардите: показано его положительное предсказательное значение в отношении последующего возрастания ФВ более чем на 5% [278]. С другой стороны, по некоторым данным, отсутствие отсроченного накопления при исходной МРТ является более точным предиктором обратного ремоделирования ЛЖ у пациентов с синдромом ДКМП, чем выявление зон фиброза в биоптатах миокарда [208]. У целого ряда пациентов с предполагаемым миокардитом имеются противопоказания к МРТ (главным образом, имплантированные устройства, хотя современные технологии их изготовления уже не исключают проведения МРТ). Кроме того, МРТ пока существенно уступает компьютерной томографии (КТ) в качестве методики оценки коронарных артерий. В связи с этим важны возможности *МСКТ с внутривенным контрастированием* в диагностике миокардита.

Источник KingMed.info

Как и при МРТ, основным признаком возможного миокардита считают отсроченное накопление йодсодержащего контрастного препарата, однако работ на эту тему существенно меньше. Первое указание на возможную роль МСКТ в диагностике миокардита опубликовано лишь в 2007 г. [66]: характер накопления контрастного препарата был сходен с данными МРТ и отличался от картины инфаркта миокарда.

В последующих публикациях описано накопление контрастного препарата в субэпикардальных и средних отделах миокарда ЛЖ [54]; установлена сопоставимость результатов МСКТ и МРТ при миокардите и в дифференциальной диагностике с инфарктом миокарда [63, 89]. Показана высокая корреляция отсроченного накопления при КТ и МРТ у пациентов с ГКМП ($r=0,88$; $p<0,01$ [294]). Однако сопоставление данных МСКТ с биопсией миокарда у больных миокардитом, по нашим сведениям, пока не проводилось. Мы впервые провели такое сопоставление и выявили высокую информативность МСКТ в диагностике миокардита: результаты этого исследования будут подробно изложены в главе 5.

Кроме того, в единичных исследованиях показана возможность применения МСКТ в диагностике АДПЖ: выявление дилатации ПЖ, нарушений сократимости его свободной стенки, повышенной трабекулярности ПЖ [127], жировых включений в миокарде (отмечены у 33% больных АДПЖ [142]), локализация которых к тому же тесно коррелировала с аритмогенными субстратами [153]. Доказана сопоставимость основных результатов МСКТ и МРТ на примере единичных больных [62, 285]. Но в целом метод МСКТ применяется в диагностике НКЗМ пока существенно реже, чем МРТ.

1.3.9. ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА

В последние несколько лет появляются сведения о возможности использования позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -флюоро-2-деокси-D-глюкозой для диагностики различных видов миокардита. В основе метода лежит способность нейтрофилов и моноцитов использовать глюкозу в качестве источника энергии только после активации «метаболического взрыва». При заболеваниях миокарда применение ПЭТ несколько ограничено в связи с наличием физиологического потребления глюкозы миокардом, что отчасти удается преодолеть путем «жирового» голодания накануне исследования [45]. Другим ограничением в широком использовании метода, безусловно, является его высокая стоимость.

В первую очередь метод в различных модификациях начал применяться для диагностики саркоидоза сердца [122, 217], были показаны его достаточно высокая чувствительность (79-100%) и специфичность (38-100%) у этих больных [136] и информативность метода для оценки эффективности лечения [37, 198]. Сообщения об использовании ПЭТ при других вариантах миокардита пока единичны [157, 276], но можно ожидать, что данное направление неинвазивной диагностики будет активно изучаться и развиваться.

1.4. Современные представления о лечении миокардита

Вопрос лечения - наименее ясный в проблеме миокардитов. Устоявшихся, развернутых общепринятых рекомендаций по-прежнему нет. В Европейских рекомендациях (2013) предлагается использовать лишь те методы лечения, эффективность которых может считаться доказанной; объем рекомендаций по возможному лечению составляет менее одной страницы текста. Многоцентровые исследования отсутствуют практически полностью, большинство данных получено на контингенте 100-200 больных. Многие редкие системные иммуновоспалительные заболевания находятся в более выгодном положении. Тем не менее многолетний опыт лечения миокардитов (в том числе в России) позволяет прийти к определенным выводам, результаты

Источник KingMed.info

некоторых исследований носят принципиальный характер. Опыт единичных центров также должен приниматься в расчет в этой проблеме.

Известно, что значительная часть миокардитов, особенно нетяжелых, разрешается самостоятельно (без применения активной терапии) и может в связи с этим оставаться недиагностированной. Так, приводятся данные о спонтанном выздоровлении примерно в 50% случаев [73], однако в оставшейся половине случаев развивается стойкая дисфункция миокарда, а у 12-25% больных миокардит принимает тяжелое и крайне тяжелое течение с исходом в ДКМП и потребностью в трансплантации сердца. В связи с этим вопросы лечения миокардита уже на ранних этапах его развития становятся высокоактуальными.

С учетом преимущественно инфекционно-иммунной природы миокардитов принципиальные возможности их базисного лечения состоят в этио-тропной (противовирусной, антибактериальной) и патогенетической (имму-носупрессивной, иммуномодулирующей) терапии. В патогенезе миокардитов имеют значение как Т-клеточные цитотоксические реакции, так и антительные механизмы, что определяет выбор препаратов.

1.4.1. ЭТИОТРОПНАЯ (ПРОТИВОВИРУСНАЯ) ТЕРАПИЯ МИОКАРДИТОВ

Целесообразность ликвидации очагов хронической инфекции (как с точки зрения воздействия на течение самого миокардита, так и для обеспечения безопасности ИСТ) не вызывает сомнений. Однако многие возбудители локализуются внутриклеточно: достичь их полной элиминации бывает невозможно (герпетические вирусы сохраняются в организме пожизненно, но могут быть активными и неактивными). Поскольку тонзиллит является основной формой очаговой хронической инфекции, проведение тонзиллэктомии актуально у пациентов с миокардитом, особенно при наличии антистрептококковых АТ. Для их исчезновения после тонзиллэктомии требуется не менее 6-8 мес [14].

Из антибиотиков особое внимание уделяется макролидам, у которых выявлено противовоспалительное действие [130]. В частности, кларитромицин подавляет развитие миокардита, реакции отторжения и ишемии [264]. Способность подавлять электрическое ремоделирование ЛЖ выявлена у аце-тилцистеина (N-ацетилцистеина*) [213].

Возможности ПВТ при миокардитах на сегодня таковы:

- специфические противовирусные препараты разработаны в отношении вирусов герпетической группы, гриппа, гепатитов В и С, ВИЧ и отсутствуют для остальных;
- при ЦМВ-миокардите препаратом выбора является ганцикловир [35, 58, 108]; меньшей эффективностью, но и меньшей токсичностью обладает ацикловир, который наиболее эффективен при инфекции вирусами простого герпеса и *herpes zoster* и наименее - при инфекции ВЭБ и HHV6 (при которых рекомендуются вальганцикловир, фоскарнет, цидовир); тем не менее ацикловир с успехом использовался и при ВЭБ-инфекции, в том числе с тяжелыми системными проявлениями [231];
- интерферон-β-1а (бенеферон) в дозе 18×10^6 МЕ 1 раз в неделю на протяжении полугода оказался эффективным в лечении адено- и энтеро-вирусной ДКМП: достигнута полная элиминация вируса с уменьшением количества инфильтрирующих воспалительных клеток; у 68% ФВ возросла с 44,6 до 53,1% и сократился ЛЖ [160]; показана также лучшая выживаемость пациентов с энтеровирусной КМП [157], однако повторное исследование, проведенное группой Н.-Р. Schultheiss в целях оценки эффективности бенеферона в различных дозах у пациентов с хронической адено-/энтеровирусной КМП, показало лишь способность этого препарата достоверно чаще в сравнении с плацебо приводить к элиминации вируса из миокарда и

Источник KingMed.info

уменьшать функциональный класс (ФК) ХСН в результате 12- и 24-недельной терапии, в то время как достоверной динамики структурно-функциональных показателей (ФВ) и влияния на прогноз отмечено не было [245]; как и в первое, в данное исследование включались пациенты с умеренной систолической дисфункцией (средняя ФВ составила 43-45%), и неизвестно, каков был бы эффект терапии у более тяжелых пациентов; наконец, неясна доля пациентов с активным миокардитом, поскольку критерием включения являлась вирусопозитивная КМП при отсутствии других причин ХСН без подозрения на острый миокардит (с давностью симптомов более 6 мес);

- при парвовирусной инфекции возможно использование внутривенного Ig [94], а в хронической фазе - интерферона типа I [243]; показано модулирующее влияние интерферона- β -1a на апоптоз и дегенерацию эндотелия [157], в то же время при лечении вирусопозитивных больных ДКМП интерфероном- β -1b за 3 года наблюдения существенного улучшения по сравнению с контролем не отмечено [295], что подтвердила и последняя работа группы Н.-Р. Schultheiss - даже элиминация вируса достигалась достоверно реже, чем при лечении энтеро-/аденовирусов [245]; с учетом этих данных проводится оценка эффективности новых антиэритровирусных препаратов, например, телбивудина [104];
- интерферон- α тоже приводил к элиминации энтеровирусов и оказался эффективным при вирусном миокардите и ДКМП, что показано в ряде наблюдений [88, 128, 199];
- при устойчивой ко многим антигерпетическим препаратам инфекции вирусом HHV6 недавно установлена эффективность противомаларийного препарата артесуната[®], в частности, разрешение миокардита и исчезновение вирусного генома описано у ребенка с морфологически верифицированным миокардитом [126]; препарат привлек к себе внимание инфекционистов и требует дальнейшего изучения.

Отношение к факту обнаружения вирусного генома в миокарде становится более дифференцированным, что связано как с неоднозначностью роли некоторых вирусов в развитии воспаления и дисфункции миокарда (см. главу 4), так и с возможностью спонтанной элиминации вирусов. В частности, С. Tshöpe и U. Kühn из клиники Шарите рекомендуют не проводить ПВТ у вирусопозитивных пациентов с острым миокардитом и назначать ее лишь по сохранении вирусного генома в контрольных биоптатах через 3-6 мес [274].

К сожалению, даже эффективная этиотропная терапия не всегда решает проблему лечения миокардита в связи с ранним запуском и стойкостью аутоиммунных механизмов.

1.4.2. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ МИОКАРДИТОВ

Современных исследований **эффективности НПВП**, несмотря на давность их применения в лечении миокардита, на удивление мало. Можно сказать, что их просто нет. В единичных работах на мышах с Коксаки-вирусным миокардитом, выполненных в 1980-х гг., показано, что признаки воспаления на фоне лечения ибупрофеном или индометацином в различные сроки были выражены несколько больше [86, 232].

В качестве возможных причин такого эффекта называют подавление выработки интерферона, которое приводит к снижению вирусного клиренса [196], однако надо учитывать, что эксперименты касались исключительно Коксаки-вирусного миокардита. В то же время индометацин способен ингибировать коронавирусы [44]. Говоря о нежелательности назначения НПВС при миокардитах (но не миоперикардитах [196]), ссылаются и на их способность задерживать жидкость в организме [6]. Однако этот эффект всегда может быть учтен и скорректирован. Большая частота МА у принимавших НПВС может быть связана с заболеваниями, которые требовали такой терапии [242].

Источник KingMed.info

Многие авторы, длительно применявшие НПВС в лечении миокардита, считают их эффективными [10, 14, 24]. При этом применялись высокие дозы препаратов (в частности, 6-8 г салициловой кислоты в сутки), но относительно недолго [24]. Во всяком случае симптоматический эффект от применения НПВС (особенно при болях, перикардите) отмечается всеми. Эффект средних доз современных НПВС не изучен.

Следует особо отметить результаты недавнего экспериментального исследования: мелоксикам показал способность подавлять развитие *аутоиммунного* миокардита, индуцированного миозином, за счет изменения баланса Т-хелперов и подавления клеточной пролиферации [263]. По-видимому, эти данные должны стать основанием для клинических исследований: крест на НПВС в лечении миокардитов ставить рано.

Данных об эффективности **иммуносупрессивной терапии** при миокардитах накопилось немало, и мы к ним вернемся, однако началом доказательной медицины в этой области считается исследование The Myocarditis Treatment Trial (МТТ, 1995), в которое были включены 111 пациентов с верифицированным миокардитом и ФВ менее 45% [188]: 64 из них получали преднизолон по 1,25 мг/кг (около 75 мг, через неделю дозу снижали на 5 мг/нед до поддерживающей 0,08 мг/кг, или около 5 мг) и азатиоприн по 1 мг/кг либо циклоспорин по 5 мг/кг. Через 6 мес не получено достоверного преимущества в группе лечения по суммарной конечной точке («смерть + трансплантация»), а также по степени возрастания ФВ ЛЖ.

Однако исследование проводилось у пациентов с тяжелым (средняя ФВ ЛЖ - 24%), острым, вероятно, вирусным миокардитом: у 60% симптомы развились после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), у 63% давность его была менее 1 мес. Помимо возможного негативного влияния вирусов на результат лечения (геном не определяли), нельзя исключить и большую долю спонтанного улучшения в группе без лечения, где ФВ тоже возросла. Тем не менее на эту работу ссылаются как на доказательство бесполезности ИСТ при любых миокардитах.

В то же время применение преднизолона (60 мг/сут) у пациентов с идио-патической ДКМП привело к достоверно более частому, чем в контрольной группе, возрастанию ФВ на 5% и более через 3 мес (53 и 27%), причем предикторами эффективности терапии были наличие инфильтратов или отложений Ig в биоптатах миокарда, положительный результат сцинтиграфии с ⁶⁷Ga или увеличение СОЭ, то есть признаки миокардита [224].

Через 8 лет после МТТ было опубликовано исследование, в котором доказана эффективность ИСТ верифицированного хронического миокардита [112]: из 112 больных 41 резистентный к лечению пациент получал преднизолон по 1 мг/кг 4 нед (далее дозу снижали до 0,33 мг/кг, или около 20 мг) и аза-тиоприн по 2 мг/кг. По ответу на ИСТ пациенты разделились на две подгруппы: через 6 мес у 21 больного отмечено достоверное возрастание ФВ с 25,7±4,1 до 47,1±4,4%, которое сохранялось еще через полгода после отмены терапии, у 20 больных эффекта не было (ФВ снизилась с 27,2±4,1 до 23,4±4,6%), отмечено пять смертей и три трансплантации (различия с группой респондеров достоверны). При этом в контрольной биопсии выявлены излеченный миокардит у респондеров и исчезновение инфильтратов с дегенерацией кардиомиоцитов у нереспондеров.

В качестве непосредственных механизмов эффективности ИСТ выявлены подавление гибели клеток (некроза и апоптоза), активация клеточной пролиферации и увеличение количества миофибрилл за счет активации синтеза сократительных белков [113]. С помощью маркеров ядерной экспрессии Ki67 и MCM5 доказано наличие пролиферирующих кардиомиоцитов при

Источник KingMed.info

миокардите (их источником могут быть стволовые клетки [59]), число которых оказалось выше у нереспондеров.

Выявлены четкие предикторы ответа на терапию: для респондеров было характерно отсутствие вирусного генома в миокарде, за исключением HCV (15% в сравнении с 85% у нереспондеров, включая энтеро-, аденовирусы, ВЭБ, вирус гриппа А, парвовирус В19), и высокая частота обнаружения антикардиальных АТ (90 и 0% соответственно). Вирусопозитивных пациентов с положительными АТ к миокарду практически не было, что может объяснять отчетливую полярность результатов. Эти данные соотносятся с проспективным исследованием А. Сафорно и соавт. [70], в котором выявлены те же предикторы прогноза при отсутствии ИСТ.

Наконец, третьим шагом стало рандомизированное исследование эффективности ИСТ у пациентов с хроническим вируснегативным лимфоцитарным миокардитом (TIMIC, 2009 [114]): лечение (режим тот же, что и в работе 2003 г.) привело к достоверному уменьшению объемов ЛЖ, повышению его ФВ с $26,4 \pm 6,9$ до $48,0 \pm 7,3\%$ у 88%, в то время как в группе плацебо улучшения не было ни у кого (в отличие от исследования МТТ, ФВ снизилась с $27,6 \pm 6,6$ до $19,5 \pm 4,8\%$), в контрольных биоптатах сохранялся миокардит. У 12% пациентов группы без улучшения предполагается роль неизвестных вирусов.

Из побочных реакций отмечены только прибавка массы тела, гипергликемия (требовавшая назначения инсулина) и задержка жидкости. В то же время Н.Р. Палеевым и соавт., многие годы применявшими преднизолон в дозах 20-30 мг/сут в среднем в течение полугода, отмечен весь спектр побочных эффектов [24]. Пациенты наблюдались после окончания исследования TIMIC в течение 10-72 мес: среди нелеченых зафиксировано две смерти и две трансплантации, среди получавших ИСТ - повторная декомпенсация у трех больных (7%) с реактивацией миокардита, купированная азатиоприном. По данным отечественных авторов, рецидивирующее течение отмечается в 30-50% случаев [8, 14, 24].

Таким образом, доказана польза ИСТ при вируснегативном хроническом активном миокардите. Исходя из этих данных, европейские эксперты рекомендуют проводить ИСТ в следующих ситуациях [73]:

- гигантоклеточный миокардит; саркоидоз;
- миокардит, ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями;
- вируснегативный эозинофильный или токсический миокардит с сердечной недостаточностью и/или аритмиями;
- рефрактерный к стандартной терапии вируснегативный лимфоцитарный миокардит (при отсутствии противопоказаний).

В 2016 г. опубликованы немецкие данные, подтвердившие результаты исследования TIMIC на большем количестве больных и при более длительном наблюдении (средний срок составил 10,5 мес, однако у части больных достигал 10 лет): у 114 пациентов с вируснегативным хроническим миокардитом лечение преднизолоном и азатиоприном в течение 6 мес привело к возрастанию ФВ с $44,6 \pm 17,3$ до $51,8 \pm 15,5\%$ ($p=0,006$), в том числе и при более длительном сроке ($52,1 \pm 15,6\%$; $p=0,006$). Одновременно отмечено достоверное уменьшение ИГХ-признаков воспаления в миокарде [103]. Особенно ценно, что лечение миокардита проводили не только пациентам с низкой ФВ (менее 45%; $n=53$), у которых отмечен наиболее выраженный клинический эффект (возрастание ФВ с $29,3 \pm 8,8$ до $42,1 \pm 13,1\%$; $p<0,0001$), но и больным с ФВ 45-60% (она увеличилась

Источник KingMed.info

с $53,0 \pm 3,6$ до $59,8 \pm 10,0\%$; $p=0,03$; $n=25$), а также пациентам с нормальной ФВ (более 60%; $n=36$), которые в этом отношении оставались стабильны на протяжении всего срока наблюдения.

Европейские эксперты считают, что ИСТ может быть начата только после исключения инфекционной природы миокардита. Однако очевидно, что проблема сложнее. Следует учитывать, что в развитии миокардита персистенция вируса и иммунные механизмы могут иметь равное значение, что значительно усложняет задачу лечения в сравнении с исследованиями TIMIC и предшествующим ему (2003). Во многих работах была показана **эффективность**

стероидной терапии и при вирусопозитивных миокардитах:

- из 30 детей с предварительным диагнозом ДКМП активный хронический миокардит был диагностирован при биопсии у 10 (у пяти из них выявлен вирусный геном в миокарде), терапия преднизолоном и азатиоприном привела к возрастанию ФВ с 25 до 46% (в сравнении с 20 и 22% у девяти пациентов с нелеченым миокардитом) независимо от наличия вирусного генома; у вирусопозитивных пациентов без миокардита не отмечено достоверного улучшения ФВ на фоне стандартной кардиотропной терапии [75];
- при остром вирусном миокардите (диагноз поставлен по серологическим данным) в результате терапии преднизолоном у 44 детей в сравнении с 24 без терапии достоверно чаще получено возрастание ФВ на 10% и более и достигнута ФВ 40% и более, а после года наблюдения - 60% и более [55];
- неоднократно описаны не только у детей [68], но и у взрослых отдельные случаи тяжелого вирусного миокардита, при котором оказались эффективными комбинированная противовирусная и стероидная терапия [58, 204]; на фоне вирусной микст-инфекции отмечены тяжелые обострения миокардита, которые купировались назначением ИСТ [106];
- инфекционисты достаточно спокойно и с эффектом используют сочетания стероидной терапии с противовирусной, в том числе при тяжелой ВЭБ-инфекции с системными проявлениями [231]. То же можно сказать о вирусных гепатитах самих по себе, а также об индуцированных вирусами гепатита В и С иммунных реакциях [38, 77, 203, 210, 265, 273], о лечении вирусных инфекций у пациентов с системными заболеваниями, после трансплантации, когда неназначение или отмена массивной ИСТ невозможны [56, 97, 238].

Кроме того, во многих работах эффективность ИСТ на уровне 64-73% была установлена при верифицированной воспалительной ДКМП без учета наличия или отсутствия вирусного генома в миокарде, однако достоверное возрастание ФВ не сопровождалось заметным улучшением прогноза [131, 141, 180]. Аналогичные результаты получены недавно авторами метаанализа китайских исследований, в которых диагноз миокардита установлен у 342 пациентов, получавших ИСТ, не только морфологически, но и клинически, и наличие вирусного генома не являлось критерием исключения [172]. Несомненно, анализ результатов лечения должен проводиться более дифференцированно.

В связи с этим следует сказать и об опыте ИСТ у отдельных категорий больных:

- при гигантоклеточном миокардите показания к ИСТ являются абсолютными, однако даже агрессивные режимы (до четырех препаратов, включая циклоспорин А и муромонаб-CD3) далеко не всегда эффективны: смерть/трансплантация за год отмечены у 31% [144], возможны фатальные рецидивы заболевания после прекращения ИСТ, а также в пересаженном сердце;
- при гиперсенситивном (эозинофильном) миокардите многократно показана эффективность жесткой ИСТ [202]; эффективны и меньшие дозы стероидов;

Источник KingMed.info

- не вызывают сомнений целесообразность и эффективность комбинированной ИСТ при миокардитах в рамках системных болезней; даже при первичном билиарном циррозе (который малочувствителен к стероидной терапии) получен выраженный эффект высоких доз стероидов в отношении миокардита и миозита [191].

Вопрос о дозах стероидов при лечении миокардита тоже является непростым. Отечественными авторами традиционно применялись те же дозы, что и в лечении ревматических кардитов: 20-40 мг преднизолона в сутки [14, 24]. Показаниями к назначению стероидов считали снижение функции коры надпочечников, выраженные аутоиммунные реакции, тяжелое течение миокардитов [14, 24]. В качестве важнейших лабораторных ориентиров называют уровень антикардиальных АТ, ФНО- α , повышенную сенсibilизацию лимфоцитов к антигенам миокарда [8].

В невысоких дозах преднизолон проявляет не столько иммуносупрессивные, сколько противовоспалительные свойства: снижает проницаемость капилляров и подавляет миграцию лейкоцитов. Для подавления функциональной активности лейкоцитов и гуморального иммунитета требуются более высокие дозы (точная грань неизвестна). В целом В-клетки менее чувствительны к глюкокортикоидам, чем Т-лимфоциты; подавление синтеза АТ развивается опосредованно (через Т-хелперы).

Методика пульс-терапии изначально применялась для подавления кризов отторжения в трансплантологии; в ревматологии и нефрологии она используется для лечения заболеваний с высокой степенью активности и позволяет быстро блокировать выработку аутоантител. Вместе с тем тяжелый миокардит и КМП рассматриваются как возможные противопоказания из-за опасности гипокалиемических аритмий и нарастания сердечной недостаточности. Имеются упоминания о пульс-терапии тяжелого волчаночного миокардита [262].

В зарубежных работах в лечении миокардита упоминаются почти исключительно высокие дозы стероидов (из расчета 1 мг/кг), что также пришло, по-видимому, из ревматологии, где они применяются при лечении высокоактивной системной красной волчанки и др. Вопросы об эффективности меньших доз при менее тяжелых миокардитах, а также длительной поддерживающей терапии остаются совершенно нерешенными.

У пациентов с «идиопатическими» аритмиями с верифицированным миокардитом эффективность ИСТ показана в работах А. Frustaci и соавт. К примеру, стероидная терапия миокардита оказалась эффективной у 77,8% пациентов с «идиопатическими» аритмиями [271]. При желудочковой эктопии у детей в 50% случаев отмечено полное подавление аритмии и в 25% - уменьшение ее выраженности в результате лечения преднизолоном [57]. Д.Ф. Егоров отмечает кратковременную стабилизацию у детей с воспалительной природой аритмий и быстрое восстановление исходной картины после отмены стероидов [10].

Интересны сведения о том, что среди пациентов, по разным показаниям получавших стероиды, МА и трепетание предсердий (ТП) встречались достоверно чаще, чем в контроле [относительный риск (ОР) - 1,92; 95% доверительный интервал (ДИ) - 1,79-2,06; для пациентов со стероидной терапией в анамнезе такого не отмечено [80]]. Как и в случае с НПВС, заболевания, которые стали показанием к стероидной терапии, могут предрасполагать к аритмиям, но не исключен и эффект самих препаратов.

Подводя итоги по разделу об ИСТ, приведем результаты проведенного недавно метаанализа девяти небольших рандомизированных исследований (китайская база данных и база данных Medline, 1966-2013) эффективности ИСТ у 342 больных миокардитом в сравнении с 267

Источник KingMed.info

пациентами на стандартной терапии. В группе ИСТ отмечено достоверное повышение ФВ в срок до 3 мес и при длительном наблюдении, а также кратковременное достоверное уменьшение диастолического размера ЛЖ, при этом не получено достоверной разницы по частоте смертей и случаев трансплантации (ОР - 1,33; 95% ДИ - 0,77-2,31) [72].

Очевидно, что у значительной части больных миокардитом ИСТ является эффективным методом лечения, но категории чувствительных к лечению больных лишь отчасти определены. Наименее изучен вопрос об эффективности лечения у пациентов со смешанным (вирусно-иммунным) механизмом миокардита, в том числе в разные фазы болезни.

Также из ревматологии пришло в лечение миокардитов использование **аминохинолиновых препаратов** (хлорохина, гидроксихлорохина), обладающих не очень сильным, но отчетливым иммунодепрессивным действием за счет цитотоксического действия; они дают также противовоспалительный эффект за счет стабилизации лизосомальных мембран. Их назначают при затяжном и рецидивирующем миокардите, когда есть основания предполагать выраженные аутоиммунные нарушения [24].

В литературе имеются сведения о возможной кардитоксичности амино-хинолиновых препаратов, которая чаще связана с применением хлорохина (Делагила*) [87, 110]. Работ по изучению эффективности этих препаратов в лечении неревматических миокардитов (в том числе хронических) практически нет, можно опираться лишь на аналогии: в лечении системной красной волчанки, ревмокардита препараты используются в дополнение к глюкокор-тикоидам в целях снижения поддерживающей дозы последних.

С другой стороны, еще в 1960-е гг. А.В. Сумароковым и соавт. предпринимались попытки назначения аминохинолинов для поддержания синусового ритма у пациентов с МА, особенно при ее ревматической этиологии [32]. Недавно в эксперименте на овечьих сердцах показан антиаритмический эффект хлорохина у пациентов с холинергической МА: он достоверно удлинял потенциал действия, снижал частоту re-entry и приводил к восстановлению синусового ритма; флекаинид[®] оказался менее эффективным [109]. Возможно, это следует учитывать в лечении миокардита при идиопатических аритмиях.

Азатиоприн является одним из наиболее старых и хорошо изученных цитостатиков. Его особенностью является преимущественное подавление В-клеточного звена (антительных механизмов болезни). Могут использоваться и другие цитостатики: циклоспорин А (как более жесткий препарат показан при гигантоклеточном миокардите), муромонаб-CD3 (моноклональные АТ к лимфоцитам), микофенолата мофетил (ММФ) и др.

ММФ получил основное применение в профилактике реакции отторжения у пациентов после трансплантации почек, печени, сердца, костного мозга и др. Механизм действия ММФ состоит в селективном неконкурентном обратимом ингибировании инозинмонофосфатдегидрогеназы, что приводит к подавлению синтеза гуанозиновых нуклеотидов *de novo* и, как следствие, выраженному цитостатическому действию на Т- и В-лимфоциты, пролиферация которых очень сильно зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма.

В лечении аутоиммунных заболеваний ММФ применяется более 20 лет: при ряде из них препарат занял место в первой линии лечения, при других успешно используется в случае неэффективности и/или непереносимости других базисных препаратов. К дополнительным эффектам препарата, которые реализуются у ревматологических больных, относят индукцию апоптоза активированных антигенами клонов Т-лимфоцитов, снижение выработки АТ и

экспрессии молекул адгезии, подавление миграции лейкоцитов и моноцитов в очаги воспаления, а также антифибротическое воздействие [280]. В целом отмечается лучший профиль эффективности и безопасности ММФ в сравнении с другими иммуносупрессивными препаратами, которые используются в ревматологии.

Экстраполирование результатов применения различных иммуносупрессивных препаратов в ревматологии и нефрологии, особенно при заболеваниях с преимущественно антительными, связанными с активацией В-лимфоцитов, механизмами развития, на пациентов с миокардитом неоднократно себя оправдало, что хорошо видно при сопоставлении схем ИСТ при миокардите и, например, системной красной волчанке. Кроме того, ММФ успешно применяется при лечении системной склеродермии с развитием интерстициального легочного фиброза, полимиозита/дерматомиозита, в том числе с поражением кожи, других миозитов, системных васкулитов, а также диффузного токсического зоба и др. Клинических исследований, в которых изучались бы эффективность и безопасность ММФ при миокардите (в виде монотерапии, в сочетании с глюкокортикоидами, в сопоставлении с другими режимами ИСТ), практически нет.

Однако имеются экспериментальные работы, результаты которых довольно однозначно свидетельствуют о высокой эффективности ММФ в лечении миокардита, в том числе вирусного. Так, при Коксаки В-вирус-индуцированном миокарде у мышей установлено, что пероральное введение активного метаболита ММФ - микофеноловой кислоты, не влияя непосредственно на репликацию вируса (такой эффект был ранее зафиксирован при изучении репликации на миокардиальных фибробластах человека), приводит к высокодостоверному уменьшению морфологических проявлений миокардита, причем эффект этот увеличивается с возрастанием дозы от 100 до 300 мг/кг в сутки [221]. Аналогичный эффект получен и при экспериментальном аутоиммунном гигантоклеточном миокардите, который был индуцирован у мышей введением сердечного миозина: раннее введение ММФ полностью предотвращало развитие миокардита (можно предполагать блокаду выработки АТ к миозину), более позднее лечение ММФ эффективно подавляло развитие уже возникшего миокардита и приводило к улучшению сократимости миокарда [143]. Работы, которые опровергали бы эти данные, нам неизвестны. Описания применения ММФ для лечения миокардита у человека немногочисленны, однако практически все они отмечают высокую эффективность препарата. Одним из ведущих специалистов по миокардитам L. Соорег из клиники Мэйо в 2005 г. описана пациентка с морфологически верифицированным некротизирующим эозинофильным миокардитом, у которой применена комбинированная терапия глюкокортикоидами и ММФ; об исходной тяжести миокардита свидетельствует также необходимость использования бивентрикулярного вспомогательного кровообращения [84]. Сообщается о случаях успешного подавления столь же тяжелого гигантоклеточного миокардита с помощью комбинации глюкокортикоидов и ИСТ, включавшей ММФ [260, 247]. В то же время о попытках лечения менее тяжелого лимфоцитарного миокардита с помощью комбинации глюкокортикоидов и ММФ не сообщается, отсутствуют проспективные исследования.

При сопоставлении эффективности и безопасности ММФ у больных волчанкой с азатиоприном не отмечено достоверных различий препаратов в частоте поддержания ремиссии при волчаночном нефрите, развития рецидивов, почечной недостаточности, возрастания уровня креатинина или смерти, однако частота прерывания лечения была достоверно ниже в группе ММФ (ОР - 0,60; 95% ДИ - 0,41-0,88 [185]). Частота гастроинтестинальных побочных эффектов оказалась выше при лечении ММФ, в то время как лейкопения чаще развивалась при лечении азатиоприном. Получены также данные относительно меньшей частоты развития лейкопении

Источник KingMed.info

(ОР - 0,12; 95% ДИ - 0,04-0,39; $p=0,0004$) и аменореи (ОР - 0,17; 95% ДИ - 0,04-0,72; $p=0,02$) при лечении ММФ в сравнении с азатиоприном [107].

Интересны данные об эффективности замены азатиоприна ММФ или наоборот при неэффективности или непереносимости первого препарата: замене чаще подлежал азатиоприн (89 случаев в сравнении с 19), в результате достоверно повышалась эффективность лечения в сравнении с первым 6-месячным периодом, если причиной замены была неэффективность первого препарата (чаще азатиоприна), и не менялось течение болезни при уменьшении числа побочных эффектов, если причиной замены была плохая переносимость первого препарата [39], то есть замена главным образом азатиоприна ММФ, позволяла как повысить недостаточный эффект лечения, так и устранить нежелательные побочные эффекты.

Все это открывает реальные перспективы использования ММФ в лечении миокардита.

Отсутствуют (за исключением болезни Чагаса у крыс) исследования эффективности *инфликсимаба* (АТ к ФНО- α) в лечении миокардита; возможно, это связано со способностью самого препарата индуцировать миокардит [254], что интересно и требует осмысления. Исследования препарата той же группы - этанерсепта при сердечной недостаточности были остановлены досрочно в связи с увеличением смертности в группах лечения [171]. Аналогичные данные (развитие острой сердечной недостаточности вследствие аутоиммунного миокардита) недавно получены в отношении трастузумаба [105], адалимумаба [36], тоцилизумаба [184] и пембролизумаба [163].

По-видимому, речь идет о класс-специфичном эффекте, что, к сожалению, сужает перспективы использования биологически активных агентов в лечении миокардита. Другим механизмом развития миокардита при использовании этих препаратов является присоединение активной вирусной инфекции вследствие выраженной иммуносупрессии. Так, описаны случаи летального вирусного миокардита, развившегося у пациентов с лимфомой и нефротическим синдромом на фоне лечения ритуксимабом [41, 249]. Однако есть и упоминания об успешном применении того же ритуксимаба по 375 мг/м² в неделю внутривенно в комплексном лечении гигантоклеточного миокардита в пересаженном сердце [272]. Во всяком случае этот класс препаратов должен рассматриваться как кандидат на включение в схемы ИСТ миокардита (как комплексной, так и монотерапии).

Наконец, в эксперименте установлена эффективность ряда *биологических агентов* при вирусном и аутоиммунном миокардите, в их числе циклофил-лин А (индуктор рецепторов металлопротеиназ) [248], свободные легкие цепи Ig [189], гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [250], растворимые молекулы CAR-рецептора на аденовирусном векторе [227], карперетид (рекомбинантный предсердный натрийуретический пептид [267]). Из этого неполного перечня видно, что спектр поиска довольно широк, есть надежда на получение эффективных препаратов для лечения миокардита таргетного действия.

1.4.3. ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ МИОКАРДИТОВ

Внутривенный Ig (в том числе отечественный препарат габриглобин) достаточно широко используется в ревматологии, при лечении септических состояний, его применение при миокардите основано на сочетании противовирусного и противовоспалительного (иммуномодулирующего) действия со снижением уровня ключевых цитокинов, что особенно ценно при вирусно-иммунном, тяжелом миокардите.

Достоверное влияние на смертность и динамику ФВ получено у детей с острым миокардитом (вирусная этиология у 17%, по данным серологии), осложнившим течение аутоиммунного

Источник KingMed.info

энцефалита [60], а также при фульми-нантном миокардите у взрослых (табл. 1.6) [149, 291]. При хроническом парво-вирусопозитивном миокардите у взрослых терапия Ig приводит к разрешению признаков воспаления и клиническому улучшению, но не к элиминации вируса [177]. Европейские эксперты не дают определенных рекомендаций по применению Ig, ссылаясь на отсутствие многоцентровых рандомизированных исследований у пациентов с морфологически подтвержденным миокардитом, но отмечают возможную пользу препарата при вирусных и иммунных формах миокардита и его хорошую переносимость [73].

Таблица 1.6. Результаты терапии внутривенным иммуноглобулином при миокардитах и дилатационной кардиомиопатии

Категория больных	n	Биопсия	Доза	Эффект	Авторы, год
Острая ДКМП (ФВ <40%, давность менее 6 мес)	62	Да (в 16% миокардит)	2 г/кг или плацебо	Рост ФВ в обеих группах (на 14% через 6 мес)	McNama-ra D.M., 2001
Дети 2-12 лет с острым миокардитом (с лечением/без лечения)	26/57	Нет	400 мг/кг № 5	Снижение смертности (3,8 и 22,8%; ОР - 0,17) и достоверно большая динамика ФВ (с 33 до 50%)	Bhatt G.C., 2012

Окончание табл. 1.6

Категория больных	n	Биопсия	Доза	Эффект	Авторы, год
Дети с острым миокардитом или ранней КМП (с лечением/без лечения)	12/16	Нет	1 г/кг № 2	Достоверное повышение ФВ (p<0,001) и снижение размера ЛЖ (p=0,002) через 6 мес после лечения	Prasad A.N., 2014
Взрослые с острым миокардитом (рандомизированное)	62	Нет	1 г/кг	Достоверных различий по смерти/трансплантации, динамике ФВ нет	Robinson 2005
Острый фуль-минантный миокардит (30 лет)	1	Нет	70 г № 2	Возрастание ФВ с 32 до 50% за 2 сут лечения	Ozyigit T., 2011
Острый фульминантный миокардит (с лечением/без лечения)	32/26	Нет	400 мг/кг № 5	Достоверное повышение ФВ (p=0,011) и снижение размера ЛЖ (p=0,048), снижение ЖТ/фибрилляции желудочков (ФЖ) и АВ блокады (p=0,025; p=0,003) только в группе лечения через 4 нед; 2/7 смерти (p=0,072)	Yu D.Q., 2014
Фульминантный миокардит	1	Лимфоцитарный миокардит	70 г № 2	Возрастание ФВ от минимальной (аки-нез ЛЖ) до 40%	Kato 2007
Фульминантный миокардит	220	Нет	от <15 г до >60 г	Нет различий по смертности с не получавшими Ig	Isogai T., 2015
Перипартальная КМП (вирус?)	2	Нет данных о миокардите	1,7-2,0 г/кг	Быстрое и существенное клиническое улучшение у обеих	Muroya T., 2010
Люпус-миокардит	1	Нет	?	Быстрое улучшение (пульс-терапия без эффекта)	Suri V., 2010
Миокардит/ острая ДкМП	9	Выполнена у пяти (миокардит)	1-2 г/кг № 2	ФВ возросла с 19,0 до 35,4%, эффект стойкий	Kishimoto 2003
Метаанализ: вирусный миокардит у взрослых и детей	62+83	Нет	2,0-0,4 г/кг	Польза получена у отдельных групп детей (ОР - 7,39), но не взрослых	Robinson J., 2015

По-видимому, в случаях тяжелого течения миокардита, особенно острого, при неэффективности и невозможности назначения ИСТ, противовирусных препаратов либо в дополнение к ним введение высоких доз Ig имеет смысл.

Безусловно перспективным направлением в лечении ДКМП различного генеза является **иммуносорбция**, однако и здесь ответ пациентов на лечение индивидуален:

- в пилотном исследовании группы авторов из Грайфсвальда эффект от иммуносорбции IgA/IgG (в виде возрастания ФВ на 5% и более) получен у 24 из 40 больных ДКМП (60%), его предикторами оказались меньшая давность болезни, меньшие размеры ЛЖ и наличие АТ с негативной инотропной активностью, установленной на изолированных кардиомиоцитах [43]. Кроме того, у респондеров выявлена сниженная активность гена фактора роста соединительной ткани, фибронектина и коллагена I типа в ткани миокарда, которую, возможно, следует использовать в качестве предиктора эффективности иммуносорбции [42];
 - при использовании триптофановой колонки, имеющей тропизм к IgG3-подклассу АТ, у 16 пациентов с рефрактерной к лечению ДКМП (средняя ФВ - 18%) и АТ к β_1 - и M_2 -рецепторам ФВ достоверно возросла на 3% через 3 мес после иммуносорбции, отмечено снижение уровня пред-сердного натрийуретического фактора (BNP), но не интерлейкина-6 и ФНО- α [209];
 - создана колонка для избирательной сорбции АТ к β_1 -адренорецепторам с использованием аптамеров [281]; показана эффективность иммуносорбции даже на конечной стадии ДКМП: 5-летняя выживаемость составила почти 70% (в сравнении с 25% пациентов с АТ к β_1 -адренорецепторам, которым иммуносорбция не проводилась), положительный ответ на терапию отмечен в 78% и коррелировал с уровнем АТ [90];
 - в относительно крупном немецком регистре (93 пациента с синдромом ДКМП, которым проводили иммуносорбцию с замещением IgG) положительный ответ на иммуносорбцию (в том числе возрастание ФВ на 10% и более, снижение конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ на 10% и более и снижение уровня BNP на 50% и более) получен у 48% пациентов, которых отличали наличие вирусного генома и воспалительных инфильтратов в миокарде, меньшая давность болезни, большие размеры ЛЖ [216].
- К сожалению, методика избирательной иммуносорбции является очень дорогой.

М.В. Дерюгин и соавт. сообщают об использовании существенно более дешевого метода очистки крови от антикардиальных АТ и ФНО- α - плазмафереза, сеансы которого проводились повторно, в сочетании с курсами индукторов интерферона [8]. Эффект сохранялся и в отдаленные сроки. Напрашивается аналогия с эффективным использованием плазмафереза у пациентов с устойчивыми к лечению нарушениями ритма [22], у пациентов с анти-Ro/La-индуцированной врожденной АВ блокадой [237], а также для замедления развития КМП трансплантированного сердца [9].

1.4.4. АЛГОРИТМЫ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ (ДИЛАТАЦИОННОЙ) КАРДИОМИОПАТИИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ

С учетом полученных за последние годы сведений об эффективности различных видов базисной (противовирусной, иммуносупрессивной, иммуно-модулирующей) терапии миокардитов разными группами авторов, многие годы интенсивно работающих над данной проблемой, предложены алгоритмы лечения воспалительной КМП. Все без исключения они базируются на данных ЭМБ, но есть разница в подходах к лечению.

Наиболее простой и фундаментальный алгоритм предложен учеными из Марбурга (B. Maisch et al.): при обнаружении в миокарде вирусного генома, независимо от наличия признаков воспаления, проводится только ПВТ, при обнаружении воспаления (по далласским критериям) без вирусного генома - иммуносупрессивная и/или иммуномодулирующая терапия, при

отсутствии воспаления и вирусов - только симптоматическое лечение нарушений ритма и сердечной недостаточности [147].

Несмотря на прошедшие с момента опубликования этой работы 10 лет, другие немецкие авторы (из клиники Шарите), которые также являются одними из ведущих экспертов по проблеме миокардитов, придерживаются тех же принципов. Они продолжают рассматривать вирусный миокардит, вируснегативное воспаление и отсутствие вирусов и воспаления как взаимоисключающие результаты ЭМБ, которые полностью определяют тактику лечения: в первом случае применяется только ПВТ, во втором решение о проведении ИСТ зависит от наличия перфорина и количества CD3-позитивных клеток в инфильтрате (если их меньше 10 при отсутствии перфорина, следует ограничиться симптоматической терапией), в последнем случае терапия только симптоматическая [104]. При этом значение серологической иммунной активности болезни вообще не обсуждается, абсолютное значение придается ЭМБ, что вряд ли можно считать оправданным. Однако в последние годы и эта группа авторов склоняется к тому, что у пациентов с парвовирусопозитивным миокардитом (при отсутствии признаков активности вируса) может проводиться ИСТ, поскольку изолированной ПВТ недостаточно (см. об этом подробнее в главе 4).

Более привлекательным нам кажется алгоритм авторов из Маастрихта, который касается, правда, острого миокардита, но абсолютно соответствует условиям выбора при воспалительной ДКМП [93]: во-первых, для морфологической диагностики миокардита предложено использовать не только далласские, но и расширенные ИГХ-критерии, что позволяет выявить его преимущественно гуморальную стадию. Во-вторых, учитывается наличие не только вируса в миокарде, но и антикардиальных АТ в крови (что также позволяет оценить значение аутоиммунных реакций в развитии миокардита).

Из этих исходных различий вытекает главное в принципах лечения (рис. 1.4): при наличии одновременно вирусного генома в миокарде и антикардиальных АТ, независимо от обнаружения признаков воспаления, проводится противовирусное лечение до элиминации вируса с последующей иммуносупрессивной/иммуномодулирующей терапией. Показанием к изолированной ИСТ являются морфологические признаки воспаления и/или антикардиальные АТ при отсутствии вирусного генома. Вирусный геном с признаками миокардита, но без АТ, требует ПВТ.

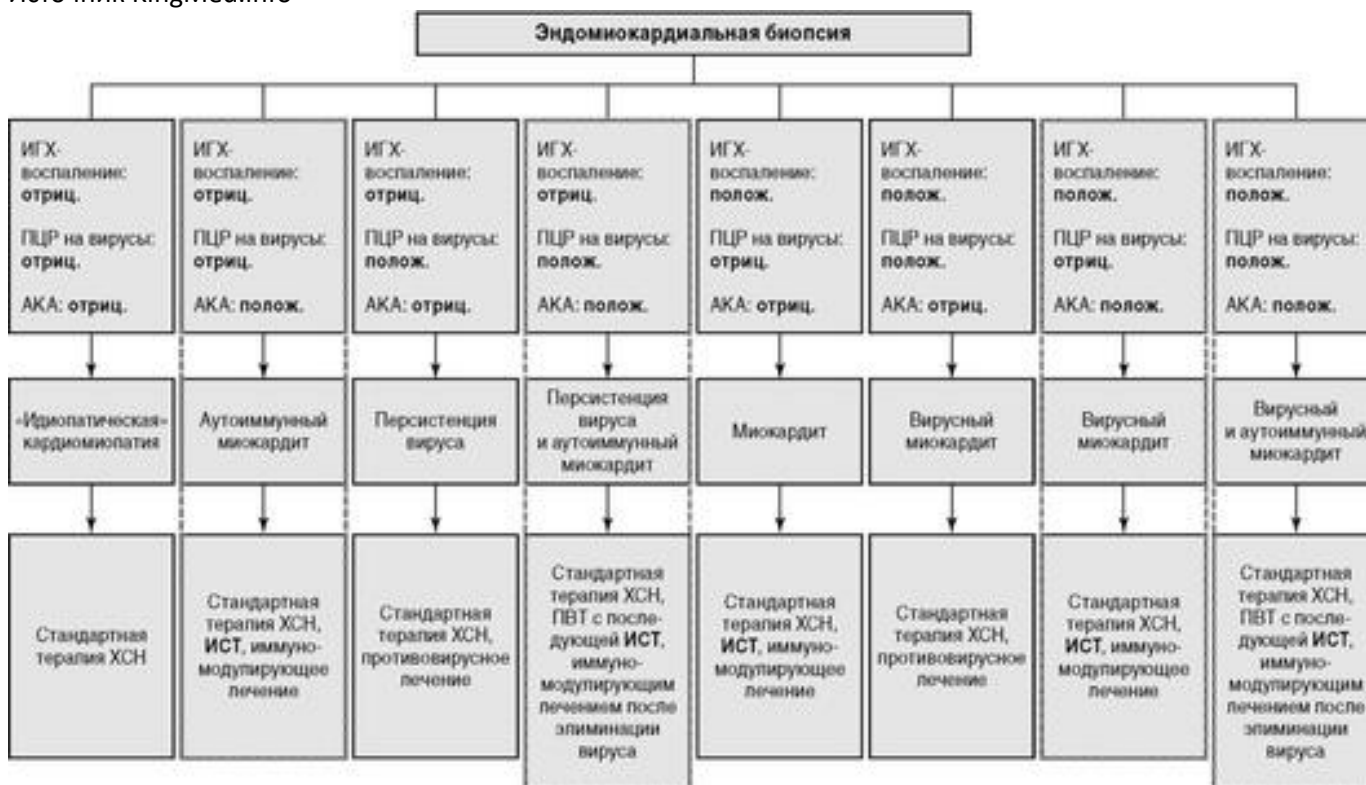


Рис. 1.4. Алгоритм проведения базисной терапии при остром миокардите (из: Dennert R. et al., 2009)

Наконец, авторами из Реймса предложен еще более сложный алгоритм лечения миокардита, в котором как маркер активности вирусной инфекции дополнительно учитывается выявление в миокарде специфических вирусных антигенов [47], соответственно, только обнаружение этого маркера (но не вирусного генома методом ПЦР) требует проведения ПВТ. Отношение к ИСТ при сочетании вирусов и АТ совпадает с таковым авторов из Маастрихта. Кроме того, еще в 1998 г. японскими авторами предложена модель прогнозирования эффективности стероидной терапии при миокардите, которая строится на учете характера дебюта заболевания, наличия системных иммунных проявлений, вирусного генома и инфильтрирующих, в том числе гигантских, клеток в миокарде и длительности активного миокардита [152].

Как видно из этого краткого обзора алгоритмов, даже при использовании морфологических критериев имеется существенная разница в отношении к ним при выборе лечения. В то же время единых терапевтических подходов, позволяющих выбрать лечение и при невозможности проведения биопсии, тем более не существует; корреляции данных биопсии с неинвазивными маркерами остаются малоизученными.

Коснувшись вопроса о стероидной терапии миокардита у пациентов с МА, мы не будем обсуждать достаточно обширную литературу по так называемой *upstream*-терапии при аритмиях, которая, по мнению некоторых авторов, подразумевает и назначение стероидов. Единственное исследование на эту тему включало 104 больных (средний возраст - 66 лет) с впервые возникшей МА и повышенным уровнем СРБ (в среднем 1,14 мг/дл) и достаточно интересно [95]. Исключались пациенты с ИБС, острым мио-/перикардитом, тиреотоксикозом, опухолями, острыми респираторными заболеваниями, операциями на сердце.

Проводилась терапия малыми дозами метилпреднизолона (Метипреда*) (16 мг/сут в течение месяца и далее еще 4 месяца с постепенным снижением дозы до 4 мг/сут): на фоне постоянной терапии пропafenоном в группе лечения в сравнении с контрольной достоверно реже

Источник KingMed.info

отмечались рецидивы аритмии (9,6 и 50%) и ее переход в постоянную форму (2 и 29% в группе плацебо) при среднем сроке наблюдения около 2 лет. Нарастание уровня СРБ в процессе наблюдения было четким предиктором развития рецидивов аритмии и постоянной формы. Можно предполагать, что хотя бы у некоторой части пациентов с положительным ответом на лечение имел место латентный миокардит.

Исследование интересно и дозой метипреда: в работах с верифицированным миокардитом для достижения антиаритмического эффекта требовались существенно большие дозы, правда, речь шла об устойчивой к лечению МА. Во всяком случае намечен диапазон доз, которые могут давать эффект у пациентов с идиопатической аритмией.

Других доказательств эффективности стероидной терапии, назначенной без верификации диагноза миокардита (за исключением МА после кардио-хирургических вмешательств, где воспаление носит преходящий характер), на сегодняшний день нет. То же касается и назначения инфликсимаба при сердечной недостаточности с повышенным уровнем СРБ [81].

В отношении других компонентов *upstream*-терапии (то есть направленной «вверх по течению», к причинам и патогенетическим механизмам аритмии) отметим, что при воспалительной КМП показания к назначению β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и спиронолактона определяются уже наличием сердечной недостаточности. При аритмиях без сердечной недостаточности, ИБС и гипертонии убедительных данных об эффективности этих групп препаратов пока нет.

В отношении статинов (розувастатина) в эксперименте показана способность улучшать течение аутоиммунного миокардита за счет снижения уровня ФНО- α и подавления апоптоза [170], однако в клинической практике статины у пациентов с миокардитом не изучались. Наконец, есть данные о пользе терапии ω -3-ненасыщенными жирными кислотами, которая проявляется не только в подавлении желудочковых аритмий, но и в увеличении ФВ у пациентов с ДКМП, и достигает максимума через полгода лечения [5].

Имеется некоторый опыт использования **стволовых клеток** при неишемической ДКМП: интракоронарное введение CD34+ -аутостволовых клеток в зону с максимальным нарушением перфузии показало хорошие 5-летние результаты у 55 больных в рандомизированном исследовании (помимо возрастания ФВ с 24,3 до 30,0% отмечено снижение смертности до 14% в сравнении с 35% в контрольной группе, в основном за счет снижения смертности от ХСН [279]). Направление является перспективным, но недостаточно изученным, особенно при некоронарогенных заболеваниях сердца.

К сожалению, использование систем вспомогательного кровообращения (*assist devices*), в том числе экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЕСМО), искусственных левых желудочков и других возможно в России на сегодняшний день только в отдельных крупных центрах. Сведения о других методиках хирургического лечения, включая трансплантацию сердца, рассматриваются в соответствующих главах книги.

Несмотря на длительную историю изучения миокардита, по-прежнему отсутствуют его единая классификация, критерии и алгоритмы диагностики, общепринятые рекомендации по лечению. Золотой стандарт неинвазивной диагностики (МРТ) недешев и обладает далеко не 100% информативностью; проведение биопсии также возможно далеко не у всех больных. Как правило, изучаются лишь отдельные аспекты проблемы (вирусы, АТ, морфология, возможности отдельных методов диагностики): не разработаны комплексные диагностические подходы, которые базировались бы на биопсии, но позволяли бы ставить диагноз и при ее невыполнимости.

Источник KingMed.info

Многолетний, в том числе российский, опыт применения НПВС, амино-хинолинов и, в первую очередь, глюкокортикоидов показывает их несомненную эффективность у значительной части больных миокардитом. Однако на сегодняшний день существуют большие сомнения в целесообразности применения стероидов при миокардите, доказанной (на 40 с небольшим больных в исследовании TIMIC) признается лишь эффективность агрессивной ИСТ у вируснегативных пациентов с хроническим миокардитом. Ранее у вирусопозитивных больных эффекта получено не было, однако для них было характерно практически полное отсутствие в крови антикардиальных АТ.

Вместе с тем остаются открытыми вопросы об эффективности и безопасности стероидной терапии у вирусопозитивных пациентов с высокой иммунной активностью, показания к назначению аминохинолиновых препаратов и НПВС, возможности гибкого дозирования иммуносупрессивных препаратов в зависимости от тяжести клинической симптоматики и степени иммунной активности. Совершенно не изучена роль базисной (в том числе противовирусной) терапии миокардита при аритмиях воспалительного генеза. Остаются неизвестными оптимальная длительность ИСТ у пациентов с аритмиями и ДКМП воспалительного генеза, поддерживающие дозы препаратов.

Глава 2. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА

2.1. Генетическая диагностика и медико-генетическое консультирование при первичных кардиомиопатиях

История существования генетической диагностики КМП насчитывает менее 30 лет, что в сравнении со всей историей развития медицины и даже кардиологии - ничтожно короткий срок. Открытие первого гена, ответственного за КМП, произошло только в 1990 г., когда впервые была идентифицирована мутация p.R403Q в гене **MYH7** на материалах четырех поколений большой канадской семьи с ГКМП, описанной еще в 1960 г. [1, 2]. С тех пор развитие генетических технологий, как диагностических, так и экспериментальных, привело к существенному расширению наших представлений об этиологии и патогенезе КМП, а также о роли генных изменений в их развитии.

Появилось понимание, что первичные КМП - одни из самых распространенных заболеваний у человека, их суммарная частота в популяции достигает 0,5% [5]. В настоящее время растет частота обращений пациентов с так называемыми идиопатическими КМП в медико-генетические консультации. Как правило, за термином «идиопатические» скрываются генетически детерминированные КМП, развивающиеся у пациентов в результате мутаций в генах, кодирующих структурные или саркомерные белки миокарда. Однако при отсутствии генетического подтверждения этот диагноз все еще остается диагнозом исключения. Большинство первичных КМП характеризуются неуклонно прогрессирующим течением и риском внезапной сердечной смерти (ВСС) и требуют возможно быстрой и точной диагностики, комплексной оценки прогноза для жизни и выбора оптимальной тактики лечения, а также обследования доступных родственников.

Хотя для первичных КМП известны все типы наследования, чаще всего они передаются по аутосомно-доминантному типу [6]. Как правило, причиной заболевания у всех членов семьи является одна и та же мутация, а вероятность ее передачи потомкам составляет 50% без преимущественного поражения одного пола. Однако важно помнить, что, по крайней мере, часть спорадических случаев КМП, когда в семье нет больных родственников, развивается в результате мутаций **de novo**. В этих случаях мутация, однажды возникнув, передается потомкам по законам менделевского наследования с вероятностью 50%, и заболевание приобретает семейный характер.

Таким образом, семейные и спорадические случаи ГКМП зачастую характеризуются общими генетическими закономерностями. Важно помнить, что отсутствие отягощенного семейного анамнеза не исключает генетической природы заболевания, и пациенты со спорадическими формами КМП также нуждаются в медико-генетическом консультировании и ДНК-диагностике.

В настоящее время максимально эффективное решение клинических задач невозможно без учета генетических изменений, приводящих к заболеванию. Именно поэтому, по мере повышения медико-генетической грамотности врачей и населения, количество пациентов, нуждающихся в консультации врача-генетика и молекулярно-генетическом исследовании, будет расти. Чаще всего в медико-генетические консультации больных направляют врачи специализированных кардиологических и кардиохирургических центров и отделений в целях подтверждения диагноза, уточнения прогноза, выявления пациентов с доклиническим течением заболевания среди кровных родственников больного. Часть пациентов обращается за консультацией в генетическую службу самостоятельно. Как правило, поводами для

Источник KingMed.info

самостоятельного обращения являются накопление случаев внезапной смерти в семье, высокая повторяемость заболевания среди родственников и планирование беременности. Какова бы ни была причина первичного обращения пациента за консультацией, для успешного решения поставленных перед врачом-генетиком задач требуется установление молекулярно-генетического дефекта, явившегося причиной заболевания.

Развитие молекулярно-генетических технологий, внедрение в практическую медицину технологий массивного параллельного секвенирования (NGS - *New Generation Sequencing*) привели к значительному расширению представлений об этиологии и патогенезе многих КМП. Были картированы и идентифицированы новые гены, изменения в которых являются непосредственной причиной заболеваний, описаны сотни мутаций в этих генах. Рекомендации по ДНК-диагностике в настоящее время нашли свое место в международных рекомендациях профессиональных сообществ (АНА, ESC, РКО¹) по диагностике и лечению различных видов КМП и профилактике ВСС [4, 6-9].

Однако, несмотря на очевидные достижения и успехи молекулярной генетики, повышение разрешающей способности методов и объема получаемых генетических данных, ДНК-диагностика КМП в настоящее время не является рутинной процедурой, а остается сложной задачей, требующей независимого решения для каждого пациента.

2.1.1. ОСНОВНЫЕ ЗАТРУДНЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ДНК-ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОМИОПАТИИ

Большинство наследственных КМП, для которых проводится ДНК-диагностика, являются моногенными полилокусными заболеваниями с аутосомно-доминантным типом наследования (табл. 2.1). Как видно из табл. 2.1, за развитие каждого из вариантов заболевания отвечают от 15 [аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ)] до 100 различных генов (ДКМП). Именно поэтому потенциальный объем генетического исследования очень велик.

¹ РКО - Российское кардиологическое общество.

Таблица 2.1. Генетическое разнообразие первичных кардиомиопатии

Тип КМП	Основные гены	Общее число известных генов
ГКМП	<i>MYH7, TNNT2, TPM1, MYBPC3, MYLK2, PRKAG2, TNNT3, MYL3, TTN, MYL2, ACTC1, CSRP3, TNNC1, MYH6, VCL, MYOZ2, JPH2, PLN, CALR3, NEXN, MYPN</i>	Более 25
ДКМП	<i>ACTC1, TPM1, ABCC9, ACTN2, ANKRD1, BAG3, CALR3, CAV3, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DES, DMD, DSC2, DSP, DTNA, EMD, EYA4, FLNA, FLNC, JPH2, JUP, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYOZ2, MYPN, NEXN, PKP2, PLN, PRKAG2, SCN5A, TGFB3, TMEM43, TNNC1, TNNT3, TNNT2, TTN, VCL, FOXC1, FOXC2, GATA4, GATA5, GATA6, HSPB1, ILK, JPH2, LAMA4, LAMP2, MIB1, MURC, MYLK2, NEBL, NKX2-5, NOTCH1, NOTCH2, PDLIM3, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, RBM20, SGCA, SGCB, SGCD, SGCE, SGCG, SMAD6, TCAP, TMPO, ACTN2, FHOD3, FKTN, GATAD1, SDHA, FHL1, SNTA1, DLG</i>	Около 100
РКМП	<i>MYL2, MYL3, MYPN, ACTC1, TPM1, TNNT3, TNNT2, MYH7, DES, PRDM16, TAZ, FLNC</i>	Около 20
СНМЛЖ	<i>ACTC1, TPM1, TNNT3, TNNT2, MYH7, LDB3, LMNA, MYBPC3, SCN5A, PLN, LDB3, MIB1, DTNA</i>	Около 20
АКПЖ	<i>PKP2, DSG2, DSP, DSC2, TMEM43, JUP, PLN, DES, LMNA, CTNNA3, TGFB3, SCN5A, EMD, CRYAB, FLNC, TTN</i>	Около 15

Гены, мутации в которых приводят к развитию первичных кардиомиопатий, как правило, имеют значительную протяженность. Например, размер матричной РНК гена *MYH7* превышает 6 kb, матричной РНК генов *DSP* и *DSC2* составляет около 10 kb [3]. Самая крупная изоформа гена *TTN*, ответственного за 17-30% случаев аутосомно-доминантной формы ДКМП, содержит более 360 экзонов и кодирует белок длиной более 38 000 аминокислотных остатков [3]. При этом

Источник KingMed.info

отсутствие частых мутаций и значительная протяженность интронов заставляют анализировать каждый экзон с прилегающими интронными областями независимо. Классическое капиллярное секвенирование по Сенгеру, хотя и обеспечивает теоретическую возможность выявления большинства мутаций при КМП, на практике приводит к неразумно большой стоимости и длительности времени исследования, а для ДКМП делает рутинную ДНК-диагностику практически неисполнимой.

В настоящее время только использование NGS-технологий позволяет обеспечить необходимый объем и качество исследований. Однако следует помнить, что секвенирование на основе NGS-методов, так же как и классическое секвенирование по Сенгеру, не обладает исключительной силой и может рассматриваться только для подтверждения диагноза. Отсутствие исключительной силы связано не только с техническими ограничениями методов, но и с тем обстоятельством, что имеющиеся на сегодняшний день данные о генетической природе наследственных заболеваний сердца и сосудов не исчерпывают всего генетического разнообразия перечисленных заболеваний. Скрининг всех известных генов позволяет установить молекулярно-генетическую причину только в 60-70% случаев ГКМП [9], при АКПЖ мутации удается выявить не более чем у 50-60% больных. При рестриктивной и перипартальной КМП мутации выявляются у минорной части пациентов, для ДКМП эти соотношения очень разнятся в разных исследованиях.

Представляется высоковероятным, что в ближайшие годы будут картированы и идентифицированы другие гены, мутации в которых лежат в основе уже известных и новых наследственных форм ремоделирования миокарда.

В большом количестве исследовательских и диагностических лабораторий во всем мире проводились исследования, направленные на изучение естественного полиморфизма генов структурных и саркомерных белков миокарда, а также на идентификацию патогенных мутаций в этих генах. Как правило, исследования проводились по внутренним протоколам лабораторий, а выбор генов или их участков, подлежащих исследованию, определялся, главным образом, спектром научных интересов, приборными и финансовыми возможностями лаборатории. Первые согласованные рекомендации экспертов по медико-генетическому консультированию и минимальному объему ДНК-диагностики при первичных КМП и аритмиях были представлены в 2011 г. [4]. Однако к настоящему моменту многие указанные списки генов и возможности генетического тестирования существенно изменились и требуют пересмотра.

2.2. Генетическое разнообразие причин гипертрофии миокарда

ГКМП характеризуется первичным (не связанным с другими заболеваниями) утолщением стенок ЛЖ и/или МЖП с возможным вовлечением в процесс ПЖ. Частота синдрома левожелудочковой гипертрофии составляет около 1:200 в популяции [10]. Доля истинных наследственных форм остается неизвестной, но предполагается, что не менее половины случаев заболевания генетически детерминированы [9]. Это делает ГКМП одной из самых частых болезней человека.

Гистологическая картина при ГКМП однотипна и характеризуется увеличением размера и специфической дезорганизацией кардиомиоцитов, разрастанием межклеточных соединительнотканых структур, фиброзом различной степени выраженности [11].

ГКМП является генетически гетерогенным заболеванием. Известны более 20 генов, кодирующих три функциональных класса белков, мутации в которых могут привести к заболеванию: белки миофиламентов, Z-дисков и вовлеченные в сигнальный путь регуляции Ca^{2+} -опосредованного высвобождения кальция (табл. 2.2) [12]. Саркомерные белки миокарда представляют собой сложный комплекс толстых и тонких миофиламентов, циклическое движение друг относительно друга обеспечивает чередование мышечного сокращения и расслабления. Этот процесс является

Источник KingMed.info

очень чувствительным к изменению концентрации кальция и обеспечивается за счет энергии, высвобождающейся при гидролизе АТФ [12].

Таблица 2.2. Известные генетические формы гипертрофической кардиомиопатии и их представленность в группе пациентов с идентифицированными мутациями (при полном скрининге генов)

Форма	Ген	Локус	Белок	Структура	Частота, %
HCM1	<i>MYH7</i>	14q12	Тяжелая цепь β -миозина	Миофиламенты	>30
HCM2	<i>TNNT2</i>	1q32	Тропонин T ₂	Миофиламенты	15
HCM3	<i>TPM1</i>	15q22	Тропомиозин- α скелетных мышц	Миофиламенты	<5
HCM4	<i>MYBPC3</i>	11p11.2	Миозинсвязывающий C-белок	Миофиламенты	>15
HCM5	<i>MYLK2</i>	20q13	Киназа легкой цепи миозина	Миофиламенты	<1
HCM6	<i>PRKAG2</i>	7q36	АМР-киназа γ -2	Ca ²⁺ -обмен	<1
HCM7	<i>TNNI3</i>	19q13	Сердечный тропонин I	Миофиламенты	10
HCM8	<i>MYL3</i>	3p21.3	Легкая цепь-1 миозина, В	Миофиламенты	<1
HCM9	<i>TTN</i>	2q31	Титин	Миофиламенты	<1
HCM10	<i>MYL2</i>	12q23	Регуляторная цепь миозина	Миофиламенты	<1
HCM11	<i>ACTC1</i>	15q14	α -Актин	Миофиламенты	<5
HCM12	<i>CSRP3</i>	11p15	Сердечный LIM-содержащий белок	Z-диски	<1
HCM13	<i>TNNC1</i>	3p21	Сердечный тропонин C	Миофиламенты	<1
HCM14	<i>MYH6</i>	14q11	Тяжелая цепь миозина-6	Миофиламенты	<1
HCM15	<i>VCL</i>	10q22	Винкулин	Z-диски	<1
HCM16	<i>LDB3</i>	10q22	LIM-связывающий домен 3	Z-диски	1-5
HCM17	<i>MYOZ2</i>	4q26	Миозенин-2	Z-диски	<1
HCM18	<i>JPH2</i>	20q12	Юктофилин	Ca ²⁺ -обмен	<1
HCM19	<i>PLN</i>	6q22	Фосфоламбан	Ca ²⁺ -обмен	<1
HCM20	<i>CALR3</i>	19q13	Кальретикулин-2	Ca ²⁺ -обмен	<1
HCM21	<i>NEXN</i>	1p31	Нексилиноподобный белок	Z-диски	<1
HCM22	<i>TCAP</i>	17q12	Телетонин	Z-диски	<1
HCM23	<i>MYPN</i>	10q21	Миопалладин	Z-диски	<1
HCM24	<i>ACTN2</i>	1q42	α ₂ -Актинин	Z-диски	<1

Интересно отметить, что гипертрофическая, рестриктивная, дилатаци-онная, а также некомпактная КМП являются аллельными заболеваниями. В большинстве указанных генов выявлены мутации, ведущие к различным вариантам ремоделирования сердца [10].

Значительное количество исследований было посвящено поиску клинических или анатомических маркеров, специфичных для разных генетических форм КМП. В условиях отсутствия частых мутаций, генетического разнообразия и большого размера генов такие клинические или эхокардиографические маркеры могли бы оптимизировать поиск мутаций, сократить финансовые и временные затраты на ДНК-диагностику. К сожалению, достоверных корреляций между генотипом и фенотипом выявлено не было [20]. Именно поэтому при классическом поэтапном подходе к ДНК-диагностике (ген за геном) руководствуются только данными о популяционной частоте мутаций в разных генах при данном варианте КМП.

При полном скрининге всех известных генов, ответственных за ГКМП, удастся выявить мутации в 60-65% семейных случаев [9]. Примечательно, что такой же объем исследований у больных спорадическими формами ГКМП позволяет установить молекулярную причину заболевания не более чем у 30% из них [11].

Большинство генетических изменений в генах саркомерных белков, приводящих к ГКМП, приводят к синтезу стабильного белка с точечными заменами одной аминокислоты другой

(миссенс-мутации) [12]. Предположительно, большинство этих мутаций реализуются по доминантно-негативному механизму: измененный белок синтезируется в достаточном количестве, встраивается в саркомер и нарушает его функцию. Гипертрофия миокарда и ремоделирование желудочков могут рассматриваться как компенсаторный ответ на биофизическую и механическую несостоятельность саркомерного комплекса [2].

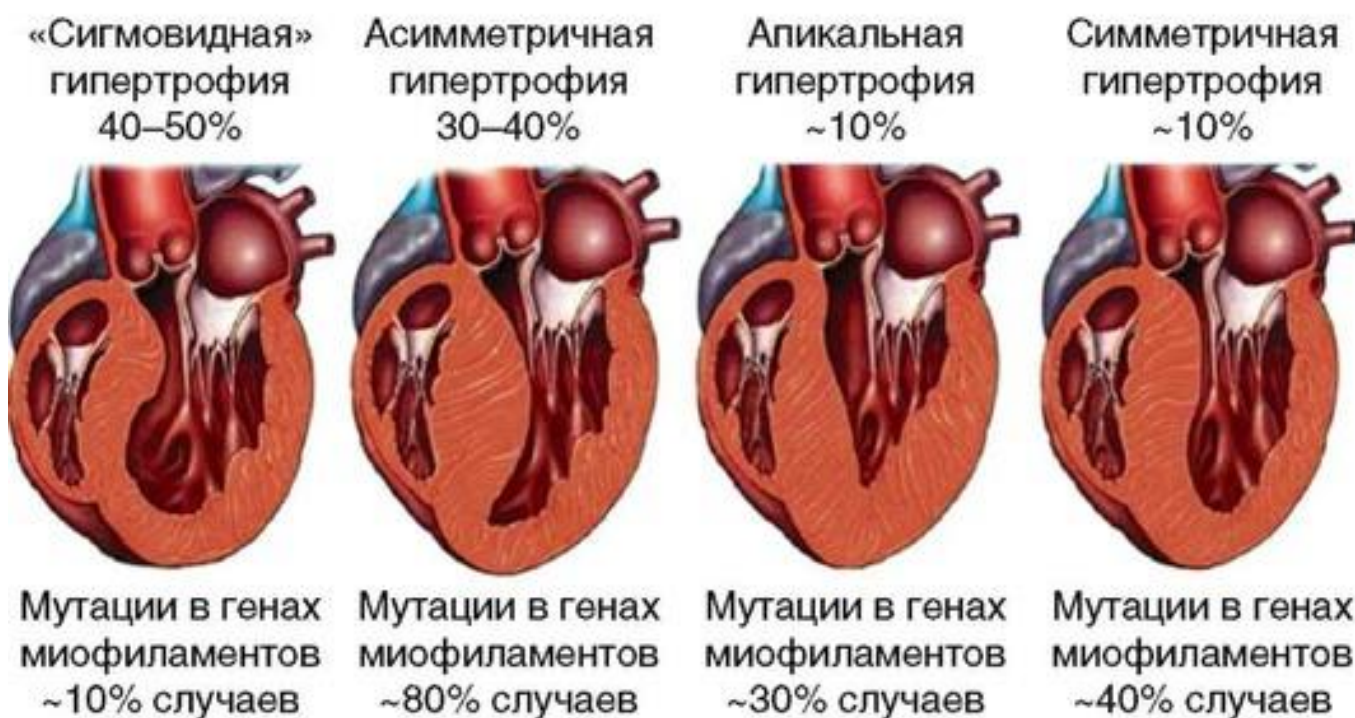


Рис. 2.1. Наиболее частые структурные варианты гипертрофии миокарда. Вверху указана частота варианта ремоделирования в группе пациентов с ГКМП. Внизу указана диагностическая эффективность ДНК-диагностики среди пациентов с различными вариантами гипертрофии (частота выявляемости мутаций в генах белков миофиламентов) [13, с изменениями]

Выделяют несколько структурно-анатомических вариантов гипертрофии миокарда. Наиболее частой является асимметричная гипертрофия МЖП, встречающаяся у 75-80% взрослых больных [13, 14]. Как показало исследование, проведенное в 2006 г. в клинике Мэйо и включившее 400 неродственных пациентов с ГКМП, именно при этом варианте гипертрофии миокарда вероятность выявления мутаций в генах саркомерных белков была наиболее высокой (рис. 2.1) [13]. Однако остается невыясненным, каковы тонкие молекулярные механизмы, связывающие изменения в белках миофиламентов и анатомические особенности ремоделирования сердца.

Наиболее частые генетические формы ГКМП связаны с мутациями в генах миофиламентов. Мутации в двух генах, *MYH7* и *MYBPC3*, ответственны за 25-40% всех случаев заболевания [9]. В настоящее время известны более 1000 мутаций, ассоциированных с ГКМП [14]. Несмотря на большое число выявленных мутаций и клинических описаний носителей, как изолированных, так и семейных, данных о прогностическом значении каждой конкретной мутации все еще недостаточно. Большинство мутаций являются редкими, встречающимися в малом числе семей, поэтому количество пациентов с конкретным генетическим вариантом недостаточно для достоверного анализа. Сроки манифестации и выраженность гипертрофии миокарда значительно варьируют даже в пределах одной семьи, что затрудняет клиническую интерпретацию генетических находок. Тем не менее известны некоторые мутации, ассоциированные с достоверно высоким риском ВСС и низкой выживаемостью, а также

Источник KingMed.info

относительно мягкие, прогностически благоприятные варианты. Например, было показано, что предполагаемая продолжительность жизни пациентов - носителей мутаций p.Arg403Gln, p.Arg453Cys, p.Arg719Gln и p.Arg719Trp в гене *MYH7* составляет 40-45 лет, тогда как выживаемость носителей мутации p.Val606Met в том же гене практически не изменена [14]. Мутации p.Glu451Gln в гене *MyBPC3* и p.Arg92Gln в гене *TNNT2* также имеют неблагоприятный прогноз и высокий риск внезапной смерти [10, 14]. Были предприняты попытки проводить генетический скрининг, направленный на выявление у больных только известных мутаций с неблагоприятным прогнозом, однако такой подход оказался неэффективным. Выбранные для анализа мутации были выявлены менее чем у 1% пациентов с ГКМП, а частота неблагоприятных исходов среди оставшихся 99% существенно не снизилась [15].

Однако, если речь идет о значительном снижении возраста проявления заболевания по сравнению с другими родственниками, а также быстром про-грессировании, нельзя исключать наличия двух мутаций в генах, ответственных за ГКМП. По результатам молекулярно-генетических исследований, доля пациентов с двумя мутациями в заинтересованных генах составляет около 5% [10]. Как правило, клиническая картина заболевания у пациентов, являющихся носителями двух и более мутаций, отличается более ранней манифестацией по сравнению с другими членами семьи, быстрым прогрессированием и высоким риском жизнеугрожающих аритмий [16, 17].

На долю мутаций в генах белков Z-дисков и белков, регулирующих кальциевый метаболизм, приходится не более 1% мутаций [18], поэтому эти гены редко включают в программы диагностического скрининга.

В международном руководстве по генетическому тестированию при кана-лопатиях и КМП (2011) представлены уточняющие рекомендации по ДНК-диагностике ГКМП [9].

Показания I класса: расширенный или избирательный (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*) поиск мутаций в генах рекомендован всем пациентам, которым кардиолог поставил диагноз ГКМП, основываясь на данных персонального и семейного анамнеза, а также на электрокардиографических и эхокардиографических признаках.

Генетическое тестирование, направленное на выявление конкретной мутации, рекомендовано членам семьи и другим родственникам после идентификации генетической причины ГКМП у пробанда [9]. При семейном консультировании важным является тот факт, что ВСС у родственников служит значимым фактором риска для носителей мутации даже при минимальных признаках гипертрофии [19, 20].

Без генетического подтверждения ГКМП остается диагнозом исключения при отсутствии известных причин утолщения стенок сердца (длительной стойкой артериальной гипертензии, врожденного аортального стеноза, синдрома спортивного сердца и т.д.). В последние годы новые технологии секвенирования NGS все чаще используются в диагностических целях при ГКМП. Новые технологии генетического анализа позволяют разрешить часть затруднений, возникающих при использовании классического капиллярного секвенирования (недиагностированные делеции и инсерции части генов и отдельных экзонов, высокая себестоимость исследования и длительность его исполнения), а также предоставить большой объем информации, относящейся к генетической структуре ГКМП, клиническому полиморфизму заболевания, потенциальным мишеням для геноспецифической терапии. Первые результаты использования NGS в диагностике ГКМП привели к появлению большого количества новых данных (неописанных генетических вариантов, генов-кандидатов), расширению представлений о клинической вариабельности заболевания [18, 21-23]. Однако вместе с тем было показано, что

Источник KingMed.info

для ГКМП расширение списка анализируемых генов за пределы классических саркомерных генов дает лишь небольшой прирост диагностической эффективности [27].

2.2.1. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ФЕНОКОПИЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

В ряде случаев первичная ГКМП требует тонкой дифференциальной диагностики с другими группами наследственных заболеваний, которые могут сопровождаться или проявляться преимущественно поражением сердца. В результате анализа методами NGS расширенных панелей более сотни генов было показано, что не менее 5% пациентов с направляющим диагнозом ГКМП являются носителями мутаций в генах, отвечающих за другие группы заболеваний (так называемые фенокопии) [21].

Существует большое число наследственных болезней, при которых гипертрофия миокарда встречается как часть более широкого симптомокомплекса. В первую очередь к ним относятся многие прогрессирующие нервно-мышечные заболевания, наследственные болезни накопления и различные наследственные синдромы с вовлечением сердца (табл. 2.3). Дифференциальная диагностика этих заболеваний с ГКМП часто сложна и требует привлечения специфических инструментальных, биохимических и молекулярных методов исследования. Установление этиологического диагноза в этом случае имеет не только академический интерес, но и влияет непосредственно на течение, прогноз заболевания и тактику лечения.

Таблица 2.3. Наиболее частые фенокопии, требующие дифференциальной диагностики с гипертрофической кардиомиопатией

Группа заболеваний	Заболевания	Экстракардиальные симптомы
Лизосомные болезни накопления	Болезнь Фабри, мукополисахаридозы, болезнь Данона	Грубое лицо, акромегалия, ангиокератомы, гепатомегалия, спленомегалия, умственная отсталость различной степени выраженности
Гликогенозы	Болезнь Помпе (детская форма)	Выраженная гипотония, большой язык у детей, сосудистые изменения
Митохондриальные болезни	Синдромы Кернса-Сейра, MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактацидоз, инсультоподобные эпизоды), нарушения β -окисления жирных кислот, митохондриальные миопатии	Энцефалопатия, миопатия, мигрень, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, ацидоз
Амилоидоз	Транстиретиновый амилоидоз	Почечная недостаточность, полиневропатия, туннельный синдром, желудочно-кишечные расстройства
Прогрессирующие нервные и нервно-мышечные заболевания	Миодистрофии, миопатии, мио-тонии, атаксия Фридрейха и т.д.	Слабость, нарушения походки, скелетные деформации, атаксия, повышение КФК
Наследственные синдромы различной этиологии	Синдром Нунан, синдром LEOPARD, синдром Беквита- Видемана	Висцеромегалия, нарушения роста, скелетные деформации, эндокринная недостаточность, повышенный риск пролиферативных заболеваний

Среди метаболических заболеваний, требующих дифференциальной диагностики с ГКМП, самой частой является болезнь Фабри, относящаяся к лизосомным болезням накопления с X-сцепленным типом наследования [14]. Заболевание развивается вследствие мутаций в гене *XGAL*, которые приводят к качественным или количественным нарушениям фермента α -галактозидазы. Если ранее считалось, что частота этого заболевания составляет 1 на 1 млн новорожденных мальчиков, то в настоящее время распространенность болезни Фабри оценивают как 1 на 57 000 [14], но даже эти оценки могут оказаться заниженными в связи с существенной гиподиагностикой этого состояния. Согласно ряду исследований, частота болезни

Источник KingMed.info

Фабри среди мужчин с ГКМП старше 40 лет составляет 1-6%, а среди женщин старше 40 лет с гипертрофией миокарда частота носительства мутаций в гене *XGAL* может составлять около 10% [24-26].

Диагноз метаболического заболевания может быть поставлен по сочетанию диффузной необструктивной КМП с экстракардиальными симптомами (см. табл. 2.3), но его подтверждение требует специализированных биохимических и генетических методов. Болезнь Фабри является также примером важности своевременной этиологической диагностики, так как для этого заболевания в настоящее время доступно специфическое этиологическое лечение - ферментная заместительная терапия с использованием рекомбинантных белков (агалсидазы альфа, агалсидазы бета). Кроме того, появился принципиально новый подход к лечению этого заболевания с использованием новых малых белков-шаперонов (препарат «Мигаластат»), которые обеспечивают трехмерную упаковку белка в клетке. Важно отметить, что лечение шаперонами приносит пользу только тем пациентам с болезнью Фабри, у которых заболевание вызвано мутациями, нарушающими пространственную структуру (фолдинг) фермента, а таких мутаций насчитывается 35-50%.

Обследование и лечение пациентов с гипертрофией миокарда требует согласованной работы мультидисциплинарной команды врачей: кардиологов, хирургов, неврологов, генетиков, биохимиков, врачей инструментальной диагностики. Не исключено, что по мере лучшего ознакомления с редкими наследственными формами фенокопий ГКМП будет расти их выявляемость и появятся реалистичные оценки их распространенности в популяции.

2.3. Генетические основы синдрома некомпактного миокарда

СНМЛЖ - относительно недавно ставший известным вариант ремоде-лирования сердца, который был выделен в отдельный вид КМП American Heart Association только в 2008 г. [37]. Несмотря на прогресс, достигнутый в визуализации и диагностике СНМЛЖ, его распространенность не определена. По данным нескольких эхокардиографических исследований взрослой популяции, распространенность СНМЛЖ колеблется в пределах 0,014-1,3% [28]. Среди пациентов с сердечной недостаточностью частота СНМЛЖ выше и составляет около 3% [29]. Такие разные оценки частоты СНМЛЖ связаны, скорее всего, с различными подходами к диагностике и разными методами визуализации. Самая высокая частота СНМЛЖ была обнаружена у пациентов детского возраста - 9% всех случаев КМП у детей [30]. Таким образом, по данным нескольких ретроспективных эхокардиографических исследований, СНМЛЖ является третьей по частоте КМП детского возраста после ДКМП (58,6%) и ГКМП (25,5%). Природа высокой частоты СНМЛЖ среди детей неясна. Предполагается, что у части пациентов детского возраста наблюдается волнообразный фенотип с восстановлением систолической функции на некоторый период времени, в результате чего развернутая клиническая картина наблюдается уже во взрослом возрасте.

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) часто обнаруживается при врожденных заболеваниях различной генетической природы: митохон-дриальных болезнях, моногенной синдромальной патологии (синдромах Альпорта, Нунан), хромосомных нарушениях (синдроме делеции 1p36 и др.), при врожденных пороках сердца. Представляется маловероятным, чтобы у заболеваний с такой разнообразной генетической природой и различными молекулярными механизмами реализации была единая дискретная причина нарушения развития миокарда. Скорее, можно предположить, что феномен некомпактности миокарда является вариантом универсального ответа на рассогласование молекулярных сигналов в эмбриогенезе, расстройства метаболизма, функциональную перегрузку или несостоятельность саркомерных или структурных белков миокарда.

Существование перекрывающихся фенотипов (НМЛЖ + ГКМП, НМЛЖ + ДКМП и т.д.) и случаи наличия нескольких типов КМП у носителей одного и того же генетического дефекта в одной семье также свидетельствуют в пользу неэмбриональной гипотезы, однако ставят вопрос, почему этот вариант дезадаптации развивается только у части пациентов.

Несмотря на отсутствие единой точки зрения на этиологию и патогенез НМЛЖ, высокая доля наследственных случаев НМЛЖ отмечается во многих исследованиях. В исследовании S. Probst и соавт. [31] по результатам обследования 63 семей наследственный характер СНМЛЖ был установлен в 25% случаев. По данным F. Ichidaetal [32], у 44% обследованных пациентов наблюдался семейный характер заболевания, с аутосомно-доминантным наследованием в 70% и X-сцепленным рецессивным - в 30% случаев. Наиболее полное в этом отношении исследование было опубликовано Y. Hoedemaekers и соавт. [33] в 2010 г. Было обследовано 56 пробандов, молекулярно-генетическое исследование включало секвенирование 17 генов. Семейный характер заболевания прослеживался в 67% случаев, однако генетический дефект удалось обнаружить в 50% инструментально подтвержденных случаев НМЛЖ. Увеличение процента семейных случаев НМЛЖ по сравнению с исследованием F. Ichidaetal связано, скорее всего, с более детальным обследованием родственников пробандов.

Во всех приведенных исследованиях аутосомно-доминантный тип наследования описан как наиболее частый при СНМЛЖ. Сочетание НМЛЖ и врожденных пороков сердца, по данным J.A. Towbin (2010) [34], также в большей части случаев наследуется аутосомно-доминантно с вариабельной экспрессивностью порока в семье. Второй по частоте тип наследования СНМЛЖ - X-сцепленный рецессивный (например, синдром Барта), реже встречаются случаи аутосомно-рецессивного и митохондриального наследования. Клиническая и генетическая гетерогенность НМЛЖ диктует необходимость детального клинического обследования родственников пробанда, так как в этом случае возможно определение типа наследования и установление диагноза даже при отсутствии выявленной мутации. К настоящему времени известны не менее 20 генов, в которых обнаруживаются мутации у пациентов с СНМЛЖ (табл. 2.4).

Таблица 2.4. Гены, мутации в которых обнаруживаются при синдроме некомпактного миокарда левого желудочка, и ассоциированные с ними заболевания

Ген	Белок	Ассоциированные заболевания
MYH7	Тяжелая цепь β-миозина	ГКМП, ДКМП, СНМЛЖ, дистальная миопатия с ранним началом
MYBPC3	Миозинсвязывающий белок С	ГКМП, ДКМП, СНМЛЖ
ACTC1	α-Актин	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ
TNNT2	Тропонин Т	ГКМП, ДКМП, РКМП, СНМЛЖ
TPM1	α,-Цепь тропомиозина	ГКМП, ДКМП, СНМЛЖ,
LDB3	LIM-доменсвязывающий белок 3	ДКМП, СНМЛЖ, миофибриллярная миопатия
TAZ	Тафазин	Синдром Барта

Окончание табл. 2.4

Ген	Белок	Ассоциированные заболевания
TNNC1	Тропонин С	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ
TNNI3	Тропонин I	ГКМП, РКМП, ДКМП, СНМЛЖ
MYL2	Регуляторная легкая цепь миозина-2	ГКМП, СНМЛЖ
MYL3	Легкая цепь миозина-3	ГКМП, СНМЛЖ
CSRP3	Цистеин- и глицинобогатый белок 3	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ
TCAP	Телетонин	ГКМП, СНМЛЖ, поясно-конечностная миодистрофия-2G
CASQ2	Кальсеквестрин-2	СНМЛЖ, калехоламинергическая ЖТ

Источник KingMed.info

<i>CALR3</i>	Кальретикулин-3	ГКМП, СНМЛЖ
<i>PLN</i>	Фосфоламбан	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ
<i>LMNA</i>	Ламин А/С	Миодистрофия Эмери-Дрейфуса (МЭД), ДКМП, липодистрофия, поясно-конечностная мышечная дистрофия-1В, ДКМП с гипогонадизмом, СНМЛЖ и др.
<i>DTNA</i>	Дистробревин	СНМЛЖ, наследственные пороки сердца
<i>mtDNA</i>	-	Митохондриальные болезни
<i>DMD</i>	Дистрофин	Миодистрофия Дюшенна, Беккера
<i>GLA</i>	α -Галактозидаза	Болезнь Фабри
<i>SCN5A</i>	α -Субъединица Na _v 1.5 натриевого канала	LQT3, синдром Бругада, ДКМП, СНМЛЖ, синдром слабости синусового узла (СССУ) и др.

Наиболее часто обнаруживаются мутации в генах, ответственных за развитие различных типов КМП: *MYH7*, *MYBPC3*, *ACTC1*, *LMNA*, *TPM1* и др., что свидетельствует в пользу этиологической общности более распространенных типов КМП и некомпактности миокарда.

СНМЛЖ был описан у нескольких пациентов с нервно-мышечными заболеваниями: дистрофинопатиями (миодистрофиями Дюшенна, Беккера), ламинопатиями, миотонической дистрофией 2-го типа (мутации в гене *ZFP9*), болезнью Шарко-Мари-Тута, тип 1А (мутации в гене *PMP22*) [35]. Также НМЛЖ обнаруживается при некоторых хромосомных aberrациях. Так, НМЛЖ является частью фенотипа при синдроме микроделеции 1p36. Единичные описания НМЛЖ встречаются при синдромах Шерешевского- Тернера, Отахара, делеции 1q43, дистальной делеции 5q, мозаичной форме трисомии 22, синдромах Ди Джорджи и Корнелии де Ланге. Довольно часто, особенно у детей, НМЛЖ ассоциирован с митохондриальными заболеваниями. В настоящее время описано не менее 40 пациентов [36] с сочетанием митохондриальной патологии и НМЛЖ.

Одним из первых синдромов, для которых было описано сочетание с НМЛЖ, был синдром Барта, обусловленный мутациями в гене *TAZ*. Ген *TAZ*, расположенный на X-хромосоме, кодирует белок тафазин, вовлеченный в метаболизм фосфолипидов. Клинические проявления синдрома Барта включают низкий рост, легкие когнитивные расстройства, ДКМП, митохондриальную миопатию и гематологические нарушения [39]. Синдром Барта наследуется X-сцепленно рецессивно, поражая практически исключительно мальчиков; возраст манифестации колеблется от младенческого до среднего (от 1 до 49 лет [37]), однако, как правило, развернутая клиническая картина наблюдается в подростковом возрасте. К настоящему времени ассоциация синдрома Барта с НМЛЖ описана в нескольких исследованиях [38, 39].

По результатам исследований мутаций генов саркомерных белков показано, что на долю генов *MYH7* и *MYBPC3* приходится около 20% мутаций, выявленных при СНМЛЖ [40]. Для сравнения: при гипертрофической КМП мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3* составляют около 40% всех выявленных мутаций. Эти данные могут свидетельствовать об универсальной роли генов *MYH7* и *MYBPC3* в генезе различных КМП. Однако в случае обнаружения мутации в генах саркомерных белков возникает следующий вопрос: является ли выявленный генетический дефект причиной феномена НМЛЖ или причиной развития КМП, приведшей к феномену НМЛЖ? Ответ на этот вопрос может быть получен в ходе исследований с большим количеством пациентов, с выполнением детального фенотипирования и изучением корреляций между генотипом и фенотипом. В настоящее время данных о таких корреляциях недостаточно.

В 2000 г. N. Bowles, K. Bowles и J. Towbin предложили гипотезу общего патогенеза КМП. Согласно предложенной гипотезе, структурно-функциональные сходства белков, повреждаемых из-за мутаций кодирующих их генов, являются причиной общности фенотипа для группы заболеваний [41]. В общий патологический путь включаются не только белки, непосредственно повреждающиеся в результате мутаций кодирующих их генов, но и белки, взаимодействие с

Источник KingMed.info

которыми нарушается в результате повреждения сайтов связывания. Однако такой гипотетический общий патологический путь пока не выявлен, и эта концепция также нуждается в дальнейшей разработке.

Согласно классификации АНА (2006), СНМЛЖ является самостоятельной формой генетически детерминированных КМП. Однако классификация ESC (2008) относит СНМЛЖ к неклассифицированным КМП с последующим делением на семейную и несемейную формы. Первую попытку классифицировать собственно НМЛЖ предприняли J.A. Towbin и соавт. в своем исследовании (2015). В его довольно обширной классификации учитывалось наличие сопутствующей кардиальной патологии; классификация в виде блок-схемы представлена на рис. 2.2 [38].

Прогностическое значение феномена НКМ, обнаруживаемого при различных кардиопатиях, остается спорным и, возможно, различно в разных возрастных группах. Как было представлено выше, в классификации подтипов НМЛЖ J.A. Towbin и соавт., прогноз заболевания у взрослых определяется степенью выраженности КМП, а не фактом обнаружения НКМ, хотя отмечено, что наличие НКМ может увеличивать послеоперационные риски у пациентов с клапанной патологией. Такой подход к прогнозу тяжести кардиопатии в сочетании с НМЛЖ подкрепляется результатами исследования M.-S. Amzulescu и соавт. [43], в котором оценивается вклад повышенной трабекулярности или НКМ в исход заболевания у взрослых пациентов с неишемической ДКМП. По результатам исследования, включавшего анализ исходов ДКМП у 162 пациентов, было установлено, что наличие и объем НМЛЖ не коррелируют с тяжестью заболевания и не являются предиктором сердечно-сосудистой смертности. Тяжесть клинической картины заболевания была обусловлена степенью ремоделирования желудочков и систолической дисфункцией, но не фактом наличия НМЛЖ. Также было показано, что некомпактность миокарда является частой находкой у взрослых пациентов с ДКМП - 36 и 44% по результатам применения различных диагностических критериев. Зачастую такие пациенты также отвечают критериям диагностики СНМЛЖ.

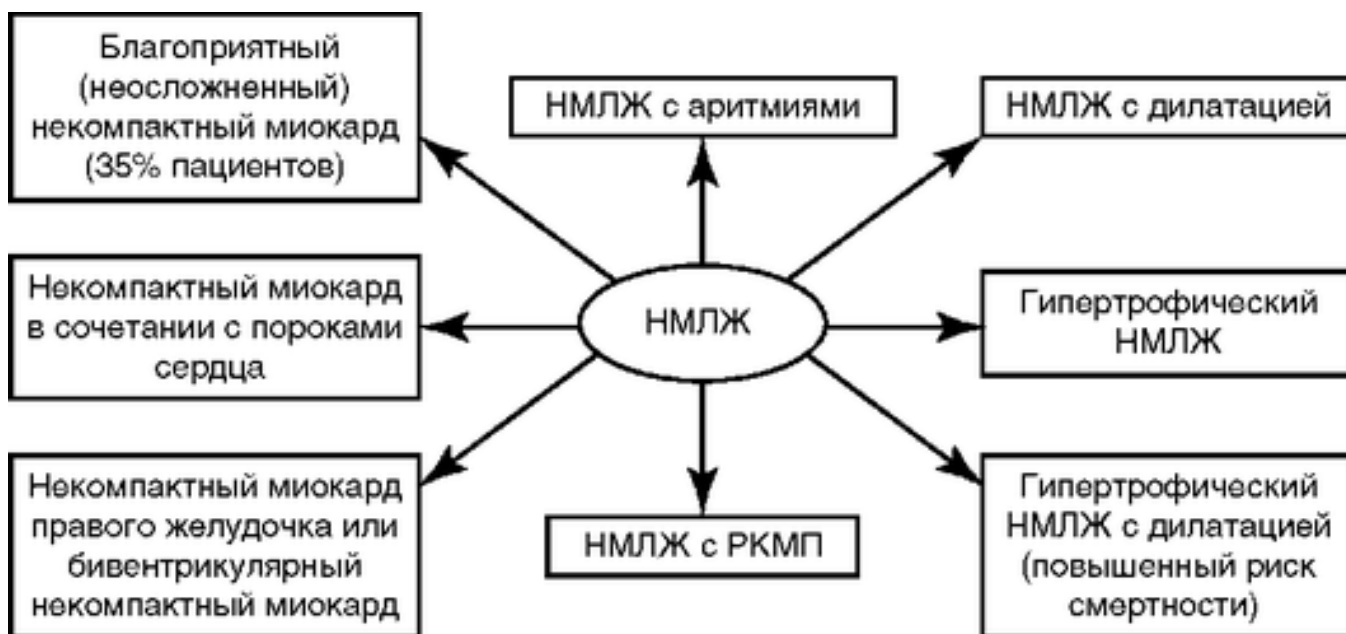


Рис. 2.2. Классификация синдрома некомпактного миокарда левого желудочка по J.A. Towbin и соавт. (2015)

Y. Hoedemaekers и соавт. предложили схему клинического и генетического обследования пробанд и родственников (см. рис. 2.3) [38]. Как видно из приведенной схемы, убедительно

Источник KingMed.info

исключить СНМЛЖ у родственников пробанда возможно только при отсутствии выявленной ранее патогенной мутации. Во всех остальных случаях под наблюдением кардиолога оказывается не только пробанд, но и родственники первой и второй линии родства.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2011) [4], ДНК-диагностика при СНМЛЖ может быть полезна для пациента с установленным кардиологическим диагнозом СНМЛЖ. Родственникам пробанда ДНК-диагностика рекомендована в случае выявления мутации у пробанда. Однако рекомендуемый минимальный диагностический набор генов не был указан, а из всех генов, ответственных за СНМЛЖ, был указан только ген **LBD3**, на долю мутаций в котором приходится около 5% всех случаев СНМЛЖ [4]. В своей схеме Y. Hoedemaekers (см. рис. 2.3) предлагает использовать более широкий список генов, однако он также не является исчерпывающим. По-видимому, при сочетанных формах НМЛЖ с другими формами КМП первой линией поиска должно быть секвенирование той панели генов, которая рекомендуется к диагностике при соответствующей КМП (например, саркомерные гены при сочетаниях НМЛЖ с ГКМП, десмосомные гены при сочетаниях НМЛЖ с АКПЖ). При выявлении НМЛЖ как изолированной патологии или при сочетаниях с ДКМП оптимальной стратегией представляется секвенирование полного или клинического экзона.

Вклад выявляемых генетических нарушений в развитие собственно НКМ требует дополнительных исследований. В ходе клинического обследования пациента с СНМЛЖ необходимо исключать синдромальную патологию, нервно-мышечные и митохондриальные заболевания. Учитывая значимый процент наследственных случаев СНМЛЖ и широкий спектр ассоциированной наследственной патологии, проводить клиническое обследование, ДНК-диагностику и медико-генетическое консультирование необходимо не только впервые обратившемуся пациенту (пробанду), но и родственникам первой линии родства.

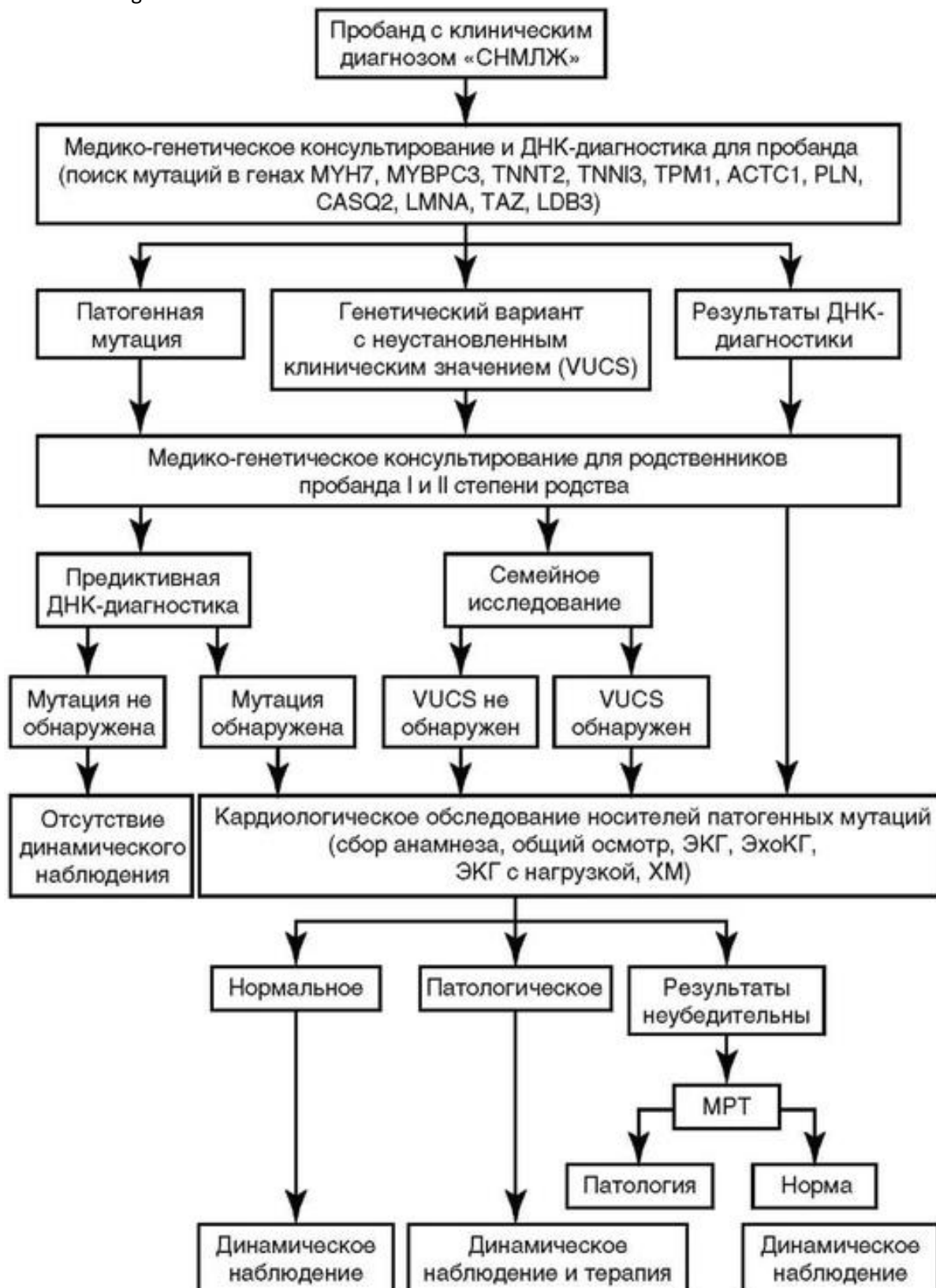


Рис. 2.3. Схема клинического и генетического обследования пробанда и родственников

2.4. Генетическое разнообразие аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и подходы к ДНК-диагностике

АКПЖ (MIM*#107970) - генетически детерминированное заболевание миокарда с высоким риском ВСС, характеризующееся фиброзным и/или жировым замещением кардиомиоцитов преимущественно ПЖ, частыми желудочковыми нарушениями ритма, ведущее к развитию

Источник KingMed.info

сердечной недостаточности. В ряде случаев жизнеугрожающие желудочковые аритмии могут возникнуть до развития явного структурного и функционального ремоделирования миокарда (так называемая скрытая фаза АКПЖ), что значительно затрудняет раннюю диагностику заболевания. Нередко первым и единственным симптомом болезни является ВСС.

Патоморфологическая диагностика лиц, умерших внезапно в возрасте до 35 лет, показала, что на долю недиагностированной АКПЖ приходится значительная часть случаев ВСС: 12,5-25% в Италии, 17% в США, 14% в России [45, 46].

По разным оценкам, заболеваемость этим видом КМП в мире варьирует от 1 на 1000 до 1 на 5000 населения [47]. В России масштабных эпидемиологических исследований проблемы не проводилось, поэтому распространенность АКПЖ достоверно неизвестна. В российских медицинских изданиях опубликованы серии наблюдений за пациентами и описаны отдельные клинические случаи [48-51].

Более 50% случаев АКПЖ носят семейный характер. В большинстве семейных случаев заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, что заставляет ожидать высокой частоты случаев болезни среди кровных родственников пробанда. Аутосомно-рецессивные формы встречаются значительно реже [52, 53]. Наличие двух мутаций в заинтересованных генах часто сопровождается бивентрикулярным поражением сердца и, как правило, ассоциировано с более серьезным прогнозом [54]. Соотношение по полу (мужской/женский) составляет 2-3:1, хотя ни одного гена, локализованного на половых хромосомах, до сих пор не известно (табл. 2.5).

Таблица 2.5. Гены, ответственные за развитие аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Ген	Локус	Белок	Частота мутаций
<i>TGFB3</i>	14q23-q24	Трансформирующий фактор роста-β-3	Редкая
<i>CTNNA3</i>	10q21.3	α-Т-катенин	Редкая
?	14q12-q22	-	Неизвестна
?	2q32.1-32.3	-	Неизвестна
<i>TMEM43</i>	3p21.3	Трансмембранный белок 43	Частая в Канаде
<i>PLN</i>	6q22.1	Фосфоламбан	Редкая
<i>DES</i>	2q35	Десмин	Редкая
<i>DSP</i>	6p24	Десмоплакин	6-16%
<i>PKP2</i>	12p11	Плакофилин	25-40%
<i>DSG2</i>	18q12.1	Десмоглеин	12-40%
<i>DSC2</i>	18q21	Десмоколлин	2-7%
<i>JUP</i>	17q21	Плакоглобин	Редкая
<i>LMNA</i>	1q22	Ламин А и С	Редкая
<i>TTN</i>	2q31.2	Титин	Редкая

АКПЖ - генетически гетерогенное заболевание. В настоящее время идентифицированы 14 локусов, в которых картированы 12 генов, ответственных за АКПЖ (см. табл. 2.5), большая часть из них кодирует белки десмосом. В последние годы было показано, что причиной АКПЖ могут служить мутации и в других, недесмосомных генах. Однако имеющийся на сегодня список из 12 заинтересованных генов явно не исчерпывает генетического разнообразия заболевания, так как скрининг всех известных генов позволяет выявить мутации только у 60-65% пациентов с АКПЖ.

В настоящее время для постановки диагноза используют модифицированные критерии диагностики АКПЖ (Marcus F. et al., 2010) [55]. Выявление мутаций в генах, ответственных за АКПЖ, в настоящее время рассматривается в качестве большого диагностического критерия заболевания. Наиболее часто мутации выявляются в гене плакофилина (*PKP2*) - 25-40% и гене десмоглеина (*DSG2*) - 12-40% [56]. Однако частых мутаций или «горячих фрагментов» в этих генах

Источник KingMed.info

нет, поэтому в условиях этнически смешанной российской популяции нет возможности предложить эффективную и недорогую тест-систему для АКПЖ. Большой размер двух основных генов делает секвенирование по Сенгеру сопоставимым по себестоимости с секвенированием таргетных панелей генов методами NGS. В диагностических целях в качестве метода поиска мутаций, ответственных за АКПЖ, можно рекомендовать секвенирование таргетной панели, включающей 10-12 основных генов, с последующим каскадным семейным скринингом. Большинство выявляемых в генах десмосом патогенных мутаций - это инсерции, делеции, нонсенс-мутации, приводящие к синтезу укороченного белка или недостаточному синтезу белка дикого типа (гаплонедостаточность). Такие мутации значимо нарушают функцию белка, и их патогенетическое значение, как правило, не вызывает сомнений. Миссенс-мутации составляют до 20% всех выявляемых мутаций в гене *PKP2* и до 60% - в гене *DSG2* [58]. Корректная оценка роли таких мутаций в развитии заболевания, как правило, очень сложна, особенно если генетическое изменение было обнаружено впервые. Гены, ответственные за АКПЖ, высокополиморфны и содержат большое количество редких, несинонимичных замен с неизвестным клиническим значением (VUS), часто встречающихся и у здоровых лиц [59], поэтому интерпретация каждой находки должна проводиться с привлечением популяционных, биоинформатических и по возможности экспериментальных данных.

Общепринятые в настоящее время диагностические критерии АКПЖ (Marcus F. et al., 2010) были разработаны и валидированы на выборках взрослых пациентов, поэтому в педиатрической группе они не всегда работают. Было показано, что критерии Ф. Маркуса не всегда выполняются даже у детей, перенесших трансплантацию сердца по поводу АКПЖ [60]. Именно поэтому в качестве модификации диагностических критериев у детей было предложено учитывать выявление VUS в качестве малого диагностического критерия АКПЖ [60, 61].

Во всех семьях, где удастся выявить генетическую причину заболевания, следует проводить ДНК-диагностику АКПЖ у родственников (включая раннюю и пресимптоматическую).

Пресимптоматическая ДНК-диагностика среди членов семьи пробанда, как и при других КМП, выполняется каскадным способом (каскадный семейный скрининг): в первую очередь тестируются родственники первой линии родства (родители и дети), затем - ближайшие родственники облигатных носителей, братья и сестры. Дальнейшему тестированию подлежат только родственники носителей мутации. Учитывая возможность длительного бессимптомного течения заболевания и высокий риск внезапной смерти, выявление носителей мутации позволяет проводить эффективную первичную профилактику ВСС. Родственникам пациентов с АКПЖ и клинически здоровым носителям мутаций необходимо выполнять кардиологическое исследование, включающее ЭКГ в покое в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальную ЭхоКГ и нагрузочную пробу каждые 2-3 года, в особенности в подростковом и молодом возрасте. Кроме того, целесообразно рекомендовать ограничение участия в соревновательных видах спорта здоровым носителям мутаций [62].

Таким образом, для родственников очень важны не только положительные, но и отрицательные результаты ДНК-диагностики, которые позволяют избежать затратного многолетнего мониторинга без клинической необходимости.

В последнее время все больше данных накапливается о роли мутаций в гене *TTN* в развитии АКПЖ [57, 74]. Однако клиническая интерпретация выявляемых генетических изменений в этом гене очень сложна, и необходимость включения этого гена в стандартные протоколы ДНК-диагностики на данном этапе неочевидна, хотя и представляет большой научный интерес.

2.5. Генетическое разнообразие дилатационной кардиомиопатии

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) - третья по частоте причина сердечной недостаточности и первая по частоте причина пересадки сердца [63]. Масштабных эпидемиологических исследований ДКМП немного, и долгое время встречаемость этого заболевания оценивалась как 1 на 2700-1 на 2500, базируясь на исследовании, проведенном M.V. Codd и соавт. (1984) [64]. Однако в настоящее время считается, что распространенность ДКМП в этом исследовании могла быть существенно недооценена, и в работе R.E. Hershberger и соавт. приводится обоснование цифры почти в 10 раз выше - около 1 на 250 в популяции [65]. У детей это заболевание диагностируется ежегодно с частотой 0,57 на 100 000 детей только в США, и выявляемость этого заболевания в других странах сходная [66]. ДКМП может развиваться под влиянием генетических (первичная) или негенетических (вторичная) факторов, частота первичных форм в педиатрической группе больных достигает 70% [63, 66]. ДКМП у детей характеризуется быстрым прогрессированием и высокой летальностью [67]. У педиатрических больных 5-летняя вероятность смерти или трансплантации сердца составляет 46% [66]. Поскольку о причинах ДКМП у детей, в том числе генетических, известно немного, протоколы лечения во многом представляют собой адаптированные протоколы лечения взрослых пациентов, и их эффективность ограничена. Единственным методом радикального лечения прогрессирующей сердечной недостаточности у детей, так же как и у взрослых, в настоящее время являются ортотопическая трансплантация сердца (выполняется не во всех странах) и использование вспомогательных устройств механической поддержки сердца [68]. Именно поэтому неудивительно, что при медико-генетическом консультировании по поводу этого тяжелого и неуклонно прогрессирующего заболевания для родителей важен вопрос не только верификации генетического диагноза, но и знание риска повторного рождения ребенка с этим заболеванием, а также перспектив пресимптоматической (в том числе пренатальной) диагностики и преимплантационного генетического тестирования. Однако вспомогательные репродуктивные технологии могут быть предложены семье только в том случае, если идентифицирована патогенная мутация.

Среди всех первичных КМП подходы к ДНК-диагностике для ДКМП разработаны в наименьшей степени. В согласованных экспертных рекомендациях по генетической диагностике КМП и каналопатий (2011) было указано, что ни один из известных генов не является причиной более 5% случаев первичной ДКМП, нет протокола приоритетной ДНК-диагностики [4]. Такая ситуация в первую очередь связана с исключительным генетическим разнообразием ДКМП. По меньшей мере для 70 генов была показана роль в развитии ДКМП - гены белков ядерной мембраны (*LMNA*, *EMD*), саркомерных белков (*MYH7*, *TPM1*), белков цитоскелета (*FKRP*), регуляторов содержания кальция и ионных каналов (*PLN*, *SCN5A*), факторов транскрипции (*EYA4*) [8]. Небольшая, но стабильно выявляемая доля мутаций была показана только для мутаций в генах *SCN5A* и *LMNA* для особого клинического варианта ДКМП, сопровождающейся нарушением АВ проведения (по 5-10%) [4]. Однако такое большое разнообразие генов и отсутствие частых мутаций были причиной того, что генетическая структура этого заболевания была мало изучена, и доли мутаций в каждом гене были не определены.

Только с развитием методов NGS стали проводиться по-настоящему масштабные генетические исследования этого заболевания. В результате этих исследований впервые был определен ген, мутации в котором встречались у значимой доли пробандов с ДКМП - ген *TTN*, кодирующий саркомерный белок титин. До внедрения методов NGS ген *TTN* изучался слабо в связи с гигантскими размерами. Но благодаря ряду исследований было показано, что мутации в этом

Источник KingMed.info

гене являются лидирующей по частоте причиной ДКМП [69–73]. По разным оценкам, от 10 до 30% случаев ДКМП обусловлены мутациями в гене *TTN* [69]. Значимое количество пациентов с идентифицированными мутациями позволило провести первые оценки прогностического значения выявления мутаций в этом гене. Было показано, что выживаемость и отдаленный прогноз пациентов с ДКМП могут зависеть от генетической формы заболевания [74]. Однако известно также, что мутации в гене *TTN* обладают неполной пенетрантностью, при этом у пациентов мутация в титине часто отягощена патогенными вариантами в других связанных с ДКМП генах [75].

Любая панель генов, направленная на подтверждение этого заболевания, будет недостаточно полной, при этом ее размеры неизбежно будут очень велики. Кроме того, при ДКМП нередки случаи выявления двух и более патогенных мутаций в заинтересованных генах, что имеет критическое значение для корректного медико-генетического консультирования, каскадного семейного скрининга и репродуктивной стратегии семьи. Именно поэтому для пациентов с ДКМП оптимальным подходом к ДНК-диагностике представляется секвенирование клинического или полного экзона.

2.6. Тестирование на носительство генетической предрасположенности к частым сердечно-сосудистым заболеваниям

Сейчас практически невозможно назвать заболевание, в возникновении или течении которого не было бы вклада генетических факторов. Довольно часто наряду с прямой ДНК-диагностикой заболеваний сердца и сосудов пациентам предлагается выполнить тестирование различных факторов предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям. В развитие мультифакториальных состояний, включая чувствительность к инфекционным заболеваниям и процессы посттравматической реабилитации, вносят вклад наследственные, индивидуальные (возраст, тип питания, перенесенные заболевания) и средовые влияния. Идентификация и предсказание около 30 000 генов в геноме человека, выяснение функций значительного их числа привели к быстрому накоплению новых знаний о причинах многих заболеваний, в том числе мультифакториальной природы.

В перспективе дальнейшее накопление знаний об отдельных генах и их взаимодействиях позволяет надеяться на разработку методов оценки индивидуальной генетической предрасположенности к развитию большинства заболеваний и чувствительности к лекарственным препаратам. Наиболее оптимистичные оценки перспектив развития медицины предсказывают появление так называемой геномной медицины в ближайшем будущем и интеграцию ее во все области медицины. Однако накопленное в настоящее время огромное количество информации об отдельных ассоциациях, генах и генных сетях все еще представляет собой разрозненную сумму данных, недостаточно согласующихся друг с другом. Для корректной интерпретации получаемых результатов необходимо проведение большого числа генетико-эпидемиологических исследований на больших группах больных и группах сравнения, что на сегодняшний день еще не выполнено.

Быстрое развитие молекулярно-генетических методов, упрощение и удешевление диагностических процедур привели к появлению большого количества общедоступных генетических тестов, которые являются как широко предлагаемыми, так и востребованными на рынке медицинских услуг. Желание провести ДНК-диагностику и оценить генетические факторы риска выражают не только больные или лица с отягощенным семейным анамнезом, но и практически здоровые индивиды, не отмечающие накопление какого-либо заболевания среди родственников. Высок интерес к анализу генетической предрасположенности к частым

заболеваниям у врачей-кардиологов, которые все чаще рекомендуют своим пациентам эти исследования.

Количество публикаций, посвященных вкладу многочисленных полиморфных аллелей в риск развития частых заболеваний, непрерывно растет и в настоящее время насчитывает сотни работ для каждого из состояний [76, 77]. Параллельно во всех странах растет доступность ДНК-диагностики, включая возможность самостоятельно обратиться за диагностикой через Интернет, минуя первичную консультацию и направление врача [78]. Это положение вещей сосуществует с отсутствием согласованного подхода среди врачей-генетиков к интерпретации данных, получаемых с помощью методов ДНК-диагностики; отсутствием ясных протоколов консультирования и оценки риска, а также в большинстве случаев единых рекомендаций, направленных на снижение риска развития того или иного заболевания. Складывается парадоксальная ситуация: заинтересованность врачей-генетиков в получении собственно генетических данных о предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям (МФЗ) конкретного пациента остается крайне низкой, тогда как среди врачей, не имеющих специальной подготовки в этой области, она непрерывно увеличивается, и именно врачи других специальностей оказываются вынужденными интерпретировать результаты молекулярно-генетических исследований и обсуждать их с пациентом.

Наиболее распространенная точка зрения на природу МФЗ состоит в том, что развитие заболевания является результатом аддитивного эффекта со стороны множества генетических локусов и большого числа внешних факторов [78]. Их сочетание и определяет подверженность конкретного человека конкретному заболеванию. Однако результирующая оценка взаимодействия имеющихся в анамнезе индивида генетических и негенетических факторов, а также точная оценка риска в большинстве случаев затруднена. Основной целью обращений за предиктивным тестированием обычно являются выявление генетических факторов, вовлеченных в патологический процесс, и разработка рекомендаций, направленных на профилактику заболевания у лиц повышенного риска [78]. Ключевыми (и нерешенными) вопросами предиктивного тестирования остаются вопросы о том, кого тестировать на предрасположенность к каким заболеваниям, какие генетические маркеры для этого использовать и как оценивать риск. К сожалению, несмотря на обилие работ по генетике мультифакториальных состояний, более или менее четкое представление складывается, главным образом, о том, чего **не следует** делать и каких диагностических и консультативных ситуаций лучше избегать. Исследование предрасположенности к мультифакториальным состояниям может быть целесообразным для пациента только при соблюдении нескольких условий.

- Рекомендую генетическое исследование, врач-генетик (или врач другой специальности) должен руководствоваться определенными показаниями к назначению исследования на предрасположенность к различным мультифакториальным состояниям. Нам представляется, что исследованию такого рода должны предшествовать консультация врача-генетика, анализ родословной и оценка семейной частоты каких-либо сложнос-ледуемых заболеваний. В том случае, если индивид имеет больных родственников первой линии родства, или в случае выявления семейного накопления какого-либо МФЗ (превышения семейной частоты заболевания над популяционной) имеет смысл проводить исследование генетических факторов предрасположенности к *этому* заболеванию (группе заболеваний). Тестирование «всех на все» является нецелесообразным, и результаты такого исследования вряд ли могут быть корректно интерпретированы.
- Проведенное генетическое исследование должно иметь практический выход для лица, прошедшего тестирование. В клинической практике разумно проводить исследование

предрасположенности только к тем заболеваниям, по отношению к которым существует реальная возможность профилактики или снижения риска путем модификации образа жизни, диеты, медикаментозными методами и т.д. Такими заболеваниями являются некоторые болезни сердца и сосудов; коагулопатии; предрасположенность к формированию пороков нервной трубки, сердца и уrogenитального тракта у плода; предрасположенность к некоторым онкологическим заболеваниям; прогнозирование эффективности или нежелательных действий ряда лекарственных препаратов и т.д. Выявление маркеров предрасположенности к заболеваниям, для которых пока отсутствуют очевидные подходы к профилактике, может привести к формированию ятрогенных расстройств и нанести прямой вред тестируемому лицу.

- Пациент должен получать внятную индивидуальную оценку риска (или его изменения по сравнению с популяционным) развития определенного заболевания. Даже если колебания риска составляют незначительную с точки зрения врача-генетика величину, она должна стать известной тестируемому лицу. Представление оценки риска в виде компиляции стандартных заготовок, написанных для каждого полиморфного аллеля (что широко практикуется в настоящее время), является малоинформативным. Индивидуальная оценка предполагает анализ, объединяющий клинические, анамнестические, семейные и молекулярно-генетические данные. Кроме того, в случае выявления повышенного риска развития какого-либо состояния тестируемый индивид должен получить четкие рекомендации по снижению вероятности развития этого заболевания, также с учетом собственных клинических и семейных данных. Рекомендации типа «в случае болезни (беременности) обратитесь к врачу» не могут рассматриваться как адекватные и достаточные.

Если при молекулярно-генетическом исследовании не выполняется хотя бы одно из перечисленных условий, такое тестирование является нецелесообразным для пациента, а его назначение противоречит врачебной этике. Несмотря на большое количество проведенных исследований, число генетических вариантов, для которых имеются надежные численные данные о влиянии на риск развития МФЗ, невелико, что заставляет с особой осторожностью подходить к выбору полиморфных аллелей, на которые будет проводиться тестирование.

Для большинства МФЗ показано, что в патогенез заболевания вовлечены десятки генов. Например, в поддержание и регуляцию артериального давления (АД) вовлечены белковые продукты более чем 100 разных генов [79]. Функционально значимые изменения любого из них способны оказать влияние на конечный уровень АД. В каждом из генов может быть значительное количество полиморфных точек, в той или иной степени модифицирующих активность конечного продукта или уровень экспрессии. Именно поэтому число полиморфных аллелей, потенциально представляющих интерес для анализа при каждом МФЗ, может исчисляться многими десятками, если не сотнями. В качестве предмета научного исследования увеличение числа изучаемых полиморфизмов и взаимодействия как можно большего числа полиморфных вариантов генов представляет большой интерес. Однако для использования в клинической практике спектр точек для тестирования должен быть ограничен разумной величиной и клинической целесообразностью.

Использование в целях предиктивного тестирования полиморфных аллелей, для которых существует большое число разнородных результатов (не влияет на развитие заболевания, дает протективный эффект, предрасполагает к развитию), малоинформативно. Примером такой малоинформативной точки может служить полиморфизм p.R192Q в гене параоксоназы (*PON1*), для которого получены взаимоисключающие результаты в разных исследованиях [80, 81], но который в ряде лабораторий продолжает использоваться в целях предиктивного тестирования.

Источник KingMed.info

В контексте первичных КМП представляется целесообразным выполнять тестирование только на те частые генетические факторы, которые способны оказать неблагоприятное влияние на прогноз заболевания. Такими вариантами являются наследственные факторы *предрасположенности к тромбозам*.

В большинстве лабораторий предлагают довольно обширные панели для тестирования носительства полиморфизмов в генах факторов свертывающей системы и генах фолатного цикла. Однако необходимо помнить, что только тестирование на носительство лейденовской мутации (с.1491G>A) в гене *F5* и варианта с.20210G>A в гене *F2* является рекомендованным American College of Medical Genetics [82], поэтому имеет смысл тестировать их одновременно. Все остальные часто используемые варианты не имеют убедительных протоколов интерпретации, не могут служить основанием для постановки диагноза «наследственная тромбофилия» и не являются основаниями для терапевтических воздействий, включая полиморфизмы в генах фолатного цикла [82-84].

Данная глава была подготовлена при поддержке гранта РФФИ 16-15-10421.

Глава 3. СИНДРОМ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА («ИДИОПАТИЧЕСКИЕ» АРИТМИИ)

3.1. Нозологический спектр «идиопатических» аритмий (данные литературы)

3.1.1. ПОНЯТИЕ ОБ ИДИОПАТИЧЕСКИХ АРИТМИЯХ И ИХ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аритмии (нарушения ритма и проводимости) являются клиническим синдромом, который может сопровождать любую болезнь сердца и многие заболевания других органов и систем. В связи с этим список возможных причин аритмий чрезвычайно широк. Во многих случаях диагноз основного заболевания очевиден, однако симптомы аритмии могут выходить на первый план и даже быть единственным проявлением болезни.

Являясь достаточно ярким, нередко опасным и сложным для лечения проявлением болезни, нарушения ритма и проводимости привлекают к себе внимание сами по себе, независимо от их этиологии. Методы диагностики и лечения аритмий бурно развиваются и требуют все большей специализации, что нашло отражение в появлении специальностей «аритмолог» и «интервенционный аритмолог». На этом фоне вопросы этиологии часто отходят на второй план (этот раздел все реже встречается в руководствах по аритмиям).

Понятие «идиопатические аритмии» не менее 50 лет упоминается в литературе, в том числе в отечественной [8]. Закрепился термин ***lone atrial fibrillation***, который был впервые использован британцами W. Evans и P. Swann в 1954 г. [85]. Под *идиопатическими аритмиями* понимают аритмии у больных (как правило, моложе 60 лет) без структурных изменений сердца, аритмии с неустановленной этиологией, аритмии у больных «со здоровым сердцем». Наиболее строгое определение подразумевает, что были исчерпаны все возможности для диагностики причины аритмии. Но и в этом случае предлагаются термины «аритмия неясной этиологии» либо «первичная электрическая болезнь сердца».

«Идиопатические» аритмии - любимая мишень интервенционных хирургов: грубые изменения сердца отсутствуют, а течение их нередко упорное. Вместе с тем неустановленная причина аритмии грозит ее рецидивом. Еще в большей степени это касается медикаментозного лечения, основного для большинства пациентов: как отсутствие эффекта, так и необходимость пожизненного приема эффективного антиаритмика заставляют искать возможность этиотропного лечения. Наконец, аритмия нередко является ранним симптомом неблагополучия, распознать который очень важно.

Установить истинную *эпидемиологию идиопатических аритмий* крайне сложно в связи с размытостью критериев их диагностики. Частота идиопатической МА колеблется от 3 до 17% [183, 216]; в рекомендациях 2006 г. приводится диапазон 30-45% для пароксизмальной и 20-25% - для персистирующей формы МА. Характерны преобладание мужчин, средний возраст - 44-56 лет [85, 121]. Прогрессирование в постоянную форму МА отмечено у 26,9% за 12 лет наблюдения [179]. У больных до 50 лет с постоянной формой МА возрастает риск эмболических осложнений и смерти [190].

ЖЭ выявляется на ЭКГ у здоровых военных в 0,8%, а у людей среднего возраста без заболеваний сердца при 6-часовом холтеровском мониторинге (ХМ) - в 62% случаев [32]. Частота идиопатических форм среди всех желудочковых аритмий составляет от 5% (внезапная смерть у лиц без структурных заболеваний сердца по данным аутопсии [64]) до 27% (идиопатическая ЖТ у детей [120]). Частота некоронарогенных желудочковых аритмий существенно выше (10-30% [2]), значительная их часть на практике попадает в разряд идиопатических. В зависимости от

Источник KingMed.info

настойчивости в поиске этиологии истинная частота идиопатических желудочковых аритмий лежит в диапазоне от 5 до 10-30%.

Наличие полиморфной ЖЭ/ЖТ повышает риск внезапной смерти и при отсутствии структурного заболевания [211]: показано двукратное возрастание риска смерти у мужчин без признаков ИБС с частой ЖЭ (более 30 в час) либо неустойчивой ЖТ [47], хотя это не всегда подтверждается [84]. Во всяком случае аритмии с неясной этиологией нередки и представляют существенную проблему. Их частота может не только завышаться (при недообследовании), но и занижаться за счет неоправданной постановки банальных диагнозов (ИБС у пожилых, постмиокардитический кардиосклероз у молодых), а также за счет переоценки связи аритмии с уже выявленными заболеваниями.

Далее остановимся на *возможных причинах «идиопатических» аритмий*, которые диагностируются только при целенаправленном поиске и должны рассматриваться на трех уровнях, таких как заболевания (нозологические формы), которые проявляются преимущественно или только аритмиями; клинические и электрофизиологические варианты «идиопатических» аритмий, а также целый ряд условий, которые предрасполагают к аритмиям. Взаимосвязи между этими уровнями не вполне ясны.

К определенным нозологическим формам, которые могут лежать в основе «идиопатических» аритмий, относят прежде всего миокардит, генетически детерминированные заболевания и миокардиодистрофии. Характерно, что в Европейских рекомендациях по МА (2010) [105] раздел «Этиология» заменен разделом «Сердечно-сосудистые и другие состояния, ассоциированные с МА», включающим и причины, и факторы риска, и такие состояния, как ХСН, и условие, и следствие МА.

3.1.2. ЛАТЕНТНЫЙ МИОКАРДИТ КАК ПРИЧИНА «ИДИОПАТИЧЕСКИХ» АРИТМИЙ

Речь пойдет именно о латентном, в том числе очаговом, миокардите предсердий. Пионерскими в плане доказательства роли миокардита в *генезе «идиопатической» МА* стали работы римских авторов, выполненные 15 лет назад и более, часто цитируемые, но до сих пор не получившие развития и выхода в широкую клиническую практику. В 1986-1991 гг. А. Frustaci и соавт. провели биопсию ЛЖ у 14 больных (средний возраст - 37 лет) с первичной МА [90], а в 1997 г. - биопсию межпредсердной перегородки и обоих желудочков у 12 пациентов (средний возраст - 32 года [92]). Коронарограммы, размеры предсердий были в норме. Но в миокарде ни у кого не получено нормальной картины.

Продолжительность МА в первой работе составляла 1-18 месяцев, антиаритмическая терапия [в 64% амиодароном (Кордароном*)] в течение последнего месяца была неэффективна. Лейкоцитоз (12 000) и эозинофилия (18%) отмечены у одной больной. В биоптатах ЛЖ в 21,4% случаев выявлены активный миокардит (лимфоцитарный и эозинофильный), в 57,2% - некроз/фиброз с небольшой воспалительной реакцией (перенесенный миокардит? воздействие катехоламинов, токсинов?), в 21,4% - КМП (гипертрофия и дегенерация кардиомиоцитов без поражения мелких сосудов) (рис. 3.1, а). Больным с активным миокардитом в дополнение к антиаритмикам были назначены стероиды по 50 мг/м², что через месяц привело к устранению МА (у остальных она сохранялась).

Серия прижизненных предсердных биопсий у пациентов с «идиопатической» МА до сих пор практически не имеет аналогов, как нет и посмертных исследований такого рода. Все больные страдали пароксизмальной формой МА (от 2 до 90 приступов в месяц), устойчивой к двум препаратам и более (кордарон не назначался). Все анализы крови (в том числе уровень

Источник KingMed.info

катехола-минов, маркеры кардиотропных вирусов), а также биоптаты в контрольной группе (11 пациентов с WPW-синдромом без МА) были в норме.

В биоптатах межпредсердной перегородки в 66% случаев выявлен миокардит (активный, без фиброза, в 25%), в 17% - КМП (гипертрофия, вакуоляр-ная дегенерация) и в 17% - фиброз (рис. 3.1, б-г). Как причина миокардита, так и природа дегенеративных изменений предсердий остались неизвестны.

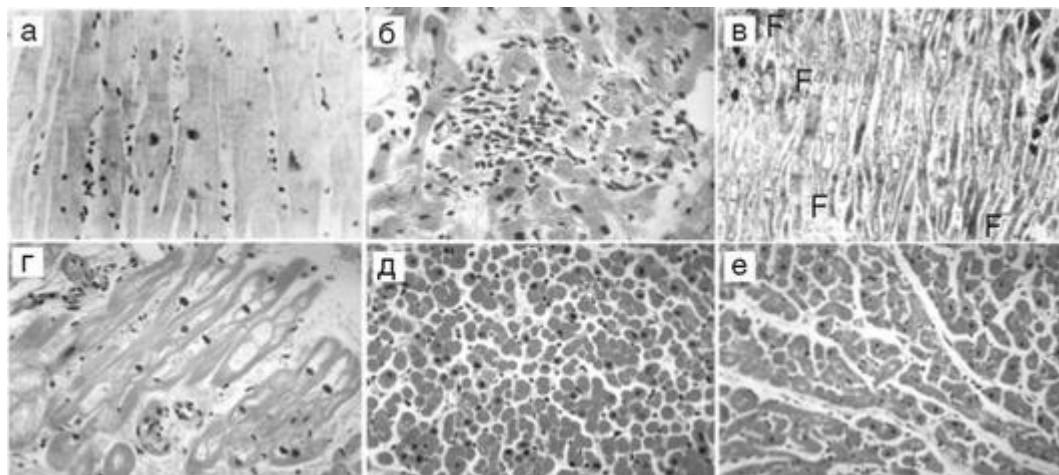


Рис. 3.1. Результаты биопсии миокарда у пациентов с «идиопатической» мерцательной аритмией (из: Frustaci A. et al., 1991, 1997). Эндомиокардиальная биопсия левого желудочка (а, е), межпредсердной перегородки (б-г) и правого желудочка (д), окраска гематоксилин-эозином (а, б, г-е) и трихромом по Мэссону (в), $\times 250$. Признаки активного лимфоцитарного миокардита (а, б), некроз кардиомиоцитов (б); хронические лимфоцитарные инфильтраты, некроз и фиброз (в), F - фиброз; в биоптатах одного и того же больного (г-е): увеличение кардиомиоцитов в объеме, перинуклеарно расположенные вакуоли в предсердии; нормальная гистологическая картина в правом и левом желудочках

В биоптатах желудочков миокардит отмечен лишь у пациентов с активным миокардитом в предсердиях (25%), у остальных картина оказалась нормальной (рис. 3.1, д, е): доказан изолированный (предсердный) характер миокардита у большинства пациентов. За год наблюдения рецидивов МА на фоне приема антиаритмиков не отмечено лишь у пациентов с активным миокардитом, получавших стероидную терапию (преднизолон по 1 мг/кг в течение 4 недель и далее по 0,33 мг/кг в течение 4 месяцев). Возможно, успеху лечения способствовало отсутствие фиброза у всех пациентов с активным миокардитом.

В эксперименте МА достоверно чаще удавалось индуцировать в позднюю фазу миокардита (8 недель и позже), когда выраженных гистологических признаков воспаления уже не было [116]. Аналогичная закономерность была выявлена авторами, проводившими ЭМБ у пациентов с хроническим миокардитом [11]: наличие пароксизмальной/постоянной МА коррелировало преимущественно с кардиосклерозом.

В недавнем исследовании интервенционных аритмологов из Томска, проводивших ЭМБ ПЖ одновременно с РЧА «идиопатической» МА, признаки миокардита выявлены у 47,8% из 67 больных, что привело к поздним рецидивам МА у 35 (53,1%) больных [4]. В то же время при изолированном фиброзе чаще отмечены ранние рецидивы. Исключительно важно, что эффективность аблации при миокардите составила лишь 34,4%, в то время как при наличии фиброза - 46,2%, а у пациентов с интактным по данным биопсии миокардом - 88,9%.

Источник KingMed.info

В Санкт-Петербурге 46 детям с различными аритмиями провели ЭМБ правых камер сердца (желудочка и предсердия): среди 13 пациентов с тахи-аритмиями выявлено преобладание пограничного миокардита (53,8%); активный миокардит доминировал при упорных эктопических тахикардиях [13]. Отмечено более частое выявление инфильтрации в правом предсердии (ПП) в сравнении с ПЖ, что подтверждают данные A. Frustaci, полученные у взрослых пациентов с МА.

По данным японских авторов, у 11 клинически здоровых детей с парок-сизмальной наджелудочковой тахикардией (ПНТ) в биоптатах ПЖ в 20% случаев выявлена воспалительная инфильтрация, в 60% - эндомиокардиальные изменения, в 40% - хаотичное расположение кардиомиоцитов (*disarray*) и в 60% - фиброз [226]. У 50 взрослых пациентов с ПНТ в 12% случаев выявлен миокардит и в 30% - постмиокардитические изменения; у половины из них структурных изменений сердца не было [128]. Наибольший процент изменений миокарда выявлен у пациентов с ПП (67%) и рецидивирующей предсерд-ной тахикардией (100%).

Доказана роль миокардита в развитии МА при ИБС (в 18% случаев выявлены аденовирусы [20]), неклапанной МА, осложненной тромбозами (с повышенной экспрессией тканевого фактора в эндотелии [161]). Следует отметить, что сама по себе МА воспалительных изменений в предсердиях не вызывает: при исследовании миокарда предсердий у 20 пациентов с идиопатической персистирующей МА, которым выполнялась хирургическая абляция, выявлены лишь гипертрофия кардиомиоцитов с различной степенью миолиза и интерстициальный фиброз, а также снижение уровня коннексина-43 [67].

Более многочисленны исследования у пациентов с *желудочковыми аритмиями*, что отчасти связано с бóльшим количеством аутопсий. Первая серия ЭМБ у 18 пациентов с идиопатической ЖТ/ФЖ в анамнезе выполнена в 1983 г. [199]: в 50% случаев выявлены признаки КМП, в 17% - миокардит, по 11% имели диффузные изменения мелких артерий, признаки АДПЖ и нормальную картину.

В следующей серии из 12 пациентов с «идиопатическими» ЖЭ/ЖТ миокардит выявлен в 50% случаев (по 25% КМП и норма); в результате терапии преднизолоном и азатиоприном в течение полугода у пяти из шести пациентов с миокардитом ЖТ при повторном исследовании не была индуцирована, в контрольных биоптатах определялся лишь фиброз [210]. В более поздних работах частота выявления миокардита колебалась от 30-42% [115, 158] до 8,3% [202] и даже 0% [167, 193]. Отмечен не только лимфоцитарный, но и гра-нулематозный миокардит, а также васкулит (рис. 3.2) [115]. Доля пациентов с нормальной биопсией составляла от 0 до 43%.

Вирусный миокардит в качестве причины устойчивых к лечению ЖТ, в том числе с развитием желудочкового шторма, был верифицирован у 20 больных (средний возраст - 42 года), причем их ФВ ЛЖ в большинстве случаев была нормальной [75]. В качестве причины желудочковых аритмий давностью от 6 месяцев миокардит выявлен у 53,8% спортсменов с практически нормальным сердцем (еще у 38,5% диагностирована АДПЖ) [76], у 14% детей с желудочковыми эктопическими ритмами [42]. Описан случай морфологической диагностики волчаночного миокардита у пациентки 61 года с ФЖ в качестве первого проявления заболевания [154].

В России несколько групп интервенционных аритмологов (в Томске, Санкт-Петербурге) проводят исследования роли воспаления в генезе аритмий. Среди 85 пациентов с «идиопатической» ЖТ активный миокардит выявлен при ЭМБ в 16,5%, хронический - в 15,3%, постмиокардитический кардиосклероз - в 18,8%, АДПЖ - в 20% случаев. Диагноз ни разу не был поставлен до биопсии; у пациентов с диагностированным во время РЧА с ЭМБ миокардитом, несмотря на достижение

Источник KingMed.info

раннего эффекта, в 50% случаев потребовалось выполнение повторной процедуры РЧА, 77% нуждались в приеме антиаритмиков [9].

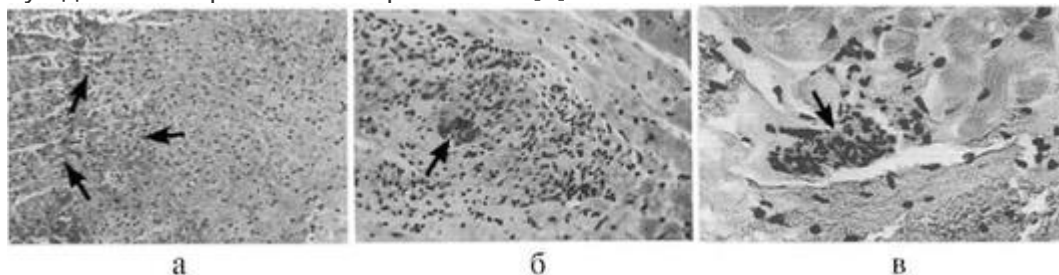


Рис. 3.2. Результаты эндомикардиальной биопсии правого желудочка у пациентов с угрожающими жизни «идиопатическими» аритмиями (из: Hosenpud J.D. et al., 1986) [115] (окраска гематоксилин-эозином): а - лимфоцитарный миокардит (стрелками указаны клеточные инфильтраты); б - гранулема в миокарде с крупной многоядерной клеткой в центре (указана стрелкой); в - признаки васкулита

Неоднократно доказана роль миокардита в развитии необъяснимой ВСС: у 35,9% детей от 0 до 17 лет [118]; у 35,7% молодых пациентов, внезапно умерших от инфекционных заболеваний [156]; у 10,7% внезапно умерших лиц 1-35 лет [88]. КМП (в том числе с лимфогистиоцитарными инфильтратами) в 69% случаев диагностирована как причина внезапной внебольничной сердечной смерти у жителей Москвы моложе 45 лет [17]. Активный миокардит выявлен в 4% случаев при исследовании сердец умерших аритмической смертью при отсутствии признаков увеличения сердца [229]; у 43% пациентов без структурных заболеваний сердца, переживших клиническую смерть [89]. Среди 54 больных 1-40 лет, умерших внезапно в г. Брешия (Италия), миокардит диагностирован в 7,4%, АДПЖ - в 11,1%, ГКМП - в 9,2% случаев, что суммарно превысило долю коронарной патологии и клапанных пороков сердца (18,5 и 7,4% [209]). Среди 553 умерших внезапно китайцев 18-80 лет миокардит в качестве причины смерти стоял на втором месте (14,8%) сразу после ИБС (50,3%) [215]. Список этих работ можно продолжать.

Доказана роль вирусной инфекции в развитии латентного миокардита, который закончился внезапной смертью: так, вызванный ВЭБ активный миокардит верифицирован как причина внезапной смерти у двух больных [119]; энтеровирусный миокардит выявлен у 12,5% пациентов [96]; при исследовании более широкого спектра вирусный геном выявлен у 43,3% умерших, в то время как моноклеарная инфильтрация лишь у 10%; еще в 20% случаев миокардит был фокальным [66].

При анализе почти 2000 внезапных смертей в 0,5% случаев в качестве причины диагностирован также коронарный васкулит [166]. Единственным кардиальным проявлением латентного васкулита может также быть блокада ЛНПГ [172]. Проводились и комплексные исследования частоты миокардита при различных видах аритмий, которая достигала 36% [204]. Столь же информативно оказывалось морфологическое исследование миокарда у пациентов с различными нарушениями проводимости.

При биопсии предсердий доказана этиологическая роль миокардита у спортсменов с признаками СССУ и предсердной тахикардией [91]). При исследовании ПЖ у 25 пациентов с идиопатическим СССУ в 80% случаев выявлены гипертрофия, дезорганизация кардиомиоцитов, фиброз, деформация ядер, которых не было в контроле [206]. При идиопатической АВ блокаде II-III степени в биоптатах ПЖ миокардит выявлен в 6% случаев, у остальных отмечены признаки КМП, миоцитоллиз [207]. Среди 72 пациентов моложе 55 лет с необъяснимой АВ блокадой в 19% случаев диагностирован саркоидоз сердца и в 6% - гигантоклеточный миокардит [125].

Источник KingMed.info

В то время как, по данным одних авторов, у детей с АВ блокадами и СССУ выявлены исключительно признаки кардиомиопатии [165], Д.Ф. Егоров и соавт. среди 33 детей с брадиаритмиями активный миокардит отметили в 51,5% случаев и пограничный - в 33,3% [13], причем биопсия предсердий оказалась более информативной. У всех детей за время наблюдения отмечена отрицательная динамика. Меньшая частота миокардита при нарушениях проводимости может быть связана с локальным характером поражения и с преимущественно генетической природой болезни.

В завершение обзора данных по результатам биопсии миокарда при «идио-патических» аритмиях следует отметить не только небольшое количество работ (были упомянуты практически все доступные исследования на эту тему), но и очень небольшое количество пациентов в каждом из прижизненных исследований (от 10 до 53, в среднем около 20), что представляется закономерным. Различия в частоте обнаружения различных морфологических изменений разными авторами очень существенны (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Частота выявления различных морфологических изменений в миокарде у пациентов с «идиопатическими» аритмиями

Вид изменений	Частота выявления, %	Авторы исследований
Норма	0-80	Drago 1999; Kazmierczak 1998; Frustaci 1994; Thongtang V., 1994
Миокардит	0-78	Sugrue 1984; Vignola 1984; Sekiguchi 1992; Uemura 2001; Drago 1999; Thongtang V., 1994
КМП	17-42	Vignola, 1984; Teragaki 1999; Wiles H.B., 1992
Дегенерация кардиомиоцитов	23-42	Uemura A., 2004; Drago 1999; Segava I., 1996; Peters 1996; Di Biase 1992
Фиброз	4-70	Kazmierczak 1998; Teragaki 1999; Segava I., 1996; Peters 1996
Липоматоз	4-15	Drago 1999; Peters 1996; Contini 1992
Васкулит	0-8	Di Biase 1992

В клинической практике больным с «идиопатическими» аритмиями и указаниями на миокардит в анамнезе чаще ставится диагноз «постмиокардитический кардиосклероз». Это связано не только с отдаленностью дебюта болезни во времени, но и с трудностью определения активности воспалительного процесса в миокарде. Этот диагноз подчеркивает воспалительную природу заболевания, но исключает проведение противовоспалительной терапии. Хочется еще раз подчеркнуть отсутствие воспалительных изменений в крови у больных из работ A. Frustaci: диагноз «постмиокардитический кардиосклероз» так же трудно поставить без биопсии, как и «миокардит».

Таким образом, морфологическим исследованием доказана роль латентного миокардита в генезе всех видов «идиопатических» аритмий. Все остальные, гораздо более многочисленные исследования роли серологических маркеров воспаления в генезе аритмий, проведенные без сопоставления с данными биопсии, будут проанализированы в ряду факторов, предрасполагающих к развитию аритмий (но говорить определенно о миокардите либо только о системном воспалительном ответе в этих случаях сложно).

3.1.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ «ИДИОПАТИЧЕСКИХ» АРИТМИЙ

Известные генетически детерминированные заболевания, особенно из группы первичных электрических болезней сердца (иначе - каналопатий), чаще всего проявляются опасными для жизни, так называемыми жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма и составляют существенную долю в спектре их некоронарогенных причин.

Так, среди 68 пациентов (средний возраст - 45 лет) с ФЖ она исходно расценивалась как следствие первичных аритмических болезней у 31% (и у 50% - как идиопатическая), однако через 2,5 года наблюдения у 21% больных этиологический диагноз был пересмотрен в основном в пользу КМП, чему в наибольшей степени способствовала оценка ЭКГ в динамике и лишь затем - ДНК-диагностика [212]. Представления о генетической природе МА не столь определены, как для многих видов желудочковых аритмий. Генетические дефекты, для которых четко доказана связь с развитием «идиопатических» аритмий, можно относить к нозологиям.

1. МА как моногенная болезнь. Семейная форма МА описана в 1943 г. [218] и составляет 5% среди всех случаев МА и до 15% среди идиопатических ее форм [72]. Ее генетическая природа установлена R. Brugada и соавт. [53]: дефекты локализованы в хромосоме 10 (локус q22), а также в локусах 20q12-13, 5p13 и др.; характер наследования аутомно-доминантный, болеют преимущественно женщины до 40 лет. Наличие у родителей МА, которая возникла до 60 лет, повышает риск развития МА в 4,7 раза [87].

В качестве причин МА (далеко не всегда семейной) установлены мутации генов калиевых каналов *KCNQ1* (кодирует α -субъединицу калиевых каналов I_{Ks} [44]; мутация ведет к укорочению длительности потенциала действия [55]), а также *KCNE2*, *KCNE3*, *KCNJ2*, *KCNA5*, α -субъединицы натриевых каналов *SCN5A*, β -субъединицы *SCN1Bb* [170], предшественника предсердного натрийуретического фактора *NPPA* [113], белка межклеточных контактов коннексина-40 *GJA5* [103].

Имеются данные о значении в развитии МА полиморфизма генов АПФ (с МА связывают *DD*-генотип [230]), интерлейкина-6 (генотип *GG* [97]), β_1 -адренорецепторов (генотип *Ser49Gly* [23]), повышенной экспрессии в миокарде гена тяжелой цепи миозина *MYH7* и др. [31], но они лишь предрасполагают к первичной электрической болезни сердца. Другие исследователи не подтверждают роль полиморфизмов генов медиаторов воспаления в генезе МА [110]. Построение генетического портрета пациента с идиопатической МА может стать основой для стратификации риска и выбора терапии.

2. Предсердная кардиомиопатия с нарушением проводимости (ПКНП), в основе которой лежит сочетание дефекта гена коннексина-40 и гена натриевых каналов *SCN5A* [148]. Типичны «идиопатические» наджелудочковые нарушения ритма и поперечной проводимости (от СССУ до полной АВ блокады); аритмии постепенно исчезают; развиваются немое предсердие, его дилатация, тромбозы с развитием ТЭЛА, трикуспидальная регургитация, дилатация ПЖ, декомпенсация, ЖЭ. На ранних этапах болезнь легко спутать с обычной дила-тацией предсердий у пациентов с МА [146]. Подробнее данное заболевание рассматривается в главе 7.

3. Синдром Бругада описан в 1992 г. братьями Р. и J. Brugada как внезапная смерть у пациентов с блокадой ПНПГ и преходящим подъемом сегмента *ST* (более 2 мм) в правых грудных отведениях [52]; характерны также удлинение интервала *P-Q*, сочетание желудочковых (мономорфная ЖТ, реже ЖТ типа «пируэт») и наджелудочковых аритмий, изменчивость ЭКГ при нагрузке и в ходе медикаментозных проб. МА встречается примерно у 20% [137]; среди пациентов с впервые возникшей МА больные латентным синдромом Бругада составили 3,2% [173]. ТП также может быть первым проявлением болезни [74]. Механизмом развития наджелудочковых аритмий считают замедление проведения в АВ системе (с развитием *re-entry*), неоднородность рефрактерности кардиомиоцитов предсердий.

Частота выявления синдрома максимальна в странах Юго-Восточной Азии (от 1:1000 до 1:10 000 населения), синдром Бругада является причиной внезапной смерти в 4% случаев, в том числе в 20% - при интактном сердце. Соотношение мужчин и женщин составляет примерно 3:1, средний

возраст мужчин на момент диагностики несколько меньше (около 45 лет), чем у женщин (около 48 лет), хотя типичные изменения на ЭКГ начинают проявляться уже после 5-летнего возраста.

Генетическая природа болезни верифицирована в 1998 г., когда была выявлена патогенная мутация в гене *SCN5A* [56]; этот вариант наследуется по аутосомно-доминантному типу. Однако на сегодня мутации в гене *SCN5A* выявляются лишь у 20% больных, в связи с чем синдром Бругада даже отнесен к генетически детерминированным КМП с низкой целесообразностью ДНК-диагностики как с диагностической, так и с прогностической точки зрения: общая результативность диагностики не превышает 30% [33]. За развитие синдрома могут отвечать также мутации в генах других субъединиц натриевых, калиевых и кальциевых каналов и некоторых белков-регуляторов.

Несмотря на изолированное поражение ионных каналов, при ЭМБ в миокарде с высокой частотой находят гипертрофию, дегенерацию и хаотичное расположение кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз, а также жир и воспалительную инфильтрацию (в 16% случаев) [168]. При морфологическом исследовании миокарда желудочков в 38,9% случаев выявлены микроаневризмы стенки ПЖ (в 22,2% - ЛЖ), в 77,8% - миокардит, в 16,7% - КМП и в 5,6% - АДПЖ; вирусный геном верифицирован у 28,6% пациентов с миокардитом [94]. При этом структурных изменений сердца не было. Эти данные подтверждены и у больных с индуцируемой ЖТ: жировая и лимфоцитарная инфильтрация, фиброз и дегенерация выявлены в 52% случаев [168]. Им соответствовало замедленное проведение в области выводного тракта ПЖ.

Заболевание может протекать в латентной форме, проявлению типичной ЭКГ-картины способствуют вирусные инфекции, антиаритмики IA и IC класса (однако один представитель I класса - хинидин - используется в лечении). Существуют три гипотезы относительно патогенеза синдрома: пространственная дисперсия реполяризации (большая плотность мутантных ионных каналов в эпикарде), региональные различия в скорости деполяризации и электрофизиологическая гетерогенность выводного отдела ПЖ вследствие нарушения эмбрионального развития ПЖ. С практической точки зрения особенно важно определение типа синдрома Бругада (табл. 3.2), поскольку только наличие I сводчатого типа (спонтанного или индуцированного) является основанием как для ДНК-диагностики, так и для рассмотрения вопроса об интервенционном лечении.

Таблица 3.2. Критерии определения типа Бругада-подобного паттерна на ЭКГ

ЭКГ-признак	I тип (<i>coved type</i>)	II тип (<i>saddle type</i>)	III тип (<i>saddle type</i>)
Волна J	>2 мм	>2 мм	>2 мм
Зубец T	-	+ или +/-	+
Тип подъема ST	Сводчатый	Седловидный	Седловидный
Конечная часть ST-T	Ниже изолинии	Подъем >1 мм	Подъем <1 мм

Диагностика синдрома Бругада строится на выявлении I типа Бругада-подобного паттерна спонтанно или при проведении фармакологических проб с блокаторами Na-каналов - аймалином, флекаинидом[®] и прокаина-мидом *хотя бы в одном* прекардиальном отведении ЭКГ (электроды накладывают на второе, третье, четвертое межреберье), а также на выявлении 2-го или 3-го типа Бругада-подобного паттерна в тех же отведениях, который трансформируется в I тип во время фармакологической пробы. Подозрение на синдром Бругада должно возникать при наличии документированной ЖТ/ФЖ, внезапной смерти родственника в возрасте моложе 45 лет, I типа Бругада-подобного паттерна на ЭКГ у членов семьи, индукции при электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) полиморфной ЖТ или ФЖ, обмороках и эпизодах агонального дыхания ночью.

Соответственно, выделяют несколько клинических типов синдрома Бругада, которые отличаются течением и прогнозом: спонтанный Бругада-подобный паттерн I типа; индуцированный назначением антиаритмиков I класса или иных препаратов Бругада-подобный паттерн I типа; спонтанный или индуцированный Бругада-подобный паттерн II и III типа (в сочетании с синкопальными состояниями, эпизодами клинической смерти и/или полиморфной ЖТ/ФЖ, случаями внезапной смерти/патогенными мутациями у родственников, бессимптомный при отсутствии отягощенного семейного анамнеза). Риск внезапной смерти в этом ряду убывает, но сохраняется. Проведение внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) может обсуждаться для стратификации риска у пациентов со спонтанным подъемом сегмента *ST*, без мутации в гене *SCN5A*, без клинических проявлений.

Список препаратов, которые могут индуцировать появление Бругада-подобного паттерна на ЭКГ и противопоказаны пациентам с диагностированным синдромом Бругада, обширен, в полном виде представлен на сайте BrugadaDrugs.org и вместе с памяткой должен выдаваться на руки всем подобным больным. Из наиболее широко употребляемых препаратов он включает, помимо большинства антиаритмиков, психотропные препараты и многие анестетики. Пациентам рекомендуется немедленно купировать лихорадку, которая может провоцировать ЖТ.

Проблему представляет наличие большого количества факторов, вызывающих Бругада-подобные изменения на ЭКГ (так называемые Бругада-фенокопии [43]) - их описывают у спортсменов, при атипичной блокаде ПНПГ, синдроме ранней реполяризации (который может сочетаться с синдромом Бругада), АДПЖ, амилоидозе, инфаркте ПЖ, ТЭЛА, остром перикардите, расслаивающейся аневризме аорты, механической компрессии выводного отдела ПЖ, кокаиновой интоксикации, геморрагическом инсульте, мышечных дистрофиях и др. В специальном исследовании 10 международных экспертов по синдрому Бругада оценивали шесть ЭКГ пациентов с синдромом Бругада и шесть Бругада-фенокопий при отсутствии клинических сведений о больных: общее соответствие диагнозов отмечено лишь в $53 \pm 33\%$ случаев, в том числе по синдрому Бругада - $63 \pm 34\%$, по случаям фенокопий - $43 \pm 33\%$; коэффициент согласия между экспертами составил 0,36 [104]. В диагностике истинного синдрома Бругада важен семейный анамнез.

Наряду с детальными рекомендациями по применению и неприменению лекарственных средств и уточняемыми показаниями к установке ИКД, впечатляющие результаты РЧА представлены в 2015 г. С. Pappone [51], однако риск внезапной смерти после такой РЧА неизвестен, публикация носит весьма характерное название - *Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation*.

4. Синдром удлинённого интервала Q-T (более 0,46 с у мужчин и 0,47 с у женщин) описан в 1957 г. A. Jervell и F. Lange-Nielsen в сочетании с двусторонней тугоухостью (аутосомно-рецессивный) [123]; без тугоухости носит имя Романо-Уорда (аутосомно-доминантный). Обусловлен мутациями генов калиевых (*HERG*, *KCNQ1*), натриевых (*SCN5A*) каналов, имеет шесть вариантов. Для диагноза достаточно двух критериев каждой группы (табл. 3.3). Проявляется яркими пароксизмами ЖТ, ЖЭ не характерна. Риск внезапной смерти высок и при отсутствии обмороков. Обоснована терапия β -адреноблокаторами.

Таблица 3.3. Критерии диагностики врожденного синдрома удлинённого интервала Q-T (Schwartz P., 1985)

Основные критерии	Дополнительные критерии
1. Продолжительность интервала <i>Q-Tc</i> более 0,44 с.	1. Врожденная глухота.
2. Синкопе, вызванное стрессом.	2. Эпизоды изменчивости зубцов <i>T</i> .

3. Синдром удлинённого интервала Q-T у членов семьи

3. Другие нарушения реполяризации.

4. Брадикардия (у детей)

Частота МА при некоторых вариантах синдрома оценивается на уровне 1,0-2,4% [124], однако при считывании информации из памяти электрокардиостимуляторов (ЭКС)/ИКД предсердные аритмии регистрировались у трети пациентов [228]; в качестве механизма МА рассматривается триггерная активность (ранняя постдеполяризация в предсердиях [135]), описана своеобразная предсердная тахикардия типа «пируэт» [194].

5. Синдром укороченного интервала Q-T впервые описан в 2000 г. и связан с дефектом гена калиевых каналов (IKr) *KCNH2* [106], включает постоянно укороченный интервал Q-Tс (≤ 300 мс) с заостренным зубцом T при практически полном отсутствии сегмента ST, высокую семейную частоту сердцебиений, синкопе, внезапной смерти, МА/ТП, возможность индукции ФЖ при ЭФИ при отсутствии структурных изменений в сердце. Проявляется уже в детском возрасте, высокосимптоматичен. МА может быть первым симптомом заболевания и манифестирует в возрасте 10-30 лет [219], ее частота - 9,1% [155]; препаратом выбора является хинидин.

6. Катехоламинергическая полиморфная ЖТ описана P. Coumel в 1978 г. [69] и относится к заболеваниям с первичной электрической нестабильностью миокарда; дефект гена рианодина (необходимого для высвобождения Ca⁺⁺) приводит к перегрузке кальцием под действием симпатической системы. Тип наследования близок к аутосомно-доминантному. Характерны обмороки и внезапная смерть на высоте нагрузки. Возможно назначение β -адреноблокаторов.

7. АДПЖ. Первые описания представлены G. Fontaine и соавт. в 1977- 1982 гг. как случаи внезапной смерти у молодых людей с ПЖ тахикардией без структурных аномалий сердца [86, 149]. Сегодня АДПЖ определяется как генетически детерминированное фиброзно-жировое замещение миокарда преимущественно ПЖ, которое проявляется в первую очередь ПЖ-нарушениями ритма (ЖЭ, ЖТ) с высоким риском ВСС. В связи с возможностью поражения ЛЖ и развития ХСН используются термины «аритмогенная дисплазия сердца» и «правожелудочковая КМП», однако и они не отражают всей сути болезни.

Генетический дефект заложен в белках десмосом (плакоглобин, десмоплакин, плакофилин, десмоглеин), тип наследования - аутосомно-доминантный; аутосомно-рецессивный тип характерен для болезни Наксоса (АДПЖ и паль-марный кератоз).

По некоторым сведениям, женщины болеют в 3 раза чаще; однако есть сведения и о большей частоте заболевания у мужчин; заболеваемость АДПЖ составляет 1 на 2000-5000 населения [39, 126]. Критерии диагностики 1994 г. [153] модифицированы в 2010 г. [150] (табл. 3.4): наиболее важны количественные признаки дилатации ПЖ с локальными дискинезами (ЭхоКГ, МРТ), изменения на ЭКГ (ϵ -волна, отрицательные зубцы T), устойчивая ЖТ из ПЖ, фиброзно-жировое замещение миокарда, специфические мутации. Пороговое число ЖЭ снижено с 1000 до 500 в сутки, а обнаружение жира в ПЖ (МРТ, биопсия) не является обязательным. Характерным морфологическим признаком АДПЖ является лимфогистиоцитарная инфильтрация, о значении которой подробно будет идти речь в главе 7.

Таблица 3.4. Европейские критерии диагностики аритмогенной дисплазии правого желудочка (пересмотр 2010 г.)

Группа критериев	Большие критерии	Малые критерии
I. Глобальная/региональная дисфункция и структурные изменения	При ЭхоКГ: 1) региональная акинезия, дис-кинезия или аневризма ПЖ;	При ЭхоКГ: 1) региональная акинезия или дис-кинезия ПЖ;

	<p>2) <i>и</i> один признак или более (конец диастолы):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПЖ (длинная ось) ≥ 32 мм (индекс ≥ 19 мм/м²); • ПЖ (короткая ось) ≥ 36 мм (индекс ≥ 21 мм/м²); • <i>или</i> региональные нарушения $\leq 33\%$. <p>При МРТ:</p> <p>1) региональная акинезия, или дискинезия, или диссинхрония сокращения ПЖ;</p> <p>2) <i>и</i> один признак или более:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отношение КДО ПЖ к поверхности тела ≥ 110 мл/м² (у мужчин) и ≥ 100 (у женщин); • <i>или</i> ФВ ПЖ $\leq 40\%$. <p>При вентрикулографии ПЖ: региональная акинезия, диски-незия или аневризма ПЖ</p>	<p>2) <i>и</i> один признак или более (конец диастолы):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПЖ (длинная ось) 29-31 мм (индекс 16-18 мм/м²); • ПЖ (короткая ось) 32-35 мм (индекс 18-20 мм/м²); • <i>или</i> региональные нарушения 34-40%. <p>При МРТ:</p> <p>1) региональная акинезия, или дискинезия, или диссинхрония сокращения ПЖ;</p> <p>2) <i>и</i> один признак или более:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отношение КДО ПЖ к поверхности тела 100-109 мл/м² (у мужчин) и 90-99 мл/м² (у женщин); • <i>или</i> ФВ ПЖ 41-45%
II. Гистология	<p>Сохранные миоциты <60% при морфометрическом анализе (или <50% при точной оценке) с фиброзным замещением миокарда свободной стенки ПЖ в ≥ 1 участке, с жировым замещением ткани (при ЭМБ) или без него</p>	<p>Сохранные миоциты 60-75% при морфометрическом анализе (50-65% при точной оценке) с фиброзным замещением миокарда свободной стенки ПЖ в ≥ 1 участке, с жировым замещением ткани (при ЭМБ) или без него</p>

Окончание табл. 3.4

Группа критериев	Большие критерии	Малые критерии
III. Нарушения реполяризации	<p>Инверсия зубцов <i>T</i> в правых грудных отведениях (V_1-V_3) или дальше (до V_4-V_6) у лиц старше 14 лет (при отсутствии полной блокады ПНПГ с шириной <i>QRS</i> ≥ 120 мс)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Инверсия зубцов <i>T</i> в отведениях V_1-V_2 у лиц старше 14 лет (при отсутствии полной блокады ПНПГ), или в V_4-V_5, или в V_6. • Инверсия зубцов <i>T</i> в отведениях V_1-V_4 у лиц старше 14 лет при наличии полной блокады ПНПГ
IV. Нарушения деполяризации/ проведения	<p>ϵ-волна (воспроизводимый низкоамплитудный сигнал между окончанием комплекса <i>QRS</i> и началом зубца <i>T</i>) в правых грудных отведениях</p> <p>ν_{1-3}</p>	<p>1. Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) (по 1-3 параметрам) на сигнал-усредненной ЭКГ при отсутствии расширения <i>QRS</i> ≥ 110 мс на стандартной ЭКГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фильтрованная длительность <i>QRS</i> ≥ 114 мс; • продолжительность конечной части <i>QRS</i> (длительность низкоамплитудного сигнала) ≥ 38 мс; • RMS-вольтаж конечной части <i>QRS</i> ≤ 20 мВ. <p>2. Продолжительность конечной активации <i>QRS</i> ≥ 55 мс (от вершины зубца <i>S</i> до конца <i>QRS</i>, включая <i>R'</i> в отведениях V_1, V_2 или V_3 при отсутствии полной блокады ПНПГ)</p>
V. Аритмии	<p>Неустойчивая или устойчивая ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ и верхней осью (отрицательные или неопределенные комплексы <i>QRS</i> в отведениях II, III, aVF и положительные в отведении aVL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Неустойчивая или устойчивая ЖТ из выводного тракта ПЖ, или с морфологией блокады ЛНПГ и нижней осью (положительные комплексы <i>QRS</i> в отведениях II, III, aVF и отрицательные в отведении aVL), или неизвестной осью. • Более 500 желудочковых экстрасистол в сутки (XM)

<p>VI. Семейный анамнез</p>	<ul style="list-style-type: none"> • АДПЖ у родственников первой линии (согласно критериям диагноза). • АДПЖ, подтвержденная морфологически, у родственников первой линии. • Идентификация у самого пациента патогенных мутаций с доказанной или вероятной связью с АДПЖ 	<ul style="list-style-type: none"> • АДПЖ у родственников первой линии (когда невозможно определить, удовлетворяют ли члены семьи критериям диагноза). • ВСС (в возрасте до 35 лет) вследствие предполагаемой АДПЖ у родственников первой линии. • АДПЖ, подтвержденная морфологически или согласно критериям у родственников второй линии
-----------------------------	---	---

Примечание. КДО - конечно-диастолический объем.

Диагноз АДПЖ считается определенным (*definite*) при наличии двух больших критериев, или одного большого и двух малых критериев, или четырех малых критериев из разных групп; вероятным (*borderline*) - при наличии одного большого и одного малого критерия или трех малых критериев из разных групп; возможным (*possible*) - при наличии одного большого критерия или двух малых из разных групп.

8. Синдром НКМ ЛЖ - первичная КМП, которая характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими выстланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов. Первым описанием изолированного НКМ считается работа Т.К. Chin и соавт. (1990) [63], хотя еще в 1975 г. J. Dusek и соавт. представили описание губчатого миокарда у детей [80], а в 1984 г. описаны изолированные персистирующие синусоиды в миокарде у взрослых [83].

НКМ встречается как в изолированной форме, так и в сочетании с врожденными болезнями сердца (пороками и КМП); в качестве механизма рассматривают нарушение формирования нормального миокарда из эмбрионального губчатого, который при отсутствии коронарного кровотока кровоснабжается из полостей сердца [192]. Детям свойственны высокая частота семейных форм и раннее появление симптомов. Выявление признаков НКМ в старости (старейшему пациенту с НКМ - 94 года [189]), его длительное бессимптомное течение свидетельствуют о клиническом полиморфизме заболевания.

НКМ генетически гетерогенен. В основе синдрома Барта (КМП, скелетная миопатия, циклическая нейтропения) лежит мутация гена тафазина (участвует в ремоделировании кардиолипина [185]). Несмотря на X-сцепленность, возможно развитие заболевания у женщин [68]. Описаны также мутации в генах тяжелых цепей β -миозина *MYH7*, миозинсвязывающего протеина *C MYBPC3*, α -топомиозина *TPM1*, митохондриальной ДНК и др. [169, 180]. Возможны поражение ЛЖ (типично), обоих желудочков, ПЖ [182]. Частота выявления НКМ у родственников первой линии составляет 30% [46].

Диагноз ставится на основании визуальных критериев: соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда от 2 и более, наличие меж-трабекулярных лакун с затеканием крови в них [122], максимальная толщина компактного слоя в систолу - менее 8 мм [98]. Специфичных ЭКГ-признаков нет: наиболее часто отмечают блокаду ЛНПГ, признаки гипертрофии ЛЖ, нарушения реполяризации [196]. Клиническими проявлениями являются ХСН, аритмии (чаще желудочковые) и тромбоэмболический синдром. Частота эмболий составляет около 10% [197], более чем у 90% пациентов с эмболиями отмечаются МА и/или систолическая дисфункция ЛЖ. МА является второй по частоте аритмией у взрослых после ЖТ [198] и часто расценивается как «идиопатическая».

9. Синдромы предвозбуждения желудочков, в частности WPW-синдром, проявляются не только типичной ПНТ, но и другими аритмиями, которые могут протекать под маской «идиопатических». Генетическая природа синдрома WPW неясна. У части больных МА может оказаться наиболее ярким (благодаря тахисистолии), а в 6% случаев - и первым клиническим проявлением [49]. Ее связывают с нарушениями электрических свойств предсердных кардиомиоцитов, их ретроградной стимуляцией через пучок Кента, в том числе у пациентов с парциальной δ -волной (скрытым WPW-синдромом). В одной из работ (в противоположность данным А. Frustaci) у 50% пациентов с WPW-синдромом, погибших внезапно, был выявлен предсердный миокардит [45]; при жизни верифицирован с помощью ЭМБ и успешно излечен назначением преднизолона в стартовой дозе 80 мг/сут миокардит у пациента 60 лет с WPW-синдромом, пережившего спонтанную ФЖ [143].

10. Болезни Лева и Ленегра описаны одновременно в 1964 г.: полная АВ блокада и билатеральная блокада ножек пучка Гиса [95, 139], в основе которых лежат первичные склерозирующие и кальцифицирующие процессы. Проявляются в молодом и среднем возрасте. В отличие от миокардита, характерен изолированный характер поражения проводящей системы. Мутации в гене *SCN5A* [7] являются причинами как АВ блокад, так и первичного CCCУ (более 20 мутаций [133]), в том числе в сочетании с другими нарушениями проводимости, ТП и ЖТ [114]. Описаны и другие генетические варианты.

11. Нейромышечные заболевания с ранним развитием нарушений проводимости, в первую очередь, ламинопатии, митохондриальные болезни (синдром Кернса-Сейра) [102]. Раннее появление прогрессирующих нарушений проводимости при этих болезнях при отсутствии развернутых признаков мионей-ропатии, которые надо активно выявлять, способствует постановке диагноза «идиопатической» АВ блокады. При морфологическом исследовании выявляют не только дегенерацию АВ системы, но и клеточные повреждения рабочего миокарда [171].

12. Другие генетически детерминированные КМП, при которых нарушения ритма и проводимости могут быть ранним клиническим проявлением.

- *Амилоидоз* - может протекать в форме не только РКМП, но и изолированного поражения предсердий с нарушениями ритма [наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭ) и МА], иногда в сочетании с нарушениями проводимости. При исследовании ушка предсердий 245 больных, перенесших операцию на открытом сердце, амилоид был выявлен в 16,3% случаев и оказался единственным независимым предиктором развития МА [186]. Старческий амилоидоз предсердий (SCA-тип) развивается у пациентов старше 75-80 лет; сердце поражается также при транзитретинном амилоидозе (диагноз ставится с помощью ЭМБ, ДНК-диагностики) и системном AL-амилоидозе.

- *Болезнь Фабри* и другие болезни накопления - диагноз далеко не всегда очевиден, признаки псевдогипертрофии на ЭКГ и при ЭхоКГ могут отсутствовать, в связи с чем нарушения ритма (в том числе МА) могут протекать под маской нарушения ритма «идиопатических» [62].

- *Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки* - недавно описанная причина «идиопатической» МА, которая диагностируется преимущественно у пожилых женщин с ожирением и гиперлипидемией [181]. Ассоциация с врожденными пороками (дефектом МЖП, трех-предсердным сердцем), липоматозом МЖП заставляет предполагать первичный характер болезни. При ЭхоКГ или МРТ выявляются депозиты жировой ткани в перегородке. Помимо МА, характерны другие предсердные аритмии, CCCУ, АВ блокада; описаны случаи внезапной смерти [36].

Источник KingMed.info

В завершение данного раздела необходимо подчеркнуть большую клиническую неоднородность генетических заболеваний, лежащих в основе «идиопатических» аритмий. Анализ литературных данных говорит также о том, что большинство из описанных выше генетических синдромов может сочетаться с латентным миокардитом, при некоторых заболеваниях (АДПЖ) он рассматривается даже как типичный компонент болезни. Однако чаще всего сообщения о подобных сочетаниях единичны, особенности их клинического течения и значение для прогноза и лечения совершенно не ясны.

3.1.4. МИОКАРДИОДИСТРОФИЯ КАК ПРИЧИНА «ИДИОПАТИЧЕСКИХ» АРИТМИЙ

Как уже отмечено в главе 1, в качестве синонима термина «миокардио-дистрофия» сегодня используются понятия «вторичная» или «метаболическая» КМП, но тем самым происходит смешение совершенно различных по происхождению, патогенезу и прогнозу состояний. Термин «дистрофия» имеет патоморфологическое обоснование и подчеркивает отсутствие воспаления и некроза. Этот факт принципиален.

К примеру, алкогольное поражение сердца в классификации Н.Р. Палеева и соавт. (1982) [25] присутствует в качестве миокардита: авторами, наряду с дистрофией, описаны признаки воспаления с элементами аллергии (эозино-филы в инфильтратах, васкулит); описывались они и ранее. Однако недавно для немецких авторов стало сюрпризом обнаружение в 30% биоптатов при алкогольной КМП признаков миокардита [217]. Возможно, это пример того, что термины «миокардиодистрофия» и «миокардит» лучше отражают суть происходящих в миокарде процессов, чем единое понятие «КМП».

Нередко, не приводя к серьезным структурным изменениям сердца (увеличению его размеров, снижению сократимости, гипертрофии стенок и т.д.), миокардиодистрофии весьма трудны для диагностики и могут скрываться за диагнозом «идиопатической» МА (чаще экстрасистолии). Большое, если не решающее, значение в их диагностике имеют анамнестические сведения. К основным видам таких миокардиодистрофий относятся:

- алкогольная (роль алкоголя в генезе МА, а также маркеры хронической алкогольной интоксикации хорошо известны; упоминают алкоголь среди причин «идиопатических» аритмий лишь потому, что факт злоупотребления может скрываться);
- тонзиллогенная - по своей этиологической и патогенетической связи с хроническим тонзиллитом она сходна с ревматическим и неревматическим миокардитом, однако поражение миокарда носит иной, неиммунный и невоспалительный характер и отличается меньшей тяжестью клинических проявлений;
- дисгормональная - развивается (помимо различных эндокринных заболеваний) у женщин в климактерическом периоде, а также при наличии дисменореи, миомы матки, эндометриоза, мастопатии; весьма характерны различные кардиалгии, лабильность зубцов Т преимущественно в правых грудных отведениях, нарушения проводимости в системе Гиса-Пуркинье, упорство аритмии даже при небольшой ее выраженности.

По некоторым данным, менопаузальный возраст у женщин не является фактором, повышающим риск развития МА [144], однако в отношении экс-трасистолии таких исследований не проводилось; кроме того, следует оценивать риск МА у женщин с признаками миокардиодистрофии, а не просто с наступлением менопаузы.

3.1.5. КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ОСНОВНЫХ «ИДИОПАТИЧЕСКИХ» АРИТМИЙ

При МА и желудочковых нарушениях ритмах (главным образом ЖТ), как правило или чаще идиопатических, были выделены особые клинические варианты, которые не могут рассматриваться как самостоятельные нозологии (достаточных оснований для этого нет) и отличаются скорее патогенетическими механизмами, которые следует учитывать при лечении.

1. Описанные P. Coumel *ваготонический* и *симпатотонический* варианты МА (среди пациентов с идиопатической МА преобладают ваготоники). Показано также, что развитию пароксизма МА у пациентов без грубых органических заболеваний сердца или центральной нервной системы предшествует на электроэнцефалограмме примерно за сутки синхронное повышение активности α -, β - и θ -ритмов, что укладывается в представления о «пароксизмальном мозге» [21].

Установлено, что существует холинергический противовоспалительный путь (стимуляция *n. vagus* блокирует выделение про-воспалительных цитокинов) [134, 187].

2. После внедрения в 1998 г. методики РЧА устьев легочных вен при МА было выдвинуто положение о так называемой *эктопической форме* МА, при которой основную роль в запуске МА играет непрерывная частая импульсация из мышечных муфт в устьях легочных вен. Она встречается у 5-10% пациентов с МА, характеризуется непрерывно рецидивирующими, устойчивыми к терапии пароксизмами, которым предшествуют ранняя НЖЭ, пробежки ПНТ. В биоптатах, взятых из мест впадения легочных вен в ЛП, выявлены так называемые миокардиальные рукава с признаками миокардита, фиброза и фибролипоматоза [28].

При постоянной форме МА инфильтраты между кардиомиоцитами легочных вен обнаружены в 100% случаев (при синусовом ритме - в 33%), фиброз выявлен в 37,0% при МА и лишь в 7,4% случаев при синусовом ритме [164]. Кардиомиоциты отличались от клеток Кохаля, но имели пейсмейкерные свойства и способность к повышенному автоматизму, триггерной активности и поддержанию *re-entry*. Отмечено изменение их свойств под действием автономных влияний [29], при гипертонии и ожирении; описаны макроаномалии легочных вен (общий коллектор двух вен, широкий вестибюль), которые предрасполагают к развитию МА.

Однако вопрос о нозологической самостоятельности данного варианта МА пока не решен. По-видимому, легочные вены играют роль одной из основных конечных точек приложения многих факторов, ведущих к развитию МА, в то время как ведущую роль в ее поддержании играет субстрат (патологически измененное ЛП). Характерен диалог: в ответ на описание патологической импульсации из устьев легочных вен, *crista terminalis* и ЛП у подростков с МА [162] А. Frustaci и соавт. напомнили свои данные по результатам биопсии [177]. Американцы согласились, что не могут исключить миокардит, но считают свою лечебную тактику (РЧА с эффектом 77,8%) правильной.

3. «Идиопатические» (точнее, неишемические) желудочковые аритмии подразделяют ЖТ по их *топической принадлежности* [2].

- ЖЭ/ЖТ из выводного отдела ПЖ - составляют до 70% аритмий из ПЖ и рассматриваются как идиопатические, хотя типичны и для АДПЖ [24], что подтверждают данные биопсии: в 46% диагностирована АДПЖ, в 33% - миокардит, в 21% - идиопатическая аритмия [188];

в более ранней работе результаты были аналогичны (АДПЖ выявлена в 57,1% случаев [158]).

- ЖЭ/ЖТ из выводного тракта ЛЖ (синуса Вальсальвы) - составляют 7,5% некоронарогенных желудочковых аритмий и характерны для миокардита: при биопсии он выявлен в 33% случаев; при одновременном наличии микроаневризм ЛЖ по данным вентрикулографии у 100%

Источник KingMed.info

выявлены признаки лимфоцитарного миокардита в ЛЖ и у 20% - в ПЖ; в 42% обнаружены вирусы (гепатита С, гриппа А, энтеровирусы [61]).

- Фасцикулярная ЖТ (возникает с участием разветвлений ЛНПГ) - признается идиопатической (генетической?), встречается преимущественно у молодых мужчин; однако ЭМБ, проведенная у пяти больных, выявляла не только нормальную морфологическую картину, но и признаки миокардита и перенесенного инфаркта миокарда [157].
- Идиопатическая ФЖ - составляет 5-10% всех остановок кровообращения вне стационара, однако у 1/3 пациентов удается проследить семейный анамнез внезапной смерти, что, безусловно, указывает на генетическую природу данного заболевания.
- Редкие варианты некоронарогенных желудочковых аритмий (из области МЖП, приклапанной локализации, из верхушки ПЖ возможной причиной является АДПЖ и др.). Для постмиокардитических ЖЭ/ЖТ характерна локализация в подклапанных отделах выводного отдела ПЖ, для истинных идиопатических - в подклапанных отделах ЛЖ [24]. Такое разделение удобно и, безусловно, необходимо для интервенционных хирургов, однако абсолютно четких корреляций описанных типов с возможной этиологией нет.

3.1.6. УСЛОВИЯ И ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К РАЗВИТИЮ «ИДИОПАТИЧЕСКИХ» АРИТМИЙ (КАК МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ, ТАК И ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА)

1. *Изолированная атриомегалия* - данное состояние также было вынесено в разряд причин МА в рекомендациях 2006 г., однако природа самого увеличения предсердий остается неясной. Хорошо известно, что и сама МА (в том числе пароксизмальная) имеет патогенетическое значение в развитии дилатации ЛП. Тем не менее в качестве наиболее вероятной причины изолированной атриомегалии у пациентов с МА рассматривают локальный миокардит, что доказано морфологически (рис. 3.3) [107].

Ряд генетических синдромов также может приводить к дилатации предсердий (ПКНП и др.). «Идиопатическая» дилатация предсердий может протекать в семейной форме (морфология при этом неспецифична [35]). Во всяком случае выявление дилатации предсердий у пациентов с «идиопатической» МА должно становиться лишь началом диагностического поиска.

2. Еще менее понятна нозологическая принадлежность многочисленных *электрофизиологических изменений в предсердиях*, которые выявляются при «идиопатической» МА (повышенная дисперсия рефрактерного периода предсердий, снижение скорости проведения, уязвимость предсердий и др.) и отражают наличие электрофизиологического субстрата аритмии. Сами по себе эти изменения свидетельствуют лишь о том, что сердце пациентов с МА, по-видимому, никогда нельзя считать здоровым.

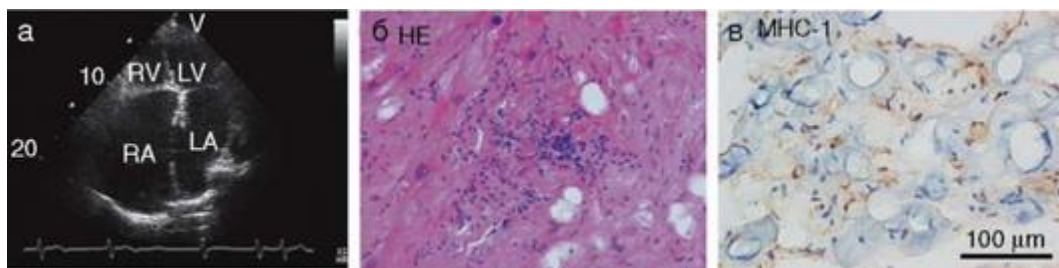


Рис. 3.3. Результаты эхокардиографии и биопсии миокарда у пациентки 72 лет с изолированной атриомегалией и МА (из: Nabara M. et al., 2006) [107]: а - эхокардиограмма (левое предсердие -

Источник KingMed.info

10,2×5,4 см, правое предсердие - 11,5×7,4 см); б - биопсия левого желудочка, окраска гематоксилин-эозином (признаки миокардита); в - положительное ИГХ-исследование миокарда левого желудочка на антиген I класса главного комплекса гистосовместимости (посредник цитотоксического действия Т-клеток)

3. В качестве морфологического субстрата МА рассматривают *фиброз предсердий* (независимо от того, привело ли к нему заболевание сердца либо сама МА способствовала его развитию). Он убедительно выявляется не только при биопсии, но и при МРТ, причем распределение по выраженности фиброза при «идиопатической» МА и МА известной этиологии не отличалось [145]. Этот факт может свидетельствовать о том, что фиброз является непосредственным субстратом аритмии, какие бы причины к нему не привели.

Существуют описания фиброза как единственной причины фатальных желудочковых аритмий в молодом возрасте при отсутствии всяких признаков воспаления или некроза (в том числе по данным ИГХ-анализа), несмотря на остро развившуюся ситуацию [132]; можно только предполагать генетическую природу болезни.

4. Интенсивно изучается *связь «идиопатических» аритмий с воспалением*, которое трактуется широко - от общевоспалительных процессов до воспалительной ангиопатии и собственно миокардита. В качестве маркера воспаления предлагается оценивать уровень СРБ: показаны его повышение у пациентов с идиопатической МА [65, 99, 111], возрастание общей смертности [112] и риска внезапной смерти при повышенном СРБ у пациентов с МА [111, 129, 174], у пациентов с рецидивами МА после кардиоверсии [213], РЧА [130] и коронарного шунтирования [100], однако оценка этих фактов затруднена (СРБ неспецифичен). Причинно-следственные связи с МА неясны: показаны как бóльшая частота МА у пациентов с СРБ, выявленным высокочувствительным методом [176], так и обратная зависимость уровня СРБ от индукции самой МА [178, 224]. Характерно название одной из статей: *Inflammation and atrial fibrillation: cause or para-phenomenon?* [225].

При оценке уровня СРБ в цитоплазме кардиомиоцитов ПП, полученных при биопсии в ходе РЧА, он достоверно чаще выявлялся при МА (особенно пароксизмальной), чем при WPW-синдроме (75 и 25% соответственно), хотя уровень СРБ в плазме у них не отличался [163]. Более чем у половины больных МА была идиопатической. Затрудняет интерпретацию исследования отсутствие сведений о прямых морфологических признаках воспаления. В эндокарде и субэндокардиальных отделах ушек ЛП у пациентов с МА (но без инфаркта, воспалительных заболеваний, опухолей и ХСН) выявлены инфильтрация CD45- и CD3- клетками, фиксация молекул адгезии, факторов роста и интерлейкина-6, которых не было у пациентов с синусовым ритмом [223]. Однако снова неясен диагноз (эндомиокардит?).

При идиопатических аритмиях выявлено повышение других медиаторов воспаления: интерлейкина-6, церулоплазмينا, ФНО- α , F(2)-изопростанов, уротензина-II, YKL-40 и др. [34, 109, 111, 140, 191, 195, 200, 229]. Однако повышение уровня цитокинов характерно и для аритмий на почве структурных заболеваний сердца [200], в том числе ДКМП [70], что может свидетельствовать о глобальной роли системного воспаления в патогенезе аритмий либо отражать вторичные воспалительные изменения у пациентов с рецидивирующими нарушениями ритма. Во всяком случае опираться исключительно на определение уровня воспалительных маркеров в крови при постановке нозологического диагноза и выборе лечения у пациентов с «идиопатическими» аритмиями не представляется возможным.

5. Отдельно необходимо сказать о том, что известно относительно *роли различных видов антикардиальных АТ в генезе «идиопатических» нарушений ритма*.

Источник KingMed.info

- АТ к β_1 -адренорецепторам открыты в 1987 г., они имитируют эффекты β -миметиков, которые устраняются пропранололом [58, 214]. Возможный механизм аритмогенеза аналогичен действию катехоламинов и связан с перегрузкой ионами Ca^{++} . Показано значимое повышение уровня данных АТ при идиопатических наджелудочковых тахикардиях в сравнении с контролем (оно сопоставимо с больными миокардитом [6]), при идиопатических желудочковых аритмиях (сопоставимо с больными ДКМП [57]), при нарушениях проводимости [57]. Доказаны их роль в патогенезе «неадекватной» синусовой тахикардии [59], их неблагоприятное (в отношении внезапной смерти) прогностическое значение у пациентов с ХСН [175]. Блокада действия этих аутоантител может быть одним из механизмов антифибрилляторного эффекта β -адреноблокаторов.

При этом остается неясной причина выработки избыточного количества АТ к β_1 -адренорецепторам у пациентов с «идиопатическими» аритмиями, сопоставимого с таковым у пациентов с клиническими развернутыми заболеваниями (миокардитом, ДКМП): естественно предположить, что и в данном случае имеет место латентный (аритмический) вариант миокардита. В единственной работе 2012 г. эта гипотеза получила подтверждение [50]: не только отмечена достоверно бóльшая по сравнению с контролем (15,7%) частота обнаружения АТ у пациентов с желудочковыми (64,2%) и с наджелудочковыми (44,0%) аритмиями, но и при биопсии у 11 больных в 81% случаев диагностирован миокардит.

Этот процент оказался выше, чем в других работах по идиопатическим аритмиям, за счет того, что у большей части больных были выявлены АТ (риск обнаружить миокардит был заведомо выше). Наличие АТ к β_1 -адренорецепторам обладало 90% положительной предсказательной ценностью в отношении воспалительных гистологических изменений.

- АТ к M_2 -холинорецепторам обладают стимулирующим действием на M_2 -рецепторы, которое блокируется пирензепином. Показано значимое повышение их уровня у пациентов с СССУ в сравнении с контролем (сопоставимое с больными миокардитом Чагаса [57]), у детей с врожденными блокадами [48].

- АТ к SSA/Ro и SSB/La, блокируя серотонинергический рецептор, также приводят к развитию врожденных блокад за счет блокады кальциевых токов. Нозологическая принадлежность этого вида АТ, в отличие от предыдущих, хорошо известна: они определяются у новорожденных с системной красной волчанкой [81].

- АТ к I типу кальциевых каналов (при ДКМП способны увеличивать продолжительность потенциала действия и риск ВСС [221]).

Данные классы АТ можно отнести к функциональным (влияющим на функции сердца), их также называют естественными, поскольку в некотором количестве они вырабатываются в норме. Очевидно, что простого блокирования функционального эффекта АТ (назначения β -адреноблокаторов и т.п.) недостаточно для устранения аритмий, что не позволяет говорить о ведущей роли АТ в генезе «идиопатических» аритмий.

В то же время значение ряда АТ к различным антигенам сердца точно неизвестно. Они вырабатываются главным образом в ответ на повреждение нормальных структур и способствуют поддержанию аутоиммунного воспаления. К ним относятся:

- АТ к тяжелым цепям миозина: частота их обнаружения у пациентов с «идиопатической» МА составила 60% в сравнении с 10% в контрольной группе [147];

- АТ к структурам проводящей системы сердца: синусовому узлу (в 10 раз повышают риск развития СССУ), АВ узлу (в 3 раза повышают риск АВ блокады), стволу пучка Гиса, клеткам

Источник KingMed.info

волокон Пуркинье (рассматриваются как эпифеномен) [184]; конкретный антиген, с которым они взаимодействуют, неизвестен.

В России исследования уровня АТ к различным антигенам сердца проведены у детей с «идиопатическим» CCCY (повышенные титры АТ к проводящей системе выявлены у 80%, что достоверно выше, чем в контроле [27]), а также у взрослых с ПНТ: при всех видах аритмии, включая WPW, выявлен повышенный уровень АТ к ядрам кардиомиоцитов (при пароксизмальной МА в более высоких титрах, чем при постоянной), а также других антикардиальных АТ [5, 10].

В одной из работ задается вопрос, ответа на который еще не получено: autoantibodies in atrial fibrillation: actor, biomarker or bystander? [40]. Безусловно, многие (если не все) из перечисленных видов АТ играют определенную роль в патогенезе нарушений ритма и проводимости. Однако остаются неясными их значение в нозологической диагностике и, собственно, причина выработки самих АТ. Подчеркнем еще раз, что работ по сопоставлению данных ЭМБ и уровня АТ при аритмиях практически нет.

6. В качестве причины «идиопатической» МА в рекомендациях 2006 г. назван синдром ночного апноэ. Механизмами аритмий являются легочная и системная гипертензия, симпатикотония, эндотелиальная дисфункция, воспаление, оксидативный стресс [41]. Доказано развитие электрического ремоделирования предсердий [78]. Кроме того, играют роль ожирение и нередко присутствующий диабет, которые приводят к развитию метаболической миокардиодистрофии. Показано влияние (посредством цитокинов) объема эпикардального жира на развитие МА [220].

7. *Синдром мезенхимальной дисплазии.* Если единственным предиктором развития МА является наличие митральной регургитации [205], то четких представлений о патогенезе желудочковых аритмий, синоатриальных и АВ блокад нет. Однако такая ассоциация признается, частота желудочковых аритмий достигает 30% и выше [208]. Придается значение митральной регургитации, удлинению створки митрального клапана, минимальным нарушениям гемодинамики ЛЖ, нарушениям автономного тонуса, реполяризации, удлинению интервала Q-T, фиброзу миокарда (по данным МРТ).

В заключение отметим, что данных о связи «идиопатических» аритмий и хронической вирусной инфекции практически нет. По данным эпидемиологического исследования, инфекция вирусом простого герпеса сопровождалась при 3-летнем наблюдении достоверно большей (в сравнении с контролем) частотой развития МА (1,6 и 1,1% [60]). У детей с острой инфекцией ВЭБ частота миокардита оценивается на уровне 2,6%, нарушений ритма - на уровне 1,7% [141]. Все упоминания о связи вирусной инфекции и аритмий касаются клинически яркого острого миокардита. Определение уровня противовирусных АТ в отдельных работах не сопоставлено с контролем [24].

3.1.7. КОНЦЕПЦИЯ ПРЕДСЕРДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ПРЕДСТАВЛЕНИЕ НА 2016 Г.

В последние годы сведения о самых различных этиологических и патогенетических факторах, приводящих к развитию наджелудочковых аритмий (в первую очередь, МА), накапливались лавинообразно, что в значительной степени связано с бурным развитием интервенционных и визуализирующих методик, позволяющих проникнуть в суть электрофизиологических процессов на принципиально новом уровне. С другой стороны, МА, несмотря на все успехи интервенционных кардиологов, остается непобежденной, число страдающих этим видом

Источник KingMed.info

аритмии во всем мире огромно, что делает эту область научной и клинической медицины одной из самых драматичных.

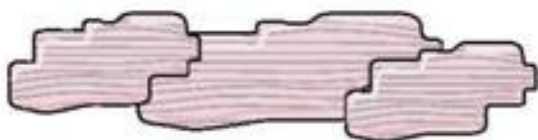
Закономерным следствием (и до некоторой степени итогом) перечисленных процессов стала разработка рядом ведущих европейских, азиатских и латиноамериканских экспертов документа, который получил название «Концепция экспертов о предсердной КМП: определение, характеристики и клиническое применение» [101]. Безусловно, речь не идет о новом заболевании, тем более об истинной КМП: авторами документа сделана попытка собрать все имеющиеся на сегодня сведения о поражении предсердий, приводящем к развитию аритмии. Эта точка зрения в определенной степени уводит от нозологического принципа, но она, несомненно, интересна и отражает сегодняшний уровень специализации и понимания в чем-то узкой, но крайне важной проблемы. Справедлива аналогия авторов с давно утвердившимся морфофункциональным делением желудочковых КМП, хотя, если следовать этой логике, более правильным нам казалось бы говорить о *синдроме ритмо-генного поражения предсердий*.

Наиболее оригинальной частью документа является предложенная авторами гистологическая и патофизиологическая классификация данной КМП (рис. 3.4).

Выделены четыре класса EHRAS (от названия ассоциаций - создателей документа: EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE):

- I - изменения самих кардиомиоцитов (гипертрофия, миолиз без фиброза);
- II - фибротические изменения (с нормальными кардиомиоцитами);
- III - комбинация изменений кардиомиоцитов и фиброза;
- IV - первичная неколлагеновая инфильтрация (повреждение интерстиция без накопления волокон коллагена):
 - a) накопление амилоида (amyloid);
 - f) жировая (fatty) инфильтрация;
 - i) воспалительные (inflammatory) клетки;
 - o) другие (other) интерстициальные повреждения.

Первично кардиомиоцит-зависимая (класс I)



- идиопатическая МА
- генетические болезни
- сахарный диабет

Первично фибробласт-зависимая (класс II)



- возрастные изменения
- курение

Смешанная кардиомиоцит-фибробласт-зависимая (класс III)



- застойная ХСН
- клапанные пороки сердца

Первично неколлагеновые отложения (класс IV)



- изолированный амилоидоз предсердий
- гранулематозные болезни
- воспалительные инфильтраты
- гликофинголипидозы

Рис. 3.4. Гистологическая и патофизиологическая классификация предсердной кардиомиопатии (по Goette A. et al., 2016) [101]

Авторы определяют предсердную КМП как комплекс структурных, архитектуральных, сократительных и электрофизиологических изменений предсердий, которые потенциально могут приводить к определенным клиническим проявлениям. Многие болезни (включая миокардит) могут приводить к таким изменениям, но изменения необязательно специфичны для болезни (как видно, концепция очень близка к концепции о синдроме ДКМП как о полиэтиологическом монопатогенетическом заболевании). При этом предсердия могут поражаться как селективно, так и вместе с другими камерами сердца.

Авторы приводят примеры соответствующих морфологических изменений (рис. 3.5), однако легко представить, что у многих пациентов (к примеру, с миокардитом) изменения разных классов присутствуют одновременно, что затрудняет их четкую классификацию.

Источник KingMed.info

Во многом эта классификация перекликается с базовыми классификациями патологических процессов, разработанными отечественными патологами, а также с их разделением миокардита на межучотный и паренхиматозный (альтеративный) (см. главу 1). В любом случае выраженный акцент на характере морфологических изменений в предсердиях как основе аритмий можно только приветствовать.

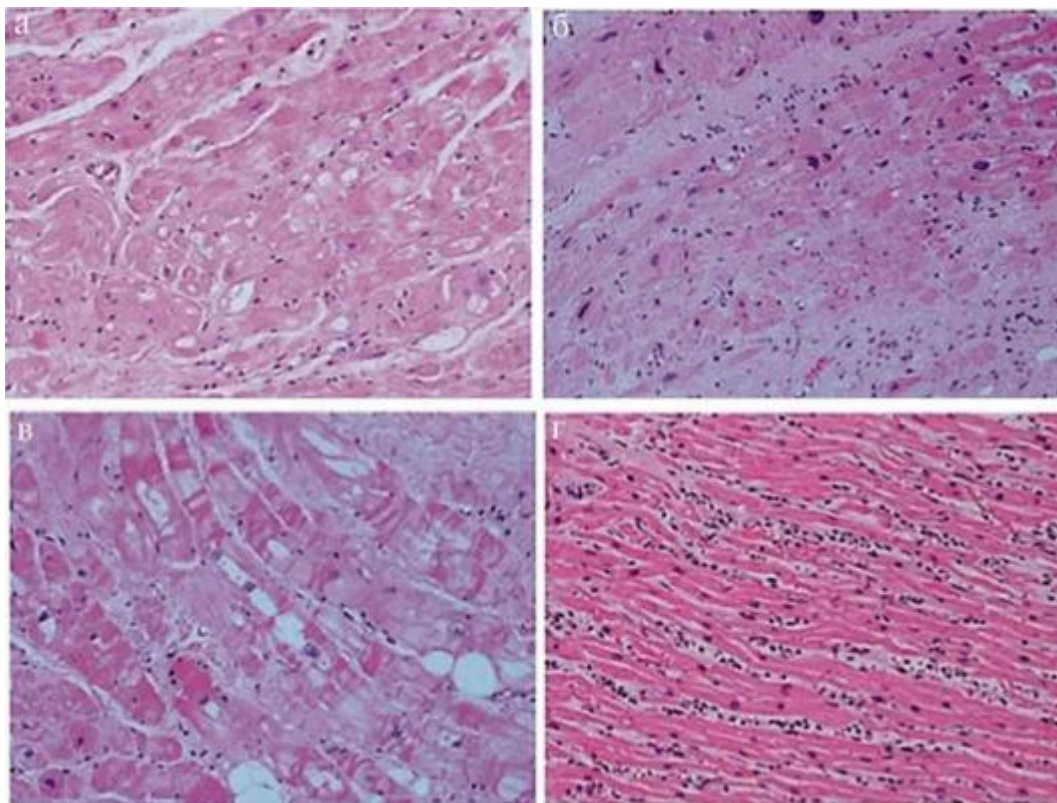


Рис. 3.5. EHRAS-классификация гистологических изменений в предсердиях (по Goette A. et al., 2016): а - выраженный миолиз; б - преобладание фиброза; в - сочетание изменений кардиомиоцитов и отложения волокон коллагена; г - нейтрофильный миокардит

После подробного изложения анатомии и электрофизиологии нормальных предсердий авторами документа суммируются все данные относительно механизмов и особенностей поражения предсердий при разных заболеваниях, которые во многом повторяют все изложенное выше. Отрадно отметить, что применяемый нами подход к поиску причин аритмий, в том числе у пациентов с известными заболеваниями сердца, полностью находит подтверждение в данном итоговом документе, который, к сожалению, не содержит пока подробных рекомендаций по дифференцированному лечению пациентов с разными механизмами предсердной КМП.

3.2. Результаты биопсии миокарда у пациентов с «идиопатическими» аритмиями: клиничко-морфологические параллели

Для нас было очевидно, что диагноз «идиопатические аритмии» в большинстве случаев должен быть лишь промежуточным звеном, констатацией отсутствия наиболее частых болезней сердца как причины аритмии и основанием для поиска более редких и труднодиагностируемых заболеваний. На первом месте среди последних стоит миокардит - не только по частоте, но и по значимости для дальнейшего лечения. Однако постановка достоверного диагноза миокардита без биопсии, как отмечено выше, практически невозможна, особенно у пациентов с изолированным аритмическим синдромом и длительным течением заболевания. Невозможно и обоснованное назначение серьезного, небезразличного для пациента этиотропного и патогенетического лечения.

Источник KingMed.info

В связи с этим среди пациентов с «идиопатическими» аритмиями нами были отобраны те, у кого диагноз миокардита на основании результатов углубленного неинвазивного обследования представлялся высоковероятным, в то же время аритмия носила упорный, устойчивый к медикаментозному лечению характер, существенно ухудшала качество жизни, определяла дальнейшую профессиональную судьбу; у части из них стоял вопрос о необходимости и объеме интервенционного лечения (РЧА, имплантации ИКД). Этим больным (после утверждения локальным этическим комитетом и подписания информированного согласия) была выполнена ЭМБ ПЖ.

В данном разделе представлены результаты морфологической диагностики у 20 пациентов с «идиопатическими» аритмиями, которые позволили провести клинко-морфологическое сопоставление и разработать критерии неинвазивной диагностики миокардита для этой специфичной категории больных. В 18 случаях ЭМБ была выполнена в ФТК им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, по одному пациенту - в НИИ кардиологии Сибирского округа РАМН г. Томска (микропрепараты консультированы в Первом МГМУ) и РНЦХ им. академика Б.В. Петровского РАМН.

Мужчины и женщины были представлены поровну (по 10 человек). Средний возраст пациентов составил $43,1 \pm 11,3$ года (от 24 до 64 лет). Наиболее частым видом нарушения ритма была пароксизмальная форма МА (табл. 3.5), однако у большинства пациентов она сочеталась с другими нарушениями ритма и проводимости сердца. Блокада ЛНПГ была ведущим нарушением у двух пациентов, еще в двух случаях отмечены жизнеугрожающие желудочковые аритмии, в том числе «идиопатическая» ФЖ.

Таблица 3.5. Распределение больных, которым выполнена эндомиокардиальная биопсия правого желудочка, по виду аритмий (с результатами биопсии)

Вид нарушений ритма и проводимости	n	ЭМБ*
Пароксизмальная/персистирующая МА	2/2	2/2
Пароксизмальная МА + ПНТ + НЖЭ	3	3
Пароксизмальная МА + НЖЭ (+ блокада ПНПГ)	3 (1)	4
Персистирующая МА + АВ блокада (+ блокада ПНПГ)	1 (1)	2
Пароксизмальная МА + НЖЭ + ЖЭ + АВ блокада I степени	1	1
Пароксизмальная МА + НЖЭ + ЖЭ + пробежки ЖТ	2	2
ЖЭ + ЖТ	1	1
ФЖ	1	1
Преходящая блокада ЛНПГ (+ ПНТ)	1 (1)	1/1

* Распределение пациентов с соответствующими аритмиями по результатам биопсии (розовый цвет - только иммуновоспалительные заболевания, желтый - только генетические; цифры в незакрашенных графах означают соотношение больных обеих подгрупп).

Согласно представлениям об идиопатических аритмиях, из исследования исключались пациенты с дилатацией ЛЖ, снижением сократимости (КДР был не более 5,5 см, ФВ не менее 50%), гипертрофией ЛЖ более 14 мм, инфарктом миокарда, инфекционным эндокардитом, операциями на открытом сердце и химиотерапией препаратами антрациклинового ряда в анамнезе, пороками сердца, ГКМП, РКМП, диффузными болезнями соединительной ткани, системными васкулитами, миело- и лимфопролиферативными заболеваниями, тиреотоксическим и гипертоническим сердцем.

У части больных имелись артериальная гипертония и ожирение, которые не рассматривались как ведущая причина аритмии с учетом анамнеза (развитие аритмии до появления значимой гипертонии), несоответствия степени гипертонии и характера и резистентности аритмии,

Источник KingMed.info

отсутствия признаков гипертонического сердца (гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункции, значимой митральной регургитации и дилатации предсердий). Точно так же и наличие признаков ишемии и/или коронарного атеросклероза само по себе еще не означало, что причиной аритмии является ИБС, о чем подробнее еще пойдет речь далее.

Помимо стандартного исследования (в том числе определения уровня гормонов щитовидной железы), дополнительно проведено определение серологических маркеров кардиотропных вирусных инфекций, спектра антикарди-альных АТ, а также по показаниям консультация генетика и ДНК-диагностика ($n=4$), тредмил-тест ($n=5$), чреспищеводное ($n=5$) и внутрисердечное ($n=4$) ЭФИ, скintiграфия миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ ($n=10$), МРТ ($n=3$), МСКТ сердца ($n=3$), коронарография ($n=7$), биопсия кожи ($n=1$).

Аритмия была первым симптомом заболевания почти у 3/4 больных, однако типичная для миокардита анамнестическая триада отмечена лишь у двух больных (10%), а ее отдельные компоненты: острое начало, связь дебюта с инфекцией, давность симптомов менее года - у 15, 25 и 15% пациентов соответственно. На боли в грудной клетке, в том числе по типу стенокардии, жаловались чуть менее трети больных, у четырех пациентов отмечены минимальные проявления сердечной недостаточности, обусловленные собственно аритмией (МА).

В анамнезе у 25% пациентов имелись системные иммунные проявления (бронхиальная астма, аутоиммунный тиреоидит, эпизод геморрагического васкулита, вируснегативный гепатит) или отмечена связь первых эпизодов аритмии с аллергической реакцией на вакцину, у двоих выявлены возможные системные проявления генетически детерминированного заболевания. Достаточно часто в анамнезе выявлялись ангины и хронический тонзиллит (40%), проявления герпетической инфекции (20%), в том числе опоясывающий герпес; три пациента перенесли тонзиллэктомия. У 30% женщин отмечены гинекологические заболевания (миома, эрозия шейки матки, дисфункция яичников).

Средняя давность аритмического анамнеза составила 72 месяца [31, 142], то есть 6 лет, - это необходимо учитывать при оценке результатов биопсии. Возраст, в котором началась аритмия, составил в среднем $35,2 \pm 10,2$, для МА - $36,2 \pm 10,8$ года. Пациенты принимали в среднем по пять антиаритмических препаратов (ААП, от одного до восьми), в том числе 15 (75% всех больных) имели опыт терапии кордароном. Несмотря на это, МА возникала ежедневно у семи больных, 2-4 раза в месяц у пяти и еще у двух пациентов носила персистирующий характер, то есть могла расцениваться как устойчивая к лечению в 87,5% случаев. На момент включения в исследование одной больной был имплантирован постоянный кардиостимулятор по поводу АВ-блокады, три имели в анамнезе РЧА (две по поводу АВ узловых тахикардий, три по поводу устойчивой ЖТ); у четверых (20%) отмечались синкопальные состояния.

Минимальное повышение хотя бы одного острофазового показателя в крови (СОЭ - 16 мм/ч, фибриноген - 4,14-4,64 г/л, СРБ - 1,0-1,58 мг/дл, γ -глобулины - $\geq 18\%$) отмечено лишь у 20% больных. При лабораторном исследовании наиболее часто выявлялись относительный лимфоцитоз (50%), моноцитоз (25%) периферической крови и повышенный титр IgG к гиалуронидазе и/или анти-О-стрептолизина (70%). По одному пациенту имели также повышение титров ревматоидного фактора (РФ), АНФ, IgG к кардиолипину АТ к нат. ДНК 41,2 МЕ/мл, комплемент 16,1 гем. ед., IgM к кардиолипину 21,1 МЕ/мл, положительную серологическую реакцию на сифилис.

Наиболее частыми изменениями, по данным инструментального исследования, оказались изменения зубца Т на ЭКГ (70%), изолированное увеличение ЛП (55%) и субклиническая клапанная регургитация (45%). В 25% случаев на ЭКГ отмечены признаки ранней реполяризации,

Источник KingMed.info

по 20% больных имели небольшой пролапс митрального клапана и дополнительные хорды в ЛЖ. У двух пациентов (10%) до проведения биопсии отмечено минимальное количество жидкости в полости перикарда по данным ЭхоКГ.

Нагрузочные тесты были выполнены восьми пациентам, положительный результат получен у четверти из них. При сцинтиграфии в покое (10 человек) в половине случаев выявлено диффузное неравномерное или очаговое нарушение перфузии. Из восьми пациентов, которым проведено исследование коронарных артерий (три МСКТ/семь коронарографий), лишь у одного (с МА и ЖЭ) выявлен 70% стеноз правой коронарной артерии при отсутствии стенокардии и отрицательном результате сцинтиграфии с нагрузкой. Отсроченное накопление контрастного препарата выявлено у одного из трех больных по данным МСКТ и ни у одного из двух по данным МРТ с гадолинием, жировые включения в миокарде - у одной пациентки из трех при МРТ. Наконец, геном кардиотропных вирусов выявлен в крови у двух больных (ВЭБ и HHV6), однако у первой пациентки появление вируса отмечено уже после ЭМБ, на фоне индуцированного ОРВИ обострения аритмии. Титры IgG к герпетическим вирусам были повышены в 2-3 раза у 70-80% больных, к вирусам Коксаки В в 2 раза у 50%. Исследование уровня анти-кардиальных АТ выполнено у всех больных, за исключением пациентки из г. Томска (у 19 - в лаборатории ФНЦ трансплантологии, у 16 также в лаборатории «МедБиоСпектр», у восьми в трех лабораториях, включая «Иммункулус»).

Титр IgG к миокардиальному антигену был повышен в 3-4 раза у 3/4 больных. У пациента с давностью заболевания более 3 лет выявлены также IgM к миокардиальной ткани (при высоких титрах IgG). Уровень естественных АТ оказался изменен умеренно: больших отрицательных значений (при норме от +20 до -30) практически не было, имелась отчетливая тенденция к превышению нормы в сторону положительных значений. У трех больных три показателя превышали +20, причем у всех был выявлен специфический АНФ. В целом у восьми больных отмечена лишь жесткая корреляция АТ к белку CoM 015-15 и АТ к антигенам гладкой мускулатуры (-0,91; $p < 0,01$).

При исследовании в лаборатории ФНЦ трансплантологии отмечено преимущественно 3-4-кратное повышение титра АТ к антигенам эндотелия и волокон проводящей системы (типичная комбинация), менее выраженное 2-3-кратное - к более глубоко расположенным антигенам кардиомиоцитов, но не к антигенам гладкой мускулатуры, что доказывает избирательность аутоиммунных реакций. У 2/3 больных выявлен специфический АНФ (при отсутствии стандартного). Встретились различные комбинации (кластеры) повышенных титров АТ, но преобладал четвертый кластер (АНФ в умеренном титре без вирусного генома) (табл. 3.6). У пациентки с вирусным геномом в катамнезе также был выявлен специфический АНФ.

Повышение титра антикардиальных АТ было важным аргументом в пользу проведения ЭМБ.

Таблица 3.6. Распределение пациентов с «идиопатическими» аритмиями, подвергнутых эндомиокардиальной биопсии, по кластерам антикардиальных антител

Кластер	Характеристика	n Доля пациентов, %
1-й	Полная норма (АНФ нет, титры не выше 1:80)	15,3
2-й	Условная норма (АНФ нет, титры \leq 1:160 за исключением типичной комбинации)	15,3
3-й	Типичная комбинация (АТ к эндотелию, волокнам проводящей системы - 1:160-1:320) без АНФ	210,5
4-й	АНФ в титре 1:40-1:80 (при отсутствии вируса в крови)	947,4
5-й	Любые титры при наличии вирусного генома в крови	210,5
6-й	Выраженное (1:160-1:320) повышение АНФ и других показателей	210,5
7-й	Выраженное (1:320) повышение одного показателя (без АНФ)	15,3

8-й	Нетипичная комбинация повышенных показателей (1:160-1:320) без АНФ	15,3
-----	--	------

Таким образом, при углубленном неинвазивном обследовании у 20 пациентов с «идиопатическими» аритмиями были выявлены некоторые особенности анамнеза, минимальные отклонения по данным стандартного лабораторно-инструментального исследования и/или повышение титров антикардиальных АТ в сочетании с серологическими признаками активной или хронической/ перенесенной вирусной инфекции, которые еще не давали оснований для постановки нозологического диагноза, но указывали на возможное наличие заболевания сердца, в первую очередь, миокардита.

Непосредственными показаниями к ЭМБ послужили:

- частые (более 1 раза в неделю), устойчивые к антиаритмическому лечению, субъективно плохо переносимые пароксизмы МА при наличии повышенных в 3-4 раза титров антикардиальных АТ - у 10 больных (высокая вероятность миокардита, необходимость определения показаний к базисной терапии и/или РЧА);
- рецидивирующая устойчивая (в том числе к электроимпульсной терапии), субъективно плохо переносимая МА либо первый ее эпизод в молодом возрасте - у шести больных в сочетании с повышенными в 2-4 раза титрами антикардиальных АТ (невозможность отдифференцировать миокардит от генетически детерминированного заболевания миокарда, необходимость определения тактики лечения и прогноза);
- частая ЖЭ - у одной пациентки с РЧА по поводу устойчивой ЖТ в анамнезе (невозможность клинически отдифференцировать миокардит от АДПЖ, необходимость определения показаний к базисному лечению, РЧА и/или имплантации ИКД);
- ФЖ, которая сама по себе явилась показанием к имплантации ИКД, однако ее этиологическая природа оставалась неясной, и на основании повышения титра антикардиальных АТ необходимо было исключать миокардит, который мог потребовать базисного лечения (во избежание срабатываний ИКД);
- переходящая полная блокада ЛНПГ (необходимость определения возможности базисного лечения, медицинского и трудового прогноза) - у двух больных, один из которых являлся космонавтом-испытателем (готовился к полету в космос), вторая была обследована в Томске после нескольких неудачных попыток РЧА по поводу ПНТ.

Непосредственные результаты биопсии представлены в табл. 3.7. Ни в одном случае не было получено нормальной гистологической картины.

Таблица 3.7. Непосредственные результаты эндомикардиальной биопсии правого желудочка у 20 пациентов с «идиопатическими» аритмиями

Результаты ПЦР-диагностики/морфологические изменения	n	Доля, %
Парвовирус В19/вирус простого герпеса 6-го типа (ПЦР)	2/1 (из 19)	15,8
Утолщение/склероз эндокарда	9	45
Лимфогистиоцитарные инфильтраты в эндокарде	2	10
Субэндокардиальный/интерстициальный липоматоз	12	60
Лимфогистиоцитарные инфильтраты в интерстиции (>14 и 7-10 клеток)	11/3	70
Некроз/миолиз/апоптоз кардиомиоцитов	7	35
Иммунный цитолиз (периполезис, эмпериполезис)	2	10
Митоз в кардиомиоцитах	1	5
Хаотичное расположение кардиомиоцитов (disarray)	2	10
Дистрофия/гипертрофия кардиомиоцитов	15/8	75/40
Продуктивный васкулит/склероз сосудов/ангиопатия	7/7/1	35/35/5

Источник KingMed.info

Отек/набухание интерстиция	12	60
Склероз интерстиция	15	75
Жир до 50% + фиброз до 25% + ячеистая перестройка	1	5
PAS-положительная субстанция в кардиомиоцитах	1	5
Отсутствие изменений	0	0
Всего	19	100

Вирусный геном в миокарде методом ПЦР выявлен у трех больных: в двух случаях это был парвовирус В19 и в одном - HHV6. Первым 10 больным анализ на парвовирус В19 не проводился (истинная частота его обнаружения могла бы оказаться выше). У обоих парвовирусопозитивных больных отмечены морфологические признаки миокардита, у пациента с геномом HHV6 инфильтрации в миокарде не выявлено.

У 14 больных выявлен ведущий морфологически признак миокардита - межуточная лимфоцитарная инфильтрация с количеством клеток в инфильтратах 7-10 (3 больных) и не менее 14 при большом увеличении (11 больных). Типичным было расположение инфильтратов в периваскулярной зоне. У шести из этих пациентов выявлены также признаки высокой активности миокардита - различные варианты гибели кардиомиоцитов (некроз, миолиз, апоптоз). У пациентки с ФЖ некроз носил коагуляционный характер (кардио-миоциты набухшие, гомогенные, стекловидные, по типу матового стекла, с полным исчезновением поперечной исчерченности) с вторичной воспалительной реакцией, что расценено как проявление первичной (генетически детерминированной) КМП.

При обнаружении лимфоцитов, расположенных внутриклеточно (эмпери-полезис) или по периметру кардиомиоцитов (периполезис), диагностирован иммунный механизм цитолиза (три пациента). У одной из таких больных была обнаружена также картина митоза кардиомиоцитов, что является большой редкостью при прижизненном морфологическом исследовании. Миокард относится к тканям с очень низким уровнем регенерации (в норме порядка 0,05% кардиомиоцитов), митоз длится около 1 часа, «застать» его практически нереально, однако при патологии интенсивность этого процесса возрастает в 10-70 раз [19], возможно, за счет активизации стволовых клеток [152]. Есть данные об их обнаружении при миокардите [93], различных КМП [71], в пересаженном сердце [12]. Видимо, митоз отражает высокую интенсивность регенерации в условиях иммунной гибели клеток.

У двух больных признаки межуточного миокардита сопровождалась выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией в эндокарде, в одном случае преобладавшей над изменениями в миокарде. Еще у восьми пациентов отмечены утолщение и склероз эндокарда, которые могли свидетельствовать о перенесенном воспалительном процессе.

Весьма своеобразной находкой у 12 пациентов с аритмиями (почти исключительно при наличии признаков миокардита) были скопления адипоцитов, которые располагались субэндокардиально либо непосредственно в толще миокарда, где в норме жировая ткань отсутствует. При большом увеличении в единичных клетках могли быть обнаружены остатки ядер (см. рис. 3.8, е), что говорит об их возможном вторичном происхождении. Липоматоз можно расценивать как стойкий субстрат аритмий (в том числе у пациентов без выраженного фиброза), который не подлежит обратному развитию.

У большинства пациентов обнаруживались признаки дистрофии кардио-миоцитов, которые у половины из них сочетались с неравномерной (компенсаторной) гипертрофией кардиомиоцитов. Весьма типичны были отеки интерстиция и его склероз, который у пациентов с миокардитом не был грубым (характерна его периваскулярная локализация).

Источник KingMed.info

Вовлечение мелких (интрамиокардиальных) сосудов в патологический процесс оказалось неожиданно частым: у семи больных выявлены признаки активного васкулита, еще у семи - склерозирование сосудов с выраженным сужением их просвета. При этом ни в одном случае васкулит не носил характера некротизирующего.

Наконец, у четырех пациентов отмечены морфологические признаки, характерные для генетических заболеваний миокарда: хаотичное расположение кардиомиоцитов (*disarray*) у двоих, а также массивное фиброзно-жировое замещение миокарда с грубой ячеистой перестройкой его архитектоники и отложение PAS-положительной субстанции в кардиомиоцитах. Ни у одного из этих больных признаков миокардита не выявлено.

Сочетания морфологических признаков не только дали возможность поставить всем больным нозологический диагноз, который ни в одном случае принципиально не разошелся с предварительным диагнозом, но позволили существенно его уточнить (в случае подозрения на миокардит) или выбрать один из двух вариантов у пациентов с подозрением на миокардит/генетическую КМП, а также определить показания к дифференцированному медикаментозному и интервенционному лечению (см. табл. 3.8).

1. *Хронический/подострый инфекционно-иммунный миокардит* диагностирован у 11 больных (почти 58%) на основании выявления лимфогистиоцитарной инфильтрации, при одновременном наличии признаков гибели кардиомиоцитов (некроза, иммунного цитолиза) он расценен как активный у восьми пациентов. Примеры гистологической картины у пациентов с активным миокардитом представлены на рис. 3.6. Среди них был и единственный больной гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом (70% стеноз правой коронарной артерии по данным коронарографии) (рис. 3.6, а, в).

У парвовирусопозитивного больного отмечена своеобразная ангиопатия (рис. 3.6, к) - эктазия микрососудов с набуханием эндотелия и obturацией просвета рыхлыми нитями фибрина. Учитывая тропность парвовируса В19 к эндотелию, можно предполагать его патогенетическую роль в данном процессе. У пациентки с геномом ВЭБ в крови в катамнезе никаких морфологических маркеров вирусной инфекции отмечено не было.

Особо необходимо остановиться на двух пациентках, морфологический диагноз которых был сформулирован как *люпус-миокардит* (см. клинический пример 1). Эта формулировка означает, что морфологические признаки сходны с таковыми у больных системной красной волчанкой (рис. 3.7): иммунный цитолиз, васкулит с развитием периваскулярного луковичного склероза. Термин «люпус-миокардит» использован по аналогии с так называемым люпус-гепатитом (аутоиммунным гепатитом как самостоятельным заболеванием). Как самостоятельная форма миокардита (без проявлений системной красной волчанки) люпус-миокардит в литературе не описан.

Наблюдаемый иммунный цитолиз (с разрушением кардиомиоцитов и обнажением ядерных антигенов, с которыми могут вступать во взаимодействие проникшие внутрь клетки лимфоциты), по сути, является морфологической иллюстрацией к процессу выработки антиядерных АТ. Этот факт нашел

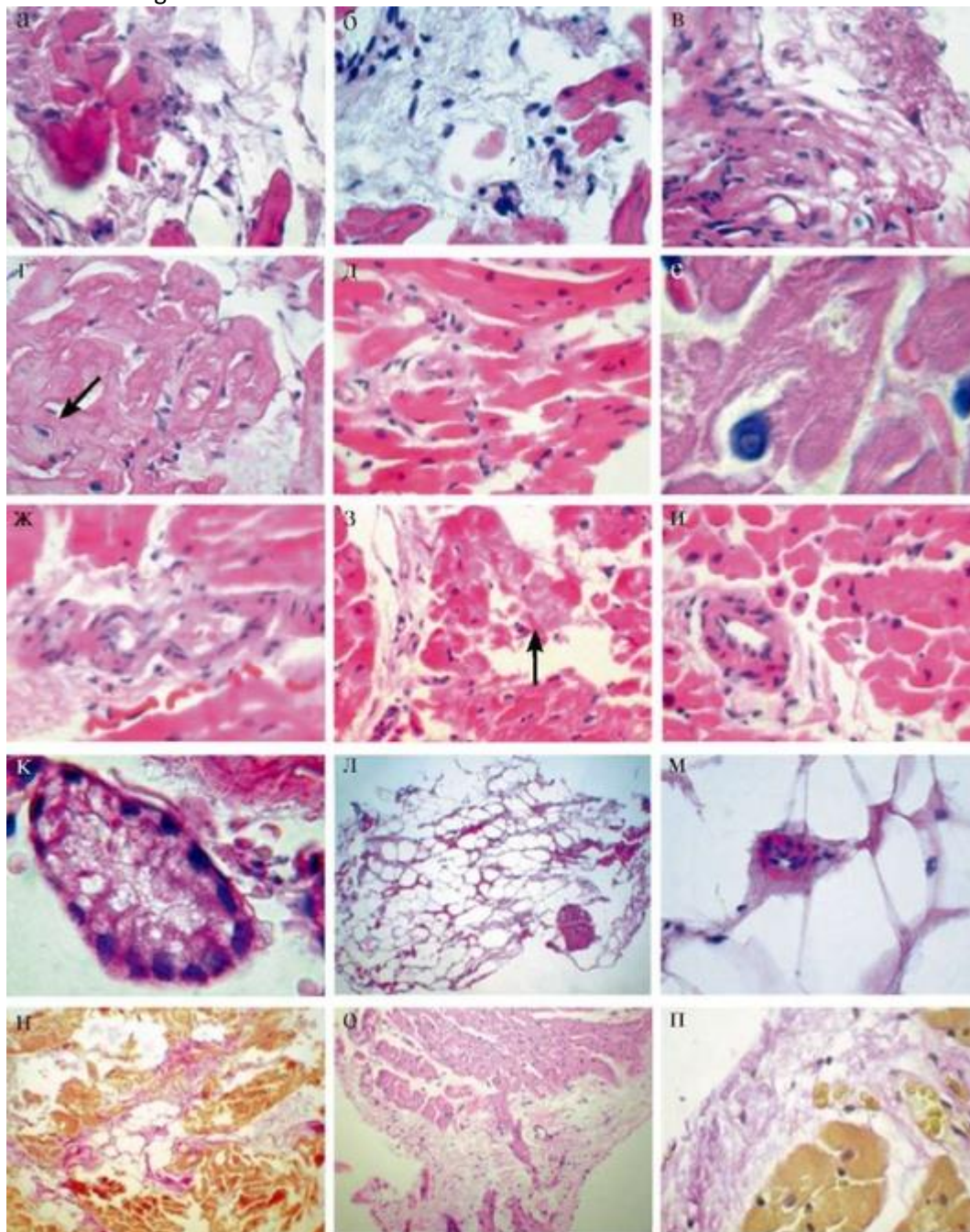


Рис. 3.6. Основные морфологические изменения у пациентов с инфекционно-иммунным миокардитом (эндомиокардиальная биопсия правого желудочка). Окраска гематоксилин-эозином (а-м, о) и по Ван Гизону (н, п). Большое (а-м, п) и малое (н, о) увеличение. Межуточные лимфогистиоцитарные инфильтраты более 14 клеток (а-д, ж-и), отек и расширение интерстиция (а-в), дистрофия кардиомиоцитов с исчезновением поперечной исчерченности (жировые включения, липофусциноз, г), очаговый лизис (д) и некроз (з, указан стрелкой) кардиомиоцитов, гипертрофия отдельных ядер кардиомиоцитов с центральным лизисом ядерного вещества и крупным ядрышком (феномен «совиного глаза», е), продуктивный капиллярит со стенозированием просвета сосудов и микротромбозом (ж, и), эктазия микрососудов с набухшим эндотелием и обтурацией просвета рыхлыми тромботическими массами у пациента с ДНК парвовируса В19 (к), выраженный субэндокардиальный и интрамиокардиальный липоматоз (л-н) с остатками ядер и микрососудами (м), очаговый интерстициальный фиброз (н, о), склероз и утолщение эндокарда (п)

Источник KingMed.info

клиническое подтверждение у пациенток с люпус-миокардитом: уровень специфического АНФ (1:320 и 1:160), других антикардиальных АТ был у них максимально высоким (1:160-1:320), включая титр АТ к наиболее глубоко залегающим антигенам кардиомиоцитов (1:160). В то же время у них не выявлено стандартного АНФ, титр IgG к миокардиальной ткани составил 1:300, а уровни естественных АТ, в том числе к β_1 -адренорецепторам (у одной больной), были в норме.

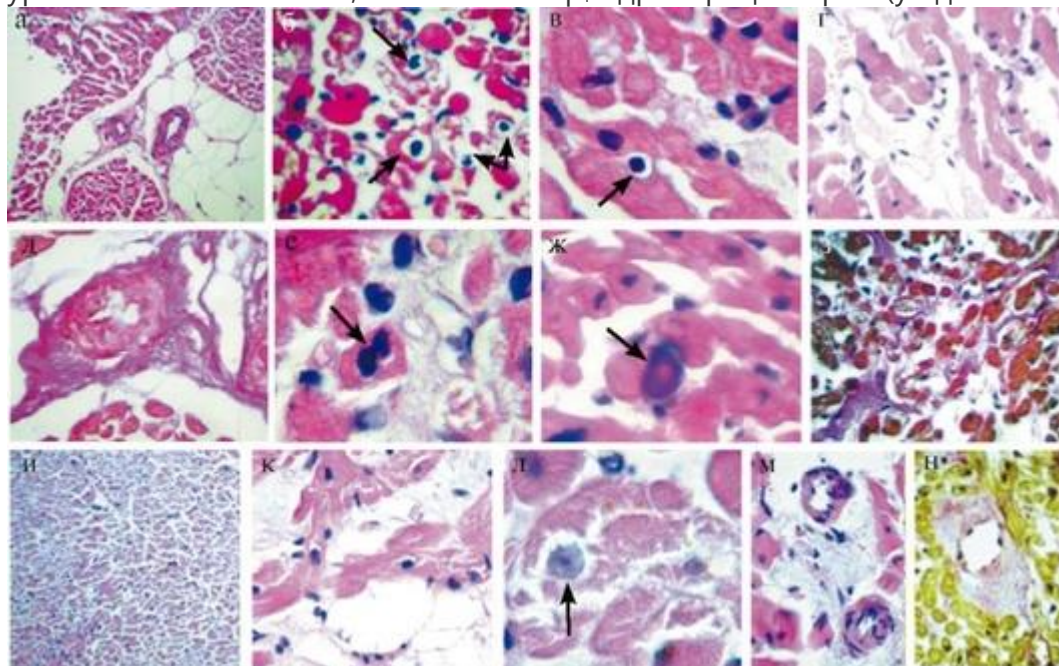


Рис. 3.7. Основные морфологические изменения у пациентов с так называемым люпус-миокардитом (эндомиокардиальная биопсия правого желудочка). Окраска гематоксилин-эозином (а-г, е-ж, и-м) и по Ван Гизону (д, м, н). Большое (б-з, к-н) и малое (а, и) увеличение. Больная Г., 61 года (верхний и средний ряд): междуочечная лимфогистиоцитарная инфильтрация (а-г), очаговый липоматоз, продуктивные капилляриты с пролиферацией эндотелиальных клеток и лимфогистиоцитарными элементами (а), фигуры иммунного цитолиза с эмпериполезисом (внутриклеточное расположение лимфоцитов, указано стрелками) и гибелью кардиомиоцитов (б, в), набухание интерстиция (г), склероз стенок капилляров и периваскулярный склероз (д), нежный перимускулярный склероз (з), митоз (е) и кальцинат (ж) в кардиомиоцитах. Больная Н., 54 лет (нижний ряд): междуочечная лимфогистиоцитарная инфильтрация (и, к, м), очаговый липоматоз (к), очаг глыбчатого распада кардиомиоцитов (л) с зоной перинуклеарного лизиса (указан стрелкой), продуктивный капиллярит (м), периваскулярный луковичный склероз (н)

Кроме того, у обеих пациенток имелись системные иммунные проявления, двукратное повышение титра АТ к ДНК и троекратное повышение IgM к кардиолипину. Из острофазовых маркеров выявлено лишь небольшое повышение уровня фибриногена (4,64 г/л) у одной больной. В пользу преимущественно иммунного механизма воспаления говорили отсутствие вирусного генома в крови и умеренные титры противовирусных АТ. МА отличалась особенно упорным течением (ежедневные пароксизмы, устойчивые ко всем антиаритмическим препаратам, ААП), то есть выявленный морфологический вариант вполне мог быть предсказан на основании клинических данных. Тем не менее получить его подтверждение было исключительно важно.

Клинический пример 1. Больная Г., 60 лет, поступила в отделение кардиологии ФТК 04.02.2008 г. с жалобами на эпизоды учащенного неритмичного сердцебиения, возникающие 2-3 раза в неделю, длящиеся до 10 часов, сопровождающиеся учащенным мочеиспусканием, дрожью,

Источник KingMed.info

слабостью; на подъемы АД до 150/100 мм рт.ст., сопровождающиеся головной болью, жаром; на слабость, повышенную потливость.

В анамнезе - частые инфекции, ОРВИ, эпизод опоясывающего герпеса в 2007 г. Первый пароксизм МА возник в возрасте 47 лет. Приступы рецидивировали 1 раз в 3-4 месяца, через 2 года участились до нескольких раз в неделю, периодически вызвала скорую медицинскую помощь (СМП) [МА купировали внутривенным введением верапамила, прокаинамида (Новокаиномида*)]. В 1998 г. проведена субтотальная резекция щитовидной железы в связи с многоузловым эутиреоидным зобом, назначен левотироксин натрия (L-Тироксин*) 50 мкг/сут. В 2002-2005 гг. принимала кордарон 200 мг/сут, МА возникала 1 раз в год, однако в связи с фотодерматитом препарат отменен. Назначались верапамил, бетаксолол (Локрен*), пропранолол (Анаприлин*) без эффекта, в 2007 г. повторно кордарон (отменен в связи с появлением кожной сыпи через 2 месяца), соталол (отменен в связи с дерматитом), диэтиламинопропионил-этоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин*) (отменен в связи с повышенной потливостью, болью в горле, гиперемией лица), лаппаконитина гидробромид (Аллапинин*) (отменен в связи с кожным зудом, сыпью), пропafenон (неэффективен). В течение последних полутора месяцев принимала хинидин по 600 мг/сут (отмечен единственный пароксизм МА). Поступила в ФТК для обследования и подбора терапии.

При осмотре патологических изменений не выявлено. В стандартных анализах крови без отклонений от нормы. ТТГ 2,57 МЕ/л. АТ к ДНК 7,34 МЕ/мл (0-20), к кардиолипинам IgM 17,57 МЕ/мл (0-7), в повторном анализе 16,34 МЕ/мл, стандартный АНФ, СРБ отрицательны, антистрептолизин-О (АСЛО) 25 МЕ/мл (N до 125). Антикардальные АТ: АТ к миокардиальной ткани 1:300, АНФ 1:320, АТ к антигенам эндотелия 1:320, кардиомиоцитов - 1:160, гладкой мускулатуры - 1:20, ВПС - 1:160. IgG к *citomegalovirus hominis* 3,8 (<1 отр, >5 положит), *herpes simplex virus, type I* 3,3 (>1,2 положит), *herpes simplex virus, type II* 0,6 (<0,8 отр), к ВЭБ обнаружено. ЭКГ и ЭхоКГ - в пределах нормы. При ХМ (хинидин 600 мг/сут): 70 НЖЭ, эпизоды суправентрикулярной тахикардии (СВТ) с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 115 в минуту, пробежка МА из четырех комплексов с ЧСС 89-168 в минуту, ЖЭ - 10. При ЧСС более 100 в минуту - снижение фоновой депрессии сегмента ST до 0,2 мВ.

При ЭМБ ПЖ выявлена картина активного люпус-миокардита (см. рис. 3.7), именно у этой больной обнаружен митоз. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) геном вирусов простого герпеса 1, 2, 6-го типа, ВЭБ, ЦМВ и вируса *herpes zoster* не выявлено. В связи с утратой эффекта хинидин заменен атеро-лолом, проводилась терапия гидроксихлорохином (Плаквенилом*) и мелокси-камом, далее метипредом 24 мг/сут. Пароксизмы МА уредились до 1-2 раз в месяц (в том числе после бронхита, пролеченного антибиотиками), протекали легче, купировались самостоятельно в пределах 2 ч; через 2 месяца начато снижение дозы метипреда по 1/2 таблетки в 2 недели (вызывал повышенную потливость, чувство жара, грибковые инфекции). В контрольном анализе: IgG к миокарду - 1:200, АНФ - 1:40, остальные показатели снизились в 2 раза. При МРТ сердца с гадолинием в отсроченную фазу участков накопления контрастного препарата не выявлено, при МСКТ - коронарные артерии интактны.

Однако при снижении дозы метипреда до 8 мг/сут МА стала возникать 1 раз в неделю, плаквенил заменен на азатиоприн 150 мг/сут. Достигнута нормализация титров всех АТ (кроме антител к эндотелию - 1:160), однако в дальнейшем на фоне нерегулярного приема азатиоприна (в связи с респираторными инфекциями) вновь отмечен их рост, возобновление частой МА (до 1-2 раз в неделю). На фоне относительного подавления иммунной активности и постепенной отмены ИСТ в 2010 г. в НЦССХ им. А.Н. Бакулева выполнена РЧА устьев легочных вен, с этого времени зафиксировано лишь три коротких эпизода МА. В связи с появлением нечастой ЖЭ (770 в сутки)

Источник KingMed.info

принимает соталол; высокой иммунной активности не отмечено (АТ к эндотелию и проводящей системе - 1:160), ИСТ не возобновлялась. По данным последнего контрольного обследования в 2018 г. титры антикардиальных АТ близки к нормальным, ЭхоКГ-параметры существенно не изменены, при ХМ регистрируются лишь короткие пробежки СВТ; клинически пароксизмы МА не рецидивировали.

2. *Хронический вирусно-иммунный (парвовирус В19 ПЦР+) миоэндокардит.* В связи с отчетливым преобладанием морфологических признаков эндокардита (рис. 3.8), которые не встретились более ни разу, данный случай рассматривается отдельно. Признаки миокардита (инфильтрация в миокарде) были выражены умеренно, отсутствовали некроз, гранулемы (что не позволяло думать о ревматизме), но выявлены участки липоматоза. В эндо-кардиальных инфильтратах полностью отсутствовали эозинофилы, а также нейтрофилы (что позволяло исключить бактериальный и леффлеровский эндокардит).

В данном случае предсказать столь выраженное поражение именно эндокарда по клиническим данным не представлялось возможным. Обладающий тропностью к эндотелию парвовирус В19 был выявлен лишь при биопсии (однако у второго парвовирусопозитивного пациента с миокардитом признаки поражения эндокарда были минимальными). Оценивая данные ретроспективно, можно предполагать, что на активный иммунный процесс в эндокарде указывает необычно низкий титр АТ к антигенам эндотелия (1:40). Такое anomальное снижение (как и полное отсутствие данного класса АТ) расценивается как результат массивного ухода Ig из крови в ткань (эндотелий), возможно, для участия в образовании иммунных комплексов.

В то же время единственным убедительным признаком, который заставлял думать о воспалительном поражении миокарда, были высокие титры остальных антикардиальных АТ (к антигенам кардиомиоцитов - 1:160, волокон проводящей системы - 1:320) в сочетании со специфическим АНФ в титре 1:160. Интересно, что уровень IgG к суммарному миокардиальному антигену оказался ближе к нормальному (1:200).

Никаких признаков септического состояния (и даже минимальных острофазовых сдвигов, за исключением γ -глобулинов - 19,3%), а также эозинофилии у пациентки не было. Позднее у нее развился вируснегативный гепатит с умеренно выраженным синдромом цитолиза, не исключалась его иммунная природа. Аритмии отличались большим разнообразием (МА, ТП, НЖЭ, ЖЭ, пробежки ЖТ) и резистентностью ко всем ААП.

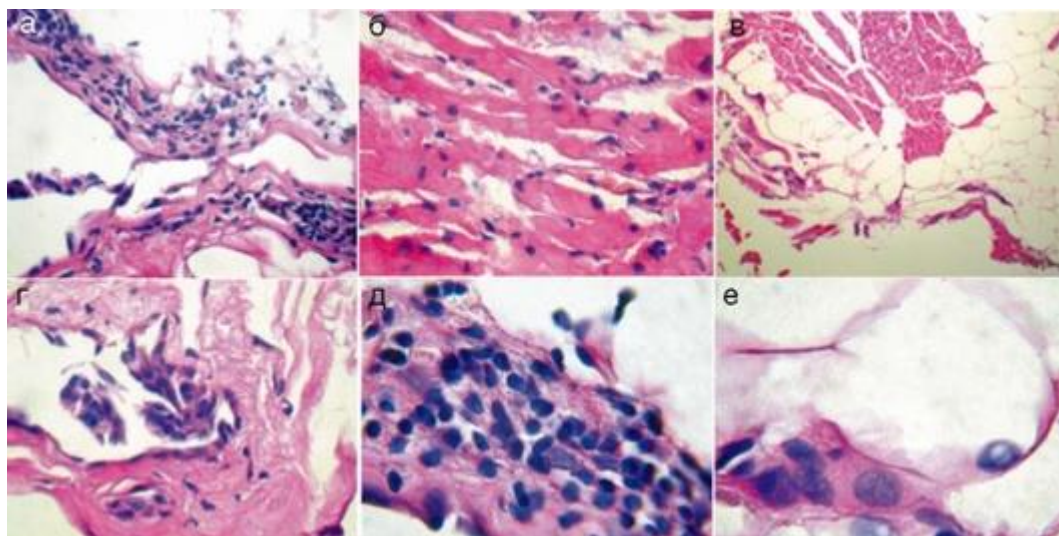


Рис. 3.8. Основные морфологические изменения у больной Г., 54 лет, с парвовирус В19-позитивным миоэндокардитом (эндомиокардиальная биопсия правого желудочка). Окраска

Источник KingMed.info

гемадоксиллин-эозином, большое увеличение. Значительное утолщение, склероз эндокарда, набухание эндотелия с очаговой пролиферацией (в том числе ворсинчатой, г), крупные очаги склероза и выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация в субэндокардиальных отделах (а, г, д), замещение кардиомиоцитов ячеистыми клетками, напоминающими липоциты (а, е), очаговый липоматоз (е), исчезновение поперечной исчерченности кардиомиоцитов, единичные лимфогистиоцитарные элементы (7-10 клеток) в интерстиции (б)

3. Системный васкулит с поражением сердца (миокардит в рамках системного васкулита) диагностирован у двух больных. Его морфологическими признаками были миокардит умеренной степени активности (без некроза) с преобладанием продуктивного васкулита и вторичной (ишемической?) дистрофией кардиомиоцитов с очагами миолиза в одном случае (рис. 3.9). У пациента с морфологически более активным процессом системный характер васкулита подтвержден результатами биопсии внешне неизмененного участка кожи (выявлен лейкокластический васкулит).

При этом отсутствовали системные клинические и лабораторные проявления васкулита, включая нормальный уровень антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA). Небольшая транзиторная эозинофилия периферической крови (не более 6%, или 0,368 тыс.), а также примесь эозинофилов в инфильтратах, достаточно выраженные признаки эндокардита и единичные тромбы в микрососудах миокарда позволили расценить васкулит как гиперсенситивный, а миоэндокардит - как леффлероподобный. Ежедневные пароксизмы МА отличались резистентностью ко всем ААП и сочетались с политопной экстрасистолией. У пациентки 33 лет с менее активной морфологической картиной (но также имеющей примесь эозинофилов в инфильтратах) именно клинические проявления позволили расценить васкулит как системный. В анамнезе у нее имелись атопическая бронхиальная астма, эпизод геморрагической сыпи, поллиноз, эпизод эозинофилии до 20%, а также типичные приступы стенокардии без достоверных признаков ишемии и пароксизмальная МА. В то же время все они носят транзиторный характер (периоды обострений сменяются достаточно длительной и нередко спонтанной ремиссией), на момент проведения биопсии уровень эозинофилов крови, а также ANCA был нормальным, что не позволило ставить диагноз «большого» системного васкулита (в частности, синдрома Черджа-Стросс).

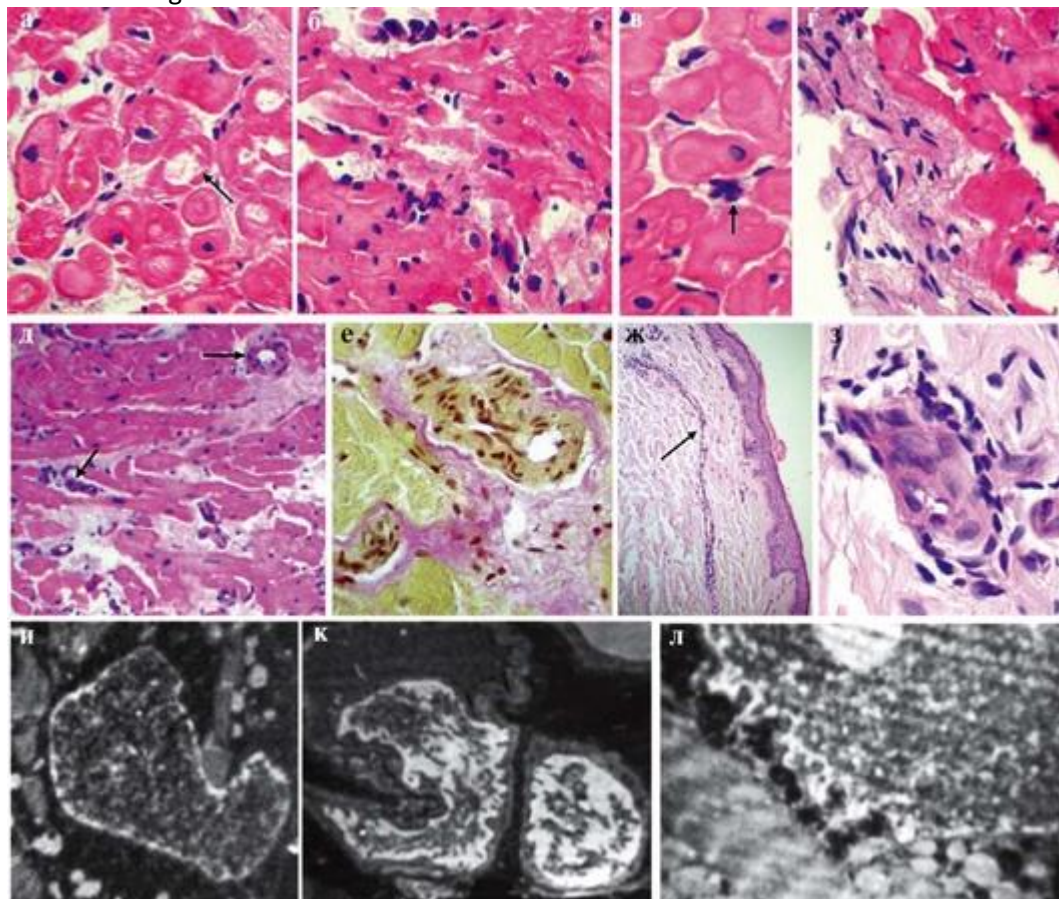


Рис. 3.9. Основные морфологические изменения у больного Б., 46 лет, с гиперсенситивным васкулитом (эндомиокардиальная биопсия правого желудочка, биопсия кожи). Эндимиокардиальная биопсия: световая микроскопия (а, е), электронная микроскопия (и-л). Биопсия кожи (ж, з). Окраска гематоксилин-эозином (а-д, ж-з) и по Ван Гизону (е). Большое (а-е, з) и малое (ж) увеличение. Кардиомиоциты с очаговым исчезновением исчерченности, гомогенизацией цитоплазмы (стекловидный вид), очагами миолиза с формированием пустот в цитоплазме (а, указано стрелкой), лимфогистиоцитарные инфильтраты в миокарде (б-г) и эндокарде (г) с примесью эозинофилов (указаны стрелкой), сосуды с пролиферацией эндотелиальных клеток, стенозированием просвета, периваскулярными лимфогистиоцитарными элементами (д, указаны стрелками) и склерозом (е). Кожа: лейкокластический васкулит (ж, з) (пояснения к электронограммам см. в тексте)

При высоких титрах АТ к антигенам эндотелия (в том числе у пациента с эндокардитом), проводящей системы (1:320) и кардиомиоцитам (1:160) специфический АНФ был выявлен в умеренном титре (1:80) у первого больного и отсутствовал у второй. У больного определялись также повышенные в 1,5-2 раза положительные значения естественных АТ (АТ к β_1 -адренорецепторам составили +39).

4. Миокардиальный васкулит (с минимальными признаками миокардита) у одного пациента выделен особо в связи с тем, что воспалительное поражение сосудов отчетливо преобладало в морфологической картине болезни над собственно миокардитом и привело к ишемической дистрофии кардиомиоцитов (рис. 3.10). Отмечены также утолщение и склероз эндокарда (возможно, как следствие активного эндокардита).

В то же время никаких признаков (клинических, лабораторных или инструментальных) системности процесса, как в предыдущих двух случаях, выявлено не было. Единственным

Источник KingMed.info

клиническим проявлением болезни была преходящая (стрессиндуцированная) полная блокада ЛНПГ. На возможность миокардиального васкулита, который предполагался и до биопсии, указывали признаки стрессиндуцированной ишемии при сцинтиграфии при отсутствии коронарного атеросклероза.

Вновь обратил на себя внимание довольно низкий титр АТ к эндотелию - 1:80 (фиксация АТ в эндотелии сосудов и эндокарда?). В то же время и другие титры были повышены умеренно (1:80-1:160), титр IgG к суммарному миокардиальному антигену оставался нормальным (1:100). На возможность активного воспалительного процесса указывал выявленный специфический АНФ (1:80). Титры естественных АТ в 1,5-3 раза отличались от нормы в основном в сторону положительных значений.

5. **Генетическая КМП неуточненного характера** диагностирована у трех больных на основании выявления хаотичного расположения кардиомиоцитов (так называемого **disarray**) (рис. 3.11, а, б, д) при отсутствии у них клинических признаков гипертрофии миокарда. У обоих отсутствовали также морфологические признаки миокардита. Выявление **disarray** характерно не только для ГКМП, но и для других, более редких первичных КМП. Возможно, этот признак специфичен для мутаций в некоторых генах (миозина [127], тропонина?), которые могут иметь разные фенотипические проявления.

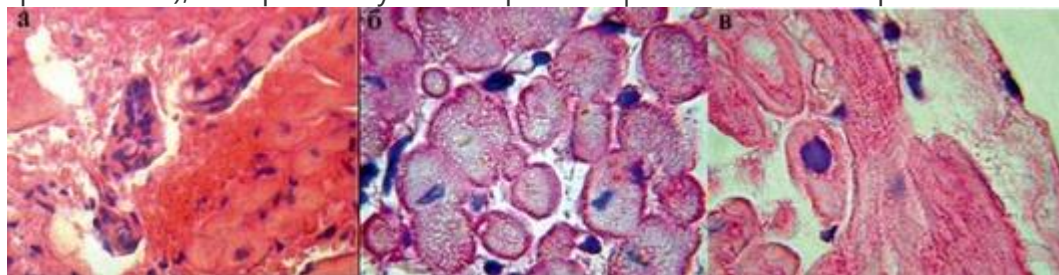


Рис. 3.10. Основные морфологические изменения у больного С., 34 лет, с миокардиальным васкулитом (эндомиокардиальная биопсия правого желудочка). Окраска гематоксилинэозином, большое увеличение. Продуктивный васкулит с пролиферацией эндотелиальных клеток и лимфогистиоцитарными элементами (а), единичные (7-10) лимфогистиоцитарные элементы в интерстиции (а, б), кардиомиоциты с исчезновением поперечной исчерченности и неравномерной гипертрофией ядер (б, в), утолщение и склероз эндокарда (в)

У пациента 24 лет с пароксизмами МА в крови и миокарде выявлен также геном HHV6: возможным морфологическим проявлением вирусной инфекции являются внутриядерные включения в кардиомиоцитах и макрофагах, а также слабовыраженный склероз интерстиция, который может быть проявлением и самой КМП (рис. 3.11, е, ж). Клинически на возможную генетическую природу заболевания указывали развитие МА в 16 лет и умеренная умственная отсталость; нельзя полностью исключить минимальные признаки скелетной миопатии (генетиком и неврологом рекомендовано наблюдение).

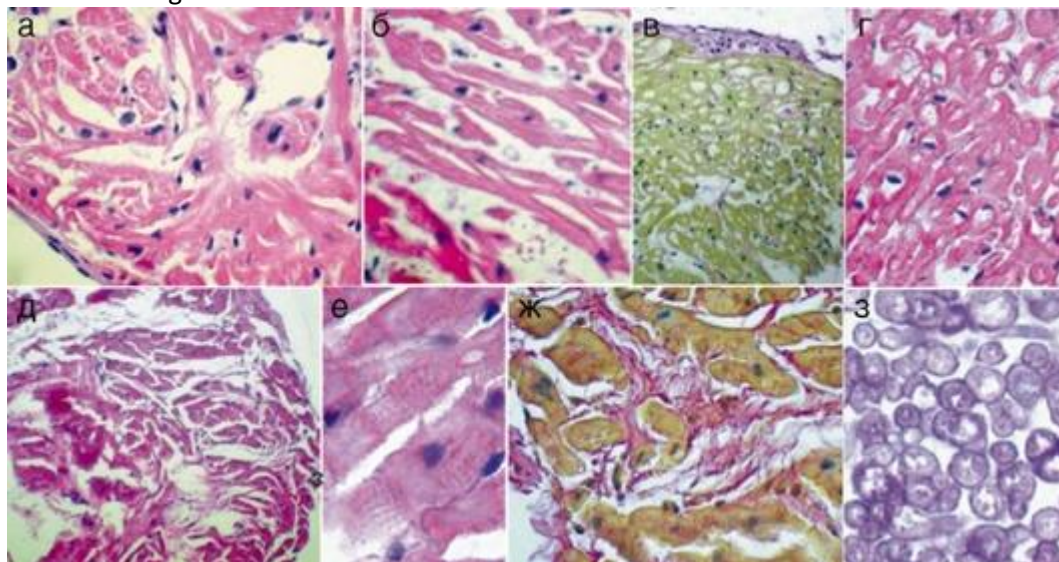


Рис. 3.11. Основные морфологические изменения у пациентов с генетическими кардиомиопатиями (эндомиокардиальная биопсия правого желудочка). Окраска гематоксилин-эозином (а, б, г-е), по Ван Гизону (в, ж), PAS-реакция (з). Большое (а, б, г-е, з) и малое (в, д) увеличение. Больная П., 46 лет (а, б): хаотично расположенные кардиомиоциты, формирующие клубочковые структуры, древовидно ветвящиеся клетки, неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов, паренхиматозная дистрофия, отек межучной ткани и полнокровие капилляров. Больной В., 24 лет (д-ж): кардиомиоциты расположены хаотично (д), с исчезновением поперечной исчерченности и мелкими внутриядерными включениями (е), нежный склероз интерстиция (ж). Больной П., 32 лет (в, г, з): слабовыраженный склероз эндокарда (в), кардиомиоциты с очагами миолиза (формированием пустот) в цитоплазме (в, г, з), накопление PAS-положительной мембраносвязанной субстанции в кардиомиоцитах (з). В то же время пароксизмы МА рецидивировали на фоне ангина и частых ОРВИ. Отмечено выраженное повышение титра антикардиальных АТ (к антигенам эндотелия и проводящей системы - 1:320, IgG к миокардиальной ткани - 1:300), но специфический АНФ при этом отсутствовал. Естественные АТ находились в пределах нормы. При сцинтиграфии выявлено диффузно-неравномерное распределение радиофармпрепарата. Нельзя полностью исключить и сопутствующий вялотекущий миокардит вирусной природы (АТ к эндотелию и проводящей системе остаются повышенными).

У второй больной (с преходящей блокадой ЛНПГ и ПНТ в анамнезе) уровень антикардиальных АТ и маркеры вирусной инфекции не определялись. В препаратах обратило на себя внимание наличие жировой ткани, но отсутствовали характерные для АДПЖ фиброзно-жировое замещение миокарда и желудочковые аритмии.

У пациентки 53 лет с неизменными коронарными артериями, ФЖ в анамнезе и частой ЖЭ были основания предполагать воспалительную природу нарушений ритма (первый приступ потери сознания более 10 лет назад, стабильное состояние в дальнейшем и повторные эпизоды ФЖ после эпизода лихорадки до 38 °С, АТ к антигенам кардиомиоцитов - 1:160 и волокон проводящей системы сердца - 1:320). Однако, как отмечено выше, более вероятно первичная природа коагуляционного некроза кардиомиоцитов со слабовыраженным реактивным воспалением; гибель кардиомиоцитов с обнажением антигенов может объяснить и повышение титра АТ к этим антигенам. Вирусного генома ни в крови, ни в миокарде у данной пациентки не выявлено. При этом на ЭКГ отсутствуют какие-либо специфические изменения, что затрудняет ДНК-диагностику.

6. **Болезнь Фабри.** При ЭМБ у пациента 32 лет были выявлены центрально расположенные очаги миолиза в кардиомиоцитах, при постановке PAS-реакции отмечено накопление в них PAS-положительной мембраносвязанной субстанции (рис. 3.11, в, г, з), что доказывало наличие у пациента болезни накопления. Предварительно этот диагноз предполагался наряду с миокардитом, спортивным сердцем и синдромом мезенхимальной дисплазии: постоянная форма МА неизвестной давности была выявлена у него случайно, при ЭхоКГ отмечены дилатация обоих предсердий, минимальная гипертрофия и митральная регургитация, а также небольшое количество жидкости в полости перикарда.

В пользу возможной болезни накопления говорили молодой возраст развития МА в сочетании с АВ блокадой и признаками гипертрофии ЛЖ. Уже после получения результатов ЭМБ пациент был консультирован генетиком, обратившим внимание на такие признаки, как грубые черты лица, ангиокератомы в области поясицы, акропарестезии, несколько обморожений и ампутация фаланги в анамнезе (рис. 3.12), гипогидроз, непереносимость жары и холода, паховая грыжа, а также случай смерти от хронической почечной недостаточности родственника 38-40 лет.

С учетом данных биопсии высказано предположение о болезни Фабри, которая подтверждена биохимическим (активность А-галактозидазы - 5,1 нМ/мг в час при норме 48,6-150,3) и генетическим [мутация Glu283Lys (Q283E) в гене **X-Gal**] исследованиями. Уровень креатинина составил 1,4 мг/дл, клубочковая фильтрация - 66 мл/мин/1,73 м². Титры антикардиальных АТ находились в диапазоне условной нормы (АНФ нет, АТ к антигенам гладкой мускулатуры - 1:160, что может отражать вовлеченность в патологический процесс мелких сосудов с накоплением глоботриаосилцерамида, остальные АТ в титре 1:80). Правда, оказался высоким уровень IgG к суммарному мио-кардиальному антигену (1:400). Естественные АТ не изучались.



Рис. 3.12. Основные фенотипические признаки у пациента с болезнью Фабри: ангиокератомы (а), грубые черты лица (б), ампутация фаланги правого указательного пальца (в)

7. **АДПЖ.** Безусловные морфологические признаки этого заболевания (адипоциты в субэндокардиальных отделах, занимающие до 50% площади, и разделяющие миокард на дольки фиброзные септы с нарушением архитектоники миокарда и площадью фиброза до 25%; склероз и утолщение эндокарда) сочетались с полным отсутствием признаков миокардита, с которым клинически проводилась дифференциальная диагностика.

В пользу АДПЖ у пациентки 31 года говорили серьезные желудочковые аритмии (ЖЭ - до 24 000 в сутки, РЧА по поводу устойчивой правожелудочковой тахикардии в анамнезе), а также обнаружение жировых включений по передней стенке ПЖ с признаками локального дискинеза протяженностью около 11 мм и расширение выводного отдела ПЖ до 37 мм. В то же время в анамнезе имелись дисфункция яичников, эпизод субфебрилитета, расцененный как миокардит, положительный эффект от лечения НПВС. На ЭКГ определялись неглубокие отрицательные зубцы Т в отведениях V₁-V₄, которые являются большим критерием АДПЖ, однако их лабильность позволяла думать и о миокардите.

Источник KingMed.info

Уровень антикардиальных АТ (ФНЦ трансплантологии) оставался нормальным, что полностью соответствует морфологической картине. Титр IgG к миокардиальной ткани составил 1:300, были несколько повышены АТ к NO-синтетазе.

Таким образом, по результатам ЭМБ у 75% больных был диагностирован тот или иной вариант иммуновоспалительного заболевания сердца и у 25% - тот или иной вариант генетической КМП (табл. 3.8); их соотношение составило 3:1. Нормальной гистологической картины не выявлено ни у одного больного.

Таблица 3.8. Распределение пациентов с «идиопатическими» аритмиями по нозологическому диагнозу по результатам эндомикардиальной биопсии в сопоставлении с предполагаемым диагнозом и назначенным лечением

<i>n</i>	Предполагаемый до ЭМБ диагноз	<i>n</i>	Диагноз по данным ЭМБ	Миокардит	Вирусный геном	<i>n</i>	Лечение по результатам ЭМБ
13	Миокардит?	13	Лимфоцитарный миокардит:	100%	15,4%	13	Внутривенно
		8	активный;				Ig, ацикловир, стероиды,
		3	пограничный;				ацикловир,
		2	люпус-миокардит.				гидроксихлорохин
			Эндомиокардит.				
			Системный гиперсенситивный миоэндокардит				
2	Миокардиальный васкулит?		Системный васкулит.	100%	0	2	Стероиды, азатиоприн
			Миокардит с преобладанием васкулита				
4	Миокардит?		Неуточненная генетическая КМП.	0	25,0%	1	Ацикловир.
	Генетическая КМП?		Болезнь Фабри			1	Агалсидаза бета (Фабразим*)
1	Миокардит?		АДПЖ	0	0	-	Имплантация ИКД
	АДПЖ?						

У трех пациентов с «идиопатическими» аритмиями и верифицированным активным миокардитом получены результаты электронной микроскопии (см. рис. 3.9). При этом выявлены изменения в различных структурах миокарда: миолиз с участием лизосом; микротельца в кардиомиоцитах; сморщивание митохондрий, склеивание крист, отсутствие матрикса; набухание сосудистого эндотелия; утолщение базальных мембран микрососудов; преципитат на поверхности эндотелия; усиление пиноцитоза.

Наиболее характерные изменения отмечены в митохондриях, которые являются, по-видимому, не только ключевым звеном патогенеза стойких метаболических расстройств, но и потенциальной мишенью для эффективного медикаментозного воздействия.

Если вернуться к анализу клинических данных у пациентов с морфологически верифицированным диагнозом (см. табл. 3.5), то окажется, что иммуновоспалительными заболеваниями миокарда страдали все пациенты с комбинацией разноуровневых нарушений ритма и проводимости и половина пациентов с изолированными формами (МА у двух и преходящая блокада ЛНПГ у одного). В то же время пациенты с генетическими КМП отличались существенно более узким спектром аритмий, которые протекали в изолированной форме или

сочетались с нарушениями проводимости (только МА с АВ блокадой или без нее, только ЖЭ с эпизодами устойчивой ЖТ/ФЖ, только блокада ЛНПГ в сочетании с АВ узловой ПНТ в анамнезе).

Пациенты с генетической природой аритмий были моложе больных миокардитом (в основном менее 40 лет) при близком соотношении полов, у них раньше развивалась аритмия, особенно МА. Этот простой клинический признак (возраст) оказался важным при дифференциальной диагностике: начало аритмии, особенно МА, в молодом и очень молодом возрасте всегда требует исключения генетической природы аритмии (более позднее начало ее не исключает). Пожилой возраст (в том числе при наличии гипертонии 2-3 степени, ожирения, сахарного диабета, коронарного атеросклероза) не делал диагноз миокардита менее вероятным. Исключительно важным представляется тот факт, что 7 пациентов из 14 страдали первично-хроническим вариантом миокардита: в их анамнезе невозможно выделить эпизод острого, клинически яркого начала заболевания. Это касается и пациентов с высокой морфологической активностью (включая пациентку с люпус-миокардитом).

При сравнении двух групп заболеваний был выявлен ряд признаков, более характерных для иммуновоспалительных или генетических заболеваний (табл. 3.9). Важно отметить, что миокардит был подтвержден у всех пациентов со стенокардией как симптомом (типичная ангинозная боль), полной анамнестической триадой, с системными, в том числе лабораторными, иммунными проявлениями и существенно чаще встречался при наличии связи дебюта или обострений заболевания с инфекцией. Небольшое повышение острофазовых показателей встречалось редко, но только у пациентов с миокардитом. С другой стороны, отсутствие этих признаков его ни в коей мере не исключало.

Таблица 3.9. Дифференциально-диагностические признаки иммуновоспалительных и генетических причин «идиопатических» аритмий

Признак	Иммуновоспалительные заболевания	Генетические заболевания
Возраст	45,1±10,6 года	37,0±12,0 года
Возраст появления аритмии/МА	37/38 лет	31/23 года
Мужчины/женщины	53/47%	40/60%
Изолированные аритмии (с блокадами или без них)	20%	100%
Обмороки	13,3%	40%
Стенокардия	20%	0
Гипертония 1, 2, 3 степени	20/20/20%	20/0/20%
Давность менее 1 года	20%	0
Острое начало	60%	20%
Связь дебюта/обострений с инфекцией	46,7%	20%
Полная анамнестическая триада	13,3%	0
Ангины/тонзиллит в анамнезе	46,7%	20%
Герпес в анамнезе	26,7%	0
Системные иммунные проявления	46,7%	0
Возможные генетические маркеры	-	40%
Повышение уровня СРБ	13,3%	0
Повышение уровня анти-О-стрептолизина	26,7%	0
Повышение уровня иммунных показателей	28,6%	0
Увеличение ЛП	60%	40%
Пролапс/дополнительные хорды ЛЖ	13,3/13,3%	40/20%
Синдром ранней реполяризации	20%	40%
Различные изменения зубца T	80%	40%
Вирусный геном в крови	6,7%	20%
Кластеры антикардиальных АТ	3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 5, 8

Источник KingMed.info

IgG к миокардиальной ткани 1:300-1:400	76,9%	100%
Специфический АНФ (с антигеном сердца быка)	80%	0

Семейный анамнез был отягощен у двух пациентов с генетическими КМП (смерть отца в 43 года от «инфаркта миокарда», фатальное заболевание почек у родственника пациента с болезнью Фабри). На момент обращения в клинику пациенты этой подгруппы имели давность анамнеза более 1 года, для них гораздо менее характерны острое начало заболевания (аритмии) и его связь с инфекцией, чаще встречались минимальные структурные и электрические аномалии сердца (пролапс митрального клапана, дополнительные хорды ЛЖ, синдром ранней реполяризации) и несколько реже изменения зубцов Т. Обнаружение отрицательных зубцов Т в отведениях V₁-V₃ может стать важным доводом в пользу АДПЖ. Сравнить результаты нагрузочных тестов невозможно (пациентам с генетическими КМП они не выполнялись), при сцинтиграфии изменения выявлялись в обеих подгруппах, сравнивать их также сложно из-за небольшого числа.

Достоверность различий не определялась в связи с малым числом пациентов с генетическими КМП. Диагностическая значимость различных неинвазивных критериев миокардита (чувствительность, специфичность, предсказательная ценность) оценивалась нами в совокупности с данными у пациентов с синдромом ДКМП (см. главу 5). Этими алгоритмом и едиными критериями миокардита мы пользовались для проведения нозологической диагностики у всех пациентов с «идиопатическими» аритмиями, ее результаты изложены далее. Здесь отметим лишь то, что было очевидно уже на первых 20 пациентах с аритмиями: наибольшей значимостью в диагностике миокардита из всех неинвазивных критериев обладал спектр антикардиальных АТ и особенно специфический АНФ: он был выявлен в крови у 80% пациентов с миокардитом и ни разу - в группе генетических КМП, в том числе у пациента с наличием вирусного генома в крови, но без признаков миокардита. Чувствительность этого признака в диагностике миокардита у данных пациентов составила 80%, специфичность и положительная предсказательная ценность - 100%, отрицательная предсказательная ценность - 57,1%. В некоторых случаях отмечалось отсутствие отдельных видов АТ при наличии ярких морфологических признаков воспаления (например, АТ к эндотелию при активном эндокардите), что может быть связано с полной адсорбцией АТ из плазмы в ткань, их активным участием в образовании иммунных комплексов [16].

Специфический АНФ как маркер аутоиммунного миокардита в англоязычной литературе не встречается, все упоминания ANA (включая анти-Ro/SS-A) и АТ к ДНК касаются случаев миокардита при волчанке. В то же время в недавних работах отечественных авторов изучена роль абзимов - каталитических АТ к ДНК, способных вызывать гидролиз и раскручивание двуспиральной ДНК и тем самым оказывать прямое цитотоксическое действие [15, 26]. Они определялись методом аффинной сорбции.

Показано не просто двукратное повышение их уровня у пациентов с иммунным миокардитом [18], но корреляция титра с тяжестью течения: высокий уровень при злокачественном течении миокардита, нормальный - при доброкачественном течении (с повышением каталитической активности у 1/3) и при постмиокардитическом кардиосклерозе (без повышения активности) [15, 26]. Таким образом, отсутствие повышенного уровня этих АТ не исключало диагноза миокардита, что мы наблюдали и в нашем исследовании, но означало меньшую его активность.

Кластер АТ был тем выше, чем выше морфологическая активность миокардита. При люпус-миокардите титр АТ соответствовал 6-му кластеру (АНФ в титре 1:160-1:320), при активном миокардите преобладал 4-й кластер (АНФ в титре 1:40-1:80 в сочетании с повышением других титров), при пограничном встречались также 3-й (типичная комбинация без АНФ) и 7-й кластеры

Источник KingMed.info

(четырёхкратное повышение одного из показателей). В целом процент больных миокардитом без АНФ может быть и бóльшим, поскольку на биопсию отбирались преимущественно пациенты с высокой вероятностью миокардита (то есть наличие АНФ было одним из критериев отбора). У пациентов с генетическими формами титры АТ укладывались в диапазон нормы или условной нормы в 60%.

Возвращаясь к результатам биопсии у пациентов с изолированными, иди-опатическими аритмиями, хочется вспомнить И.П. Павлова: «Этиология - самый слабый раздел медицины». Биопсия, выполненная у небольшого числа тщательно отобранных пациентов, дала нам уверенность в том, что за «подозрительными» клинико-лабораторно-инструментальными микропризнаками у многих больных действительно скрывается миокардит, высокую активность которого трудно и даже невозможно было предполагать до проведения биопсии (на нее могла указывать лишь необъяснимая иначе резистентность нарушений ритма к лечению). Эта уверенность, в свою очередь, стала необходимым условием для проведения активной базисной терапии миокардита.

Наш опыт показал, что даже у пациентов с изолированными предсердными аритмиями информативность ЭМБ с забором пяти участков ПЖ существенно выше тех 50%, о которых сообщают некоторые авторы [160]. В связи с этим мы никогда не ставили в клинике диагноз очагового миокардита, который присутствовал в классификации Н.Р. Палеева и соавт. (1982) [25] и подтверждается в ряде современных публикаций; в частности, описана изолированная предсердная форма гигантоклеточного миокардита, при которой основным клиническим проявлением была МА с утолщением стенки предсердий, вну-трипредсердным тромбозом у трех из шести больных при нормальной сократимости желудочков [131]. Однако без проведения биопсии говорить о локальности миокардита очень сложно.

Высокая частота иммуновоспалительных заболеваний по данным биопсии у наших больных (75%), вероятно, несколько превышает истинную частоту миокардита в этой популяции больных, поскольку на процедуру заведомо отбирались пациенты с обоснованным подозрением на миокардит. Однако это ненамного больше, чем в работе А. Frustaci и соавт. с проведением биопсии желудочков и предсердий (66%) [92], в которой участвовали пациенты с резистентной к лечению «идиопатической» МА. Среди 67 пациентов с «идиопатической» МА без всякого специального отбора по возможной этиологии доля пациентов с миокардитом составила 47,8%, в том числе активного - 34,3% [4]; кроме того, у 38,8% выявлен фиброз (периваскулярный и перимускулярный), который также может расцениваться как постмиокардитический.

Вирусный геном в миокарде был выявлен у небольшой части наших больных (15,8%), и этот факт может быть одним из объяснений отсутствия у них, несмотря на высокую активность миокардита с некрозом кардиомиоцитов, систолической дисфункции ЛЖ (значение вирусной инфекции в ее поддержании подробно рассмотрено в главе о синдроме ДКМП). Сравнить эти данные практически не с чем: в проведенных ранее исследованиях с применением биопсии у аритмических больных вирусный геном не исследовался. Однако в работе из Томска эти данные есть: частота обнаружения вирусов при МА составила 28,4%, почти у 40% из них это была микст-инфекция [4]. Во всяком случае частота эта не столь велика, как у пациентов с дисфункцией миокарда (см. ниже).

Необычным в нашей серии биопсий было большое морфологическое разнообразие миокардита у пациентов с аритмиями: помимо банального лимфоцитарного, отмечено два случая активного люпус-миокардита, два эндомиокардита, два системных васкулита и один миокардиальный. Можно предполагать, что при большем количестве больных картина была бы еще более

Источник KingMed.info

пестрой. В целом иммунные механизмы, по-видимому, преобладали над непосредственным воздействием вируса, что в значительной степени может объясняться большой давностью болезни (в среднем 6 лет), но может быть и первичной особенностью миокардита у этих пациентов.

В пользу первичного преобладания иммунных механизмов говорят морфологические черты «больших» иммунных заболеваний. Вариант миокардита с высокой иммунной активностью (включая АНФ), иммунным цитолизом, лизисом ядер кардиомиоцитов и периваскулярным луковичным склерозом (см. рис. 3.7), названный нами люпус-миокардитом (по аналогии с аутоиммунным люпус-гепатитом), как самостоятельная форма миокардита (без проявлений системной красной волчанки) в литературе не описан.

Частота миокардита при волчанке оценивается на уровне 3-15%, а патологами - до 1/3 [25, 138]; отмечена большая частота АТ к SS-A (69%) и RNP (62%) в сравнении с остальной волчаночной популяцией (25-40%) [227]. Описывают, наряду с выраженной декомпенсацией, и аритмии, включая МА и ФЖ, в том числе как первое проявление волчанки [117, 222]. Морфологические проявления включают васкулит с фибриноидными изменениями и некрозом, луковичный склероз (описан в селезенке), лимфоидную инфильтрацию, патологию ядер (тени ядер, распадающиеся на глыбки). Н.Р. Палеев и соавт. наблюдали миокардит у 1/3 пациентов, погибших от волчанки острого или подострого течения [25]; они описывают характерную ядерную патологию не только в кардиомиоцитах, но и в клетках воспалительных инфильтратов, вслед за А.И. Струковым придают ведущее значение в развитии некроза кардиомио-цитов микроваскулиту.

В то же время проявления евротяжелого миокардита могут быть малоспецифичными (миолиз, фиброз) [38]. Сообщается об МРТ-позитивном волча-ночном миокардите [151], однако одной из пациенток с люпус-миокардитом МРТ с гадолинием была выполнена на фоне минимальной ИСТ и сохраняющейся иммунной и клинической активности: данных о воспалении и фиброзе (при более чем 10-летнем анамнезе) не получено. По-видимому, биопсия остается единственным методом подтверждения такого диагноза, хотя клинически он может быть заподозрен у целого ряда больных.

Специфичным для миокардита при «идиопатических» аритмиях считается субэндокардиальный липоматоз, выявленный у 85,7% больных. Отметим, что в литературе липоматоз при «идиопатических» аритмиях описывается редко (максимальная частота его выявления составляет 15% у пациентов с ЖЭ без миокардита) [79] и ему не придается патогенетического значения. В то же время определяющее значение фиброзно-жирового замещения миокарда в аритмогенезе при АДПЖ ни у кого не вызывает сомнений. В Европейской классификации КМП (2008) [82] с вопросом фигурирует приобретенная форма АДПЖ - по-видимому, речь идет именно о таком вторичном липоматозе, который мы наблюдали.

В норме жировые клетки под эндокардом отсутствуют, возможно, жировые включения представляют собой кардиомиоциты с крайней степенью жировой дистрофии (на рис. 3.8, е виден сохранившийся ободок цитоплазмы с остатками ядра), либо на месте погибших кардиомиоцитов действительно формируется жировая ткань из стволовых клеток, присутствие которых в миокарде подтверждается данными литературы [136]. Для прояснения этого вопроса необходимо ИГХ-типирование адипоцитов.

Исключительно интересны в связи с этим данные о механизме липогенеза при АДПЖ: следствием ядерной транслокации плакоглобина являются подавление сигнального пути, вовлеченного в развитие выводного отдела ПЖ, и индукция превращения стволовых клеток в

Источник KingMed.info

адипоциты [142]. Во всяком случае жировая и фиброзная ткани являются стойкой, на сегодня инкурабельной основой аритмий, поскольку создают условия для нарушения локальной проводимости; клиническим эквивалентом можно считать устойчивость аритмии к лечению.

Клинически своеобразной формой был и миокардиальный васкулит, который расценен как ведущее морфологическое проявление болезни у трех пациентов. В литературе имеются лишь единичные упоминания о роли изолированного миокардиального васкулита в генезе необъяснимых, угрожающих жизни аритмий [115], «идиопатической» ЖЭ [77]. Характерно, что васкулит был заподозрен еще на неинвазивном этапе - на основании некоторых системных проявлений, а также яркой стрессиндуцированной ишемии при неизменных коронарных артериях. Последний признак вообще оказался одним из наиболее значимых в диагностике миокардита.

Васкулит как компонент миокардита подробно описан в монографии Н.Р. Палеева и соавт. (напомним, они выделяют васкулярный вариант интер-стициального миокардита) [25]: для аллергического (в нашем понимании - аутоиммунного) васкулита характерен фибриноидный некроз стенки сосудов, а также капилляриты, которые мы наблюдали у пациентов наряду со склерозом сосудов, свидетельствующим об определенной протяженности процесса во времени. У пациента с изолированным васкулитом имелась в анамнезе сифилитическая инфекция, исключить патогенетическую роль которой очень сложно.

А.И. Абрикосов в 1940 г. описал хронический гуммозный межленточный миокардит с распространением пролиферата сначала по ходу сосудов, а в дальнейшем между кардиомиоцитами [1]. В 1963 г. В. Йонаш писал [14]: «Если при гуммозном процессе в МЖП поражается специфическая проводящая система, то могут появиться признаки расстройства проводимости между предсердиями и желудочками <?> или картина блокады ЛНПГ». Можно предполагать не только специфическое поражение, но и роль инфекции в индукции иммунного васкулита.

Частота активного эндокардита оказалась невелика (10%), но его выраженность у парвовирусопозитивной больной удивительна и совершенно не могла предполагаться клинически; лишь при повторных ЭхоКГ выявлены небольшая гипертрофия и акустическая неоднородность миокарда ПЖ, митральная регургитация I степени, небольшое снижение ФВ (45-50%). То же касается и пациента с системным васкулитом, в эндокардиальных инфильтратах которого отмечена примесь эозинофилов при минимальной эозинофилии крови (6%). Оба отличались резистентной к лечению аритмией. В литературе подобных описаний нет.

Возникают ассоциации с эндокардитом Либмана-Сакса, эндокардитами при системных васкулитах, антифосфолипидном синдроме, однако и при этих болезнях эндокардит протекает более грубо, поражает клапаны и распознается с помощью ЭхоКГ [30, 54]. Причина стертой клинической картины у пациентов может лежать на генетическом уровне, однако сходство патогенеза несомненно и требует единства в подходах к лечению.

Ни в одном случае не было выявлено участков крупноочагового кардиосклероза, что хорошо коррелирует с отсутствием систолической дисфункции миокарда. Мелкоочаговый кардиосклероз в рамках миокардита чаще всего носил периваскулярный характер, что согласуется с представлением патологов школы А.И. Струкова о морфологии иммунного воспаления при ревматических болезнях.

Мы еще вернемся к результатам ЭМБ у пациентов с «идиопатическими» аритмиями, сопоставляя эти данные с результатами морфологического исследования миокарда при синдроме ДКМП (см. главу 5). В настоящей главе мы продолжим обсуждение возможностей нозологической

диагностики и дифференцированного лечения у пациентов с «идиопатическими» аритмиями без обязательного применения биопсии, с опорой на тот бесценный опыт, который дало нам проведение биопсии миокарда.

3.3. Алгоритм нозологической диагностики и правило его применения

В соответствии с выявленными у пациентов с «идиопатическими» аритмиями клинико-морфологическими параллелями был разработан рабочий алгоритм, который использовался для нозологической диагностики без применения биопсии (рис. 3.13). В дальнейшем, при сопоставлении с данными ЭМБ у пациентов с синдромом ДКМП и в специально набранной группе сравнения, он уточнялся и позволил сформулировать критерии неинвазивной диагностики миокардита у данных категорий больных.

I. Сопоставление характера аритмии и возраста позволило выделить группы пациентов с высокой вероятностью воспалительных и генетических причин.

Сочетание молодого возраста и изолированного характера аритмии сразу повышало вероятность генетического заболевания; особенно это касалось пациентов с изолированной ЖЭ (чаще из ПЖ), а также с очень ранним началом аритмии. При этом оба признака совершенно не исключали миокардит, в то время как развитие разноуровневых нарушений ритма и проводимости (предсердных и желудочковых, СССУ и АВ блокады) в возрасте старше 40 и особенно 50 лет делали миокардит гораздо более вероятным.

II. На следующем этапе диагностики оценивались анамнестические данные. Выявления анамнестической триады (острое начало, связь дебюта с инфекцией, давность до года) в сочетании с выраженным/умеренным повышением титра антикардиальных АТ (кластеры 3, 4, 6, менее характерно 7 и 8) (см. табл. 3.14) или с обнаружением в крови вирусного генома (кластер 5) достаточно для диагностики миокардита.

При отсутствии полной анамнестической триады в пользу миокардита учитывалось наличие ее компонентов, системных иммунных проявлений, ангин и хронического тонзиллита, герпетической инфекции и признаков иммунодефицита, а также эффективной противовоспалительной (в первую очередь, глюкокортикоидной) терапии в анамнезе.

В пользу генетической природы аритмий расценивались два анамнестических признака: наличие в семье случаев внезапной смерти до 40-50 лет или необъяснимых нарушений ритма и проводимости в молодом возрасте (родственников с генетически верифицированным диагнозом у наших пациентов не было), а также наличие среди сопутствующих заболеваний и симптомов таких, которые могут быть расценены как проявления какого-либо генетического заболевания или группы заболеваний (например, минимальные симптомы скелетной миопатии, умственная отсталость, нефропатия и т.п.).

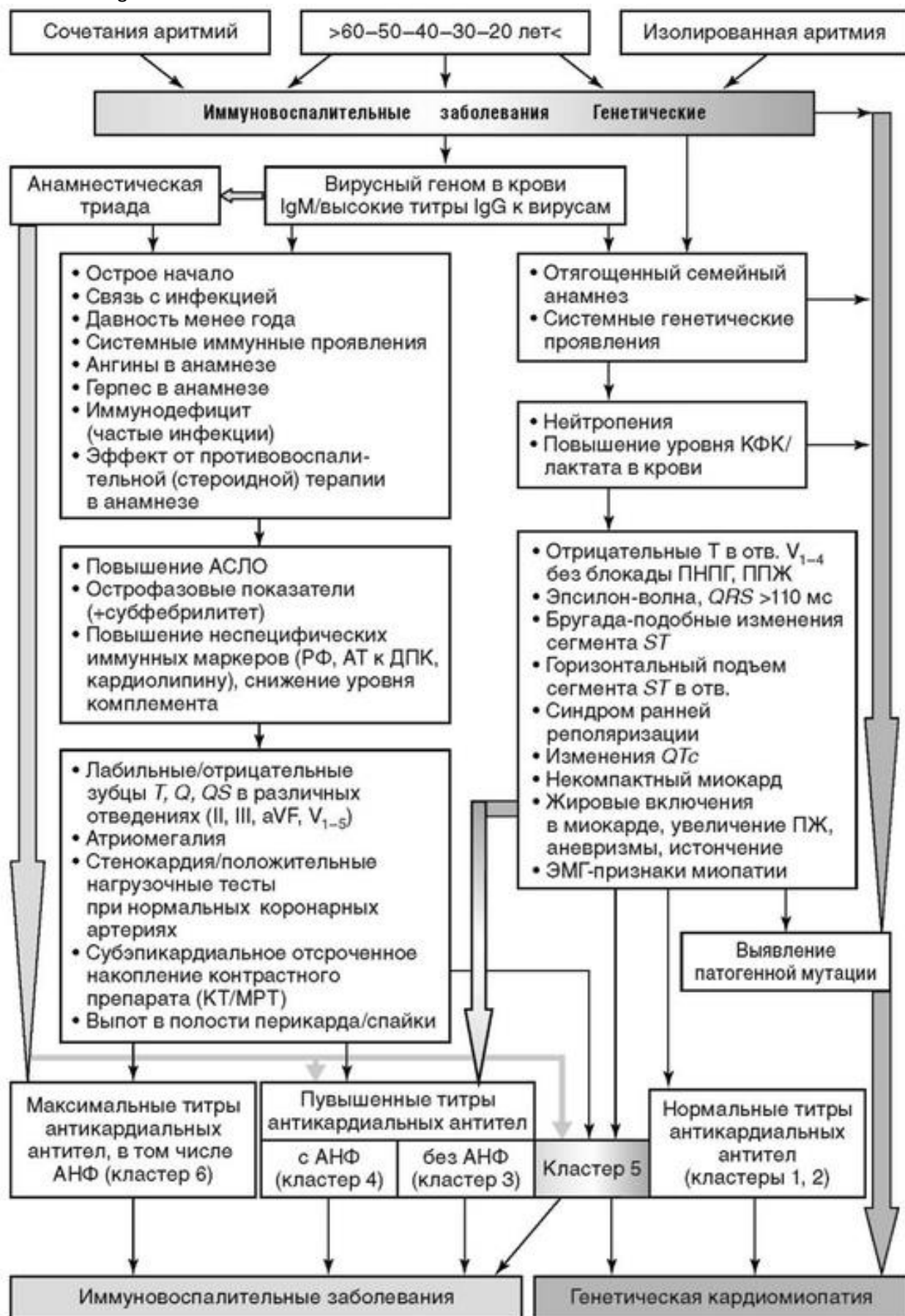


Рис. 3.13. Алгоритм нозологической диагностики при «идиопатических» аритмиях (без учета данных морфологического исследования) (пояснения см. в тексте)

III. Из результатов стандартного лабораторного исследования в пользу миокардита учитывалось выявление острофазовых изменений в крови (что встречалось нечасто, не только у пациентов с миокардитом, и особенно убедительно выглядело при наличии субфебрилитета), повышенного уровня АСЛО, таких не вполне специфических иммунных маркеров, как повышение уровня РФ, АТ к ДНК, кардиолипину, снижение уровня комплемента при отсутствии признаков «больших» системных заболеваний.

В пользу определенных вариантов генетической КМП (большая группа миопатий, митохондриальные КМП) (см. главу 7) свидетельствовали подтвержденные в нескольких анализах повышение уровня КФК, повышение уровня лактата в крови. Кроме того, при подозрении на конкретные генетические заболевания могли иметь значение и другие отклонения в стандартных анализах крови (например, повышение уровня креатинина, глюкозы в крови), а также результаты специальных биохимических тестов (при болезнях накопления).

IV. Достаточно много дифференциально-диагностических признаков может дать анализ стандартной ЭКГ. В первую очередь это касается синдрома Бругада и АДПЖ. Наличие у пациентов с аритмиями (ЖЭ, ЖТ, МА) типичных изменений на ЭКГ, особенно спонтанных (не индуцированных ААП I класса), обычно является достаточным основанием для постановки клинического диагноза, хотя для его подтверждения и определения прогноза подразумевается проведение ЭФИ и ДНК-диагностики. При более осторожном подходе до получения генетического подтверждения изменения на ЭКГ могут расцениваться как Бругада-подобные, однако их появление также свидетельствует в пользу генетической природы заболевания.

В критерии диагноза АДПЖ входят наличие ϵ -волны, отрицательные зубцы T в отведениях V_1 - V_3 при отсутствии блокады ПНПГ, расширение комплекса QRS в отведении V_1 более 110 мс, а также выявление ППЖ (которое может оказаться полезным при недостаточном количестве других диагностических признаков). Дополнительные методы инструментального исследования могут выявить следующие признаки в пользу генетических причин аритмий: верификация некомпактного слоя миокарда (ЭхоКГ, МСКТ, МРТ), жировые включения в миокарде ПЖ и/или ЛЖ, увеличение объема, микроаневризмы, истончение стенок ПЖ (с локальными гипо-/дискинезами), нарушение ней-ромышечной проводимости (электромиография). Эти признаки позволяют диагностировать лишь определенные виды генетических КМП, их отсутствие не исключает этого диагноза в целом.

В пользу миокардита учитываются следующие данные инструментального исследования: двухфазные, сглаженные или отрицательные зубцы T , Q , QS в различных отведениях (II, III, aVF, V_1 - V_6), особенно при лабильности этих изменений; увеличение предсердий (преимущественно левого) по данным ЭхоКГ; субэпикардальное отсроченное накопление контрастного препарата (МСКТ, МРТ); минимальный выпот в полости перикарда; спайки его листков (наименее специфичны, но также должны приниматься в расчет). Очень существенным является наличие симптома стенокардии и положительных нагрузочных тестов (включая депрессию сегмента ST при ХМ) при неизменных коронарных артериях, которое позволяет предполагать не просто миокардит, но поражение микрососудов миокарда (васкулит).

V. Завершает диагностический поиск оценка результатов наиболее специфичных лабораторных исследований. В отношении генетических КМП таким исследованием является выявление патогенной мутации с помощью ДНК-диагностики. Это исследование, выполненное на любом этапе дифференциальной диагностики, доказывает наличие соответствующего аритмогенного генетического заболевания, что не исключает, однако, одновременного наличия у пациента миокардита.

В отношении иммуновоспалительных заболеваний наиболее специфично определение титра антикардиальных АТ. Максимальные титры антикардиальных АТ, включая специфический АНФ (кластер 6), делают диагноз миокардита определенным. Выявление повышенных в 3-4 раза титров АТ (кластеры 3, 4, в меньшей степени 7 и 8) делает диагноз миокардита более или менее вероятным в зависимости от количества дополнительных диагностических признаков.

При наличии анамнестической триады и повышения титра антикардиальных АТ (кластеры 3-8) диагноз является вероятным (табл. 3.10). При наличии АНФ (кластер 4) диагноз миокардита является определенным при наличии хотя бы одного дополнительного признака. При отсутствии специфического АНФ (кластер 3) для постановки определенного диагноза миокардита необходимо наличие не менее трех дополнительных признаков из разных групп (анамнез, лабораторное, инструментальное исследования). При отсутствии АНФ и типичной комбинации (кластеры 7 и 8) наличие двух дополнительных признаков и более делает диагноз миокардита лишь вероятным.

Таблица 3.10. Правило для применения алгоритма диагностики миокардита у пациентов с «идиопатическими» аритмиями

Кластер антикардиальных АТ	Наличие специфического АНФ	Наличие дополнительных признаков	Диагноз «миокардит»
6-й	Есть	Любое количество	Определенный
4-й	Есть	Анамнестическая триада. ≥ 1	Определенный
		Нет	Вероятный
3-й	Нет	Анамнестическая триада	Определенный
		Не менее трех из разных групп	Вероятный
		Менее трех из разных групп	
7-й, 8-й	Нет	Анамнестическая триада	Определенный
		≥ 1	Вероятный
5-й	Есть/нет	Анамнестическая триада. Любые два признака из разных групп	Определенный
		Менее двух признаков из разных групп	Вероятный
1-й, 2-й	Нет	Анамнестическая триада	Вероятный
		Пять дополнительных признаков и более	Вероятный

Кроме того, как самостоятельный дополнительный признак учитывается присутствие разноуровневых нарушений ритма и проводимости (не менее трех) у пациентов старше 50 лет независимо от наличия у них артериальной гипертензии или коронарного атеросклероза. При наличии вирусного генома в крови для диагностики определенного миокардита достаточно двух дополнительных признаков из разных групп, поскольку обнаружение вируса в крови само является диагностическим критерием. Присутствие АНФ само по себе не учитывается, поскольку может быть обусловлено самой вирусной инфекцией.

Отсутствие повышенного в 3-4 раза титра АТ позволяет думать о вероятном миокардите только у больных с полной анамнестической триадой. При наличии у пациентов кластеров 1 и 2 могут учитываться данные об уровне антикардиальных АТ, определенных в лабораториях «МедБиоСпектр» и «Иммункулус», в сочетании с дополнительными признаками, но диагноз миокардита при этом всегда будет только вероятным (и никогда определенным).

При проверке этого диагностического правила на больных, которым была проведена ЭМБ, результат оказался абсолютным: у 12 больных вероятность миокардита была оценена как высокая (подтвержден во всех случаях), у двух - как средняя (подтвержден в обоих случаях) и у пяти она была низкой на основании отсутствия повышения титров антикардиальных АТ либо

Источник KingMed.info

недостаточного количества дополнительных признаков у пациентов с умеренно повышенными титрами (во всех случаях миокардит при ЭМБ исключен).

Диагноз достоверной генетической КМП ставится по данным специфической биохимической (для болезней накопления) и ДНК-диагностики; при отсутствии либо отрицательном результате последней диагноз может рассматриваться как вероятный, особенно диагноз полигенного заболевания, при котором не могут быть изучены все гены-кандидаты. Диагноз тем вероятнее, чем больше дополнительных признаков выявлено у пациента.

Диагноз неуточненной генетической КМП расценивается как вероятный при наличии хотя бы одного признака из первой группы (отягощенный семейный анамнез, возможные системные проявления генетического заболевания); конкретные генетические заболевания диагностируются на основании существующих диагностических критериев. Любая генетическая КМП может сочетаться с миокардитом, поэтому ее диагностика проводится независимо от миокардита. В то же время отсутствие миокардита и развитие изолированной аритмии в возрасте до 30 лет расцениваются как дополнительные диагностические критерии первичной (генетической) КМП.

При недостаточно высокой вероятности того или иного диагноза для его верификации может использоваться морфологическое исследование не только миокарда, но и других органов. В частности, выявление специфических признаков при биопсии скелетной мышцы входит в критерии первичных мио-патий, наличие признаков кожного васкулита позволяет думать о миокардите даже при отсутствии системных проявлений.

3.4. Результаты комплексной нозологической диагностики у пациентов с «идиопатическими» аритмиями

В данном разделе представлены результаты углубленного обследования 285 пациентов с нарушениями ритма, которые имели нормальные размеры и сократимость ЛЖ (КДР не более 5,5 см, ФВ не менее 50%) и исходно удовлетворяли критериям «идиопатических». Спектр нарушений ритма и проводимости был самым широким, самостоятельным основанием для проведения расширенной диагностики не были только изолированные варианты ПНТ, обусловленной особенностями строения проводящей системы сердца (дополнительные пути, продольная диссоциация АВ соединения), и блокада ПНПГ; у части пациентов они встречались в комбинации с другими аритмиями. Исключались пациенты с такими заболеваниями и состояниями, как:

- инфаркт миокарда или острый коронарный синдром давностью менее 6 месяцев;
- врожденные и ревматические пороки сердца;
- инфекционный эндокардит давностью менее 6 месяцев;
- тиреотоксическое сердце;
- гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ менее 14 мм);
- ГКМП;
- верифицированный амилоидоз, другие болезни накопления;
- верифицированный саркоидоз;
- диффузные болезни соединительной ткани;
- верифицированные системные васкулиты;

Источник KingMed.info

- лимфопролиферативные заболевания;
- состояние после химиотерапии препаратами антрациклинового ряда;
- операция на сердце давностью менее 2 месяцев (включая стентирование коронарных артерий и РЧА), любая операция на открытом сердце в анамнезе.

Среди 285 больных (средний возраст - $44,5 \pm 15,1$ года, от 16 до 76 лет) было 176 женщин и 109 мужчин (61,8 и 38,2% соответственно). Средний возраст женщин и мужчин достоверно не различался ($45,8 \pm 14,4$ и $42,4 \pm 16,0$ года соответственно). Различные нарушения ритма и проводимости встречались со следующей частотой (табл. 3.11).

Таблица 3.11. Частота различных нарушений ритма и проводимости у пациентов с «идиопатическими» аритмиями

Вид нарушения ритма/проводимости	n	Доля больных, %
НЖЭ	123	43,2
Пробежки наджелудочковой тахикардии	76	26,7
Устойчивая ПНТ	15	5,2
МА	104	36,5
ТП	27	9,5
ЖЭ	168	58,9
Пробежки ЖТ	54	18,9
Устойчивая пароксизмальная ЖТ	9	3,2
ФЖ	2	0,7
СССУ	37	13,0
АВ блокада I степени	68	23,9
АВ блокада II степени 1-го типа	23	8,1
АВ блокада II степени 2-го типа	19	6,7
АВ блокада III степени	6	2,1
Полная блокада ЛНПГ	6	2,1
Блокада передней ветви ЛНПГ	5	1,8
Полная блокада ПНПГ	11	3,9

Все виды нарушений ритма и проводимости были верифицированы с помощью стандартной ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру или ЭФИ (чреспищеводного либо внутрисердечного). ЖЭ, НЖЭ и МА были не только объективно наиболее часто встречающимися видами аритмий, но и чаще всего доставляли основное беспокойство пациентам и являлись главным поводом для обращения в клинику (рис. 3.14). В то же время у небольшого числа пациентов на первый план выходили наиболее опасные, так называемые жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости (ЖТ/ФЖ, АВ блокада II-III степени). Обмороки в анамнезе отмечены у 29 (10,2%) больных, причем у 82,8% они расценены как аритмогенные, предобморочные состояния - еще у 5,6%, клиническая смерть с успешной реанимацией - у двух пациентов (0,7%).

Медиана суточного количества НЖЭ составила 794 в сутки (255, 3168), ЖЭ - 7688 в сутки (1284, 15 884), максимальное количество - соответственно 46,0 и 51,8 тыс. в сутки. МА на момент включения в исследование у 83 больных расценивалась как пароксизмальная, у 15 - как персистирующая и у 6 как постоянная (79,8; 14,4 и 5,7% соответственно). ТП у 23 больных расценивалось как пароксизмальное, у 4 - как персистирующее (85,2 и 14,8% соответственно) и лишь у 5 пациентов протекало изолированно от МА (у 22 отмечено сочетание МА и ТП). Пароксизмы МА и ТП более чем у половины больных возникали чаще 1 раза в неделю (у 35% - ежедневно).

Источник KingMed.info

Из 15 пациентов с устойчивой ПНТ у 9 диагностирована пароксизмальная АВ узловая реципрокная тахикардия, у 2 - ортодромная тахикардия в рамках синдрома WPW, у 4 - предсердная тахикардия. Встречавшиеся с высокой частотой пробежки неустойчивой наджелудочковой тахикардии чаще всего сопутствовали другим нарушениям ритма и лишь у восьми больных выходили на первый план, непрерывно рецидивируя. То же касается и пробежек неустойчивой ЖТ, которые лишь у двух пациенток стали главным поводом для обследования. Частота изолированных форм составила всего 35%; среди исключительно разнообразных сочетаний преобладали разноуровневые (желудочковые нарушения ритма с наджелудочковыми, а также желудочковые и наджелудочковые аритмии с нарушениями проводимости), что может свидетельствовать о диффузном поражении миокарда.

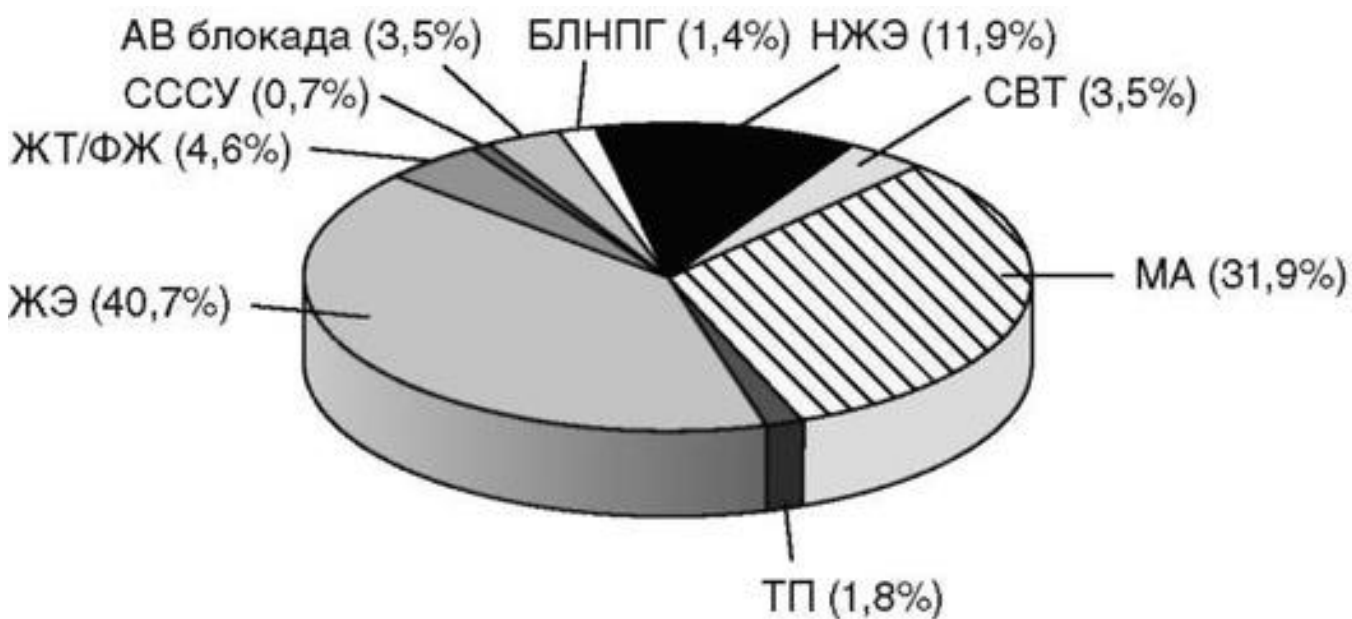


Рис. 3.14. Частота встречаемости главных (ставших основной причиной обращения в клинику) «идиопатических» нарушений ритма и проводимости

Стенокардия как симптом (боли ангинозного характера) встретилась у 19,3% больных и сама по себе не указывала не только на этиологию аритмии, но и на наличие ИБС. Ожирение (у 25,3% пациентов преимущественно 1-й степени) может рассматриваться лишь как фактор, предрасполагающий к развитию аритмий и до некоторой степени осложняющий их лечение. Артериальная гипертония присутствовала в анамнезе больных достаточно часто (в 40,4% случаев), но лишь у 17,2% подъемы АД достигали 3-й степени и ни в одном случае не было выявлено признаков гипертонического сердца (которые служили критерием исключения из исследования), а также выраженной (более 14 мм) гипертрофии ЛЖ с нарушениями реполяризации.

Минимальные симптомы ХСН (при сохранной систолической функции) отмечены у 11,9% больных, причем прослеживалась корреляция наличия ХСН с возрастом, ожирением, гипертонией, а также с величиной ФВ (несмотря на отсутствие ее снижения), показателем диастолической функции E/A и самой аритмией, в первую очередь, мерцательной. Все эти признаки (особенно в совокупности) могли способствовать развитию и стабилизации аритмии; с другой стороны, и МА (в меньшей степени - частая экстрасистолия) является фактором развития ХСН. Однако ни у одного из пациентов данные факторы сердечно-сосудистого риска не могли рассматриваться как ведущая причина аритмии.

Источник KingMed.info

Отягощенный семейный анамнез выявлен у 14 пациентов (4,9%): отмечены случаи внезапной смерти у родственников в возрасте до 40 лет, имплантации ЭКС в относительно молодом (до 40-50 лет) возрасте по поводу нарушений проводимости неизвестной этиологии. В то же время нарушения ритма у родственников могли протекать доброкачественно, кроме того, за диагнозами ИБС, ревматизма, гипертонии, ХСН могли скрываться генетические КМП. При возможности проводилось обследование ближайших родственников пациентов с подозрением на генетические заболевания.

Ангины и хронический тонзиллит имелись в анамнезе у 101 больного (35,4%), причем тонзиллэктомия проведена у 14 из них (13,8, или 4,9% всей группы); у остальных сохранялись периодические обострения, которые требовали повторных курсов местной и антибактериальной терапии. Клинические проявления герпетической инфекции во взрослом возрасте отмечены в анамнезе у 39 больных (20,5% подгруппы): простой герпес - у 23, ветряная оспа или опоясывающий герпес - у 9, инфекционный мононуклеоз - у 4; у многих пациентов прослеживается связь аритмии с появлением или обострением инфекции (особенно это касается опоясывающего лишая и мононуклеоза).

Такое проявление активной ВЭБ-инфекции, как рецидивирующая ангина, ретроспективно не может быть отдифференцировано от бактериальной ангины и должно приниматься во внимание. Инфекционисты отмечают способность ВЭБ-инфекции активироваться при резкой смене климата (отдых в непривычных нам южных странах зимой, например). Рецидивирующие респираторные инфекции с той или иной частотой отмечались у большинства пациентов, рассматривалась в первую очередь их связь с дебютом и обострением кардиальных симптомов; необходимо отметить двух молодых пациентов с рецидивирующим фурункулезом и двух пожилых пациентов с розей, у которых появление аритмии четко было связано с эпизодами инфекции.

Иммуновоспалительные и аллергические заболевания выявлены в анамнезе у 32 больных (11,2%) (табл. 3.12), среди них первое по частоте место занимает атопическая бронхиальная астма (к этому факту мы еще вернемся). Кроме того, обратили на себя внимание заболевания, при которых можно думать о параспецифических иммунных реакциях как механизме поражения миокарда: легочный туберкулез у трех больных (еще в одном случае диагноз остается вероятным) и различные солидные опухоли у пяти пациентов (оперированный рак щитовидной железы и толстой кишки в анамнезе, а также рак матки и молочной железы, в том числе у пациентки с верифицированным миокардитом).

Таблица 3.12. Частота иммуновоспалительных и аллергических заболеваний у пациентов с «идиопатическими» аритмиями

Заболевание	n	Доля больных, %
Бронхиальная астма:	9	3,2
в сочетании с эпизодом геморрагического васкулита	1	
Аллергическая риносинусопатия	5	1,8
Серонегативный артрит/артралгии Спондилоартрит	6	2,5
	1	
Аутоиммунный тиреоидит:	5	1,8
в сочетании с периферической полиневропатией; в сочетании с артритом и синдромом Шегрена;	1 1 1	
в сочетании с псориазом		
Синдром Шегрена:	2	0,7

в сочетании с артритом и аутоиммунным тиреоидитом; в сочетании с периферической невропатией и	1	1
М-градиентом		
Атопический дерматит/дерматит Дюинга	2	-
Псориаз	3	1,1
Хронический гематурический гломерулонефрит	1	0,4
Хронический вируснегативный гепатит	3	1,1
Панцитопения	1	1,1
Всего	32	11,2

Несколько реже выявлялись заболевания и синдромы с возможной генетической природой (13 больных, или 4,6%): к ним относились синдром Жильбера, в том числе в сочетании с ранним артрозом тазобедренного сустава (у трех), марфаноподобный фенотип (у двух), минимальные проявления периферической миопатии, в том числе в сочетании с небольшой умственной отсталостью (у четырех), ригидность позвоночника в сочетании со снижением массы тела, нейрофиброматоз, ангиокератомы, паховая грыжа и акропарестезии у пациента с верифицированной нами болезнью Фабри, врожденный вывих бедра.

Из состояний, которые могли оказывать влияние на развитие и течение аритмии, отмечены также синдром ночного апноэ легкой и средней степени у трех молодых мужчин (1,1%) без ожирения, с различными нарушениями ритма (ЖЭ, НЖЭ и МА); хроническая железодефицитная анемия средней и легкой степени отмечена у пяти пациентов, преимущественно женщин (1,8%); тиреотоксикоз - у 14 больных (4,9%): в одном случае диффузный токсический зоб, излеченный радиоактивным йодом, в остальных - кордарониндуцированный тиреотоксикоз 2-го типа, который у восьми пациентов развился уже в процессе наблюдения. Еще по одному больному имели «горячий» узел и зоб 2 степени, по поводу которых проведено оперативное лечение. У всех пациентов анемия предшествовала развитию тиреотоксикоза; в результате лечения достигнут стойкий эутиреоз без дилатации ЛЖ.

Гинекологические заболевания (дисфункция яичников, миома матки, лейомиома, эндометриоз, мастопатия, кисты, воспалительные заболевания яичников и др.) отмечены в анамнезе у 37 женщин (21% пациенток). При этом не выявлено связи отягощенного гинекологического анамнеза с каким-либо определенным видом аритмии; у трех пациенток имелась блокада ЛНПГ (из четырех женщин с этим нарушением проводимости).

Наконец, уровень употребления алкоголя в целом был низким: средний балл по шкале от 0 до 3 баллов составил 0,3 (медиана 0 [0; 1]). Уровень употребления, соответствующий 1 баллу, отмечен у 71 больного, 2 баллам - у 6. Остальные употребляли алкоголь эпизодически, несколько раз в год (0 баллов). Лишь в одном случае отмечен протяженный эпизод злоупотребления алкоголем (3 балла) с последующим полным воздержанием в течение года до госпитализации. Не выявлено корреляции между уровнем употребления алкоголя и каким-либо определенным видом аритмии.

Возраст, острота и обстоятельства появления аритмий во многих случаях, но далеко не всегда имели определяющее дифференциально-диагностическое значение.

Средний возраст, в котором начиналась аритмия, составил 39 лет, возраст начала МА - 46 лет, а для пациентов с АВ блокадой как основным видом аритмии - существенно ниже среднего (29 лет), что могло указывать на генетическую природу заболевания (у пациентов старшего возраста АВ блокада обычно сопровождала другие нарушения ритма). Соответственно, давность аритмии (или ее первой регистрации при бессимптомном течении) была довольно значительной - в среднем 4,5 года (от 1 мес до 29 лет). Несмотря на свой «идиопатический» характер, аритмии

Источник KingMed.info

нередко отличались резистентностью к медикаментозному лечению: среднее количество ААП, использованных у каждого больного, составило три (от одного до восьми), у пациентов с МА - 3,5; кордарон на разных этапах получали 47,3% пациентов, нуждавшихся в антиаритмической терапии.

У 104 больных (36,5,5%) давность появления аритмических симптомов оказалась меньше года. Более чем у трети пациентов ($n=112$; 39,3%) симптомы аритмии появились достаточно остро, еще 109 больных (38,2%) могли определенно выделить момент появления аритмии; у остальных 21,8% можно говорить о первично-хроническом течении аритмии без определенного времени ее возникновения. У 103 человек (36,1%) отмечена четкая временная связь дебюта аритмии и/или ее обострений с перенесенной инфекцией (такой как ОРВИ, ангина, пневмония, рожа, фурункулез, обострение простого герпеса, опоясывающий герпес, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, неустановленная пищевая токсикоинфекция).

Симптомы аритмии возникали не ранее чем через 2-3 недели после инфекционного заболевания (что нетипично для неспецифической провоцирующей роли инфекции), иногда бывали отсрочены на несколько месяцев, в единичных случаях сопровождалась появлением артрита/артралгии и субфебрильной лихорадки. Еще у 43 больных (15,1%) присутствовала лишь слабая связь дебюта и/или обострений аритмии с инфекцией, у остальных 48,1%, то есть почти у половины пациентов, такой связи не отмечено вовсе.

Одновременное наличие острого начала, связи с инфекцией и данности болезни до 1 года составило анамнестическую триаду, которая присутствовала у 38 больных (13,3%) и служила важным аргументом в пользу воспалительной природы аритмии. Шести больным в анамнезе назначались короткие курсы системных глюкокортикоидов в связи с подозрением на миокардит (в одном случае - в сочетании с панцитопенией); все пациенты отметили положительный эффект подобной терапии с возобновлением симптомов после ее прекращения.

У очень небольшого числа пациенток ($n=8$; 4,5%) удалось выделить четкую связь дебюта или чаще обострения аритмии с беременностью и родами. Все они страдали частой ЖЭ: у шести она регистрировалась и до беременности, но заметно участилась, в том числе в связи с отменой ААП. Связи аритмии с инфекцией, перенесенной или выявленной во время беременности, не отмечено; отсутствовали также симптомы декомпенсации, что не позволяет говорить о перипартальной КМП. Ни в одном случае аритмия не потребовала прерывания беременности. Некоторое утяжеление течения нарушений ритма (в первую очередь, МА) в климактерический период можно считать закономерным, само по себе оно не дает оснований ставить диагноз «дисгормональная миокардиодистрофия».

У пациентов с МА редко удавалось выделить описанные в литературе ваго-тонический и симпатикотонический варианты: в большинстве случаев следовало говорить о смешанном варианте. Лишь у пяти мужчин среднего возраста (4,8% пациентов с МА) она расценена как ваготоническая (у одного из них редкие ночные приступы провоцировались исключительно приемом небольших доз алкоголя). В качестве других провокаторов приступа выступали стресс (как хронический, так и острый), эмоциональная, реже физическая нагрузка, а также острая инфекция: если пароксизмы МА возникали непосредственно на высоте лихорадки, в дальнейшем не учащались, и этому не придавалось большого диагностического значения.

Особо следует выделить 14 пациентов (13,5% всех пациентов с МА), у которых МА по течению может быть расценена как эктопическая: пароксизмы имели непрерывно рецидивирующий характер (возникали от нескольких до десятков раз за сутки), сочетались с НЖЭ, в том числе ранней, отличались устойчивостью к ААП. Однако сам по себе этот вариант течения

Источник KingMed.info

свидетельствует скорее об электрофизиологическом варианте аритмии, чем об ее этиологии, что и подтвердило дальнейшее обследование.

Небольшие общевоспалительные изменения в крови были выявлены у 42 пациентов (14,7%), однако в большинстве случаев был повышен только один, реже два из показателей. Лейкоцитоз более 9000 (до 13,6 тыс.) отмечен у 5,2%, минимальное повышение СОЭ - у 9,8%, фибриногена - у 9,8%, СРБ - у 4,6%, γ -глобулинов - у 7,0%. Лишь у трех больных с МА и ЖЭ отмечено одновременное повышение четырех показателей (у них же регистрировалась низкая субфебрильная температура тела). У 10-27% пациентов наблюдались также изменения лейкоцитарной формулы, которые могут свидетельствовать о вирусной инфекции, в том числе герпетической (нейтропения, лимфоцитоз, моноцитоз), а также о наличии аллергического процесса (небольшая эозинофилия в 5,6% случаев, повышение уровня IgE у пяти больных). Снижение уровня γ -глобулинов (в 2,1% случаев) рассматривалось как признак иммунодефицита.

Изменения некоторых иммунологических маркеров (повышение уровня РФ, АТ к ДНК, кардиолипину, снижение уровня комплемента, выявление АНФ, М-градиента) суммарно у 20 больных (7,9%) практически всегда носило изолированный характер и учитывалось как проявление системной аутоиммунной реакции. У трех молодых пациентов с политопной экстрасистолией, СССУ, МА в повторных анализах оставался повышенным уровень КФК (200-230 ЕД/л), что требовало исключения генетической миопатии.

Повышенный уровень АТ к анти-О-стрептолизину отмечен у 14,7%, к гиалуронидазе - у 19,6%, жесткой корреляции двух этих показателей между собой не было; с ангинами и хроническим тонзиллитом в анамнезе лучше коррелировал уровень АСЛО. У 54 больных хроническим тонзиллитом (53,5%) был выполнен посев с миндалин, в 92,6% случаев получен рост микроорганизмов в титре 10^6 - 10^9 : зеленящих стрептококков - в 31,5%, гемолитических стрептококков - в 13,0%, *Str. pneumoniae* - в 11,1%, *Staph. aureus* - в 35,2%, а также *E. coli*, грибов рода *Candida*, энтерококков и нейссерий - у единичных пациентов.

У четырех мужчин с МА, ЖЭ и преходящей полной блокадой ЛНПГ выявлены положительные серологические реакции на сифилис; в анамнезе у всех троих - пролеченный сифилис, реакции носят следовой характер, однако полностью исключить влияние специфического процесса на миокард и сосуды не представляется возможным.

Гормоны щитовидной железы (свободные Т3 и Т4) на момент обследования у всех больных находились в пределах нормы; изолированное повышение ТТГ у 7,7% больных рассматривалось как субклинический гипотиреоз, части из них проводилась заместительная терапия L-тироксином. Уровень АТ к ТПО оказался повышенным у 8,9% больных, в том числе у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Наконец, у 41 больного (14,4%) выявлено повышение уровня общего холестерина более 6,0 ммоль/л, у 11 (3,9%) - повышение уровня ЛНП более 5,0 ммоль/л, у 58 (20,4%) - повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л. Отмечены корреляции уровня липидов с возрастом, но не с определенным видом аритмий, стенокардией, ХСН и гипертонией.

При анализе ЭКГ и данных ХМ, помимо верификации аритмии, отмечены следующие особенности, которые учитывались в нозологической диагностике:

- по данным ХМ у 87 пациентов (30,5%) регистрировалась дневная синусовая тахикардия (средняя ЧСС - ≥ 80 в минуту) и существенно реже ночная (средняя ЧСС - ≥ 80 в минуту у трех больных, ≥ 70 в минуту - у 27), что говорило скорее в пользу банальной симпатикотонии, чем патологической тахикардии в рамках миокардита;

- у пациентов с ЖЭ преобладала экстрасистолия из ПЖ (65%); левоже-лудочковая регистрировалась у 12%, политопная (из обоих желудочков) - у 7% пациентов; у оставшихся 16% топическая диагностика была затруднена (в связи с тем, что ЖЭ регистрировалась только при ХМ в двух отведениях); у шести пациентов с эпизодами устойчивой ЖТ в анамнезе установлено ее происхождение из ПЖ, по одному - из ЛЖ, из обоих и в одном случае топика ЖТ остается неизвестной;
- при анализе морфологии комплекса *QRS* и сегмента *ST* в отведении V_1 отмечены различные изменения (морфология rSr' , зазубрина на восходящем колене зубца *S*), наиболее специфичной из которых являлась ϵ -волна у пяти пациентов (рис. 3.15); в одном случае ϵ -волна определялась не только в правых, но и в нижних отведениях, еще у одного пациента - только в отведениях II, III и aVF; у двоих пациентов на момент поступления в клинику блокада ПНПГ скрывала ϵ -волну (однако в нижних отведениях она сохранялась);
- Бругада-подобные изменения сегмента *ST* были выявлены у трех больных (1,1%) (рис. 3.16): у пациентки 65 лет с пароксизмальной МА, неэффективностью большинства ААП и неоднократным внутривенным введением новокаинамида в анамнезе исходно в отведениях V_1 - V_2 регистрировались Бругада-подобные изменения II типа (седловидный тип), которые несколько усугубились после назначения этацизина в стартовой дозе 50 мг/сут; после увеличения дозы до 150 мг/сут отмечено появление прогностически более значимого сводчатого подъема сегмента *ST* (I тип); этацизин* был отменен, изменения регрессировали. Во втором случае появление сводчатого типа подъема сегмента *ST* отмечено у пациента К. 71 года с ϵ -волной на ЭКГ сразу после купирования пароксизма ЖТ лидокаином и кордароном; в дальнейшем восстановилась картина полной блокады ПНПГ. У спортсмена 17 лет Бругада-подобный паттерн зарегистрирован на ЭКГ во время интенсивной физической нагрузки, однако в тесте с этацизином воспроизвести его не удалось;
- типичные признаки синдрома ранней реполяризации отмечены у 30 больных (10,5%), которые оказались достоверно моложе остальных ($33,6 \pm 15,0$ и $46,0 \pm 14,4$ года; $p < 0,001$), среди них абсолютное большинство составили мужчины ($n=27$; 90%). Достоверно чаще встречались пациенты с нарушениями проводимости (СССУ и АВ блокады всех степеней), что могло указывать на генетическую природу заболевания;
- короткий интервал *P-Q* ($\leq 0,12$ с) был выявлен у девяти больных (3,2%), исключительно женщин, страдавших преимущественно ЖЭ ($n=6$), а также НЖЭ и МА и пробежками ПНТ (одна пациентка). В одном случае короткий интервал *P-Q* сочетался с полной блокадой ЛНПГ. При чреспищеводной стимуляции сердца (ЧПСС) у двух больных не выявлено ПНТ (в одном случае индуцирована МА); патологического укорочения интервала *Q-T* не было отмечено ни в одном случае, его умеренное удлинение отмечалось только на фоне медикаментозной антиаритмической терапии;
- патологические зубцы *Q* были также выявлены у девяти больных (3,2%) преимущественно в III отведении, ни в одном случае обследование не выявило их ишемической природы. В то же время изменение морфологии зубцов *T* регистрировалось почти у 1/3 больных ($n=91$; 31,9%); отрицательные (как правило, неглубокие), двухфазные и сглаженные, нередко лабильные зубцы *T* отмечались преимущественно в отведениях II, III, aVF и V_1 - V_4 . Эти отклонения могли указывать на наличие АДПЖ либо миокардита, изменение полярности зубцов в динамике для генетически детерминированных заболеваний не характерно.

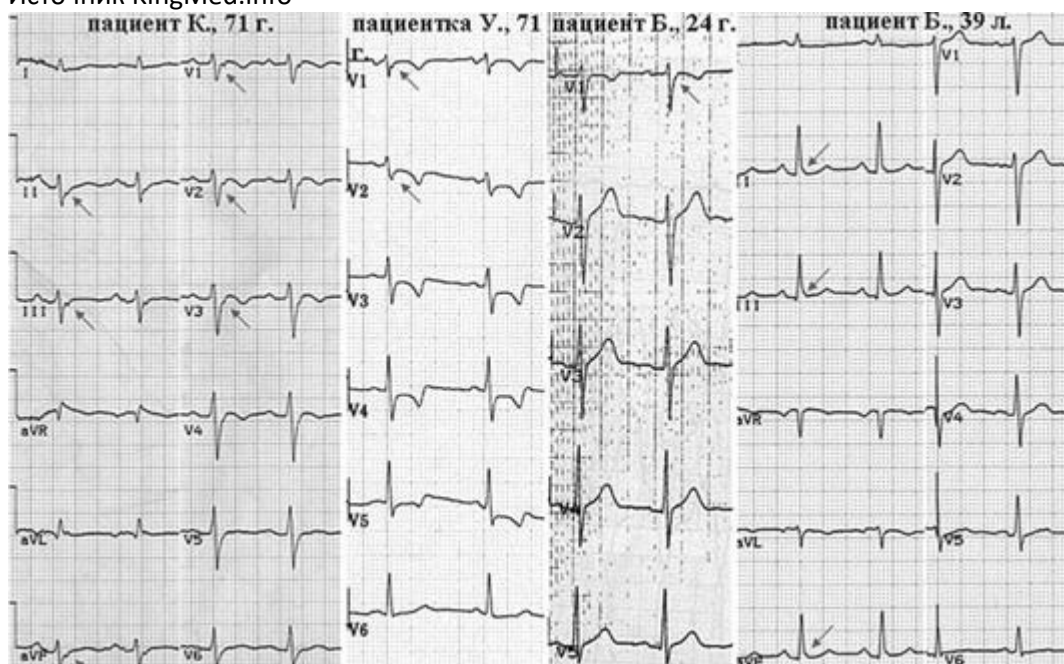


Рис. 3.15. ε-Волна на ЭКГ (скорость записи - 25 мм/с). ε-Волна (указана стрелками) у пациентов с желудочковой экстрасистолией/желудочковой тахикардией/мерцательной аритмией (К., 71 год), желудочковой тахикардией (У., 71 год, и Б., 24 года) и ее аналог в нижних отведениях у пациента Б. 39 лет с правожелудочковой экстрасистолией. У пациентов К. (71 год) и Б. (39 лет) в ходе обследования выявлены мутации в гене плакофиллина-2 (*PKP2*)

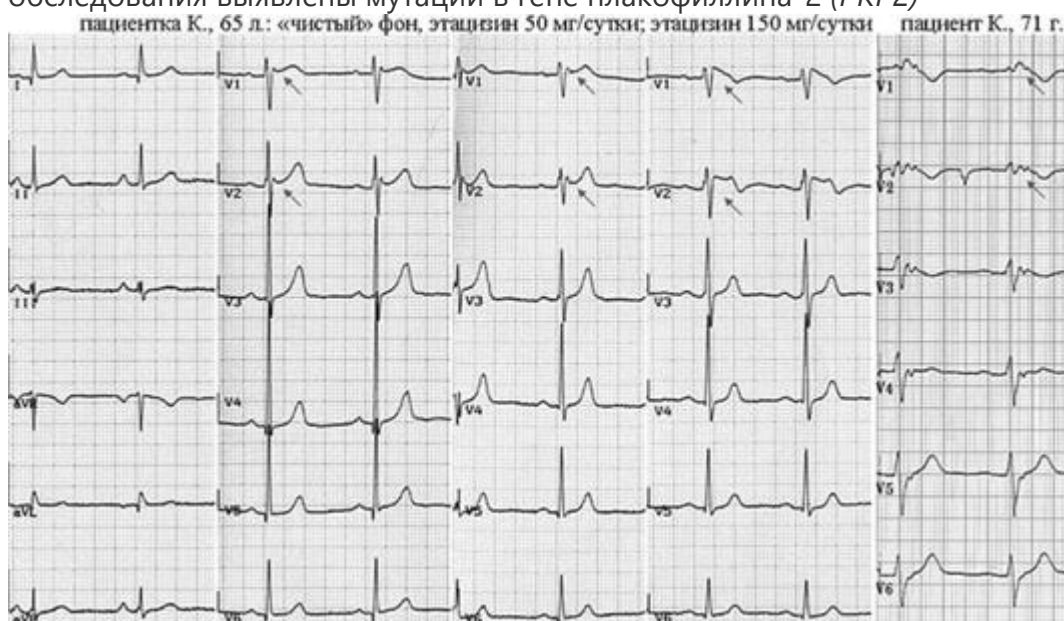


Рис. 3.16. Бругада-подобные изменения на ЭКГ (скорость записи - 25 мм/с). Трансформация седловидного типа подъема сегмента ST в сводчатый после назначения и увеличения дозы этацизина* у пациентки К. 65 лет. Формирование сводчатого подъема сегмента ST у пациента К. 71 года сразу после купирования пароксизма желудочковой тахикардии с помощью лидокаина и амиодарона. Бругада-подобные изменения сегмента ST указаны стрелками

Тест ЧПСС был выполнен 33 больным (11,6%): у 15 нарушения ритма не индуцированы, у двух выявлены признаки дополнительных путей проведения (WPW-синдрома), у пяти индуцирована пароксизмальная АВ узловая тахикардия, у четырех - МА, у одного больного подтвержден и у одного исключен диагноз СССУ, у пяти пациентов с признаками АВ блокады установлена смешанная природа нарушений проводимости (вегетативная и органическая). Подтверждение

Источник KingMed.info

АВ узловой тахикардии и WPW-синдрома позволило уточнить показания к РЧА, однако эти виды аритмии не были у пациентов единственными.

Внутрисердечное ЭФИ в основном предшествовало выполнению РЧА, однако у пяти больных (с обмороками и пробежками ЖТ, пароксизмами ЖТ и Бругада-подобными изменениями на ЭКГ) было выполнено специально для исключения устойчивой ЖТ (ни разу не индуцирована). У двух пациентов ЭФИ позволило исключить WPW-синдром. Всего внутрисердечное ЭФИ без РЧА было выполнено у семи больных (2,4%).

При ЭхоКГ серьезных структурных изменений не было. Однако некоторые изменения, которые не являлись критериями исключения, могли учитываться при постановке нозологического диагноза. Так, увеличение ЛП выявлено у 68 (23,9%) больных, почти 2/3 которых страдали МА (63,2%), преимущественно пароксизмальной (то есть в большинстве случаев увеличение ЛП нельзя было считать исключительно следствием МА). Увеличение объема ПП выявлено у 32 (11,2%) больных, из которых 81,3% страдали МА, 31,3% - ТП. Средние размеры увеличенного ЛП составили $4,3 \pm 0,5$ см ($78,5 \pm 24,8$ мл), ПП - $76,4 \pm 21,5$ мл.

Если увеличение предсердий можно считать непосредственной причиной МА и ТП, то причина самой атриомегалии оставалась неясной, тем более что у таких пациентов достаточно часто регистрировались и желудочковые нарушения ритма (ЖЭ - в 61% случаев). Возраст, ожирение, употребление алкоголя и артериальная гипертония не могут считаться единственной причиной атриомегалии, что подтвердил и дисперсионный статистический анализ.

Минимальная гипертрофия ЛЖ (до 14 мм) выявлена у 6,7% пациентов, нарушения локальной сократимости - у 1,1% (в том числе при наличии блокады ЛНПГ), субклиническая митральная регургитация - у 40,4%, в том числе I-II степени у 22,8%, субклиническая трикуспидальная регургитация - у 31,6%, пролапс или прогиб створок митрального клапана - у 22,8%, дополнительные хорды ЛЖ - у 17,5% пациентов. Частота выявления пролапса уменьшалась с возрастом, ни с каким определенным видом аритмии он не имел статистически достоверной связи, хотя некоторое (не основополагающее) влияние отмеченных изменений мы, безусловно, вправе предполагать. У пяти пациентов (1,8%) выявлен также небольшой выпот в полости перикарда, который мог свидетельствовать о наличии воспаления.

Чреспищеводная ЭхоКГ была проведена 17 больным: у двух выявлен и у 13 исключен тромбоз ушка ЛП, в одном случае выявлена объемная структура в ЛП (необходимо было дифференцировать опухоль и тромб) и у одного пациента с ТП и нормальными размерами предсердий - дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) без гемодинамически значимого сброса.

Наконец, у 10 пациентов при ЭхоКГ выявлены достоверные признаки НКМ ЛЖ (при отсутствии его дилатации и снижения ФВ менее 50%); еще у восьми толщина некомпактного слоя не достигала диагностического уровня (соотношение некомпактного и компактного слоев было менее двух), что позволило говорить о повышенной трабекулярности ЛЖ. Подробнее мы рассмотрим этих пациентов в специальном разделе главы 7, посвященном НКМ.

Важным вопросом была верификация ишемии и оценка состояния коронарных артерий, которая проведена у 104 больных (36,5%): 31 из них выполнена коронарография, 80 - МСКТ сердца с внутривенным контрастированием. Гемодинамически значимые стенозы (более 50%) выявлены при коронарографии у четырех больных, еще у четырех - только при МСКТ, всего у восьми (7,7%). Лишь в двух случаях (субтотальные стенозы передней межжелудочковой и диагональной артерий) выявлены показания к стентированию, однако на течение МА, а также ЖЭ процедура

реваскуляризации влияния не оказала; у одного из этих пациентов проявления ишемии исходно полностью отсутствовали.

Нагрузочные тесты проведены 88 больным: 73 тредмил-теста, 1 стресс-ЭхоКГ с тредмил-тестом, 17 сцинтиграфий с велоэргометрией. Признаки стрессиндуцированной ишемии выявлены у одного из восьми больных (12,5%) с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, у семи из 38 пациентов (18,4%) без гемодинамически значимых стенозов (еще у семи результаты тестов расценены как сомнительные); у всех 42 больных, которым не проводилась визуализация коронарных артерий, тесты были отрицательными, что и было одним из оснований для отказа от КТили коронароангиографии.

Примерно у той же части больных (43, или 15,1%) выявлена депрессия сегмента ST до 0,1 мВ и более при ХМ. У трех пациентов отмечено появление ЖЭ и пробежек неустойчивой ЖТ во время тредмил-теста, еще у двух - развитие преходящей полной блокады ЛНПГ (у четырех больных эти аритмии регистрировались и раньше). С другой стороны, среди пациентов с симптомом стенокардии депрессия сегмента ST при ХМ выявлена в 43,8% (и лишь в 12,2% у пациентов без стенокардии), стрессиндуцированная ишемия в 45,8% (в сравнении с 15,4%) и гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий в 11,5% случаев (в сравнении с 13,9%).

Эти факты свидетельствуют о том, что симптом стенокардии у пациентов с «идиопатическими» аритмиями в значительной степени отражает поражение мелких (интрамиокардиальных) коронарных артерий, которое лишь у небольшой части из них можно объяснить в рамках гипертонической ангиопатии и гипертрофии. У остальных пациентов микроваскулярная стенокардия может указывать в том числе и на воспалительное поражение микрососудов, что делает этот симптом весьма ценным при дифференциальной диагностике.

MPT сердца выполнена 78 больным (27,4%), в том числе с внутривенным контрастированием гадолинием у 40 (51,3%). Отчасти небольшой процент пациентов, которым выполнено контрастирование, связан с задачами исследования: оно выполнялось преимущественно пациентам с частой ЖЭ/ЖТ (83,3%), в первую очередь, для исключения АДПЖ и НКМ. К сожалению, как до выхода рекомендаций по диагностике АДПЖ (2010), так и после во многих случаях расчет индексированных показателей объема ПЖ не проводился, в связи с чем по группе в целом мы учитывали лишь абсолютные значения.

Выявленные в различных сочетаниях изменения представлены в табл. 3.13.

Таблица 3.13. Частота различных изменений, выявленных при магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с «идиопатическими» аритмиями

Характер изменений	n	Доля больных, %
Жировые включения в ПЖ («наполнение» жира на миокард)	16	20,5
Истончение свободной стенки ПЖ	22	28,2
Дискинез свободной стенки ПЖ	40	51,3
Гипокинез свободной стенки ПЖ	26	33,3
Микроаневризма стенки ПЖ	2	2,6
Повышенная трабекулярность миокарда ПЖ/ЛЖ	12/9	15,4/11,5
Расширение выводного отдела ПЖ ≥ 25 мм [25, 38]	35	51,2
Увеличение КДР ПЖ ≥ 40 мм [40, 55]	25	44,9
Увеличение КДО ПЖ ≥ 150 мл [157, 272]	11	14,1
Снижение ФВ ПЖ $\leq 45\%$ [27, 45]	9	11,5
Минимальное количество жидкости в перикарде (1-6 мм)	40	51,3

Источник KingMed.info

Уплотнение и спайки листков перикарда	27	34,6
Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки	1	1,3
Признаки отека миокарда	5 (из 40)	12,5
Отсроченное накопление в миокарде ЛЖ: субэпикардальное; интрамуральное	27 (из 40) 23 4	67,5 57,5 10

Из признаков, которые вынесены в последние критерии диагностики АДПЖ, оценивались локальная и глобальная сократимость ПЖ, гипо-/дис-кинезы с истончением стенки ПЖ. В то же время выявленные жировые включения в миокарде не рассматриваются как критерий диагноза АДПЖ. Самые специфические признаки встречались наиболее редко, однако выявление микроаневризмы и дилатации ПЖ со снижением ФВ в одном случае, а также НКМ в другом было определяющим при постановке диагноза у пациентов с частой ЖЭ. У пациента с МА и подозрением на тромб или опухоль в области свободной стенки ЛП (по данным чреспищеводной ЭхоКГ) выявлена липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки, наличие которой подтверждено при МСКТ (рассматривается как самостоятельная нозология). Такие признаки, как расширение выводного отдела ПЖ, уплотнение и спайки листков перикарда, наличие минимального количества жидкости в его полости, встречались достаточно часто, чтобы быть высокоспецифичными. Из рекомендуемых к применению МР-критериев миокардита отмечены признаки отека в режиме T2 и субэпикардальное отсроченное контрастирование в режиме T1 (суммарно - в 80% случаев). У двух пациенток явления отека оценивались в динамике, отмечено некоторое уменьшение его выраженности.

При *МСКТ сердца с внутривенным контрастированием*, выполненной у 80 пациентов (28,1%), признаки отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде выявлены у 18 из 43 пациентов, у которых оно оценивалось (41,9%), преимущественно субэпикардально в области боковой стенки ЛЖ. Внутрисердечный тромбоз не выявлен ни разу, однако у пациентки с МА диагностирована ТЭЛА неустановленной давности, на которую не было четких клинических указаний. Из других ценных находок следует упомянуть:

- достоверные признаки НКМ ЛЖ (с соотношением слоев 2:1 и выше) у шести пациентов и повышенная трабекулярность ЛЖ (соотношение слоев - менее 2:1) еще у четырех;
- жировые включения в миокарде правого ($n=2$) и обоих ($n=4$) желудочков у пациентов с частой ЖЭ, ЖТ и преходящей полной блокадой ЛНПГ;
- мышечные мостики над передней межжелудочковой артерией (ПМЖА) со стенозированием ее просвета в систолу на 50% у трех пациентов; начальные проявления коронарного атеросклероза со стенозированием артерий менее 50% отмечены у 12 больных (15%).

Оценка этих изменений была возможна только в совокупности с другими клиническими признаками. Хотя бы одно из визуализирующих исследований (МРТ или МСКТ) выполнено практически половине больных (141, или 49,5%), оба исследования одновременно - 18. О сопоставлении их данных еще пойдет речь при оценке диагностических возможностей неинвазивных методов исследования в сравнении с биопсией (глава 5). Оцененные в совокупности с другими клиническими признаками, все выявленные при МРТ/МСКТ изменения оказывались весьма полезными, но редко имели абсолютное значение.

Наконец, при *сцинтиграфии миокарда*, выполненной в покое у 88 больных (30,9%), диффузное неравномерное распределение радиофармпрепарата, характерное для некоронарогенного поражения миокарда, было выявлено у 42 (47,7%), у одного пациента этот тип нарушения перфузии сочетался с признаками стрессиндуцированной ишемии, у двух - с очаговым

Источник KingMed.info

нарушением перфузии; еще у пяти больных выявлено изолированное очаговое нарушение и у одного - его сочетание с положительной сцинтиграфией при нагрузке.

Ни у одного из пациентов с очаговым поражением и/или стрессиндуцированной ишемией значимых стенозов коронарных артерий не было. Единственная женщина 39 лет с очаговым нарушением перфузии в области МЖП, которой исследование коронарных артерий не выполнялось, имела в анамнезе имплантацию ЭКС по поводу АВ блокады III степени; субъективных и объективных симптомов ишемии у нее не было. У пациентов со стойкой или преходящей блокадой ЛНПГ выявлены все типы изменений; у половины пациентов с очаговым нарушением имелись рубцовые изменения на ЭКГ (QS в отведениях V₁-V₂; отрицательные/двухфазные зубцы T), однако жесткой корреляции с ЭКГ и нагрузочными пробами не отмечено, что может говорить о не связанном с микрососудами механизме повреждения миокарда (первично миокардиальном, токсическом).

В завершение представим результаты двух наиболее важных в диагностическом отношении групп анализов крови (вирусологических и иммунологических).

• **Определение вирусного генома** (вирусов герпетической группы, парвовируса В19, при наличии положительных маркеров - вирусов гепатитов В и С) методом ПЦР выполнено у 213 больных (рис. 3.17). Положительный результат получен у 38 больных (17,8%), причем наиболее часто при данном спектре исследования в крови обнаруживалась ДНК ВЭБ (25, или 11,7% больных), в том числе его сочетание с HHV6 у трех, с парвовирусом В19 - у одного пациента, и существенно реже - моноинфекция HHV6 (всего HHV6 выявлен у девяти, или 4,2% больных, в том числе в комбинации с парвовирусом В19 у одного). ЦМВ обнаружен у трех пациентов, активную HBV- и HCV-инфекцию (с положительной ПЦР) имели по два больных.

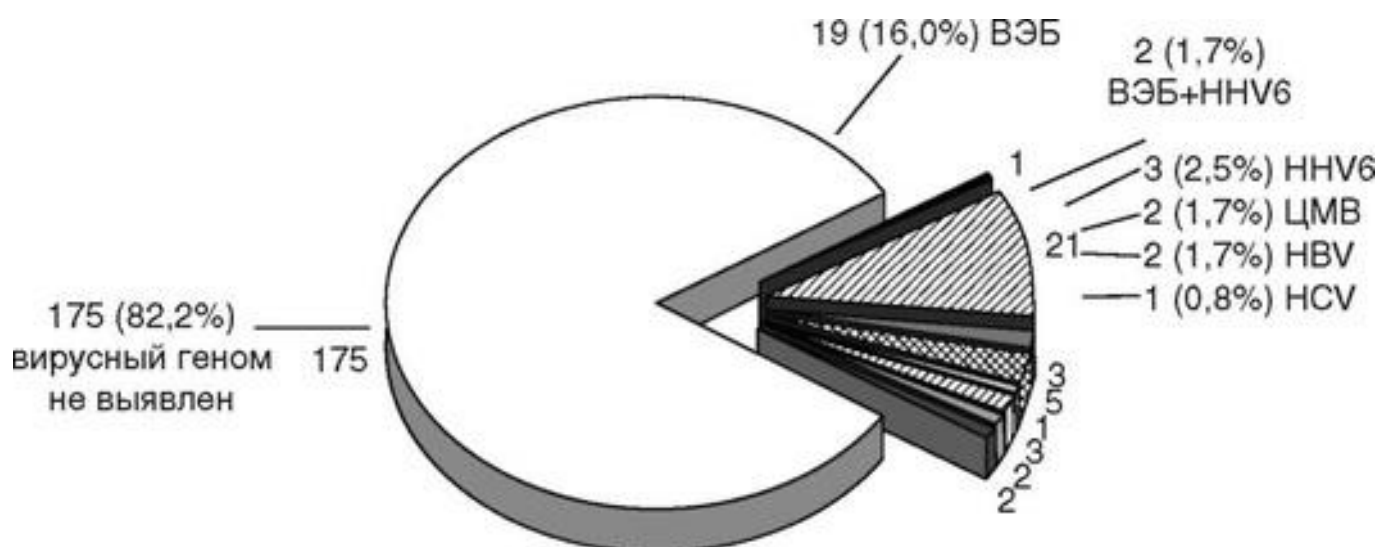


Рис. 3.17. Частота выявления вирусного генома в крови пациентов с «идиопатическими» аритмиями. ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр; HHV6 - вирус герпеса 6-го типа; ЦМВ - цитомегаловирус; HBV - вирус гепатита В; HCV - вирус гепатита С

• **Определение АТ к вирусам** герпетической группы, парвовирусу В19 проведено 133 больным: учитывались либо положительный результат качественного исследования (для IgG к ВЭБ, HHV6, парвовирусу В19), либо степень повышения титра по отношению к норме, принятой в каждой из лабораторий. Получены доказательства высокой (на уровне 50-80%) инфицированности пациентов вирусами герпетической группы и пар-вовирусом В19, повышение титра АТ к вирусам

Источник KingMed.info

Коксаки (в 44% случаев) оказалось минимальным (1:200 при норме 1:100). С учетом этих данных мы стали существенно реже прибегать к определению уровня противовирусных АТ.

Имели значение выявление высоких (более 10 норм) титров IgG к ЦМВ (у 14%), одновременное наличие IgG к HHV6 и парвовирусу B19 (40,4%). IgM исследовались редко в связи с большой давностью симптомов и были выявлены у единичных пациентов. Не отмечено достоверной корреляции между наличием вирусного генома и титром АТ к соответствующим вирусам в крови. Из 10 пациентов с положительными серологическими маркерами вирусов гепатитов В и С вирусный геном не выявлен в крови у шести, биохимических признаков активности не отмечено ни у кого из больных.

В целом определению вирусного генома в крови (как и при вирусных гепатитах) придавалось приоритетное значение в определении показаний к ПВТ.

• **Определение уровня антикардиальных АТ** методом ИФА проводилось в трех различных лабораториях и в целом выполнено у 277 (97,2%) больных. Первоначально (в качестве скрининга) у 79 больных использовалось определение титра IgG к суммарному миокардиальному антигену (лаборатория «МедБиоСпектр»). Затем основная масса больных (255 человек) была обследована в иммунологической лаборатории ФНЦ трансплантологии. Наконец, 35 пациентам параллельно с одним или двумя основными исследованиями выполнено определение уровня естественных АТ к антигенам сердца в лаборатории «Иммункулус». Результаты определения уровня АТ к миокардиальному антигену («МедБиоСпектр») и различным структурам сердца (ФНЦ трансплантологии) представлены на рис. 3.18 и в табл. 19. Специфический АНФ в норме отсутствует, его обнаружение в любом титре расценивалось как диагностически значимое. Для остальных видов АТ диагностически значимым считали повышение титра более чем в 2 раза.

Для пациентов с «идиопатическими» аритмиями в целом было характерно повышение АТ к миокардиальной ткани, к антигенам эндотелия и волокон проводящей системы (ВПС); преобладало трое- и четырехкратное повышение). IgG к миокардиальной ткани выявлены в титре 1:100 у 8,9%, 1:200 - у 12,7%, 1:300 - у 40,5% и 1:400 - у 38,0% пациентов. У трех пациентов были выявлены также следовые количества IgM к миокардиальной ткани.

В меньшей степени повышались титры АТ к антигенам кардиомиоцитов (что можно объяснить более глубоким залеганием этих антигенов и отсутствием тяжелого повреждения кардиомиоцитов у этих больных) и к антигенам гладкой мускулатуры, которые малоспецифичны для заболеваний сердца. Антиядерные АТ (при исследовании на срезах сердца быка) выявлены у 108 больных (42,4%).

Были выделены наиболее характерные комбинации (кластеры) повышения различных АТ, которые существенно помогли в постановке нозологического диагноза, а также в проведении анализа полученных данных в совокупности (табл. 3.14).

Источник KingMed.info

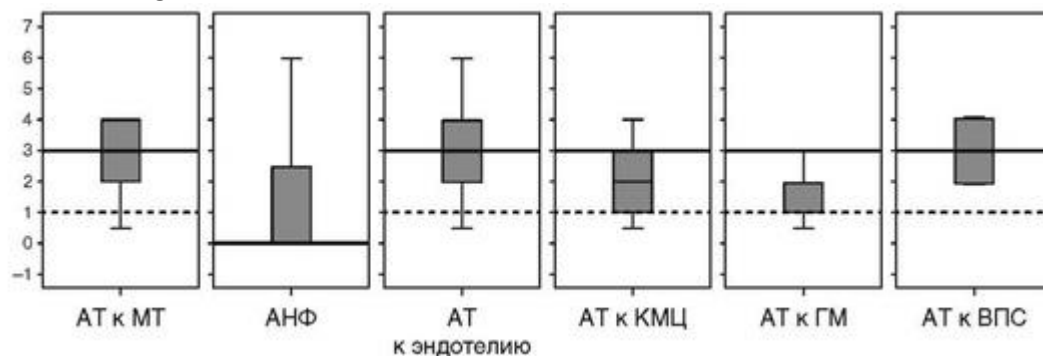


Рис. 3.18. Медиана повышения различных типов антикардиальных антител у пациентов с «идиопатическими» аритмиями. По оси абсцисс отложен уровень повышения титра (в разгах по отношению к норме). АТ - антитела; МТ - миокардиальная ткань; АНФ - антинуклеарный фактор; КМЦ - кардиомиоциты; ГМ - гладкая мускулатура; ВПС - волокна проводящей системы (сердца). Сплошной чертой обозначен диагностически значимый уровень повышения антител, пунктирной - абсолютно нормальный уровень антител

Таблица 3.14. Распределение пациентов с «идиопатическими» аритмиями по кластерам в зависимости от наличия вирусного генома и спектра антикардиальных антител

Кластер	Характеристика	n	Доля пациентов, %
1-й	Полная норма (АНФ нет, титры не выше 1:80)	19	7,5
2-й	Условная норма (АНФ нет, титры не выше 1:160, за исключением типичной комбинации в титре 1:160)	28	11,0
3-й	Типичная комбинация (АТ к эндотелию, ВПС 1:160-1:320) без АНФ	59	23,1
4-й	АНФ в титре 1:40-1:80 (при отсутствии вируса в крови)	52	20,4
5-й	Наличие вирусного генома в крови	38	14,9
6-й	Выраженное (1:160-1:320) повышение АНФ и других показателей	25	9,8
7-й	Выраженное (1:320) повышение одного показателя (без АНФ)	19	7,5
8-й	Нетипичная комбинация повышенных показателей (1:160-1:320) без АНФ	15	5,9

Целесообразно было выделение в 5-й кластер всех пациентов с наличием вирусного генома в крови, поскольку спектр АТ у них отличался своеобразием - в первую очередь, высокой частотой обнаружения специфического АНФ (58,7%) в среднем титре 1:80 (от 1:40 до \geq 1:320). Выявление АНФ всегда требует исключения активной вирусной инфекции. При этом уровень других АТ мог оставаться почти нормальным либо, напротив, повышался значительно. В тройку основных кластеров вошли также 3-й (типичная комбинация без АНФ) и 4-й (АНФ в небольшом титре без вирусов). Существенное значение в диагностике имело выявление резко повышенных титров, включая АНФ (6-й кластер).

Уровень естественных аутоантител в среднем оказался в диапазоне нормальных значений, хотя у некоторой части больных и выходил за границу от +20 до -30. В значительной степени это может быть связано с тем, что суммировались отклонения в сторону положительных и отрицательных значений.

Средние показатели составили: АТ к белку CoS 05-40 - -3,8 (от -65 до +257), к белку CoM 015-15- -12,4 (от -61 до +72), к β 1-адренорецепторам - +2,9 (от -44 до +101) и к NO-синтетазе - -4,1 (от -50 до +44).

Как правило, все четыре вида АТ повышались или снижались содружественно, в связи с чем удобно было оценивать изменения всей панели естественных АТ в целом: положительные значения АТ выше нормы выявлены у семи больных (20%), отрицательные значения ниже нормы

Источник KingMed.info

- у восьми (22,9%), то есть всего у 15 (43,9%) пациентов уровень естественных АТ выходил за пределы нормы. Однако и у этих пациентов в дальнейшем не было получено корреляции с диагнозом.

В то же время выявлены прямая корреляция уровня уровней АТ к β_1 -адренорецепторам и к NO-синтетазе с наличием МА и обратная - между уровнем АТ к β_1 -адренорецепторам и наличием ЖЭ. При этом различия по уровню АТ к β_1 -адренорецепторам у пациентов с МА и без нее не достигали степени достоверности, в то время как различия по уровню этих АТ у пациентов с ЖЭ и без нее, а также по уровню АТ к NO-синтетазе у пациентов с МА и без нее и АТ к белку CoM 015-15 у пациентов с ЖЭ и без нее оказались достоверными (рис. 3.19). Эти данные свидетельствуют об определенной патогенетической роли изученных АТ в развитии нарушений ритма.

Еще 10 больных по собственной инициативе сдавали кровь на АТ к сердечной мускулатуре в сети лабораторий «Инвитро»: АТ не выявлены или определялись в нормальном титре (1:10) у восьми человек, у двух титр был повышен до 1:20. Оценка уровня антикардиальных АТ в целом по группе имела усредненное значение. Наибольший интерес, безусловно, представлял индивидуальный спектр повышения различных АТ в сопоставлении друг с другом и с другими клиническими данными.

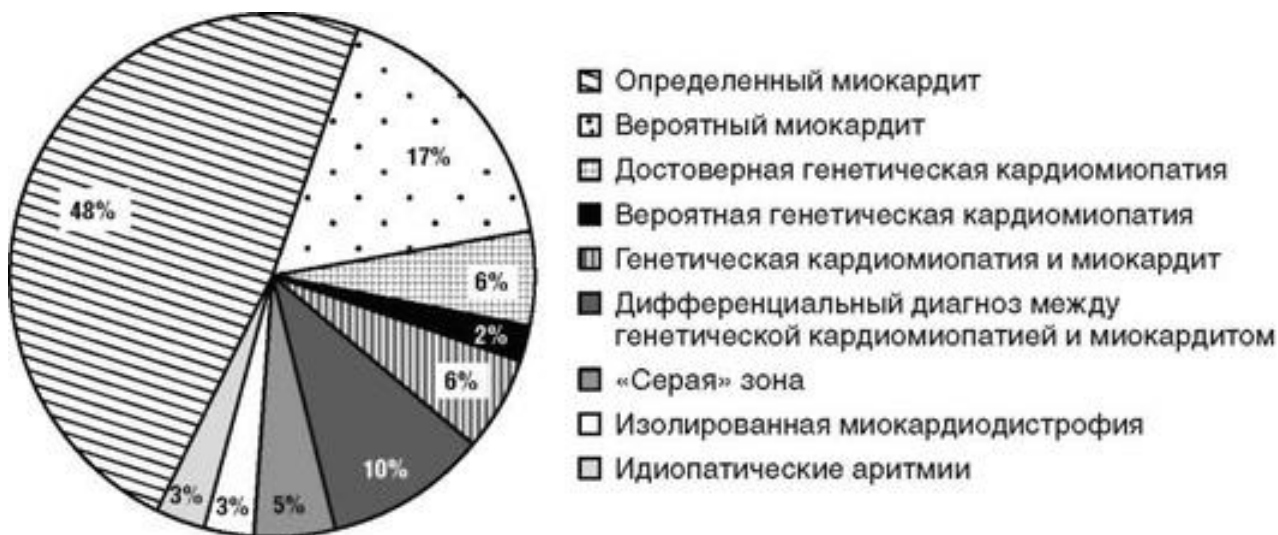


Рис. 3.20. Распределение пациентов с «идиопатическими» аритмиями по основным нозологическим группам

Таким образом, на основании проведенного диагностического поиска в соответствии с представленным выше рабочим алгоритмом всем больным с «идиопатическими» аритмиями была проведена *дифференциальная нозологическая диагностика* (табл. 3.15); в более наглядном и упрощенном виде те же данные представлены на рис. 3.20.

Таблица 3.15. Распределение пациентов с «идиопатическими» аритмиями по окончательному нозологическому диагнозу

Нозологический диагноз	n	Доля больных, %
Определенный инфекционно-иммунный миокардит	138	48,4
морфологически верифицированный	15	10,9
вирусопозитивный	25	18,1
+ дисгормональная миокардиодистрофия	8	5,8
+ алкогольная миокардиодистрофия	3	2,2
+ декомпенсированный хронический тонзиллит	6	4,3

Источник KingMed.info

+ артериальная гипертония 2-3-й степени	36	26,1	
+ коронарный атеросклероз >50%	5	3,6	
+ ожирение 2-3-й степени	14	10,1	
+ синдром ночного апноэ	1	0,7	
вагусная МА	1	0,7	65,2%
эктопическая МА	8	3,6	
Вероятный инфекционно-иммунный миокардит	48	16,8	
вируспозитивный	9	18,8	
+ дисгормональная миокардиодистрофия	5	10,4	
+ артериальная гипертония 2-3-й степени	18	37,5	
+ коронарный атеросклероз >50%	2	4,2	
+ ожирение 2-й степени	2	4,2	
+ синдром ночного апноэ	2	4,2	
вагусная МА	1	2,0	
эктопическая МА	3	10,4	

Продолжение табл. 3.15

Нозологический диагноз	n	Доля больных, %
Достоверная генетическая КМП	16	5,6
морфологически верифицированная	3	18,8
генетически верифицированная	6	37,5
вируспозитивная	2	12,5
достоверная АДПЖ	8	50,0
НКМ	3	18,8
болезнь Фабри	1	6,3
миодистрофия Эмери-Дрейфуса	1	6,3
неуточненная миодистрофия	1	6,3
неуточненная	2	12,5
+ артериальная гипертония 2-3-й степени	3	18,8
эктопическая МА	1	6,3
Вероятная генетическая КМП	6	2,1
морфологически верифицированная	1	16,7
вероятная АДПЖ	3	50,0
синдром Бругада	1	16,7
повышенная трабекулярность ЛЖ	1	16,7
неуточненная	1	16,7
артериальная гипертония 2-й степени	1	16,7
Генетическая КМП + миокардит	16	5,6
морфологически верифицированная*	1	6,3
вируспозитивная	1	6,3
достоверная/вероятная АДПЖ + миокардит	1/2	18,8
НКМ/повышенная трабекулярность ЛЖ + миокардит	6/1	43,8
синдром ригидного позвоночника + миокардит	1	6,3
неуточненная генетическая КМП + миокардит	4	25,0
+ артериальная гипертония 2-3-й степени	4	25,0
ожирение 2-й степени	1	6,3
Дифференциальная диагностика между генетической КМП и миокардитом (сочетание?)	30	10,5
вируспозитивные	3	10,0
АДПЖ/миокардит?	8	26,7
повышенная трабекулярность ЛЖ/миокардит?	2	6,7
синдром Бругада/миокардит?	1	3,3

Источник KingMed.info

липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки + миокардит (?)	1	3,3
неопределенная генетическая КМП/миокардит?	18	60,0
+ артериальная гипертония 2-3-й степени	2	6,7
«Серая» зона	15	5,3
вирусопозитивные	1	6,7
+ артериальная гипертония 2-3-й степени	11	73,3
+ ожирение 2-й степени	5	33,3
+ алкогольная миокардиодистрофия	1	6,7
стенокардия I-II ФК (положительный нагрузочный тест)	8 (1)	53,3
коронарный атеросклероз >50% (МСКТ)	1	6,7

Окончание табл. 3.15

Нозологический диагноз	n	Доля больных, %	
Изолированная миокардиодистрофия	8	2,8	
тонзиллогенная дисгормональная алкогольная	3	37,5	
+ артериальная гипертония 2-3-й степени	4	50,0	
	1	12,5	
	4	50,0	5,6%
Идиопатические нарушения ритма и проводимости	8	2,8	
ЖЭ ТП	2	25,0	37,5
вагусная МА эктопическая МА + артериальная гипертония 2-й степени + ДМПП без значимого сброса	1	12,5	
	2	25,0	25,0
	1	12,5	

* Больная с «идиопатической» ФЖ, у которой при биопсии выявлены признаки первичного (?) коагуляционного некроза кардиомиоцитов со слабой вторичной (?) воспалительной реакцией; однако полностью нельзя исключить и миокардит.

Диагноз определенного миокардита поставлен 48,4% больных, вероятного миокардита - еще 16,8% (суммарно - 65,2%), достоверной или вероятной генетической КМП - 7,7%, сочетания определенного миокардита с достоверным генетическим заболеванием - 5,6%, изолированной миокардиодистрофии - 2,8%. Чаще миокардиодистрофия сочеталась с миокардитом и другими заболеваниями и не расценивалась как основная причина аритмии.

Кроме того, у 10,5% пациентов дифференциальная диагностика проводилась между миокардитом и генетической КМП (возможно сочетание) и на момент окончания обследования не завершена в пользу определенного заболевания. Чаще всего невозможным оказалось разграничить генетическую (каналопатия, АДПЖ?) и воспалительную природу частой ЖЭ, а также значимых нарушений АВ проводимости. Длительное наблюдение за такими больными может сделать диагноз более определенным.

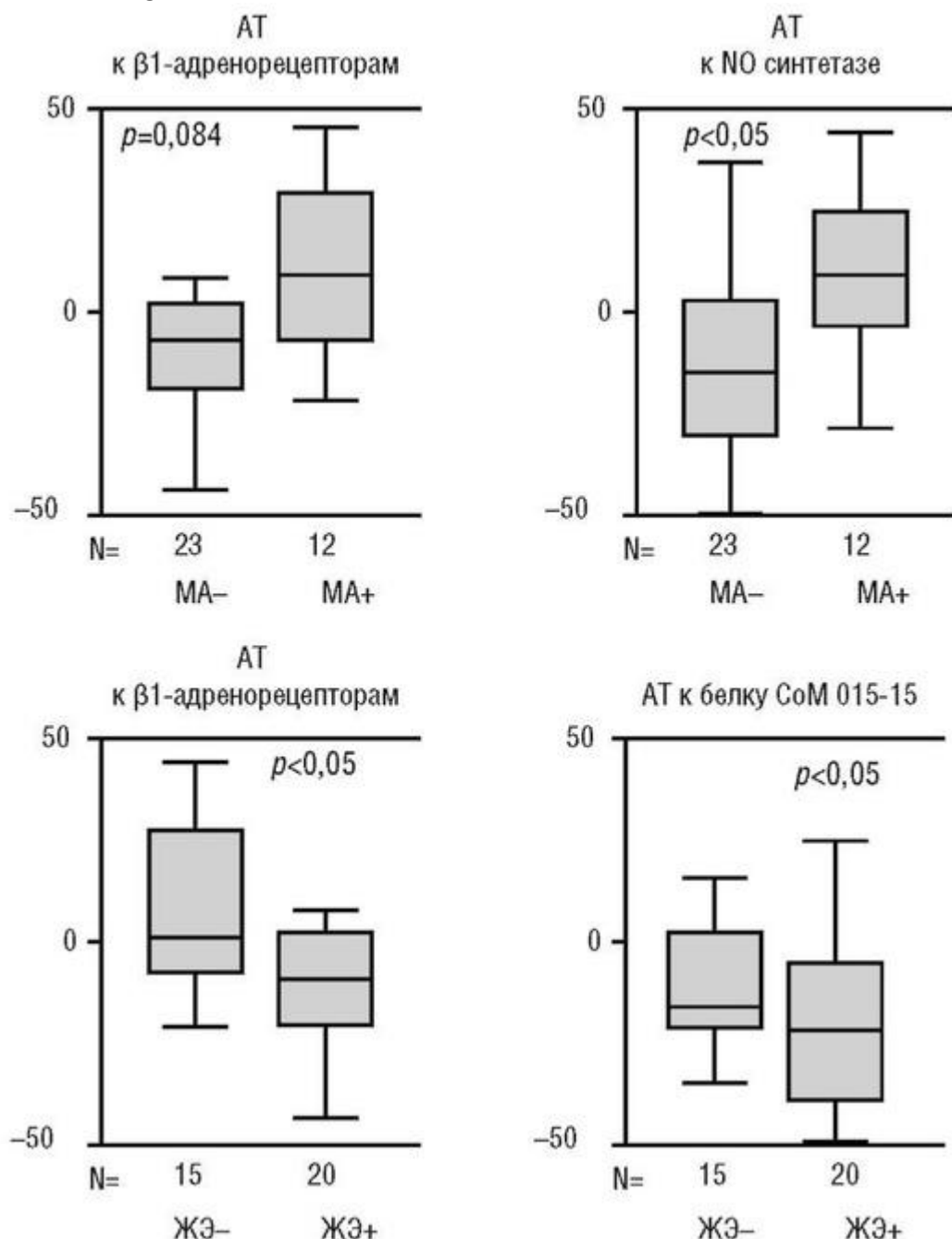


Рис. 3.19. Уровень некоторых видов естественных аутоантител у пациентов с мерцательной аритмией и желудочковой экстрасистолией

Отмечена тесная связь уровня естественных АТ с данными сцинтигра-фии, закодированными по трехбалльной шкале (0 - отсутствие изменений, 1 - диффузное неравномерное нарушение перфузии, 2 - очаговое поражение, 3 - стрессиндуцированная ишемия), а также корреляция уровня АТ к β_1 -адренорецепторам с длительностью интервала **P-Q** (прямая) и наличием депрессии сегмента **ST** по данным ХМ (обратная). Однако с учетом того что в большинстве случаев уровень естественных АТ находится в пределах нормы, оценка их значения у конкретного больного сильно затруднена.

В «серой» зоне оказались 5,3% в основном пожилых пациентов (средний возраст - 63,5 года), у которых ни наличие артериальной гипертонии 2-3-й степени (более чем у 70%) и ожирения (у трети), ни высокая частота симптома стенокардии (при отрицательных нагрузочных тестах и

Источник KingMed.info

неизмененных коронарных артериях у большинства из них) полностью не объясняют аритмии, поскольку отсутствует четкая анамнестическая связь между ними. Нарушения ритма и проводимости у многих из них появились достаточно остро и поздно и по степени не соответствуют минимальным изменениям миокарда. Можно предполагать патологию мелких коронарных артерий, в том числе и воспалительную, поскольку у 2/3 из них существенно повышены титры антикардиаль-ных АТ при отсутствии других убедительных данных о миокардите.

Наконец, лишь у 2,8% больных аритмии на данный момент расценены как истинно идиопатические, поскольку никаких подозрительных признаков выявить пока не удалось.

Итак, пациенты с различными формами миокардита составили большинство в когорте пациентов с «идиопатическими» аритмиями. Если учесть сочетания миокардита с генетическими КМП, то доля иммуновоспалитель-ных причин аритмий окажется практически такой же (71%), как по данным биопсии миокарда. Причем в общей популяции пациентов с аритмиями мы не можем объяснить это специальным отбором пациентов с высокой вероятностью миокардита - критерием было лишь отсутствие очевидных причин, удовлетворяющее представлением об «идиопатических» нарушениях ритма.

Диагнозы «определенный» и «вероятный миокардит» использовались по аналогии с клинической диагностикой инфекционного эндокардита, АДПЖ и подчеркивают, что при отсутствии биопсии диагноз миокардита, по-видимому, никогда нельзя считать верифицированным (достоверным), хотя в ряде ситуаций он практически не вызывает сомнений. По поводу низкого процента диагностированной нами изолированной миокардиодистро-фии отметим, что у значительной доли больных (табл. 3.15) она отмечена в качестве второго заболевания.

Результаты как биопсии, так и комплексной нозологической диагностики показали, что наличие гипертонии, ожирения, стенокардии и некоторых других широко распространенных состояний и заболеваний отнюдь не означает, что они являются ведущей причиной нарушений ритма и поиск других причин следует остановить. Очевидно, что во многих случаях имеется сочетание различных этиологических и патогенетических факторов. К примеру, пролапс, или прогиб, митрального клапана выявлен у 28% пациентов с ЖЭ; оценить вклад дисплазии в развитие аритмии у конкретного больного очень сложно. Синдром обструк-тивного ночного апноэ нетяжелого течения был диагностирован у трех пациентов с МА и ЖЭ, страдавших миокардитом. Ставя нозологический диагноз, мы нередко определяем лишь главную, но одну из нескольких причин аритмии.

Применение углубленного алгоритма обследования, направленного в первую очередь на выявление латентного миокардита, генетически детерминированных заболеваний миокарда и их сочетаний, показало, что и без использования биопсии миокарда постановка нозологического диагноза возможна у большинства пациентов (до 82%) с различной степенью вероятности, как правило, достаточной для назначения дифференцированного лечения, при этом лишь у 2,8% пациентов нам не удалось выявить никаких указаний на природу аритмии.

Подчеркнем, что аритмии действительно долгое время расценивались как идиопатические либо без достаточных оснований связывались с гипертонией, ИБС и др., и для верификации их нозологической природы потребовалось углубленное, целенаправленное дообследование. Это касается не только пациентов с миокардитом, но и, например, пациентов с АДПЖ: несмотря на наличие у меньшей части из них больших ЭКГ-критериев, диагноз все же представлял большие

Источник KingMed.info

трудности даже для аритмологов, требовал проведения МРТ, генетической диагностики, биопсии.

Интересно проследить, какова оказалась этиология конкретных видов нарушений ритма и проводимости сердца (рис. 3.21). Максимальная частота диагностики миокардита отмечена у пациентов с наджелудочковыми нарушениями ритма (только изолированный миокардит - до 70% и выше). В небольшой группе генетических причин НЖЭ и МА определенных диагнозов было очень мало, и сами наджелудочковые аритмии не были изолированными (сочетались с желудочковыми и/или нарушениями проводимости): в основном это были больные, у которых можно думать о сочетании первичной патологии миокарда и миокардита, либо проводится дифференциальная диагностика между ними. Но в отдельных случаях МА осложняла течение АДПЖ, болезни Фабри, НКМ, миодистрофии Эмери-Дрейфуса (МЭД) и даже была их первым проявлением.

Среди 14 пациентов с картиной так называемой эктопической МА у восьми диагностирован вероятный миокардит, у трех - возможный и у двух - идиопатическая МА; еще одна пациентка страдала МЭД. Пациентов с классической вагусной формой было всего двое, что косвенно подтверждает низкую частоту истинно идиопатической МА у данных больных (у одного из них также диагностирован определенный миокардит). Эти факты свидетельствуют о том, что различные электрофизиологические варианты МА еще не являются отдельной нозологической формой. ТП (в основном изолированное) чаще других аритмий расценивалось как идиопатическое: в 15% случаев выяснить его причину не удалось. У одного из таких пациентов при чреспищеводной ЭхоКГ был выявлен ДМПП, однако без значимого сброса и увеличения предсердий.

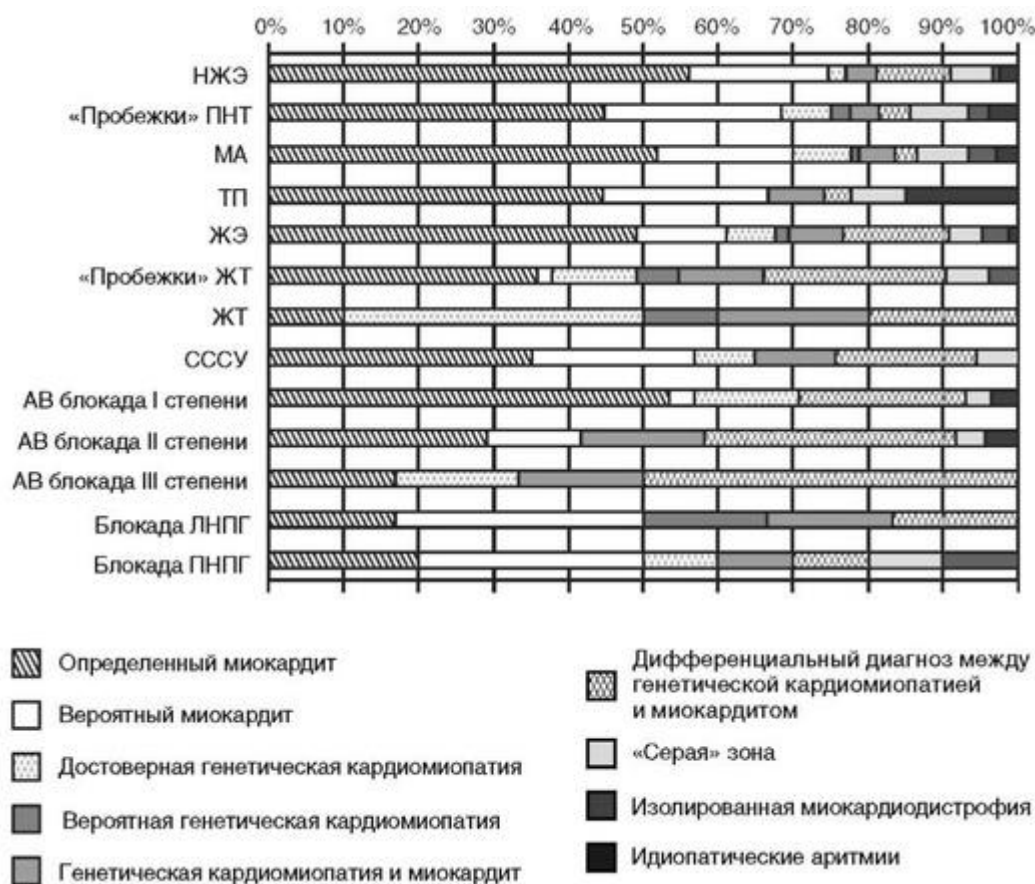


Рис. 3.21. Распределение больных с различными видами нарушений ритма и проводимости по основным нозологическим группам

Источник KingMed.info

Доля неопределенных диагнозов оказалась максимальной (до 50%) у пациентов с АВ блокадой высокой степени (II-III): у этих преимущественно молодых больных чаще всего проводилась дифференциальная диагностика между генетическими причинами (каналопатиями) и возможным миокардитом, при этом ДНК-диагностика еще не дала положительных результатов. Однако у некоторых из них диагностированы АДПЖ, повышенная трабекулярность ЛЖ, синдром ригидного позвоночника, при этом нарушения проводимости не были изолированными. При блокадах ножек пучка Гиса и СССУ причины оказались самыми разнообразными и распределились примерно поровну.

На другом полюсе по спектру причин находились пароксизмы устойчивой ЖТ, в основе которых в пяти случаях лежала достоверная АДПЖ, еще у двух пациентов этот диагноз представлялся вероятным (или во всяком случае требовал исключения). О пациентке с ЖТ/ФЖ уже шла речь (см. сноску к табл. 3.21). И лишь в одном случае можно было убедительно говорить о миокардите как о единственной причине устойчивой ЖТ. Наличие столь серьезного вида «идиопатической» аритмии всегда требует исключения генетических КМП, среди которых АДПЖ является одной из самых частых. Отметим, что обмороки также существенно чаще встречались у пациентов с генетической основной аритмий в сравнении с иными причинами (25,0 и 4,8%).

У пациентов с пробежками неустойчивой ЖТ доля возможных генетических причин составила около 50%. При ЖЭ соотношение воспалительных и генетических причин (особенно с учетом смешанных и нечетко отдифференцированных форм) оказалось примерно равным. При наличии изолированной правожелудочковой экстрасистолии генетические причины (в первую очередь, АДПЖ) диагностированы более чем у трети больных, миокардит - более чем у половины. Причиной изолированной левожелудочковой экстрасистолии почти в 90% случаев был миокардит, а при наличии политопной ЖЭ несколько чаще выявлялись генетические причины (случаев идиопатической политопной ЖЭ не было).

ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И ДИСТРОФИЧЕСКОЙ ПРИРОДОЙ АРИТМИЙ

Хотя возраст и не был определяющим критерием в диагностике имму-новоспалительных или генетических причин «идиопатических» аритмий, оказалось, что при отсутствии различий по полу пациенты с миокардитом достоверно старше, чем пациенты с генетическими КМП, достоверными или предполагаемыми ($46,9 \pm 14,5$ и $37,1 \pm 14,5$ лет; $p < 0,001$). Именно с этим связан и значительный процент пациентов с артериальной гипертонией 2-3-й степени и ожирением в группе миокардита; в ней оказались также практически все больные с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

Более чем у половины пациентов с миокардитом (137 из 232 человек, или 59,1% группы), как изолированным, вероятным или возможным, так и в сочетании с генетическим заболеванием, его течение может расцениваться как первично-хроническое: в анамнезе отсутствуют сколько-нибудь острое, яркое начало заболевания и четкая связь с перенесенной инфекцией; полная анамнестическая триада (давность до 1 года, острое начало, связь с инфекцией) отмечена лишь у 34 (14,7%) пациентов с миокардитом.

Важен вопрос о преобладающих механизмах развития миокардита. Собственно вирусный миокардит (без существенного повышения уровня антикар-диальных АТ) мы наблюдали очень редко - лишь у трех пациентов с аритмиями (1,3% среди пациентов с миокардитом или 7,9% среди вирусопозитивных пациентов с миокардитом). Для сравнения: С.А. Бойцов и соавт. диагностировали аутоиммунный миокардит в 48%, вирусный - в 9%, вирусно-иммунный - в 12% случаев (сообщение на Российском конгрессе кардиологов, 2007).

Источник KingMed.info

У наших больных преобладал также иммунный миокардит (83,6%), уступал ему по частоте вирусно-иммунный (15,1%). Высокую иммунную активность у вирусопозитивных больных иллюстрирует доля обнаружения у них специфического АНФ - 63,2% (в сравнении с 47,8% у вируснегативных). Оказываются напрямую связаны такие ключевые показатели, как наличие вирусного генома в крови, наличие и титр АНФ (и спектр антикардиальных АТ в целом) и морфологически верифицированный миокардит.

Вирус, таким образом, выступает одним из существенных индукторов аутоиммунных воспалительных реакций в миокарде. Прямой корреляции наличия вирусного генома с клиническими особенностями не отмечено, поскольку в целом миокардит протекал у пациентов с аритмиями достаточно благоприятно. Возможно, что большее значение имеет наличие вируса не в крови, а в миокарде, однако у большинства пациентов мы не имели возможности этого оценить.

Не менее важна четкая ассоциация иммунной активности, независимо от наличия вирусного генома, с тяжестью течения аритмии. Доказательством связи иммунной активности и течения аритмии стали результаты лечения, о которых речь пойдет несколько позднее. Для пациентов с «идиопатическими» аритмиями, в том числе с морфологически доказанным миокардитом, было наиболее характерно содружественное повышение титра АТ к антигенам эндотелия и волокон проводящей системы (типичная комбинация), которое примерно у половины больных сочеталось с обнаружением специфического АНФ в различных титрах. Однако у 27,5% пациентов с миокардитом был повышен также титр АТ к антигенам кардиомиоцитов, что свидетельствовало об активном воспалении (в том числе у девяти пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом), но не приводило к развитию систолической дисфункции ЛЖ.

В заключение коснемся вопроса о дифференциальной диагностике тонзил-логенной миокардиодистрофии и неревматического миокардита у пациентов с хроническим декомпенсированным тонзиллитом. Последних среди пациентов оказалось шесть, пятерым из них в процессе наблюдения была выполнена тонзиллэктомия, что во всех случаях положительно сказалось на течении нарушений ритма и проводимости. Кроме того, мы наблюдали острое развитие аритмии на фоне декомпенсации тонзиллита с положительной динамикой «на глазах» в процессе патогенетического лечения (об острых миокардитах речь пойдет в главе 6).

В отношении возможности поражения миокарда у пациентов с тонзиллитом врачи традиционно проявляют настороженность, помня, конечно, и о ревматизме; однако определить ведущий механизм такого поражения у конкретного больного бывает действительно сложно, особенно при отсутствии ярких клинических признаков со стороны сердца (аритмий, сердечной недостаточности). Нам приходилось сталкиваться с диагнозом «КМП на фоне хронического тонзиллита» даже при наличии убедительных признаков миокардита, что лишний раз доказывает неоправданность широкого применения термина «КМП»; за таким диагнозом стоит отказ от противовоспалительной терапии.

Основным дифференциально-диагностическим тестом, наряду с АСЛО, стало определение уровня антикардиальных АТ, значительное повышение которого, особенно выявление АНФ, свидетельствует в пользу миокардита (что влечет за собой назначение соответствующего лечения). Кроме того, у пациентов с миокардиодистрофией вне обострения тонзиллита отсутствовали общевоспалительные изменения и вирусный геном в крови, нарушения перфузии по данным сцинтиграфии. При этом сама аритмия (ЖЭ и НЖЭ) могла быть достаточно устойчивой не только при миокардите. Во всяком случае обе ситуации (дистрофия миокарда и миокардит) должны рассматриваться как показание к тонзиллэктомии.

Источник KingMed.info

Изолированная дисгормональная миокардиодистрофия проявлялась не только экстрасистолией, но и пароксизмальной МА. У единственного пациента с изолированной алкогольной миокардиодистрофией также рецидивировала МА, последний эпизод которой, несмотря на абстиненцию, продолжался более 1 года и был успешно устранен с помощью электрической дефибрилляции.

ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРИРОДОЙ АРИТМИЙ

Из генетических заболеваний были диагностированы следующие (АДПЖ, синдром НКМ и системные миопатии подробно рассмотрены в главе 7):

- АДПЖ - диагностирована у 14 больных (4,9% всех пациентов с идиопатическими аритмиями и 8,3% пациентов с ЖЭ): у девяти из них диагноз был достоверным и у пяти вероятным; сочетание с миокардитом отмечено у трех, то есть у 21,4% больных; еще у восьми больных продолжается дифференциальная диагностика АДПЖ, миокардита и их сочетания; у всех пациентов с АДПЖ проводится ДНК-диагностика (исследование 7 из 12 ответственных за развитие болезни генов). На сегодня диагноз верифицирован у четырех больных: у двух больных выявлены мутации в гене плакофиллина-2 (мутация в 7-м экзоне *p.W538X* ранее описана как патогенная, мутация в 4-м экзоне *p.L366P* в литературе не описана, еще у шести выявлены не имеющие клинического значения полиморфизмы), у одной больной диагноз подтвержден и генетически (выявлены мутации в 11-м экзоне гена десмоглеина *N/p.V533I* и гене десмина) и морфологически и в одном случае выявлена мутация в гене α -субъединицы натриевых каналов *SCN5A*;
- синдром НКМ - диагностирован у девяти больных и еще у четырех - повышенная трабекулярность ЛЖ, не достигающая диагностических критериев НКМ (4,6% всех больных). Сочетание с миокардитом отмечено более чем у половины из них (7 человек, или 53,8%). У пациентки с достоверным диагнозом НКМ имеется также нейтропения (48% от $4,62 \times 10^9$ /мл, или $2,22 \times 10^9$ /мл), что послужило основанием для исключения у нее синдрома Барта (исследование гена тафазина в работе), генетической верификации пока не получено;
- МЭД (в 8-м экзоне гена ламина выявлена делеция *c.1458_1459del* в гетерозиготном состоянии) - диагностирована у пациентки 29 лет с отягощенным семейным анамнезом и политопными нарушениями ритма (частая ЖЭ и НЖЭ, МА);
- болезнь Фабри, подтвержденная морфологически, генетически и биохимически;
- мышечная дистрофия с синдромом ригидного позвоночника - диагностирована у пациентки 40 лет с отягощенным семейным анамнезом (смерть отца во сне в возрасте 53 лет), страдающей постоянной формой МА с брадикардией на уровне 44 в минуту днем и 35 в минуту ночью. Ухудшение состояния после перенесенного на ногах гриппа, повышенные титры специфического АНФ (1:80) и АТ к проводящей системе (1:160), неспецифические иммунные маркеры (небольшое повышение уровня IgG к кардиолипину), субэпикардальное отсроченное накопление по данным МРТ позволяют говорить о присоединении миокардита; проводится поиск мутаций в гене десмина;
- неуточненная системная миопатия (миодистрофия) - диагностирована у пациента 19 лет с впервые зафиксированной персистирующей МА, стойким повышением уровня КФК (до 600-900 ЕД/л) и начальными признаками поражения по мышечному типу по данным игольчатой электромиографии;
- синдром Бругада- диагностирован у пациентки с МА; при внутри-сердечном ЭФИ желудочковых нарушений ритма индуцировано не было, генетическая верификация диагноза не

проводилась, что делает диагноз лишь вероятным; кроме того, у молодого спортсмена с частой ЖЭ проводится дифференциальная диагностика между каналопатией (Бругада-подобный паттерн выявлен на высоте нагрузки, проба с эта-цизином* отрицательная при отличном антиаритмическом эффекте препарата) и вирусным миокардитом (в крови выявлен геном HHV6 и парвовируса В19, титры антикардиальных АТ повышены умеренно, при МРТ убедительного отсроченного контрастирования не получено);

- липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки - отнесена к генетически детерминированным заболеваниям с большой долей условности: этиология этого состояния на сегодняшний день неизвестна, в то же время описаны случаи его выявления в сочетании с врожденными пороками сердца; единственный пациент с этим диагнозом страдает ТП неустановленной до поступления в клинику этиологии;
- первичная (генетически детерминированная) КМП неуточненного характера - диагностирована у семи больных (у трех в сочетании с миокардитом), в трех случаях диагноз верифицирован морфологически, еще в 18 случаях проводилась дифференциальная диагностика с миокардитом; основанием для диагноза были частая ЖЭ, а также АВ блокада II-III степени (часто изолированная) у молодых больных при наличии отягощенного семейного анамнеза (имплантация ЭКС у родственников в относительно молодом возрасте), минимальных признаков миопатии, марфаноидного фенотипа. У них отмечались также СССУ, экстрасистолия и МА. Проводится поиск мутаций в гене натриевых каналов (*SCN5A*) для исключения первичных нарушений проводимости (болезней Лева и Ленегра).

Всего диагноз верифицирован генетически (выявлены патогенные мутации) у шести больных, что составляет 13,3% из 45 пациентов, консультированных генетиком. Поскольку во многих случаях ДНК-диагностика не завершена, можно ожидать повышения ее эффективности. Подводя итоги данного раздела, необходимо еще раз подчеркнуть, что все поставленные пациентам с «идиопатическими» аритмиями диагнозы, в том числе и генетические, далеко не были очевидными и отсутствовали у пациентов, годами наблюдавшихся в специализированных центрах. Для их постановки потребовался целенаправленный диагностический поиск с применением специальных методов исследования.

В заключение, отсылая читателя к алгоритму, представим наши практические советы по нозологической диагностике у данной категории больных.

Рекомендации по обследованию пациентов с «идиопатическими» аритмиями:

- любое нарушение ритма и проводимости сердца - только симптом, оно не может быть единственным диагнозом и требует проведения углубленной нозологической диагностики, которая в абсолютном большинстве случаев позволяет с той или иной степенью вероятности определить причину аритмии;
- наиболее частыми причинами «идиопатических» аритмий являются миокардит, различные первичные (генетически детерминированные) заболевания, а также их сочетания, которые следует активно искать у всех пациентов с нарушениями ритма неясного генеза; окончательная верификация диагноза не всегда возможна, но имеет смысл постановка даже вероятного диагноза с последующим выбором лечения и длительным наблюдением за больным;
- у пациентов с уже диагностированными заболеваниями сердца, в первую очередь наиболее распространенными (такими как ИБС и коронарный атеросклероз без признаков ишемии, артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана и т.п.), аритмия также может быть лишь отчасти связана либо совсем не связана с этими заболеваниями; возможны сочетания

миокардита и генетических КМП с любыми другими заболеваниями сердца у пациентов любого возраста; целесообразно выявление всего спектра причин аритмии у конкретного больного в целях определения объема лечения и прогноза;

- аритмический вариант миокардита - один из наиболее трудных для диагностики, поскольку он может не давать других симптомов, не имеет специфичных ЭКГ-признаков, обычно не сопровождается повышением острофазовых показателей (включая СРБ), тропонина и КФК в крови и часто имеет первично-хроническое течение без четкой связи дебюта или обострений аритмии с инфекцией;
- характер аритмии лишь отчасти может указывать на возможную этиологию процесса: при изолированных наджелудочковых нарушениях ритма (экстрасистолии, МА, рецидивирующей предсердной тахикардии), а также при политопной аритмии и ее сочетании с нарушениями проводимости наиболее вероятно наличие миокардита; у пациентов с изолированной ЖЭ возможны как миокардит, так и генетические заболевания; развитие устойчивой ЖТ, внезапной смерти в анамнезе, арит-могенных обмороков, а также стойкой прогрессирующей АВ блокады высокой степени с большей вероятностью указывает на генетические причины;
- молодой и очень молодой возраст развития аритмии всегда требует исключения заболеваний из группы каналопатий, АДПЖ, НКМ и более редких генетических КМП; появление аритмии в возрасте старше 40 лет делает их менее вероятными, но не исключает полностью с учетом выраженного клинического полиморфизма таких заболеваний, особенно у женщин при X-сцепленном варианте наследования;
- миокардит возрастных границ не имеет;
- наиболее информативным и незаменимым методом нозологической диагностики является тщательный сбор анамнеза, но и он может не дать никаких указаний;
- даже при отсутствии специфичных признаков на генетическое заболевание с высокой вероятностью указывает отягощенный семейный анамнез (особенно, но не только внезапная или необъяснимая смерть в возрасте до 40-50 лет, в том числе от предполагаемых инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и других заболеваний, которые не были верифицированы при аутопсии): у таких больных генетическая природа аритмии никогда не может быть окончательно отвергнута;
- при сборе анамнеза у пациентов с «идиопатическими» аритмиями минимальный список обязательных вопросов следующий: случаи внезапной и необъяснимой смерти, а также сердечная недостаточность, КМП, миокардит (очень редко подтвержденный), аритмии, блокады и случаи постановки ЭКС у родственников до 40-50 лет; наличие и частота герпеса (в том числе опоясывающего), ангин, тонзиллита; тонзиллэктомия в анамнезе; частота, тяжесть и объем лечения ОРВИ; системные иммунные и аллергические заболевания (в том числе бронхиальная астма), гинекологический анамнез у женщин (включая реакцию аритмии на беременность), сведения о повышении КФК в анамнезе, наличие явных или минимальных нарушений со стороны мышечной системы; обмороки и предобморочные состояния; давность аритмии, острота развития, связь ее дебюта и/или обострения с перенесенной инфекцией; объем и эффективность антиаритмического лечения; опыт проведения противовоспалительной терапии и ПВТ в анамнезе;
- всем больным с неясной природой аритмии необходимо проведение анализов крови на геном основных кардиотропных вирусов (ПЦР на ДНК вирусов простого герпеса 1-го, 2-го типа, вируса герпеса 6-го типа, ВЭБ, ЦМВ, парвовируса В19) и определение уровня антикардиальных АТ; имея

Источник KingMed.info

опыт сопоставления уровня АТ с биопсией (подробнее см. в главе 5), мы рекомендуем определение панели АТ к различным антигенам сердца, которая на протяжении многих лет используется в лабораториях ФНЦ трансплантологии и НИИ педиатрии;

- оценка уровня IgG к миокардиальной ткани в лаборатории «МедБиоСпектр» может использоваться в качестве предварительного скрининга; практическое значение естественных ауто-антител, в том числе АТ к β -адренорецепторам (лаборатория «Иммункулус»), в верификации миокардита неясно; небольшой опыт определения АТ к сердечной мускулатуре (НИИ ревматологии, сеть «Инвитро») говорит об их недостаточной чувствительности и требует сопоставления с биопсией, как и любая другая методика определения антикардиальных АТ, а также с успехом применяемые ранее реакции с участием миокардиального антигена (реакция торможения миграции лимфоцитов и др.);
- целесообразны скрининговое определение HBsAg, АТ к HCV, ВИЧ и проведение комплекса серологических реакций на сифилис; при наличии анамнестических указаний могут исследоваться серологические маркеры других инфекций (АТ к боррелиям, иерсиниям, хламидиям, микоплазмам и др.); определение АТ к герпетическим вирусам и вирусам Коксаки в крови имеет смысл в острой ситуации, а также при клинических подозрениях на системную вирусную инфекцию, на фоне ИСТ;
- стандартная лабораторная диагностика должна включать общий анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы; определение уровней СРБ, РФ, стандартного АНФ, АТ к ДНК, кардиолипи-нам; анти-О-стрептолизина, фибриногена, КФК и МВ-КФК, глюкозы, креатинина, печеночных трансаминаз, комплемента, ТТГ, электрофорез белков; скрининговое определение уровня тропонина у пациентов с «идиопатическими» аритмиями нецелесообразно; при повторном выявлении повышенного уровня общей КФК необходимы консультация невролога, генетика и проведение игольчатой миографии; в некоторых случаях может рассматриваться вопрос о проведении биопсии скелетной мышцы; для исключения очагов хронической инфекции (с посевами) привлекаются ЛОР-врач, гинеколог и др.;
- обязательная инструментальная диагностика включает ЭКГ (с оценкой вольтажа комплекса QRS, его морфологии в отведении V_1 , полярности зубцов T в грудных и других отведениях, наличия патологического зубца Q/QS , синдрома ранней репо-ляризации, продолжительности зубца P , комплекса QRS , интервалов $P-Q$, $Q-Tc$), ХМ на чистом фоне, ЭхоКГ, а также рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы для исключения экстракардиальной причины аритмий; объем дальнейшего инструментального исследования определяется индивидуально;
- проведение нагрузочных тестов целесообразно в первую очередь для верификации ишемии у пациентов с симптомом стенокардии или иными указаниями на нее; оценка реакции аритмии на нагрузку не имеет большого значения в нозологической диагностике; ЧПСС следует проводить для верификации дополнительных путей проведения, уточнения природы наджелудочковых пароксизмальных тахикардий, нарушений автоматизма и АВ проводимости (вегетативная, органическая, смешанная), а также показаний к проведению РЧА и имплантации ЭКС; внутрисердечное ЭФИ показано при неясной природе обмороков, а также для клинической верификации синдрома Бругада [проба с прокаинамидом (Новокаиномидом*)];
- визуализация коронарных артерий не является обязательной для всех пациентов с «идиопатическими» аритмиями, но должна проводиться по общеклиническим показаниям, в том числе при наличии верифицированной ишемии, у пациентов с желудочковыми аритмиями старше 40 лет, при невозможности исключить врожденные аномалии сосудов, а также

Источник KingMed.info

коронариит и аортит; при низкой вероятности атеросклероза предпочтительно выполнение МСКТ как методики, дающей ценную дополнительную информацию у данной категории больных; выявление атеросклероза не исключает НКЗМ;

- сцинтиграфия миокарда в первую очередь позволяет верифицировать сам факт диффузного, некоронарогенного поражения миокарда, что бывает необходимо при отсутствии других визуальных критериев; сцинтиграфия с нагрузкой целесообразна у всех пациентов с признаками ишемии и неизменными коронарными артериями, в том числе для оценки состояния в динамике; как верификация ишемии, так и выявление очаговых изменений у таких пациентов с большей вероятностью свидетельствуют в пользу миокардита; при возможности целесообразно проведение сцинтиграфии с мечеными аутолейкоцитами;

- возможности ПЭТ в диагностике миокардита на сегодняшний день недостаточно изучены, и с учетом высокой стоимости исследования его пока нецелесообразно рекомендовать больным с «идиопатическими» аритмиями, однако результаты его могут учитываться; особым показанием к ПЭТ может быть подозрение на саркоидоз, а также невозможность исключить аортоартериит Такаясу другими методами;

- применение современных визуализирующих методов (МРТ и/или МСКТ с внутривенным контрастированием) не является определяющим в диагностике аритмического варианта миокардита, особенно хронического, поскольку их отрицательный результат не исключает диагноза, а обнаружение отсроченного контрастирования не позволяет четко отдифференцировать фиброз и воспаление, однако выявление типичного для миокардита субэпикардального накопления препарата и тем более признаков отека миокарда делает диагноз миокардита более убедительным, что особенно желательно при отсутствии достаточного количества других критериев;

- одно из исследований (МРТ/МСКТ) должно по возможности проводиться всем больным с «идиопатическими» аритмиями, особенно желудочковыми, в качестве скрининга для исключения НКМ (ЭхоКГ для этого недостаточно); МСКТ дает дополнительную информацию о наличии внутрисердечного тромбоза, размерах и строении легочных вен, состоянии коронарных артерий, в связи с чем ей может быть отдано предпочтение; выявление повышенной трабекулярности ЛЖ, не достигающей критериев НКМ, также должно учитываться как возможный маркер генетической природы аритмии;

- МРТ с измерением всех рекомендуемых для диагностики АДПЖ показателей (индексированный объем и ФВ ПЖ, нарушения его сократимости и микроаневризмы) является обязательным методом исследования у пациентов с частой (до 10 000 в сутки и более) ЖЭ, пробежками неустойчивой и особенно устойчивой ЖТ, эпизодами ФЖ и внезапной смерти в анамнезе; при наличии имплантированных устройств, несовместимых с выполнением МРТ, в целях диагностики АДПЖ должна проводиться

МСКТ; выявление жировых включений в миокарде следует учитывать при постановке диагноза АДПЖ, несмотря на отсутствие его в критериях 2010 г.;

- показания к биопсии миокарда обсуждаются в главе 6;

- после сбора клиничко-лабораторно-инструментальной информации пациент с подозрением на генетическую природу аритмии (в том числе при диагностированном миокардите) должен быть проконсультирован врачом-генетиком, без чего не может быть определен объем ДНК-диагностики: специалист не только знает несравненно большее (в сравнении с аритмологом,

кардиологом и терапевтом) число заболеваний, но и лучше владеет клиническим опытом их диагностики;

- полное отсутствие данных в пользу определенного или вероятного нозологического диагноза позволяет временно ставить диагноз идиопатической (без кавычек) аритмии, однако это не означает действительного отсутствия причины аритмии: необходимо длительное регулярное наблюдение за такими пациентами с повторением спектра обследований и переоценкой их результатов. Частота повторных обследований зависит от течения аритмии, эффекта лечения и состояния больного, но должна быть не менее 1 раза в 1-3 года.

3.5. Лечение миокардита у пациентов с «идиопатическими» аритмиями и результаты комплексной терапии

Основной смысл проведения углубленной, достаточно кропотливой и не очень дешевой нозологической диагностики при «идиопатических» аритмиях состоит в определении показаний к этиотропной и патогенетической терапии, повышении конечной эффективности лечения, в том числе хирургического и интервенционного, уточнении и по возможности улучшении прогноза.

В завершающем разделе данной главы мы представим результаты базисного лечения миокардита, а также сравним эффективность комплексного лечения у пациентов с различной этиологией «идиопатических» аритмий.

3.5.1. БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТА У ПАЦИЕНТОВ С «ИДИОПАТИЧЕСКИМИ» АРИТМИЯМИ

Под базисной мы понимаем терапию, направленную на подавление основных механизмов этиологии и патогенеза заболевания, то есть в данном случае - фактора агрессии (главным образом инфекционного - вирусного, реже бактериального) и следствия этой агрессии (воспалительного процесса, в основном иммунного характера), а через это - подавление клинической симптоматики и предупреждение обострений болезни.

Этиотропная терапия состояла в лечении вирусной и в ряде случаев бактериальной инфекции, патогенетическая - в подавлении процессов воспаления и выработки аутоантител, то есть в назначении противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов. Наконец, внутривенное введение Ig воздействовало как на вирусную инфекцию, так и на иммуногенез и может быть отнесено к обоим направлениям базисного лечения. Частота назначения различных видов лечения и их дозы представлены в табл. 3.16.

Таблица 3.16. Базисная терапия миокардита у пациентов с «идиопатическими» аритмиями

Вид лечения	Число (доля, %) больных	Доля от пациентов с миокардитом, %
ПВТ:	94 (33,0)	40,5
внутривенно ганцикловир (Цимевен*) 500 мг/сут № 7-14;	3 (1,1)	1,3 1,3
<i>per os</i> валганцикловир (Вальцит*) 450 мг/сут; внутривенно ацикловир (Зовиракс*, Виролекс*)	3 (1,1)	3,4
750 мг/сут;	8 (2,8) 88 (30,9)	37,9 0,4
<i>per os</i> валацикловир (Валтрекс*) по 2,0 г /ацикловир	2 (0,7)	
1,6-2,0 г/сут;	1 (0,4)	
меглюмина акридоната (Циклоферон*) (по схеме); глицерризиновая кислота + фосфолипиды (Фосфоглив*)		
Антибактериальная терапия	36 (12,6)	15,5

Источник KingMed.info

Габриглобин внутривенно в дозе 5-20 г	2 (0,7)	0,8
ИСТ:	204 (71,6)	87,9
пульс-терапия метипредом 500-1000 мг № 3; метипред/преднизолон 1-12 таблеток/сут;	1 (0,4) 80 (28,1)	0,4
азатиоприн 50-150 мг/сут; плаквенил 200-400 мг/сут	9 (3,2)	34,5
	187 (65,6)	3,9
		80,6
НПВС:	58 (20,4)	20,4
мелоксикам 7,5-15,0 мг/сут; ибупрофен 600 мг/сут; диклофенак 100 мг/сут; нимесулид 100 мг/сут	55 (19,3)	23,7
	1 (0,4) 1 (0,4) 1 (0,4)	0,4
		0,4 0,4

Помимо этого, проводилась стандартная медикаментозная, в том числе антиаритмическая, терапия, некоторой части больных выполнены интервенционные вмешательства (табл. 3.17), что, безусловно, необходимо учитывать при оценке комплексного эффекта от лечения.

Таблица 3.17. Другие виды медикаментозного и интервенционного лечения у пациентов с «идиопатическими» аритмиями

Вид лечения	Число больных	Доля больных, %
Эффективный (-ые) ААП/нет:	236/15	82,8/5,3
β-адреноблокаторы;	13	5,5
верапамил;	2	0,8
соталол;	17	7,2
аллапинин;	23	9,7
аллапинин + соталол;	12	5,1
аллапинин + верапамил;	1	0,4
этацизин;	81	34,3
этацизин + соталол;	3	1,3
пропафенон;	12	5,1
кордарон;	60	25,4
хинидин	2	0,8

Окончание табл. 3.17

Вид лечения	Число больных	Доля больных, %
Электроимпульсная терапия МА	19	18,3 пациента с МА
Ингибиторы АПФ	94	22,5
β-Адреноблокаторы	87	30,5
Спиринолактон	16	5,6
Дигоксин	13	4,6
Статины	36	12,6
Антитромботическое лечение:	104	36,5
аспирин; варфарин; дабигатран; ривароксабан; апиксабан; окклюдер	60 38 6	21,1 13,3
	6 1	4,2
	1	4,2 0,4
		0,4
Психотропная терапия:	68	23,9
клоназепам; другие	51 29	17,9 10,2
РЧА (число процедур):	48	16,8
АВ узловая тахикардия/WPW-синдром/ПНТ;	7 17	46,7 (из 15)

Источник KingMed.info

МА;	5	13,8 (из 104) 18,5 (из 27)
ТП; НЖЭ; ЖЭ; ЖТ	1	0,8 (из 123)
	18	10,7 (из 168) 11,1 (из 9)
	1	
Имплантация устройств:	28	9,8
AAIR; VVI/VVIR; DDD/DDDR; ИКД	1	0,4
	4	1,4
	15	5,2 2,8
	8	

Антибактериальную терапию назначали тем пациентам с миокардитом, у которых выявлен хронический тонзиллит и при посеве с миндалин получен рост патогенных микроорганизмов; выбор антибиотика проводился с учетом чувствительности, длительность курса составляла от 3 (при назначении азитромицина) до 10-14 дней. Антибиотики назначали также в связи с обострениями бронхолегочной инфекции, различными бактериальными осложнениями ИСТ.

При выявлении генома кардиотропных вирусов в крови и/или миокарде, IgM к этим вирусам (в случае острого и подострого миокардита) либо высоких титров IgG (более чем 5-кратного повышения к ЦМВ и более чем 10-кратного повышения к остальным герпетическим вирусам), а также в случае клинических проявлений активной вирусной инфекции лечение начиналось с ПВТ.

ДНК-позитивная ЦМВ-инфекция была выявлена исходно у трех иммуно-компетентных пациентов с НЖЭ и АВ блокадой (только при исследовании крови), хотя у одной больной 17 лет нельзя полностью исключить первичное иммунодефицитное состояние. В случае активной ЦМВ-инфекции лечение начиналось с ганцикловира (внутривенно по 500 мг/сут № 7-14 или *per os* по 450 мг/сут в течение 1-2 мес). При достижении отрицательной ПЦР крови для завершения курса назначался ацикловир по 1,6-2,0 г/сут на срок 1-2 нед, при сохранении ЦМВ в крови либо выраженного повышения IgG продолжалась терапия ганцикловиром. Достичь полной элиминации вируса из крови удалось у всех пациентов (табл. 3.18).

Таблица 3.18. Эффективность противовирусной терапии у пациентов с «идиопатическими» аритмиями и геномом вирусов герпетической группы в крови

Тип вируса	ПЦР в первом контрольном анализе	Окончательный результат	Рецидив	Больные, у которых лечение было эффективным
ВЭБ	16-/6+ (эффект 68,4%)	21-/ 1 +	5 (23,8%)	21 (95,5%)
HHV6	2-/4+ (эффект 25%)	3-/3+	1 (33,3%)	3 (50,0%)
ВЭБ + HHV6	2-/1+ (эффект 50%)	2-/1± (HHV6+)	-	2 (66,7%)
ЦМВ	2-/1+ (эффект 67%)	3-	-	3 (100%)
Всего	22-/12+ (эффект 64,7%)	29-/5+	6 (20,7%)	29 (85,3%)

При активной инфекции другими герпетическими вирусами преимущества ганцикловира не столь очевидны, лечение начиналось с назначения ацикло-вира внутривенно (750 мг/сут в течение 7-14 дней) с последующим переходом на прием препарата внутрь в дозе 1,6-2,0 г/сут либо сразу *per os*: существенной разницы по эффективности мы не отметили. После достижения отрицательной ПЦР прием препарата внутрь продолжали еще в течение недели; максимальная

длительность лечения превысила 3 мес. При отсутствии эффекта (сохранении генома вируса в крови) ПВТ проводилась длительно с контролем ПЦР 1 раз в месяц.

При необходимости курсы ПВТ назначались повторно. В случае выявления в миокарде генома парвовируса В19 проводились курсы внутривенного вливания Ig (отечественный препарат габриглобин), поскольку специфического препарата, активного в отношении данного вируса, пока не существует. Из препаратов общего действия применялся также меглюмина акридонацетат (Циклоферон*) по 0,3 г на прием на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-и сутки (3 г на курс). Одному из пациентов с вирусным гепатитом (НСV) проводилась длительная терапия глицирризиновой кислотой + фосфолипидами (Фосфогливом*) (хотя в строгом смысле к противовирусным препаратам он не относится) под контролем количества вирусной РНК в крови.

Эффективность лечения была в целом достаточно высокой (табл. 3.18), однако ННВ6 отличался устойчивостью к ацикловиру и ганцикловиру. На сегодняшний день мы не располагаем возможностью применения противомаларийного препарата артесуната^р, об эффективности которого против ННВ6 сообщается в литературе [108]. Изолированная ВЭБ-инфекция протекала, как правило, без яркой специфической клинической картины, однако в одном случае у пациентки с признаками синдрома Шегрена отмечался также тяжелый синдром хронической усталости, который регрессировал только в результате элиминации вируса.

При исходном отсутствии вирусного генома в крови валацикловир (Валтрекс*) назначался в дозе 1,0 г/сут на 10 дней, ацикловир - в дозе 1,6 г/сут на 21 день; по завершении курса контролировался уровень противовирусных АТ. Титры антигерпетических АТ снижались на фоне ПВТ в разной степени практически у всех больных; отмечены случаи повторного возрастания титров противовирусных АТ (нередко, но не всегда на фоне обострения аритмии).

Случаи рецидива вирусной инфекции (ВЭБ, ННВ6) после достижения отрицательной ПЦР протекали с обострением кардиальных симптомов и были отмечены в обеих подгруппах (шесть и семь больных), причем далеко не всегда рецидив был связан с ИСТ. Не отмечено снижения эффективности повторных курсов ПВТ, однако возможность рецидивирующего течения вирусной инфекции, а также риск инфицирования *de novo* либо активизации латентных вирусов на фоне ИСТ требуют постоянного мониторинга маркеров вирусной инфекции в процессе лечения миокардита. Поводом для внеочередного анализа должно стать обострение, а также появление любых неясных симптомов.

Применяя ПВТ почти у всех пациентов с активной вирусной инфекцией, мы не имели группы сравнения, но польза ПВТ не вызывает сомнений. Нельзя сравнивать эффект ПВТ при миокардите с эффектом антибиотиков при пневмонии; минимальной задачей лечения является в данном случае сдерживание прогрессирования болезни. Отметим, что безуспешные попытки добиться элиминации вируса у отдельных пациентов не позволяли подавить аритмию даже при отсутствии иммунной активности.

С другой стороны, у 14 пациентов с аритмиями стойкая элиминация вируса сопровождалась хорошим эффектом ААП и позволила обойтись без ИСТ (либо легким ее режимом). В то же время элиминации вируса из крови в большинстве случаев оказывалось недостаточно для получения стойкого клинического эффекта, что было обусловлено сохранением высокой иммунной активности.

В качестве основных *показаний к назначению ИСТ* мы рассматривали резистентность к стандартной кардиотропной терапии и высокую иммунную активность болезни (в первую очередь, повышенные в 3-4 раза титры анти-кардиальных АТ, особенно АНФ).

Источник KingMed.info

Выбор режима проводился индивидуально в зависимости от следующих факторов:

- достоверности диагноза «миокардит»;
- иммунной активности заболевания (кластера антикардиальных АТ);
- наличия или отсутствия вирусного генома в крови; во всех случаях мы стремились избежать назначения ИСТ до элиминации вируса из крови, но в ряде случаев ПВТ и ИСТ длительное время проводились параллельно;
- наличия или отсутствия сопутствующей генетической КМП;
- количества различных видов нарушений ритма и проводимости;
- частоты пароксизмов МА, которая оценивалась на момент поступления в клинику на фоне приема максимально эффективного к тому времени ААП;
- частоты НЖЭ и ЖЭ при первичном обследовании в клинике;
- среднего количества ААП, которое использовалось у пациента на разных этапах подбора антиаритмической терапии;
- давности аритмии;
- результата антиаритмического лечения, которого удавалось достичь в клинике к моменту начала базисной терапии.

При этом предпочтение отдавалось наименее агрессивному из потенциально эффективных режимов ИСТ.

В результате все пациенты распределились по видам ИСТ следующим образом: режим 0 (без ИСТ) - 81 (в том числе 16 получали ПВТ), режим 1 (монотерапия плаквенилом) - 123 (40 - ПВТ), режим 2 - низкие дозы кортикостероидов (метипред 4-12 мг/сут) - 19 (из них 18 получали также плаквенил, 4 - ПВТ), режим 3 - средние дозы кортикостероидов (метипред 16-28 мг/сут), - 37 (плаквенил - 33, ПВТ - 20), режим 4 - высокие дозы кортикостероидов (метипред 32-48 мг/сут) - 21 (азатиоприн также получали 5, плаквенил - 11, ПВТ - 12) и режим 5 (низкие, 4-8 мг/сут, дозы мети-преда с азатиоприном) - 4 (плаквенил после отмены азатиоприна получали 2, ПВТ - 2 больных). Частота использования различных режимов ИСТ в зависимости от диагноза представлена на рис. 3.22.

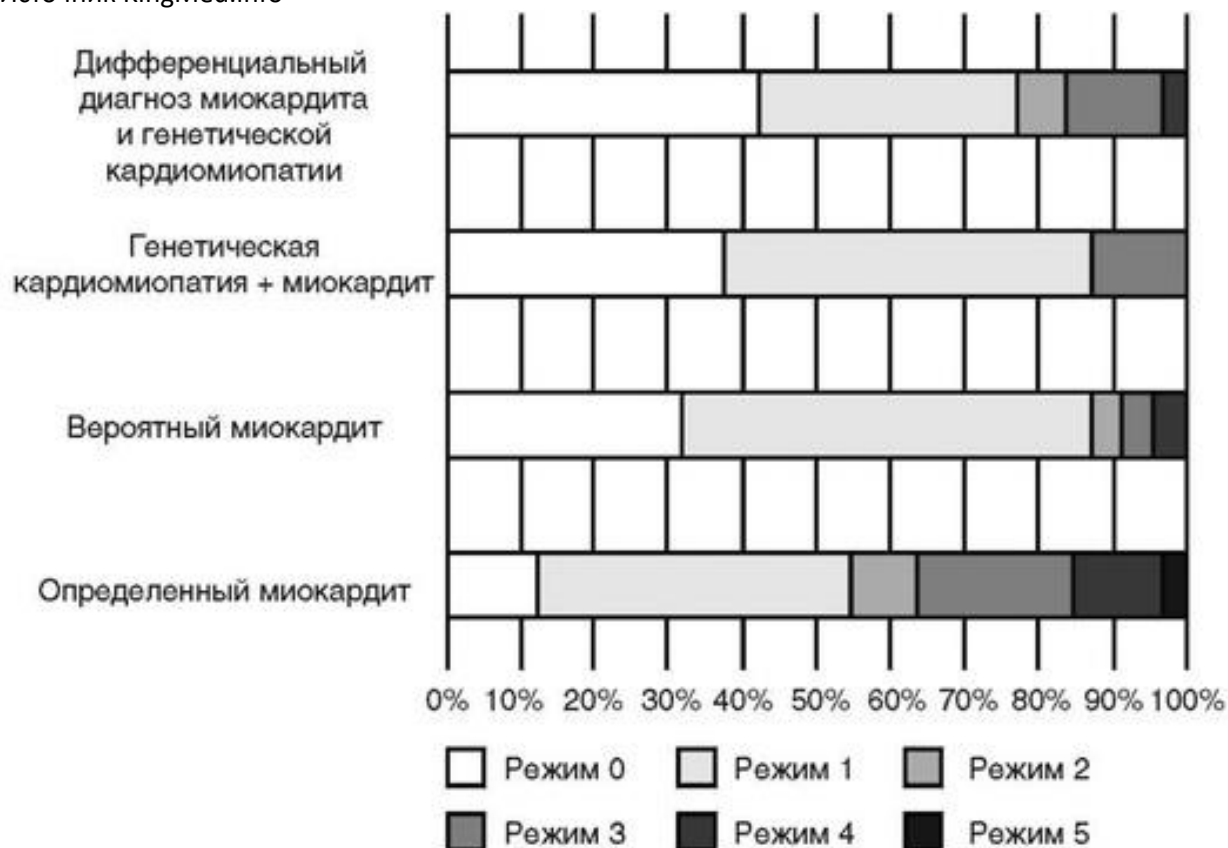


Рис. 3.22. Частота назначения различных режимов базисной терапии миокардита у пациентов с различными его вариантами (пояснения относительно режимов терапии см. в тексте)

Наиболее часто из иммуносупрессивных препаратов назначался плаквенил в обычной дозе - 200 мг/сут (1 таблетка на ночь); максимальная доза - 400 мг/сут была назначена 25 больным (13,4%). Средняя доза препарата составила $226,6 \pm 68,1$ мг/сут, средняя длительность приема - 6 [6; 12] месяцев, от 1 мес до 5 лет. Быстрая отмена препарата (в срок до 3 мес) у трех больных была связана с развитием побочных эффектов. Всего в разные сроки препарат был отменен из-за побочных эффектов у восьми больных (4,3%): в четырех случаях развились диспепсические явления, в двух - цитопения, у двух пациентов отмена рекомендована офтальмологом (хотя случаев типичной макулодистрофии не было). Случаев кардиотоксичности мы при таких дозах и сроках не наблюдали ни разу.

Из глюкокортикоидов применялся в основном метипред, четырем пациентам был назначен преднизолон. Средняя доза стероидов составила 16 [11; 24] мг/сут в пересчете на метипред 4-48 мг/сут. Пульс-терапия мети-предом (по 1000 мг № 3) проведена больному с морфологически верифицированным васкулитом. После приема стартовой дозы в течение 1-2 месяцев начиналось ее плановое снижение со скоростью 2 мг каждые 10-14 дней (в пересчете на метипред) до поддерживающей дозы, в среднем 4 мг/сут (от 2 до 8 мг/сут). Средняя длительность приема стероидов составила 6 [11; 24] мес, от 1 месяца до 4 лет. Побочные эффекты охарактеризованы при описании различных режимов стероидной терапии.

Наиболее редко из иммуносупрессивных препаратов применялся азатиоприн. В качестве показания к его назначению рассматривалась неэффективность или непереносимость стероидной терапии у пациентов с высокой иммунной активностью заболевания и недостаточной эффективностью ААП при плохой переносимости аритмии (при отсутствии вирусного генома в крови). У половины больных он был назначен как основной препарат в сочетании с минимальной дозой стероидов (4-8 мг). Средняя доза азатиоприна составила 100

Источник KingMed.info

[75; 150] мг/сут (от 50 до 150 мг/сут) и определялась его переносимостью: снижение дозы из-за развития умеренной цитопении (главным образом, нейтропении) потребовалось у двух больных, из-за повышения уровня печеночных трансаминаз (менее 3 норм) - у одного. Временная (на 2-4 недели) отмена препарата в связи с развитием инфекционных заболеваний проводилась у всех больных. Средняя длительность приема азатиоприна составила 13,5 [6; 30] месяца.

Средние сроки приема рассчитаны с учетом пациентов, за которыми наблюдение проводится недавно, однако в реальности длительность ИСТ была больше: в законченных случаях она приближалась обычно к 3 годам, при этом за время лечения объем ИСТ мог меняться, например, по мере ухода от стероидов, снижения их дозы до поддерживающей либо отмены азатиоприна нередко дополнительно назначался плаквенил в целях удержания достигнутого иммуносупрессивного эффекта более мягкими средствами. Переносимость комбинаций в целом была не хуже, а в ряде случаев и лучше (за счет снижения дозы стероидов), чем переносимость монотерапии.

Наконец, НПВС (главным образом, мелоксикам по 15 мг/сут, а также диклофенак по 100 мг/сут, нимесулид по 200 мг/сут, ибупрофен по 600 мг/сут у единичных больных) назначались на срок от 14 до 60 дней, в среднем на 30 дней. Переносимость терапии была удовлетворительной. НПВС во всех случаях назначались в комбинации с плаквенилом (когда не было показаний к более активной ИСТ); у части больных после отмены НПВС к лечению были добавлены глюкокортикоиды. Исключение составил единственный пациент (с вирусным гепатитом С), который получал НПВС в виде монотерапии.

Всем больным перед назначением глюкокортикоидных препаратов в любой дозе или НПВС проводилась гастроскопия, при выявлении эрозивно-язвенных изменений назначение терапии откладывалось до нормализации эндоскопической картины. В дальнейшем гастроскопия выполнялась не реже 1 раза в год (в случае продолжения стероидной терапии), а также при появлении симптомов диспепсии. На все время приема глюкокортикоидов больные получали ингибиторы протонного насоса в профилактической дозе (20 мг), а при наличии в анамнезе эрозивно-язвенных заболеваний - в дозе 40 мг/сут.

Стандартная кардиотропная терапия назначалась по обычным показаниям. У пациентов с артериальной гипертонией использовались наряду с другими препаратами ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы. Последние назначались также для коррекции синусовой тахикардии и урежения ритма при устойчивых формах МА, у пациентов с клинической картиной стенокардии и лишь в единичных случаях выступали в роли эффективного ААП. В то же время достаточно широко использовалось назначение β -адреноблокаторов в комбинации с основным ААП. Дигоксин назначался исключительно для урежения ритма при МА. Собственно антиаритмическая терапия описана ниже.

Определение титра антикардиальных АТ оказалось не только информативным методом диагностики миокардита, оценки степени его иммунной активности и уточнения показаний к ИСТ, но и удобным средством контроля за непосредственной эффективностью этой терапии, своевременного выявления признаков обострения заболевания, то есть длительного динамического контроля за ИСТ. В первые полгода лечения титры всех видов АТ закономерно и достоверно снижались, кроме уровня АТ к антигенам гладкой мускулатуры (что лишний раз доказывает их неспецифичность для миокардита).

Степень этого снижения в целом прямо зависела от агрессивности избранного режима ИСТ и была тем больше, чем выше была исходная иммунная активность. У пациентов без ИСТ такой динамики в целом отмечено не было; уровень и спектр антикардиальных АТ отличались высокой

стабильностью у большинства пациентов без лечения (в тех случаях, когда проводился их контроль). На фоне существенного ослабления активности или полной отмены ИСТ отмечалось некоторое возрастание титров по сравнению с наилучшими результатами в процессе лечения. Тем не менее эффект базисного лечения сохранялся, а титр специфического АНФ (наиболее важного показателя иммунной активности) по-прежнему оставался достоверно ниже, чем в исходном анализе. Вероятно, отчасти это связано и с успешной ПВТ.

ИСТ не назначалась (режим 1), в первую очередь, пациентам с миокардитом и признаками активной вирусной инфекции (23,5% всей группы), у части из которых элиминации вируса достигнуто не было. Одновременно у большинства из них отмечалось повышение титров антикардиальных АТ выше условной нормы, однако в ряде случаев с успехом проведенная ПВТ позволила достичь хорошего антиаритмического и клинического эффекта.

Клинический пример 2. Больной Р., 36 лет, с активной HCV-инфекцией был единственным, кому проводилась (наряду с фосфогливом) длительная монотерапия НПВС. При исходном ХМ у него было выявлено сочетание эпизодов АВ блокады II степени 2-го типа, умеренной синусовой брадикардии и частой ЖЭ (12,2 тыс. в сутки). Давность аритмического анамнеза составила 2 года. В анализах крови впервые выявлена РНК HCV при отсутствии биохимической активности, а также специфический АНФ (1:40) и умеренное повышение титра АТ к антигенам эндотелия и проводящей системы (1:160). При повторном ХМ (без терапии) число ЖЭ снизилось до 1,8 тыс. в сутки. В пользу вероятного миокардита свидетельствовали также ангины и тонзиллит в анамнезе, повышение уровня АСЛО до 140 МЕ/мл, наличие жидкости (4 мм) в полости перикарда и его спаек по данным МРТ, диффузное неравномерное нарушение перфузии по данным сцинтиграфии в покое, отсутствие данных в пользу генетического заболевания (кроме синдрома ранней реполяризации).

С учетом нежелательности назначения как ААП (АВ блокада), так и ИСТ на 4 месяца был назначен мелоксикам 15 мг/сут; при контрольном ХМ число ЖЭ не превышало 200 в сутки, нарушений проводимости не было. Однако через 3 месяца после прекращения терапии отмечено возобновление частой ЖЭ (более 7000 в сутки) без значимых нарушений проводимости. С учетом нарастания вирусной нагрузки в крови (РНК HCV - $2,6 \times 10^5$ МЕ/мл) без признаков биохимической активности был назначен фосфоглив, который пациент принимал длительно под наблюдением гастроэнтеролога. Кроме того, была подобрана терапия аллапинином 37,5 мг/сут, на фоне которой ЖЭ подавлены полностью, нарушений проводимости не было; вновь назначен мелоксикам 15 мг/сут. Через 3 месяца число копий РНК HCV в крови снизилось на порядок; на фоне полной отмены аллапинина зарегистрировано 10 ЖЭ в сутки.

Клинический пример 3. Больная Т., 34 лет, мать двоих детей, страдала генерализованной ВЭБ-инфекцией, которая проявлялась морфологически верифицированным и нетяжелым клинически синдромом Шегрена, гаммапатией (с появлением в крови М-градиента), признаками миокардита (рецидивирующие пароксизмы предсердной тахикардии, которые зарегистрированы при ХМ, но не индуцировались при ЧПСС, значимое повышение титра антикардиальных АТ - АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия 1:320, проводящей системы - 1:160), а также резко выраженным синдромом хронической усталости: ранее исключительно активная молодая женщина в течение 2 лет практически перестала выходить из дома. ВЭБ выявлялся в крови на протяжении последнего года, попыток лечения не было. Направлена в клинику врачом-инфекционистом. После длительного (3 месяца) курса ПВТ [ганцикловир внутривенно, ацикловир *per os*, азоксимера бромид (Полиоксидоний*)] достигнута стойкая элиминация вируса из крови с полным восстановлением физической активности больной. Аритмия не рецидивировала на фоне приема верапамила 240 мг/сут, попытки его отмены пока не проводились. Во избежание реактивации

Источник KingMed.info

вируса пациентке рекомендовано воздержаться от поездок в Египет зимой, которые она ранее предпринимала ежегодно.

В то же время безуспешные попытки добиться элиминации того же ВЭБ из крови у больного без значимого повышения уровня антикардиальных АТ (условная норма) сопровождалась полной неэффективностью ААП, включая кордарон. Других причин для остро развившейся частой НЖЭ выявлено не было; с учетом хорошей переносимости аритмии продолжается наблюдение за пациентом.

Больным с одновременным наличием генетического заболевания ИСТ не назначалась главным образом потому, что при умеренной активности миокардита эффективность ААП была высокой и/или были с успехом применены интервенционные методы лечения либо, напротив, в отношении аритмии отсутствовали существенные перспективы улучшения в результате активного лечения, как в следующем примере.

Клинический пример 4. Больная Б., 50 лет, повторно поступила в ФТК 23.03.2011 г. с жалобами на чувство учащенного неритмичного сердцебиения, сопровождающееся одышкой при умеренной физической нагрузке, быструю утомляемость, отеки ног.

Из анамнеза: матери в возрасте около 50 лет имплантирован ЭКС, страдает МА, перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). В анамнезе у больной рецидивирующая герпетическая инфекция, проводилась специфическая терапия. Около 15 лет беспокоят перебои в работе сердца. При ХМ регистрировались НЖЭ и ЖЭ (около 1300 в сутки), эпизоды АВ блокады I степени, СА блокады II степени. Назначались β -адреноблокаторы, этализин, аллапинин - без стойкого эффекта. В течение 1,5-2 лет отмечает ухудшение состояния в виде появления приступов учащенного неритмичного сердцебиения (зафиксирована МА), одышки при умеренных нагрузках. При ХМ: около 16 000 ЖЭ, назначен соталол - без эффекта. В феврале 2010 г. была госпитализирована в ФТК: на ЭКГ постоянно регистрировалась МА; при ХМ - до 4000 ЖЭ, паузы до 2,4 с (без терапии). При назначении метопролола 50 мг/сут отмечено развитие пауз до 3,2 с. Препарат отменен, от имплантации ЭКС отказывалась по семейным обстоятельствам. Поступила в ФТК.

При осмотре: рост 187 см, масса тела 79 кг. Марфаноидный тип внешности, мужеподобные черты лица. ЧСС 56 в минуту, ритм неправильный (МА), в остальном без отклонений от нормы. В анализах крови все стандартные показатели - в пределах нормы. Методом ПЦР генома ВЭБ, HHV6, ЦМВ не выявлено. Антикардиальные АТ: АНФ 1:80 (в том числе АТ к ядрам гладкомышечных клеток), АТ к антигенам эндотелия и КМЦ - 1:40, гладкой мускулатуры - 1:80, ВПС - 1:160.

На ЭКГ: МА, ЧСС - 68 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Зазубрина на восходящем колене зубца S в отведении V₁ (ϵ -волна?). Признаков гипертрофии желудочков нет. При ХМ: МА, паузы до 3,14 с, ЖЭ - всего 5794, куплеты - 206, триплеты - 2, пробежка ЖТ (из четырех QRS-комплексов) с ЧСС 120 в минуту. При ЭхоКГ: в ЛЖ - дополнительная хорда, ЛП 83 мл, умеренный пролапс створок митрального клапана с незначительной регургитацией. При МРТ сердца выявлены умеренное расширение выводного отдела ПЖ, перикардиальные спайки с участками дискинеза ПЖ в области спаек, утолщение слоя эпикардиального жира в области ПЖ до 4 мм с «наполнением» на миокард, что не позволяет полностью исключить АДПЖ (показаний к имплантации ИКД на данный момент нет). Консультирована генетиком: при анализе кариотипа изменений в хромосомах не выявлено, анализ генов АДПЖ в работе.

Генетическая природа нарушений ритма и проводимости не вызывала сомнений (семейный анамнез, признаки синдрома мезенхимальной дис-плазии, раннее появление многоуровневой

Источник KingMed.info

блокады, медленное и неуклонное прогрессирование нарушений ритма и проводимости, присоединение ЖЭ с пробежками ЖТ, отдельные критерии АДПЖ), однако спектр антикардиальных АТ свидетельствует также в пользу миокардита (вторичного?). Имплантирован постоянный ЭКС (DDDR), после чего проведены насыщение кордароном и электроимпульсная терапия (ЭИТ); рецидив МА развился через 1 месяц. Продолжается наблюдение за больной.

Кроме того, были пациенты с большой давностью миокардита, отсутствием признаков его активности и в то же время резистентной к лечению аритмией, которая являлась показанием к РЧА. Условия для интервенционного вмешательства у таких больных были вполне благоприятными, отсрочка процедуры в целях подавления активности воспаления не требовалась, что и показал успешный опыт ее выполнения. Некоторые больные (или их родители) сами отказывались от лечения, несмотря на высокую активность миокардита.

У остальных пациентов мы не назначали ИСТ по нескольким причинам: обычно это были больные с не очень тяжелым течением аритмии (как правило, без МА), хорошим эффектом ААП, у которых диагноз миокардита оставался вероятным, и необходимости в усилении комплексной терапии не было. Кроме того, ограничениями стали ожирение в сочетании с артериальной гипертонией, невозможность регулярного контроля за лечением.

В результате удалось постепенно отменить эффективный антиаритмик у 9,8% больных (регресс аритмии в процессе наблюдения у них можно расценивать как спонтанный, а также связанный с ПВТ; титры антикардиальных АТ оставались невысокими), у 37,3% достигнут полный антиаритмический эффект, еще у 27,5% - частичный (при этом у большинства рассчитывать на отмену ААП не приходится в связи с наличием генетической КМП); не получено антиаритмического эффекта у 13,7% больных, РЧА выполнена пяти пациентам (9,8%), при этом с неполным эффектом у трех (у пациента с НКМ и двух пациентов с неактивным хроническим миокардитом).

Монотерапия плаквенилом (режим 2) была основным видом ИСТ у пациентов со всеми вариантами миокардита. Мы, безусловно, предпочитали начинать лечение с этого достаточно мягкого и хорошо переносимого препарата (и при хорошем ответе на лечение им ограничиваться) у пациентов с умеренной иммунной активностью миокардита в сочетании с не очень тяжелым течением аритмии - либо исходно, либо в результате успешного подбора антиаритмической терапии. Сам факт эффективности ААП во многих случаях позволял воздерживаться от агрессивной ИСТ. Однако плаквенил мог использоваться и у пациентов с упорным течением аритмии, что во многом определялось степенью повышения антикардиальных АТ, наличием АНФ и вирусного генома.

В целом иммунная активность заболевания была не очень высокой: специфический АНФ выявлен лишь у 42% больных, в том числе у восьми вирусно-зиготных; высокие титры специфического АНФ (1:160-1:320) отмечены у 19% пациентов. Всего вирусный геном выявлен в крови у 14 больных, в том числе ДНК НВV у двух. Несмотря на отсутствие у них биохимической активности (гепатита), в пользу иммуновоспалительной природы пароксизмов МА/типичного ТП свидетельствовали повышенные титры антикардиальных АТ (типичная комбинация без АНФ), наличие ишемической депрессии сегмента ST при неизмененных коронарных артериях, небольшая дилатация ЛП. Показаний к ПВТ не было, с учетом брадикардии обоим была подобрана терапия аллапинином. Пациенту с ТП успешно выполнена РЧА, у пациента с МА отмечено снижение титров АТ до 2-3 норм.

Источник KingMed.info

Поскольку у 10 из 12 больных была достигнута элиминация вируса, могли рассматриваться разные варианты ИСТ; легкий был выбран с учетом удовлетворительного эффекта собственно антиаритмической терапии и ПВТ.

Клинический пример 5. Больная Б., 35 лет, поступила в ФТК 27.01.2011 г. с жалобами на нечастые ощущения тяжести, давящей боли в левой половине грудной клетки, без связи с физическими нагрузками.

Из анамнеза: мать 54 лет страдает пароксизмальной формой МА. Пациентка длительное время страдает хроническим фарингитом, до 2 раз в год ОРВИ. В 2004 г. диагностирован узловой эутиреоидный зоб, на ЭКГ патологии не выявлено. Зимой 2010 г. перенесла ОРВИ, осложнившуюся бронхитом, гайморитом, проведен курс антибиотикотерапии. В сентябре 2010 г. при про-фосмотре на ЭКГ была выявлена ЖЭ, при ХМ 16 000 ЖЭ в сутки. Назначен аллапинин 25 мг/сут (при ХМ 9000 ЖЭ в сутки), в ФТК доза аллапинина увеличена до 50 мг/сут. В крови методом ПЦР выявлен геном ВЭБ (ЦМВ и ВЭБ не найдены). Проведен 20-дневный курс терапии валтрексом по 1 г/сут, в контрольном анализе ДНК ВЭБ не выявлено. Поступила в ФТК.

При осмотре, а также в анализах крови изменений не выявлено. Антикардальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия - 1:80, КМЦ - 1:20, гладкой мускулатуры - 1:40, проводящей системы - 1:160. На ЭКГ: синусовый ритм, признаков гипертрофии различных отделов, генетических каналопатий нет. При ЭхоКГ: дополнительная хорда в ЛЖ. При ХМ (аллапинин 50 мг/сут): ЖЭ одной морфологии 1080. ХМ (этацизин 150 мг/сут): ЖЭ - всего четыре (однако в связи с расширением комплекса QRS до 0,14 с доза этацизина снижена до 100 мг/сут без утраты антиаритмического эффекта). В посевах с миндалин выделен золотистый стафилококк (10^6). В результате курса санации миндалин гиперемия, отечность боковых валиков глотки стихла.

С учетом нормального уровня антикардиальных АТ состояние расценено как преимущественно вирусный миокардит; нельзя было исключить роль хронического тонзиллита в его развитии. В течение месяца больная продолжала прием ацикловира 1,2 г/сут, в течение полугода - плаквенила 200 мг/сут. Через 10 месяцев ПЦР на ДНК ВЭБ отрицательная, антикардиальные АТ - в пределах нормы. При ХМ, проведенном на фоне полной отмены этацизина, ЖЭ нет. За следующий год обострений не отмечалось.

Среди других больных этой группы можно выделить следующие клинические варианты.

- Преимущественно молодые пациенты с ЖЭ, ЖТ, АВ блокадой и вероятной генетической природой аритмий (АДПЖ, НКМ) либо возможным диагнозом генетической КМП (первичные нарушения проводимости, миопатия?), у которых одновременно имеются убедительные данные в пользу миокардита (анамнестическая триада либо ее компоненты, отягощенный инфекционный анамнез, в том числе вирусная микст-инфекция у двоих и геном ВЭБ у одного, высокие титры антикардиальных АТ, в том числе к антигенам волокон проводящей системы у пациентов с СССУ и АВ блокадой II степени). Назначение мягкой ИСТ преследует цель стабилизации процесса, в том числе при невозможности назначения ААП. Из шести пациентов с нарушениями проводимости ЭКС имплантирован пока только одному в связи с АВ блокадой III степени.

- Больные без убедительных данных в пользу генетической патологии, у которых развитие нарушений проводимости (АВ блокада II степени, полная блокада ЛНПГ) четко связано с перенесенной инфекцией и сопровождается преимущественным повышением титров АТ к проводящей системе. В одном случае в крови выявлен ВЭБ; на фоне лечения нарушения проводимости сохраняются, но не прогрессируют.

- Молодые пациенты с декомпенсированным хроническим тонзиллитом. Выбор мягкого режима ИСТ был обусловлен наличием очевидного источника инфекции и одновременно аутоиммунных реакций. Тонзиллэктомия была выполнена четверым из них, при этом у двоих (с недавним дебютом аритмии) симптоматика в процессе терапии плаквенилом регрессировала в течение примерно того же срока, как и давность ее появления (около 6 месяцев в первом случае и 1-2 месяца - во втором). У двух других пациентов с давним анамнезом не только тонзиллита, но и аритмии (частая НЖЭ) такого регресса отмечено не было. Несмотря на низкую и умеренную иммунную активность миокардита и заметное улучшение самочувствия после тонзиллэктомии, в одном случае НЖЭ потребовала проведения РЧА, в другом, после периода отмены этацизина, развился пароксизм МА, что потребовало возобновления приема ААП. Эти примеры свидетельствуют о необходимости своевременной тонзиллэктомии у таких больных.
- Пациенты молодого и среднего возраста с нетяжелой экстрасистолией (НЖЭ или ЖЭ - 1000-3000 в сутки) либо, напротив, с частой ЖЭ или НЖЭ (нередко политопной), которая независимо от количества отличается устойчивостью к антиаритмическому лечению. В ряде случаев отмечается диссоциация между нетяжелой аритмией и высокими титрами антикардиальных АТ (включая АНФ). У пациентов с частой упорной ЖЭ бывает сложной дифференциальная диагностика с генетическими аритмогенными заболеваниями.

Клинический пример 6. Больная М., 45 лет, с 35 лет отмечала появление перебоев в работе сердца, сердцебиения. В 2001 г. в ФТК было зарегистрировано около 2500 ЖЭ в сутки, состояние было расценено как нейроциркуляторная дистония, назначен атенолол. Однако вскоре отмечено нарастание числа ЖЭ до 5500-10 000 в сутки, назначали кордарон. В 2003 г. в НЦССХ проведена МРТ: при небольших размерах ПЖ (КДР 25 мм) отмечены расширение его выводного отдела до 33 мм, а также волнистость контура свободной стенки ПЖ с участками локального истончения до 2-3 мм. Состояние расценено как АДПЖ, предложено проведение РЧА, от которой больная отказалась. Назначен соталол 80 мг/сут, направлена в ФТК. На ЭКГ регистрировалась частая правожелудочковая экстрасистолия, специфических ЭКГ-критериев АДПЖ не было.

Соталол оказался эффективнее этацизина (1300 ЖЭ в сутки), больная продолжала принимать его в максимально переносимой дозе (80 мг/сут), при этом к 2007 г. число экстрасистол снизилось до 107 в сутки, особенно после проведенного по поводу невралгии курса терапии НПВС. Столь необычное для АДПЖ волнообразное течение болезни с развитием спонтанного улучшения заставило заподозрить миокардит: были выявлены высокие титры антикардиальных АТ (IgG к миокардиальной ткани 1:400 при норме до 1:100, АНФ 1:160, АТ к антигенам эндотелия 1:320). Эти данные в сочетании с благоприятным течением заболевания позволили пересмотреть исходный диагноз АДПЖ в пользу миокардита, после курса базисной терапии (ацикловир, плак-венил 200 мг/сут) ЖЭ на фоне приема соталола 40-80 мг/сут отсутствовали. В течение 10 лет пациентка периодически проводила ХМ, значимых нарушений ритма и необходимости в назначении ААП не было.

В результате стабильного снижения иммунной активности заболевания у части больных удается преодолеть устойчивость к ААП либо полностью отказаться от их применения, у другой части экстрасистолия сохраняется как исход заболевания, что может потребовать проведения РЧА. Заболевание в большинстве случаев имеет волнообразное течение, обострения нередко связаны с эпизодами ОРВИ, сопровождаются ростом титра антикардиальных АТ. Нежелательность назначения стероидов в ряде случаев не позволяет добиться удовлетворительного антиаритмического эффекта.

Клинический пример 7. Больная К., 26 лет, поступила в ФТК 21.06.2007 г. с жалобами на небольшой дискомфорт в области сердца.

Из анамнеза: в детстве был выявлен пролапс митрального клапана, в связи с чем регулярно наблюдалась кардиологом; неоднократно регистрировалась ЭКГ (последний раз в 2005 г.), патологических изменений не было. С детства регулярно страдает ангинами (в среднем 1 раз в год), тонзиллэктомия не проводилась. Около 15 лет назад перенесла инфекционный мононуклеоз. В феврале 2007 г. обратилась к врачу по поводу фарингита, была выявлена экстрасистолия, при ХМ зафиксировано более 33 000 монотопных ЖЭ (в том числе частые периоды аллоритмии). Назначен аллапинин 37,5 мг/сут, который отменен в связи с головокружением и недостаточным эффектом. В июне 2007 г. в ФТК назначен этацизин 150 мг/сут. При ХМ - 7,7 тыс. ЖЭ. Госпитализирована в клинику.

При осмотре и в стандартных анализах крови без отклонений от нормы. АТ к миокардиальной ткани IgM нет, IgG 1:400 (N 1:100), антигиалуронида-зы IgM нет, IgG - 1:300. При ЭКГ (соталол 160 мг/сут): правожелудочковая экстрасистолия, отрицательный зубец T в отведении V₁ и седловидный - в отведении V₂. При ХМ (пропафенон 450 мг/сут): преимущественно моно-морфные ЖЭ - 26 000. ЭхоКГ в пределах нормы. МРТ сердца: свободная стенка ПЖ 2-4 мм с мелкими участками истончения вблизи верхушки без зон дискинеза. Выводной отдел ПЖ расширен (до 29 мм) на расстоянии 30 мм от клапана с мелкими участками истончения и дискинеза. Перикард уплотнен, содержит небольшое количество жидкости (до 4 мм). По задней стенке ЛЖ визуализируются плевроперикардальные спайки. Обследование ЛОР-органов: хронический субкомпенсированный тонзиллит вне обострения. В посевах с миндалин получен рост *Staph. aureus* (10⁵) и *Strept. pneumoniae* (10⁶).

Состояние расценено как хронический инфекционно-иммунный миокардит, рекомендованы терапия этацизином 150 мг/сут, мелоксикамом 15 мг/сут в течение 1 месяца, плаквенилом 0,2 по 1 таблетке на ночь, курс антибактериальной терапии и ПВТ. Через полгода титр IgG к миокардиальной ткани и антигиалуронидазы снизился до 1:200. В повторных анализах, проводившихся с интервалом 6-9 месяцев, отмечалось стойкое снижение IgG к миокардиальной ткани до 1:100-1:200, антигиалуронидазы - до 1:200-1:300. При ХМ, проведенном на фоне терапии этацизином через 9 месяцев от начала лечения, экстрасистол не было. Однако в дальнейшем при попытке снижения дозы этацизина до 75 мг/сут выявлено 18 000 ЖЭ. Препарат полностью отменен, и на фоне продолжения приема плаквенила в сентябре 2009 г. в ФТК пациентке выполнена РЧА аритмогенного фокуса. При контрольном ХМ в апреле 2010 г. - 137 ЖЭ в сутки, плаквенил отменен.

- Единичные пациенты, поступившие к нам уже после выполненной по поводу частой ЖЭ РЧА. В одном случае эффект в результате двух процедур достигнут не был, к ЖЭ присоединились обмороки, в другом - сохранялись лишь повышенная утомляемость, выраженная лабораторная активность (включая неспецифические иммунные маркеры) и инструментальные признаки диффузного поражения миокарда (МРТ, сцинтиграфия). С учетом умеренных титров АТ к миокарду, необходимости в повторной попытке РЧА с внутрисердечным ЭФИ и решении вопроса об имплантации ИКД в первом случае и отсутствия аритмии во втором обоим пациентам назначен плаквенил.

- Больные среднего и пожилого возраста с преимущественно наджелудочковыми аритмиями, в первую очередь МА, у которых антиаритмическая терапия (чаще всего кордарон) приводит к полному подавлению нарушений ритма. В этой ситуации жесткое иммуносупрессивное лечение не проводилось даже при наличии достаточно высоких титров антикардиальных АТ (в том числе у пациента с морфологически верифицированным миокардитом, одновременным наличием значимого коронарного атеросклероза и ЖЭ).

Источник KingMed.info

В целом процент МА в данной группе оказался наименьшим (30,8%), поскольку при ее развитии у пациентов с миокардитом ААП чаще оказывались недостаточно эффективными, что требовало назначения более активной ИСТ. В одном случае (у пациентки 47 лет) на фоне терапии различными ААП I класса сохранялась ежедневно рецидивирующая МА (которая по течению может быть расценена как эктопическая) при довольно высоком уровне антикардиальных АТ (типичная комбинация с титрами 1:320-1:160). Однако назначение глюкокортикоидов, кордарона и решение вопроса об РЧА оказались невозможны в связи с длительным отдаленным проживанием больной.

Нормализация титров антикардиальных АТ (кластеры 1 и 2) достигнута почти у половины больных. Однако у некоторых пациентов на фоне монотерапии плаквенилом наблюдалось возрастание титров по сравнению с исходными, иногда значительное, что сопровождалось более тяжелым течением аритмии и потребовало дополнительного назначения стероидов. Предсказать такой ответ на терапию было сложно: чаще всего исходный выбор плаквени-ла диктовался не столько активностью болезни, сколько нежелательностью назначения глюкокортикоидов, играла роль также повторная инфекция.

В целом у 30,8% пациентов, получавших плаквенил, достигнут полный антиаритмический эффект, еще у 21,7% - частичный; полностью отменить ААП (то есть добиться стойкого подавления активности болезни) удалось у 13,3% больных; 15 пациентам (12,5%) выполнена РЧА, еще у 7 имеются показания к выполнению этой процедуры (неэффективность ААП либо необходимость их постоянного приема с неэффективными попытками уменьшить дозу в процессе наблюдения). Неполный эффект РЧА у трех больных может быть связан как с недостаточным подавлением активности миокардита, так и с наличием второй болезни (генетической КМП).

Мягкая ИСТ (режим 3) проводилась больным с изолированным миокардитом преимущественно без признаков активной вирусной инфекции (лишь у двух пациентов исходно в крови был выявлен геном ВЭБ, который элиминировался после первого курса ПВТ и при последующих исследованиях ни разу не определялся), с достаточно высокими титрами антикардиальных АТ (АНФ у половины из них, преимущественно в титре 1:160-1:320) и аритмией (МА у половины больных, у остальных - ЖЭ или НЖЭ, АВ блокада у одного больного), которая плохо или совсем не контролировалась ААП. Переносимость аритмии была не очень хорошей, у большей части пациентов она также отличалась устойчивостью к ААП, что и стало показанием к стероидной терапии.

Глюкокортикоиды во всех случаях назначались в комбинации с плаквенилом, что позволило со временем полностью их отменить у основной части пациентов. В то же время у 1/3 группы нормализации титров антикардиальных АТ не достигнуто (сохранялись типичная комбинация и АНФ в низких титрах), что оставляло резерв для усиления ИСТ. Однако мы не прибегали к увеличению доз у данной группы больных, поскольку клинический эффект такой терапии оказался вполне удовлетворительным: потребность в РЧА возникла лишь у одной молодой пациентки с эктопической формой МА, которая рецидивировала после некоторого улучшения на фоне ИСТ. Процедура выполнялась на фоне подавления воспалительной активности и оказалась эффективной.

Еще у 38,9% достигнут полный антиаритмический эффект, у 11,1% удалось отменить эффективный антиаритмик (у одной из пациенток обострение, потребовавшее возобновления приема ААП, развилось через 7 лет после прекращения лечения), в 27,8% антиаритмический эффект лечения был частичным (удовлетворительным), и лишь у 11,1% пациентов сохранялась устойчивая/непрерывно рецидивирующая МА; с учетом ее удовлетворительной переносимости

Источник KingMed.info

пациенты отказываются от проведения РЧА. Продолжение длительной ИСТ в этом случае тоже не имеет смысла.

Переносимость малых доз глюкокортикоидов была удовлетворительной, что делало их применение очень привлекательным: лишь кушингоидные проявления развивались закономерно, но в большинстве случаев были умеренно выражены и полностью регрессировали после отмены глюкокортикоидов. Ни в одном случае терапия не была отменена досрочно из-за побочных эффектов.

Средняя ИСТ (режим 4) применялась более чем у половины пациентов (восемь человек) с морфологически верифицированным миокардитом (активный и пограничный миокардит, миокардиальный васкулит, системный васкулит невысокой степени активности, парвовирусопозитивный миоэндокардит), а также у пациентов с определенным диагнозом миокардита, преимущественно изолированного (лишь у двух пациенток имелся также НКМ, еще у четырех нельзя было исключить наличие АДПЖ). Из ведущих нарушений ритма абсолютно преобладали устойчивая ЖЭ и МА с ежедневными пароксизмами почти у 1/3 больных (51,4 и 40,5% соответственно), по одному больному имели частую НЖЭ и преходящую блокаду ЛНПГ (см. ниже). К моменту начала базисной терапии недостаточный эффект ААП либо его полное отсутствие отмечались у 70% больных.

Иммунная активность миокардита была средней или высокой: специфический АНФ выявлен почти у половины больных, 6-8-й кластеры АТ - у 19,4% группы. При этом вирусный геном выявлен лишь у пяти пациентов (у одной в миокарде, у остальных в крови).

Парвовирусопозитивной по миокарду пациентке проведен курс вливаний габриглобина, после чего начата ИСТ. У одного из вирусопозитивных больных, несмотря на длительную терапию ацикловиром, сохранялась персистенция HHV6, однако снизилось количество ДНК-копий вируса в крови, исчез длительно существовавший субфебрилитет.

В результате лечения нормализация уровня антикардиальных АТ достигнута почти у 40% больных, у остальных титры также снизились существенно, и лишь в одном случае сохранялся АНФ в высоком титре (исходно вирусопозитивной больной с частой ЖЭ, который преждевременно завершил курс стероидной терапии). У 24,3% больных исключительно с экстрасистолией эффективный ААП удалось со временем полностью отменить в связи со стойким подавлением активности болезни и сохранением достигнутого антиаритмического эффекта. Среди пациентов с МА таких случаев не было. Однако преодолена устойчивость к ААП у 32,4% больных, в том числе у пяти пациентов с МА.

У 40,5% пациентов достигнут полный антиаритмический эффект, еще у 16,2% - частичный; полная неэффективность комбинированной терапии (как при МА, так и при ЖЭ) отмечена у 13,5% больных, в том числе у пациента с сохраняющейся высокой иммунной активностью. В 16,2% случаев выполнена РЧА, которая оказалась неэффективна в связи со сложной локализацией нескольких аритмогенных очагов лишь у одной пациентки с частой ЖЭ (и невозможностью исключить АДПЖ); однако дозу эффективного АПП у нее удалось в результате комплексного лечения снизить в 3 раза.

Клинический пример 8. Больная Ч., 45 лет, поступила в ФТК 01.11.2007 г. с жалобами на ухудшение общего самочувствия при подъемах АД до 150/90- 100 мм рт.ст., возникающее иногда кратковременное ощущение перебоев в работе сердца, некоторое снижение переносимости значительных физических нагрузок.

Из анамнеза жизни: в детстве перенесла ветряную оспу, краснуху; в подростковом возрасте - частые ангины (в 19 лет - тонзиллэктомия). В дальнейшем неоднократно отмечала

Источник KingMed.info

высыпания *herpes labialis*. Одна из ангин сопровождалась болями в области сердца без изменений на ЭКГ. В 26 лет после физической нагрузки впервые развился приступ МА, который купировался самостоятельно через несколько часов. В последующие 6 лет (до 1994 г.) приступы МА рецидивировали 1 раз в 1-1,5 года с нарастающей частотой, купировались самостоятельно. В 1992 г. выявлен пролапс митрального клапана без регургитации. В 1994-1997 гг. пароксизмы отсутствовали, с 1997 г. возобновились, с осени 1998 г. значительно участились (до 1 раза в 1-2 месяца), купировались внутривенным введением новокаинамида, приемом 600 мг пропafenона или хинидина. Постоянная терапия не назначалась.

В декабре 1999 г. развился затяжной пароксизм МА. Была впервые госпитализирована в ФТК, где на второй день приема кордарона 600 мг/сут отмечено восстановление синусового ритма. Продолжала принимать кор-дарон (400 мг/сут), который в связи с фотосенсибилизацией был заменен соталолом. В январе 2001 г. развился рецидив МА, которая спонтанно не купировалась. Госпитализирована в ФТК, где после подготовки кордаро-ном и фениндионом (Фенилином*) произведено две попытки ЭИТ, а также попытка кардиоверсии с помощью нитрофенилдиэтиламинопентилбензами-да (Нибентана*) - без эффекта. Назначены дигоксин, эналаприл; фенилин через 1 месяц заменен ацетилсалициловой кислотой (Аспирином*) по 300 мг. Через 7 месяцев произошло спонтанное восстановление синусового ритма, на фоне терапии амиодароном, этацизином МА не рецидивировала. В отделении хирургического лечения тахикардий НЦССХ им. А.Н. Бакулева в проведении РЧА отказано.

В мае 2003 г. после сильной физической нагрузки развился очередной эпизод МА (рис. 3.23, а), который спонтанно не купировался. Был возобновлен прием дигоксина по 0,125 мг/сут; сохранялись приступы учащенного, неритмичного сердцебиения, несколько раз возникали предобморочные состояния. В декабре 2003 г. при ХМ: горизонтальная депрессия сегмента ST до 0,1 мВ, тахисистолия днем (средняя ЧСС 100 в минуту) в сочетании с ночными паузами до 3,34 с, в связи с чем в июне 2004 г. в ГКБ № 4 был имплантирован постоянный ЭКС в режиме VVI, продолжена терапия дигоксином, пропранололом, аспирином 325 мг. При ЭхоКГ: умеренная дилатация предсердий. Через полгода отмечено спонтанное восстановление синусового ритма, проводилась терапия этацизином, комбинацией его малых доз с кордароном, а также хинидином, аллапинином (плохая переносимость), с лета 2005 г. - флекаинидом 200-250 мг/сут (пароксизм МА развился однократно), вновь этацизином.

В анализах крови: IgG к миокардиальной ткани, стрептококку - 1:400, 3-4-кратное повышение IgG к вирусам герпетической группы. Была начата терапия плаквенилом по 0,2 мг/сут, проведен курс ПВТ [валтрекс, тилорон (Амиксин*)]; отмечалось исчезновение предвестников развития МА при нагрузке в виде перебоев. В течение года лечения МА не рецидивировала. В октябре 2007 г. при тредмил-тесте (нагрузка 75 Вт) - горизонтальная депрессия сегмента ST от 0,1 до 0,2 мВ в отведениях V₃-V₆(рис. 3.23, б). Поступила в ФТК. При физическом обследовании и в стандартных анализах крови - без существенных отклонений от нормы (слабый систолический шум над мечевидным отростком; АД 150/100 мм рт.ст.; комплемент 16,1 гем. ед. при норме 20-40).

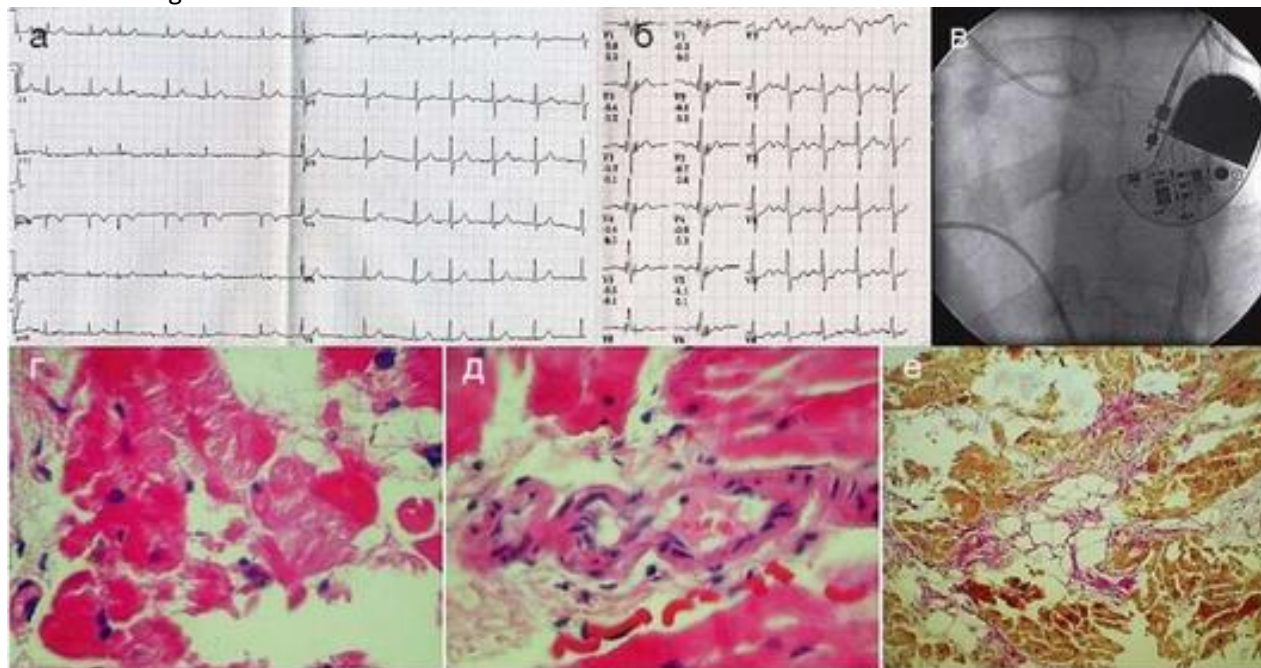


Рис. 3.23. Результаты инструментального исследования у больной Ч., 45 лет: а - ЭКГ от 2003 г., скорость записи - 25 мм/с (мерцательная аритмия); б - тредмил-тест от 2007 г. на синусовом ритме (горизонтальная депрессия сегмента ST до 0,1 мВ); в - рентгенограмма грудной клетки (положение электрода в правом желудочке); г-д - эндомикардиальная биопсия правого желудочка. Окраска гематоксилин-эозином (г, д) и по Ван Гизону (е). Признаки активного миокардита: некроз кардиомиоцитов (г), лимфогистиоцитарная периваскулярная инфильтрация в сочетании с продуктивным васкулитом (д), очаговое фиброзно-жировое замещение миокарда в субэндокардиальных участках (е)

Уровень IgG к миокардиальной ткани снизился до 1:300, АТ к белку CoS-05-40 - 77, к белку CoM-015-15- -11, к β -адренорецепторам - 18, к NO-синтетазе - 8 (норма - от +20 до -30). На ЭКГ при поступлении: синусовый ритм, ЧСС 62 в минуту, P-Q 0,24 с. Признаков ишемии, гипертрофии различных отделов сердца нет. При ЭхоКГ: ЛП 42 мл, ПП 35 мл, трикуспи-дальняя регургитация II-III степени (электрод ЭКС движется синхронно с септальной створкой - спаяние), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 30 мм рт.ст. При МСКТ: ЛП умеренно увеличено в размерах (объем с учетом ушка 109 мл, индекс 60,6 мл/м²), легочные вены имеют типичный ход и незначительно увеличенные диаметры. При коронарографии: коронарные артерии интактны.

В качестве наиболее вероятного нозологического диагноза рассматривался миокардит, выполнена ЭМБ ПЖ. Во время установки проводника отмечено развитие МА, которую не удалось купировать новокаиномидом и кордаро-ном (от попытки ЭИТ больная отказалась). Была начата урежающая терапия дигоксином и метопрололом. Генома кардиотропных вирусов в миокарде не выявлено (исследование на парвовирус В19 не проводилось). При морфологическом исследовании (рис. 3.23, г-е): эндокард незначительно утолщен, склерозирован; некроз отдельных кардиомиоцитов с гомогенизацией цитоплазмы и кариолизисом; интерстиций неравномерно расширен, содержит очаги липоматоза, лимфогистиоцитарные инфильтраты, в том числе периваскуляр-но (более 14 клеток в поле зрения при большом увеличении); продуктивные капилляриты; выраженный склероз интерстиция.

В связи с выявленной картиной активного миокардита к лечению добавлен преднизолон 20 мг/сут. В анализе крови, проведенном вскоре после начала терапии: АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия и кардиомиоцитов 1:160, гладкой мускулатуры - 1:160, ВПС - 1:320. Через 1 месяц

Источник KingMed.info

после начала приема преднизолона отмечено восстановление синусового ритма, возобновлена терапия флекаинидом[®] 200 мг/сут. Проконсультирована заведующим отделением хирургического лечения тахикардий НЦССХ имени А.Н. Бакулева: с учетом активного миокардита проведение РЧА в настоящее время не показано, показаний к экстракции электрода ЭКС на данный момент также нет.

В течение полугода отмечен единственный кратковременный рецидив МА, титры антикардиальных АТ полностью нормализовались (АНФ нет, остальные - 1:40-1:80), однако на фоне полной отмены преднизолона (через 8 месяцев) вновь повысились титры АТ к эндотелию (1:320) и проводящей системе (1:160), рецидивировала МА. За 5 лет наблюдения после ЭМБ больная практически непрерывно принимала преднизолон (далее метипред по 1-4 таблетки в сутки), обострения заболевания были связаны главным образом со снижением дозы. Около 9-10 месяцев в году находилась на синусовом ритме, принимала этацизин или флекаинид, в остальные месяцы возникала устойчивая МА (1-2 раза в год), на время которой больная возвращалась к приему дигоксина (такое течение болезни лишней раз доказывает неудобство принятой сегодня классификации МА). Все чередования ритма происходили спонтанно и достаточно четко коррелировали с уровнем антикардиальных АТ, который колебался от нормального до повышения отдельных показателей (АТ к эндотелию, проводящей системы) до 1:160-1:320. Более 1 года сохранялся стабильный синусовый ритм. Однако через 6 лет после ЭМБ и начала ИСТ наступила смерть больной, которая, со слов очевидцев и медицинского персонала, развилась вследствие тромбоэмболии (локализация не уточняется). Общепринятых показаний к приему антикоагулянтов у больной на тот момент не было.

Клинический пример 9. Больной С., 34 лет, поступил в ФТК 29.04.2009 г. Жалоб не предъявлял. По профессии - космонавт-испытатель, регулярно проводит интенсивные тренировки. Вредных привычек нет.

Из анамнеза: в 2003 г. (в 29 лет) при велоэргометрии впервые зарегистрирована деформация комплекса *QRS*, по данным ЧПСС не исключался дополнительный путь проведения. В 2005 г. при тредмил-тесте на высоте нагрузки (100 Вт, ЧСС 146 в минуту) зарегистрирована обратимая полная блокада ЛНПГ. В 2006 г. в НЦССХ им. А.Н. Бакулева при внутрисердечном ЭФИ данных о дополнительных путях проведения, нарушениях ритма и проводимости не получено. В апреле перенес лакунарную ангину (с лихорадкой до 39 °С), высказывалось предположение о развитии миокардита. Методом ПЦР геном вирусов герпетической группы не выявлен. В ноябре обследовался в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова: преходящая блокада ЛНПГ регистрировалась при ХМ (при ЧСС 86 в минуту), ЧПСС (при частоте 120 в минуту), стресс-ЭхоКГ (при ЧСС 88 в минуту), нарушений локальной сократимости не выявлено. При сцинтиграфии миокарда с ⁹⁹Tc-МИБИ: умеренное снижение включения радиофармпрепарата нижнеперегородочной и передней локализации с небольшим увеличением глубины дефекта перфузии при нагрузке, что расценено как следствие блокады ЛНПГ. При МРТ сердца с контрастированием очагового поражения миокарда не выявлено, по данным коронарографии коронарные артерии не изменены. Был выписан с диагнозом «нарушение проводимости сердца: преходящая частотозависимая блокада ЛНПГ». Продолжал активные тренировки. В феврале 2009 г. в ФТК рекомендовано проведение анализов крови на антикардиальные АТ: IgG к миокардиальному антигену 1:100, АНФ 1:80, АТ к проводящей системе сердца и гладкой мускулатуре - 1:160 (табл. 3.19). При сцинтиграфии с первого порога нагрузки отмечено развитие блокады ЛНПГ, в покое умеренная гипоперфузия передне- и нижнеперегородочной стенок ЛЖ на среднем уровне и в области выходного отдела с дальнейшим увеличением выраженности

гипоперфузии (ишемия) при физической нагрузке и ее распространением на участки, примыкающие к верхушке. Госпитализирован в ФТК.

Таблица 3.19. Уровень антикардиальных антител у больного С. в динамике

	Февраль 2009 г.	16.11.2009	25.02.2010	10.09.2010	04.04.2011
АНФ (сердце быка)	1:80	Нет	Нет	1:80	Нет
АТ к эндотелию	1:80	1:80	1:40	1:160	1:160
АТ к кардиомиоцитам	1:80	1:80	1:40	1:80	1:40
АТ к гладкой мускулатуре	1:160	1:80	1:160	1:80	1:160
АТ к проводящей системе	1:160	1:80	1:80	1:80	1:160

При физическом обследовании изменений не выявлено. В анализах крови: гиперлипидемия 4-го типа, АСЛО 220 МЕ/мл (N менее 125). В мазке из зева получен рост *Strept. pyogenes* (10⁶). На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 68 в минуту без нарушения проводимости, признаков ишемии и гипертрофии. При ЭхоКГ: размеры камер и толщина стенок сердца не увеличены, ФВ 54%, снижена экскурсия заднебазального сегмента, Е/А 1,5. При ХМ: перемежающаяся блокада ЛНПГ (рис. 3.24, а), при тредмил-тесте - развитие блокады ЛНПГ при ЧСС 109 в минуту. Клиническая картина: тонзиллит, ангина в анамнезе, повышение титра антистрептококковых и антикардиальных АТ, необъяснимая преходящая блокада ЛНПГ, признаки стрессиндуцированной ишемии по данным сцинтиграфии миокарда (при неизмененных коронарных артериях), повышенные титры антикардиальных АТ - указывала на высокую вероятность хронического миокардита с коронарным микроваскулитом.

С учетом большой значимости диагноза для профессионального будущего пациента была выполнена ЭМБ. Генома кардиотропных вирусов, включая парвовирус В19 и аденовирусы, не выявлено. При морфологическом исследовании выявлена картина межучточного миокардита с продуктивными васкулитами и дистрофическими изменениями кардиомиоцитов по ишемическому типу (см. рис. 3.10). При отсутствии вирусного генома этиология процесса оставалась неясной (постстрептококковое иммунное воспаление?). По-видимому, блокада ЛНПГ развивается как следствие нарастания ишемии при нагрузке, при этом нарастание ЧСС облегчает развитие блокады (тахидепендентная аберрация проведения). Основной диагноз: «хронический инфекционно-иммунный миокардит с явлениями продуктивного миокардиального васкулита». В течение 1 месяца больной получал мелоксикам 15 мг/сут, далее метипред 20 мг/сут, плаквенил 200 мг/сут, омепразол (Омез*), бисопролол (Конкор*), ципрофлоксацин. Переносил терапию удовлетворительно, через 2 месяца начато снижение дозы метипреда до поддерживающей (4 мг/сут). На 4-м месяце терапии после отмены конкора проведено ХМ: максимальная ЧСС (174 в минуту) достигнута на беговой дорожке, блокады ЛНПГ в течение суток не было (рис. 3.24, б). При тредмил-тесте: максимальная ЧСС 155 в минуту, блокады ЛНПГ не было (рис. 3.24, в). Однако после кратковременной ОРВИ вновь отмечено развитие блокады ЛНПГ при ЧСС 134 в минуту, доза мети-преда временно увеличена до 16 мг/сут. Через полгода при ХМ (ЧСС до 130 в минуту) и тредмил-тесте (ЧСС до 160 в минуту) блокады ЛНПГ не зафиксировано. Осенью 2010 г. после ОРВИ вновь развилось обострение, что проявилось возобновлением преходящей блокады ЛНПГ, потребовало курса антибактериальной терапии, ПВТ и увеличения дозы метипреда. Контрольные иммунологические анализы крови (см. табл. 3.19) отражали колебания активности заболевания и наряду с клинической картиной служили основой для коррекции дозы метипреда. Из отряда космонавтов пациент отчислен, с 2011 г. прием метипреда полностью прекратил. На этом фоне физическая активность оставалась высокой, однако при очередном обследовании в 2015 г. отмечено некоторое снижение ФВ ЛЖ, которая при высокой толерантности к нагрузкам и нормальном уровне BNP расценивается как следствие развившейся стойкой блокады ЛНПГ.

Можно говорить о безусловной эффективности ИСТ и в то же время о нестойкости достигнутого эффекта.

При лечении средними дозами глюкокортикоидов отчетливо проявилась волнообразность течения болезни - смена периодов клинического и лабораторного улучшения (подавление или стабилизация аритмии, снижение уровня



Рис. 3.24. Нагрузочные пробы больного С, 34 лет, до лечения и на фоне лечения: а - холтеровское мониторирование до лечения, блокада левой ножки пучка Гиса при частоте сердечных сокращений 137 в минуту; б - ХМ ЭКГ на фоне лечения, отсутствие блокады левой ножки пучка Гиса при частоте сердечных сокращений 166 в минуту; в - тредмил-тест на фоне лечения, отсутствие блокады левой ножки пучка Гиса при частоте сердечных сокращений 153 в минуту антикардиальных АТ, включая исчезновение АНФ) и обострений. При лечении малыми дозами волнообразность течения отмечалась несколько реже, что может объясняться менее выраженным эффектом ИСТ и, соответственно, менее выраженным синдромом отмены.

Побочные эффекты, которые потребовали увеличения темпа снижения дозы метипреда, развились у 16,2%, получавших ИСТ в средних дозах. Они включали периферическую миопатию, декомпенсацию сахарного диабета 2-го типа с временным назначением инсулина, дестабилизацию АД и диффузный остеопороз, субъективно плохую переносимость терапии (чувство жара, повышенную потливость, возбуждение), прибавку массы тела.

Появление кушингоидных симптомов (с последующим регрессом) отмечалось у всех. Существенного возрастания частоты инфекций, серьезных инфекционных осложнений при лечении средними дозами метипреда не отмечено. У одной пациентки развился опоясывающий герпес. В трех случаях метипред был полностью отменен с последующим возобновлением терапии в меньших дозах, в остальных случаях терапия продолжена в сниженной дозе. Все побочные эффекты были полностью обратимы.

Агрессивная ИСТ (режим 5) высокими дозами метипреда (в одном случае - пульс-терапия), в том числе в комбинации с азатиоприном, проводилась пяти больным с морфологически верифицированным высокоактивным миокардитом (в том числе люпус-миокардитом, системным васкулитом с примесью эозинофилов), а также пациентам с определенным изолированным миокардитом при его высокой иммунологической активности и резистентности аритмии к стандартной терапии. МА была преобладающим видом аритмии (68,4% больных): у 13 больных пароксизмы возникали ежедневно, у остальных - 1 раз в 1-4 недели. В среднем у каждого больного применялось по четыре ААП, в том числе кордарон у 73,7%. При этом полная

Источник KingMed.info

устойчивость к АПП имела к началу базисной терапии у 42,1% больных, частичная - у 36,8%. Все больные плохо переносили аритмию.

При сочетании миокардита с генетическим заболеванием столь активная терапия не назначалась. У трех вирусопозитивных больных достигнута элиминация вируса из крови (в двух случаях уже к началу ИСТ), пациенту с геномом парвовируса В19 в миокарде лечение было начато с вливания 10 г габриглобина в сочетании с плаквенилом, однако существенного клинико-лабораторного эффекта отмечено не было (возможно, при использовании дозы габриглобина 1-2 г/кг эффект был бы более очевидным). Иммунная активность была очень высокой: специфический АНФ выявлен у 73,7% пациентов, в том числе в титрах 1:160-1:320 у 36,8%. Прогнозируемая сложность лечения была в этой группе максимальной.

В результате у половины больных достигнута нормализация уровня АТ (1-й и 2-й кластеры), у двух сохранялась типичная комбинация, у пяти - АНФ в титре 1:40-1:80, но высоких титров АНФ ни у кого не было. У 21,1% пациентов одновременно с существенным снижением титра антикардиальных АТ достигнут очень хороший антиаритмический эффект (с полной отменой эффективного ААП у половины из них).

Клинический пример 10. Больной О., 37 лет, поступил в ФТК 20.10.2010 г. с жалобами на боли умеренной интенсивности в околопупочной области слева с иррадиацией в левую подвздошную область.

Из анамнеза: в 2009 г. перенес обострение тонзиллита, при посеве из зева был получен рост золотистого стафилококка, лечение не проводилось. В августе 2010 г. был госпитализирован в клинику урологии для решения вопроса об оперативном лечении кисты левой почки, при ХМ зарегистрирована ЖЭ (5770 в сутки), не сопровождавшаяся клинической симптоматикой. Операция была отложена, обследовался в клинике кардиологии, где причин аритмии не выявлено (тредмил-тест отрицательный, ЭхоКГ - без отклонений от нормы), диагностирован синдром ночного апноэ легкого течения; ЖЭ расценена как доброкачественная, подбор терапии не проводился. Поступил в ФТК.

При физическом обследовании отклонений от нормы не выявлено. В стандартных анализах крови без изменений, выявлены следовые серологические реакции на сифилис (в 2003 г. прошел курс специфической терапии). АСЛО 149 МЕ/мл (N до 125). Выявлены IgG к вирусу герпеса 6-го типа, IgG к парвовирусу В19 и генома кардиотропных вирусов в крови не обнаружено. Антикардиальные АТ: АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия 1:320, кардиомиоцитов - 1:320, гладкой мускулатуры - 1:160, проводящей системы - 1:320. ЛОР-врачом выявлены казеозные пробки в миндалинах, в посеве получен рост *Strept. viridans* (10⁶). На ЭКГ: ритм синусовый, экстрасистолия из ЛЖ, уплощенный зубец T в III, aVF отведениях. При ХМ (конкор 2,5 мг/сут): мономорфные ЖЭ, всего 7102, 80 эпизодов тригеминии, 27 одиночных НЖЭ. При сцинтиграфии признаков некоронарного поражения миокарда не выявлено.

Состояние расценено как хронический инфекционно-иммунный миокардит с нарушениями ритма сердца. Проводился подбор антиаритмической терапии: при ХМ на фоне приема этацизина 75 мг/сут сохранялось 4348 ЖЭ, на фоне приема этацизина 150 мг/сут, конкора 1,25 мг и клоназе-пама 0,5 мг - 2843 ЖЭ. С учетом высокой лабораторной активности болезни неполный антиаритмический эффект этацизина расценен как удовлетворительный. После местной санации миндалин и курса терапии кларитромицином (Клацидом*) назначен метипред 32 мг/сут в сочетании с омезом, через неделю начато снижение его дозы на 1/2 таблетки в неделю до поддерживающей 8 мг/сут. Переносил терапию хорошо.

Источник KingMed.info

Через 5 мес в анализе крови: АНФ нет, АТ к антигенам кардиомиоцитов и проводящей системы сердца - 1:320, остальные в норме, при ХМ (этацизин 100 мг/сут): ЖЭ 22 в сутки, терапия продолжена. Еще через 5 мес АНФ нет, уровень АТ к кардиомиоцитам снизился до 1:160, остальные АТ в титре 1:80. Доза метипреда постепенно снижена до 4 мг/сут, после полной отмены этаци-зина проведено ХМ: ЖЭ - 15 в сутки. Однако после полной отмены метипре-да отмечено возобновление экстрасистолии (4538 в сутки), вновь назначены метипред 8 мг/сут и этацизин 75 мг/сут, добавлен к лечению плаквенил 0,2 по 1 таблетке на ночь. Через 2 месяца этацизин был постепенно отменен, при ХМ - 10 ЖЭ в час; в контрольном анализе крови: АНФ нет, все антикарди-альные АТ - в пределах нормы. Продолжается прием плаквенила, метипреда по 4 мг/сут и конкора по 2,5 мг/сут.

У 26,3% удалось существенно повысить эффективность ранее неэффективной антиаритмической терапии (в том числе за счет добавления азатиоприна у одной больной), причем это касается как вируснегативных, так и вируспо-зитивных больных.

Клинический пример 11. Больная Р., 57 лет, впервые поступила в ФТК в феврале 2010 г. с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке (подъем на 2-й этаж), сердцебиение, быструю утомляемость.

Из анамнеза: в 2000 г. (в 47 лет) была госпитализирована с диагнозом «острый вирусный гепатит А», позже была переведена в кардиологическое отделение с подозрением на миокардит. Диагноз был снят. Спустя два года впервые стала отмечать приступы общей слабости, дурноты длительностью до минуты, одышку. При обследовании была выявлена пароксизмальная ЖТ. Назначен пропафенон (вскоре отменен в связи с выраженной гипотонией), далее - аллапинин (отменен в связи с головокружением, диплопией). При ХМ от 28.03.2008 г. были зарегистрированы выраженная синусовая брадикардия (менее 40 в минуту), эпизоды остановки синусового узла длительностью до 2,9 с, 14169 НЖЭ, 24262 ЖЭ 9 морфологий, 300 пробежек неустойчивой полиморфной ЖТ из 3-4 комплексов QRS, а также депрессия сегмента ST до 2 мм. В ноябре 2008 г. госпитализирована в 4ГКБ, где состояние расценено как ате-росклеротический кардиосклероз (ишемическая кардиомиопатия); исследование коронарных артерий и МРТ сердца не выполнялись, имплантирован кар-диовертер-дефибриллятор «Maximo DR» (DDDR). На этом фоне уменьшилась одышка, реже беспокоили слабость и сердцебиение. Принимала амиодарон 400 мг/сут (1,5 месяца), далее соталол без эффекта. С мая 2009 г. на фоне полной отмены антиаритмических препаратов ухудшение состояния (возобновились сердцебиение, усталость, перебои в работе сердца). При ХМ от 27.10.2009 г. выявлено 2846 НЖЭ и 30 412 ЖЭ 2-х морфологий, 3 пробежки неустойчивой ЖТ. Госпитализирована в отделение кардиологии ФТК для обследования и решения вопроса о проведении РЧА аритмогенного субстрата. При ХМ, проведенном на фоне приема конкора 2,5 мг, зарегистрировано 10 715 ЖЭС одной морфологии и 15 НЖЭ, работа ИКД (преимущественно в режиме предсердной стимуляции) составила 38%, ST без значимой динамики. При МСКТ с внутривенным контрастированием отмечена неровность контуров проксимальных и средних сегментов ПМЖА со стенозированием не более 20%, остальные коронарные артерии не изменены, кальцинатов не выявлено, при ЭхоКГ - снижение диастолической функции ЛЖ (Е/А 0,74); размеры камер сердца в норме, ФВ 59%. В крови общевоспалительных изменений нет, методом ПЦР выявлена ДНК HHV6 в количестве 1,5 копии/105 лейкоцитов, IgM к ЦМВ, ВЭБ, парвовирусу В19 и генома этих вирусов не обнаружено. Специфический АНФ (с антигеном сердца быка) выявлен в титре 1:320, АТ к антигенам эндотелия 1:20, кардиомиоцитов - 1:320, гладкой мускулатуры - 1:40 (отмечено свечение ядер), ВПС - 1:160. Состояние расценено как хронический вирусно-иммунный миокардит высокой степени активности. Назначены ацикловир 1,6 г/сут (на 2 месяца) и

Источник KingMed.info

плаквенил 200 мг по 1 таблетке на ночь, конкор отменен в связи с гипотонией. В течение полугода, несмотря на отсутствие антиаритмической терапии, отмечено улучшение самочувствия (уменьшение перебоев в работе сердца). В июле в связи с сохранением генома HHV6 в крови госпитализирована в клинику с целью проведения внутривенной ПВТ (цимевен 750 мг/сут, далее зовиракс 750 мг/сут с последующим приемом *per os* вальцита 450 мг/сут в течение месяца и продолжением приема ациклови-ра 2 г/сут). На фоне приема максимально переносимой дозы пропафенона (по 75 мг 3-4 раза в день) число ЖЭ снизилось до 3900 в сутки.

В марте 2011 г. (через год после начала базисной терапии) повторно проведен анализ на антикардиальные АТ: АНФ (с антигеном сердца быка) 1:160, антител к антигенам эндотелия нет, к антигенам гладкой мускулатуры - 1:80; антитела к антигенам кардиомиоцитов и ВПС выявлены в титре более чем 1:320. С учетом высокой иммунной активности, несмотря на сохранение вирусного генома в крови, назначен метипред (40 мг/сут в течение месяца с последующим снижением дозы на 1/2 таблетки в 14 дней) в сочетании с ацикловиром, омезом, калия аспарагинатом + магния аспарагинатом (Панангином*), кальция карбонатом + колекальциферолом (Кальций-Д3 Никомедом*). Переносимость терапии была удовлетворительной.

Через 3 и 6 месяца от начала стероидной терапии ДНК вируса в крови не определялась, отмечены стойкое отсутствие специфического АНФ, снижение титра АТ к антигенам кардиомиоцитов до 1:160, проводящей системы - до 1:80. Пропафенон полностью отменен в связи с гипотонией, при ХМ на чистом фоне (декабрь 2011 г.) зарегистрировано 2223 ЖЭ (которые субъективно не ощущаются), единственная пробежка ЖТ из трех комплексов. Метипред отменен, к лечению добавлены малые дозы соталола (40-80 мг/сут) по переносимости. В связи с некоторым нарастанием титра антикардиальных АТ в анализе от марта 2012 г. (к антигенам кардиомиоцитов - 1:320, проводящей системы - 1:160 при отсутствии специфического АНФ и вирусного генома в крови) возобновлен прием по 1 таблетке метипреда (4 мг); плаквенил с учетом рекомендаций офтальмолога полностью отменен.

В январе 2014 г. госпитализирована в ФТК в связи с истощением батареи ИКД. При внутрисердечном ЭФИ подтверждено наличие СССУ, пароксизмов устойчивой ЖТ не индуцировано. Проведена имплантация двухкамерного ЭКС с сохранением шокового электрода. В связи с выявленной виремией была возобновлена терапия ацикловиром 2 г/сут, титры АТ к миокарду оставались в пределах нормы, за исключением АТ к кардиомиоцитам. Количество ЖЭ колебалось от незначительного до 11 000 в сутки. Был назначен пропа-фенон 450 мг/сут, при ХМ значимых нарушений ритма не зарегистрировано. В дальнейшем (2016 г.) предпринята попытка РЧА: при установке катетера в выводной отдел ПЖ отмечено спонтанное урежение ЖЭ до 1-2 в минуту; зона наиболее ранней эктопической активности выявлена в передней септальной области выводного отдела ПЖ, максимальное опережение локальной активации по сравнению с поверхностной ЭКГ составляет 26 мс. В дальнейшем отмечено полное исчезновение ЖЭ в течение 30 минут наблюдения, проведение РЧА невозможно. При контроле системы ЭКС стимуляция предсердия - 58%, стимуляция желудочка - 12%. Выявлены короткие эпизоды предсердной тахикардии. Больная принимает небольшие дозы этацизина или пропафенона, успешно выполнила пластическую операцию.

Клинический пример 12. Больная К., 48 лет, поступила в ФТК повторно 13.02.2012 г. с жалобами на перебои в работе сердца; приступы учащенного неритмичного сердцебиения, которые возникают много раз в день, плохо переносятся (головокружение, слабость, одышка), купируются в пределах 0,5-1,5 ч; подъемы АД до 150/90 мм рт.ст., сопровождающееся головной болью, головокружением; снижение толерантности к нагрузке.

Источник KingMed.info

Из анамнеза: около 5 лет назад впервые появилось ощущение сердцебиения. Принимала мяты перечной, листьев масла + фенобарбитал + этилбро-мизовалерианат (Корвалол*). По месту жительства состояние было расценено как реакция на выявленную анемию; принимала препараты железа, пропра-нолол. Уровень гемоглобина нормализовался, сердцебиения сохранялись. С января 2009 г. - заметное учащение перебоев в работе сердца, приступов сердцебиения в утренние часы. В больнице г. Черноголовки состояние расценено как миокардиодистрофия, верифицированы пароксизмальная МА, НЖЭ и ЖЭ. Проводилось лечение кордароном (недолго), метопрололом, про-пафеноном, варфарином. Нарушения ритма сохранялись (более 3000 ЖЭ и 1500 НЖЭ), однако МА при ХМ не регистрировалась. В апреле 2009 г. в ФТК: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:320, кардиомиоцитов - 1:160, гладкой мускулатуры - 1:160, ВПС - 1:80 (антикардиальные АТ в лаборатории НИИ ревматологии отрицательные). Была подобрана терапия этацизином 75 мг/сут, метопрололом, плаквенилом 200 мг/сут, мелоксикамом; титры АТ снизились в 2 раза.

В течение 2 лет сохранялся хороший эффект лечения, в дальнейшем МА и частая экстрасистолия возобновились. В мае 2011 г. отмечено нарастание титров антикардиальных АТ (к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры - 1:160, ВПС - 1:80), начата терапия метипредом 32 мг/сут в течение 2 месяцев. Однако в связи с нарастанием уровня печеночных транс-аминаз [аланинаминотрансферазы (АЛТ) 126 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) 154 ЕД/л] отмена метипреда проводилась по ускоренной схеме, одновременно отменен плаквенил, после чего уровень ферментов нормализовался; вирусного генома (включая гепатиты В и С) в крови не выявлено. С декабря 2011 г. отмечает ухудшение состояния, учащение спонтанных эпизодов неритмичного сердцебиения. По месту жительства был назначен алла-пинин 37,5 мг/сут - без выраженного эффекта. Поступила в ФТК.

При осмотре - без отклонений от нормы. В анализах крови: Нб 117,2 г/л, эритроциты 4,83 млн/л; ЦП 0,72, лейкоциты 9,37 тыс./л, тромбоциты 388,6 тыс., АСЛО 155 МЕ/мл, в остальном без изменений. Антикардиальные АТ: АНФ 1:160, АТ к антигенам эндотелия и гладкой мускулатуры - 1:320, проводящей системы - 1:160. На ЭКГ: МА, которая купируется спонтанно (ЧСС 108 в минуту), отрицательный зубец Т в отведениях V₁-V₂. При ЭхоКГ: диастолическая функция снижена: Е/А 0,83; незначительный пролапс передней створки митрального клапана без признаков регургитации. При ХМ (метопролол 75 мг/сут): НЖЭ - около 17 000, 948 эпизодов СВТ (до 11 RR) с ЧСС 150 в минуту, частые эпизоды МА с переходом в ТП с проведением 1:1 (до 2 минут) с максимальной ЧСС до 250 в минуту преимущественно в ночное и раннее утреннее время. ЖЭ - 14. На фоне эпизодов ТП с ЧСС 220 в минуту - горизонтальная депрессия сегмента ST до -0,3 мВ. При ЧПСС нарушения ритма не индуцированы.

С учетом невозможности возобновления стероидной терапии и нецелесообразности выполнения РЧА на фоне активного миокардита была начата терапия азатиоприном 75 мг/сут и кордароном 600 мг/сут. Через 2 недели пароксизмы МА/ТП не регистрировались, число НЖЭ снизилось до 3 тыс. Через 2,5 месяца отмечено отсутствие АНФ, АТ к эндотелию - 1:80, КМЦ - 1:320, проводящей системе - 1:160. При ХМ - 2,1 тыс. НЖЭ. Переносимость терапии хорошая, доза азатиоприна увеличена до 150 мг/сут. Через 10 мес титры АТ снизились до уровня условной нормы (АНФ нет, АТ к проводящей системе - 1:160, остальные - 1:80), НЖЭ менее 500 в сутки. Особенностью данной больной было неуклонное нарастание активности болезни, которое требовало постоянного наращивания агрессивности терапии. Окончательный эффект, в том числе в отношении непрерывно рецидивирующей МА, достигнут, безусловно, не только назначением кордарона, но и подавлением иммунной активности болезни с помощью азатиоприна.

Источник KingMed.info

Еще у 31,6% больных одновременно со снижением титра антикардиальных АТ отмечался удовлетворительный антиаритмический эффект (урежение приступов МА или сокращение числа НЖЭ), который был полностью утрачен при уменьшении дозы или полной отмены метипреда. Дополнительными причинами обострения заболевания стало развитие кордарониндуцированно-го тиреотоксикоза у двух из этих пациентов.

Наконец, у 15,8% пациентов никакого антиаритмического эффекта достигнуто не было, несмотря на адекватное снижение титра АТ у двоих. У третьего пациента с абсолютно неэффективным лечением отмечались системные иммунные проявления (псориатический артрит, по поводу которого назначался сульфасалазин). Несмотря на назначение метипреда и замену сульфасалазина азатиоприном, высокая иммунная активность заболевания сохранялась весь период лечения.

Обострения заболевания отмечены на фоне терапии у 12 больных (63,2%), причем более одного обострения за время наблюдения (от двух до пяти) развилось у пяти больных, средняя частота обострений составила 1,8. Их основными причинами были снижение дозы или полная отмена ИСТ (у 11 пациентов), с одной стороны, и развитие повторных инфекций (у семи пациентов) - с другой. Нередко обе причины сочетались. В целом отмечено возрастание частоты интеркуррентных инфекций на фоне лечения, особенно при назначении аза-тиоприна. В одном случае это потребовало госпитализации (затяжной острый бронхит), одному пациенту проведено вскрытие развившегося фурункула.

Побочные эффекты, которые потребовали бы отмены или увеличения темпа снижения дозы метипреда, развились у 42,1% больных. Они включали выраженную периферическую миопатию (15,8%), тромбоз глубоких вен голени, который потребовал экстренного оперативного вмешательства, повышение уровня печеночных трансаминаз до 3-4 норм и генерализованную сыпь, которые купировались после полной отмены метипреда, а также чувство жара, потливости и тягостные кушингоидные изменения лица (по 5,3%). Отмечались также остеопороз (кальций-Д₃ Никомед, миокальцик или бисфосфонаты; патологических переломов не было), дестабилизация АД, единичные случаи обострения сахарного диабета 2-го типа с временным назначением инсулина.

Обратимые кушингоидные проявления развились у всех пациентов, существенной (более 5 кг) прибавки массы тела не было, у 10,5% больных отмечено снижение массы тела за счет катаболических эффектов глюкокортикоидов (потери мышечной массы). Молодые пациенты переносили терапию лучше, однако стремились к ее максимально быстрой отмене в связи с изменением внешности. Один из них дважды самостоятельно отменял терапию метипре-дом сразу после достижения клинического эффекта, что приводило к его полной утрате и необходимости повторной дефибрилляции по поводу МА.

В связи с полным отсутствием антиаритмического эффекта или его нестабильностью 31,6% пациентам после достижения максимально возможного снижения титра антикардиальных АТ на фоне приема поддерживающей ИСТ выполнена РЧА по поводу МА. В двух случаях потребовалась повторная процедура; у пациента с МА/ТП при выполнении РЧА отмечено развитие полной

АВ блокады, имплантирован постоянный ЭКС; создание артефициальной АВ блокады изначально рассматривалось у него как возможный этап лечения. Эффект РЧА у остальных больных был удовлетворительным.

Клинический пример 13. Больной Б., 46 лет, впервые поступил в ФТК 28.05.2008 г. с жалобами на приступы учащенного неритмичного сердцебиения, сопровождающиеся чувством тяжести в области сердца, нехватки воздуха, общей слабостью, возникающих до 1-2 раз в день, подъемы АД до 160/90 мм рт.ст.

В 2002 г. впервые в жизни возник пароксизм МА (купирован кордаро-ном). С весны 2005 г. пароксизмы МА стали возникать 2-3 раза в месяц, получал кордарон 200 мг/сут, соталол 160 мг/сут без существенного эффекта. Обследовался в РНЦХ: при ХМ - преходящая АВ блокада I степени (интервал P-Q до 0,22 с), мономорфная ЖЭ (1339) и НЖЭ (около 5000 в сутки), пароксизмы МА с ЧСС до 170 в минуту. При велоэргометрии: косовосходящая депрессия сегмента ST; при сцинтиграфии: зона фиксированного дефекта перфузии (рубец?) в области передней, переднеперегородочной, заднениж-ней стенок и перегородки. При ЭхоКГ: ЛП 4,4 см, ПП 5,6 см, ФВ 57%. При коронароангиографии атеросклероза коронарных артерий не выявлено. С 2005 г. - сахарный диабет 2-го типа [терапия гликлазидом (Диабетон МВ*) с хорошим эффектом]. В 2006-2008 гг. принимал соталол с аллапини-ном, клоназепам - с некоторым эффектом. С февраля 2008 г. вновь отметил нарастание частоты МА до 2-3 раз в неделю. В ФТК попытки подобрать антиаритмическую терапию оказались безуспешными (этацизин 150 мг, пропафенон 450-600 мг и хинидин 400 мг/сут), была начата терапия кордароном. В анализах крови: АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия 1:320, кардиомиоцитов - 1:160, гладкой мускулатуры - 1:40, ВПС - 1:320, IgG к миокардиальной ткани 1:400 (норма 1:100); умеренная эозинофилия (6%); АТ к кардиолипину, ДНК, ANCA, геном кардиотропных вирусов выявлены не были. Выполнена ЭМБ ПЖ (см. рис. 3.9), отмечено сочетание эндокардита, продуктивного васкулита с тромбозом отдельных сосудов, лимфомакрофагальной периваскулярной инфильтрации в миокарде с примесью единичных эозинофилов и дистрофических изменений кардиомиоцитов по ишемическому типу с миолизом. Проводилась дифференциальная диагностика с синдромом Леффлера, однако выявленный при биопсии кожи лейкокластический васкулит позволил поставить диагноз хронического гиперсенситивного (леффлероподобного) миоэндокардита с нарушениями ритма.

Проведены курсы противовирусной (валтрексом, амиксином, ацикло-виром), антибактериальной (в связи с высевом с миндалин стрептококка в значимом титре) терапии ципрофлоксацином, начата терапия метипредом 40 мг/сут, плаквенилом 200 мг, скорректирована сахароснижающая терапия [глибенкламид (Манинил*) 3,5 мг 2 таблетки утром и 1 - вечером, метформин (Сиофор*), инсулин 12 ЕД утром с последующей отменой]. Кордарон отменен в связи с неэффективностью, возобновлен прием аллапинина 50-75 мг в сочетании с метопрололом 25 мг/сут. Пароксизмы МА возникали ежедневно. Начато снижение дозы метипреда на 1/2 в неделю, в связи с сохранением иммунной активности (АНФ 1:40, АТ к антигенам кардиомиоцитов - 1:160) с октября 2008 г. добавлен азатиоприн 100 мг/сут. Отмечена устойчивая МА, которая плохо переносилась. К началу ноября доза метипреда снижена до 8 мг/сут; за время лечения похудел на 20 кг. В апреле 2009 г. после насыщения кордароном методом ЭИТ восстановлен синусовый ритм, при контрольном ХМ значимых нарушений ритма и проводимости не было. Однако с конца мая возобновились ежедневные приступы МА. В анализе крови от ноября 2010 г.: АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов - 1:320, ВПС - 1:160; доза азатиоприна увеличена до 150 мг/сут. В конце декабря - эпизод ОРВИ (азатиоприн временно отменялся). В марте 2010 г. проведена пульс-терапия метипредом (1000 мг № 3), приступы МА несколько уредились на фоне терапии аллапинином. Уровень антикарди-альных АТ снизился до минимального за время наблюдения (АНФ нет, АТ к кардиомиоцитам - 1:160, остальные - 1:80), на этом фоне в ФТК выполнена РЧА устьев легочных вен. Через 3 месяца возобновились эпизоды МА (атипичного

Источник KingMed.info

ТП?), выявлен кордарониндуцированный тиреотоксикоз 2-го типа, после подавления которого РЧА выполнена повторно. В течение 4 лет аритмия не рецидивировала на фоне приема аллапинина, а затем его отмены. С учетом сохранения иммунной активности (АНФ 1:40, АТ к антигенам кардиомиоцитов и ВПС - 1:160) после повторной РЧА была продолжена терапия метипредом 8 мг/сут и азатиоприном 100 мг/сут, которая в 2013 г. также постепенно отменена. Титры антикардиальных АТ (анализ от октября 2014 г.) в пределах условной нормы (АНФ нет, АТ к ВПС- 1:160, остальные - 1:80). На 2018 г. состояние пациента остается стабильным, он продолжает прием гипотензивных и липид-снижающих препаратов, антикоагулянты отменены. Можно говорить о достижении стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Режим б ИСТ (назначение в качестве основного препарата азатиоприна в сочетании с минимальными дозами глюкокортикоидов) использован нами пока лишь у четырех пациенток в возрасте 56-62 лет с аритмическим вариантом миокардита (определенный диагноз) как альтернатива агрессивной стероидной терапии, в одном случае уже после применения средних доз метипреда, которые были эффективны, но плохо переносились.

У остальных назначение высоких стероидов было нежелательным в связи с ожирением и гипертонией. Заболевание отличалось высокой иммунологической активностью, по клиническим и лабораторным данным можно было говорить о преобладании иммунных механизмов (у одной из больных в анамнезе имелась панцитопения, устраненная глюкокортикоидами), хотя в одном случае в крови был выявлен ген ВЭБ (проведена ПВТ - с эффектом). Иммунная активность миокардита была высокой: у трех больных выявлен специфический АНФ.

Аритмия (частая ЖЭ, в одном случае в сочетании с МА) плохо переносилась и отличалась резистентностью к лечению: у каждой из больных использовалось в среднем по 4,5 ААП (от 3 до 6), в том числе кордарон у трех; в одном случае было отмечено развитие кордарониндуцированного тиреотоксикоза, что все-таки потребовало проведения курса активной стероидной терапии. У этой же пациентки на фоне тиреотоксикоза вновь стала отмечаться парок-сизмальная МА, по поводу которой ранее была выполнена РЧА. Ни в одном случае к моменту начала базисной терапии не было достигнуто хорошего антиаритмического эффекта.

Применение ИСТ привело к нормализации титров АТ у одной больной и снижению их еще у двоих; в то же время у третьей больной добиться титра АНФ не удавалось, пока тиреотоксикоз не потребовал добавления высоких доз стероидов. Клинически удалось повысить эффективность антиаритмической терапии у первых трех пациенток, но попытки отмены ААП сопровождались возобновлением аритмии. Необходима дальнейшая оценка эффективности азатиоприна в сочетании с минимальными и, вероятно, средними дозами глюкокортикоидов. Переносится такое лечение, безусловно, лучше, чем агрессивная стероидная терапия.

У отдельных пациентов с аритмическим вариантом миокардита мы прибегли к использованию *плазмафереза*. Ранее мы с успехом применяли этот метод для лечения медикаментозно-резистентных нарушений ритма сердца, причем во многих случаях аритмия могла рассматриваться как идиопатическая (Царегородцев Д.А., Недоступ А.В., Рагимов А.А. и др., 2000-2002 гг. [22]). Из 56 пациентов с пароксизмальными предсердными аритмиями, ЖЭ и НЖЭ, СВТ различной этиологии эффект плазмафереза отмечен у 50%, длительность его сохранения составила в среднем 3 месяца (1,25-5,0) и была существенно выше на фоне продолжения приема ААП. Плазмаферез оказался более эффективен у пациентов с ИБС, гиперлипидемией, при наличии предсердных аритмий у пациентов с нормальными размерами предсердий. В результате

плазмафереза отмечено достоверное снижение уровня холестерина, малонового диальдегида и пропорции полиненасыщенных неэстерифицированных жирных кислот в крови (с последними двумя показателями коррелировал антиаритмический эффект).

Однако природа субстрата аритмии, который устраняется путем плазмафереза, осталась до конца не ясной. По опыту первых пациентов с миокардитом, у которых этот метод лечения применялся на новом этапе (асп. В.А. Куликова, И.А. Нечаев, Г.А. Рагимов), мы можем констатировать, что титры антикардиальных АТ существенно снижаются через некоторое время после курса плазмафереза (1-2 месяца) и остаются на достигнутом уровне довольно долго (до 1 года и более), что клинически способствует повышению антиаритмического эффекта лечения. Клинический эффект в виде уменьшения количества других анализы крови, ЭКГ, ЭхоКГ - без отклонений от нормы, при МРТ сердца с гадолинием перикард уплотнен, в карманах и полости перикарда визуализируется минимальное количество жидкости. Эпикардиальный жир утолщен по передней стенке ПЖ до 4 мм и по боковой стенке ЛЖ до 5-6 мм, с признаками «наползания» на миокард; выводной отдел ПЖ расширен до 27 мм (на 36 мм ниже клапана ЛА), в раннюю и позднюю (более выражено) отсроченные фазы контрастирования отмечаются участки субэпикардального накопления по передне- и заднебоковому сегментам и по задней стенке на базальном и среднем уровнях, также по свободной стенке ПЖ, преимущественно в трабекулярной части. При сцинтиграфии миокарда нарушений перфузии не выявлено. На фоне терапии аллапинином 75 мг/сут - 30 ЖЭ, других нарушений ритма нет.

Состояние расценено как хронический инфекционно-иммунный миокардит высокой степени активности, начата базисная терапия метипредом 16 мг/сут в сочетании с плаквенилом. На этом фоне отмечено временное исчезновение специфического АНФ, титры остальных антикардиальных АТ оставались повышенными (1:160), при постепенном снижении дозы метипреда до поддерживающей 4 мг/сут вновь отмечено появление АНФ в титрах 1:40-1:160, остальные АТ оставались стабильно повышенными на протяжении 2,5 лет (до весны 2016 г.). Тем не менее отмечен клинический эффект терапии: на фоне временной отмены аллапинина количество ЖЭ снизилось до 5985 в сутки (апрель 2016 г.), однако пациентка выразила желание прекратить длительный прием препаратов. При госпитализации в ФТК специфический АНФ 1:160, АТ к антигенам эндотелия 1:160; кардиомиоцитов 1:80; гладкой мускулатуры 1:160; волокон проводящей системы 1:80. При обследовании отрицательной динамики по сравнению с 2013 г. не выявлено (ЭхоКГ-параметры по-прежнему в пределах нормы).

чества экстрасистол и частоты МА на 75% и более отмечен у 11 из 20 больных (55% группы). Восстановился эффект ранее неэффективных анти-аритмиков у пяти больных, у четырех пациентов удалось полностью отменить антиаритмическую терапию, двоим успешно выполнена РЧА. Применение плазмафереза позволило также воздержаться от агрессивных режимов ИСТ.

Это направление в лечении заслуживает дальнейшего изучения, особенно у пациентов с плохой переносимостью ИСТ либо ее неполным эффектом. Приведем пример несомненного и стойкого эффекта плазмафереза у пациентки с аритмическим вариантом миокардита.

Клинический пример 14. Больная М., 46 лет, впервые поступила в ФТК 08.11.2013 г. с жалобами на перебои в работе сердца, одышку при умеренной физической нагрузке, утомляемость и слабость.

Из анамнеза: в течение длительного периода отмечает перебои в работе сердца. Однако значения этому не предавала, к врачам не обращалась. В апреле 2013 г. на ЭКГ впервые зарегистрирована ЖЭ, при ХМ выявлено 1620 ЖЭ, в составе участков бигеминии 2091. Назначена терапия этацизином 150 мг/сут без субъективного эффекта. При ХМ после отмены препарата

Источник KingMed.info

(проведено в августе 2013 г.) - 27 878 ЖЭ (преимущественно бигеминия). С сентября 2013 г. начала терапию соталолом 160 мг/сут, при ХМ - 18 091 ЖЭ. В анализе крови: специфический АНФ 1:160, АТ к антигенам эндотелия 1:320, кардиомиоцитов 1:80, гладкой мускулатуры 1:320, ВПС 1:320. Госпитализирована в ФТК.

После возобновления приема аллапинина вновь отмечался полный антиаритмический эффект, показаний к РЧА не было. Для снижения иммунной активности был проведен курс плазмафереза, состоящий из четырех сеансов с замещением полного объема циркулирующей крови. Сразу после этого при ХМ на чистом фоне значимых нарушений ритма не выявлено.

Была выписана без антиаритмиков с рекомендациями постепенно отменить метипред (в течение 1 месяца). Перебои в работе сердца не возобновлялись. Через полгода оставался повышен только титр АНФ (1:160), остальные титры нормализовались впервые за время лечения. При ХМ, проведенном через полгода и через 15 месяцев после курса плазмафереза на чистом фоне, не более 100 ЖЭ, других нарушений ритма нет. Эффект в данном случае не может быть объяснен спонтанным выздоровлением (с учетом устойчивости частой ЖЭ на протяжении 3 лет) и подтверждается снижением титров анти-кардиальных АТ, которое сохраняется более 1 года после единственного курса плазмафереза.

Наконец, эффективность терапии НПВС у таких больных не может оцениваться в отрыве от ИСТ, поскольку практически всегда курс НПВС лишь предшествовал назначению плаквенила/глюкокортикоидов либо проводился параллельно начатой ИСТ в течение 2-4 недель. Обычно мы прибегали к этому виду лечения у пациентов с недавними симптомами, сохраняющимися проявлениями инфекционного процесса, который мог рассматриваться в качестве индуктора миокардита (признаки обострения тонзиллита, субфебрилитет, острофазовые изменения в крови), а также при наличии выпота в полости перикарда.

Ухудшения течения аритмии не было отмечено ни в одном случае; напротив, у отдельных пациентов наблюдалась быстрая положительная динамика как общего состояния, так и нарушений ритма и проводимости, которая не могла быть объяснена воздействием второго препарата (плаквенил, как известно, начинает оказывать свое действие примерно через 1 месяц от начала приема). НПВС являются необходимым мостом до начала иммуносупрессивного действия плаквенила, обеспечивая немедленное достижение пусть и неспецифического противовоспалительного эффекта у пациентов, у которых «время дорого» и максимально быстрое начало патогенетического воздействия может предотвратить усугубление и закрепление аритмии.

3.5.2. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С «ИДИОПАТИЧЕСКИМИ» АРИТМИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Подведем некоторые итоги проведенного в разных нозологических группах комплексного лечения (они представлены на рис. 3.25 и в табл. 3.20). Средний срок наблюдения за пациентами всех нозологических групп составил 24,9 мес, медиана - 12 [6; 32] месяцев, от 1 месяца до 15 лет.

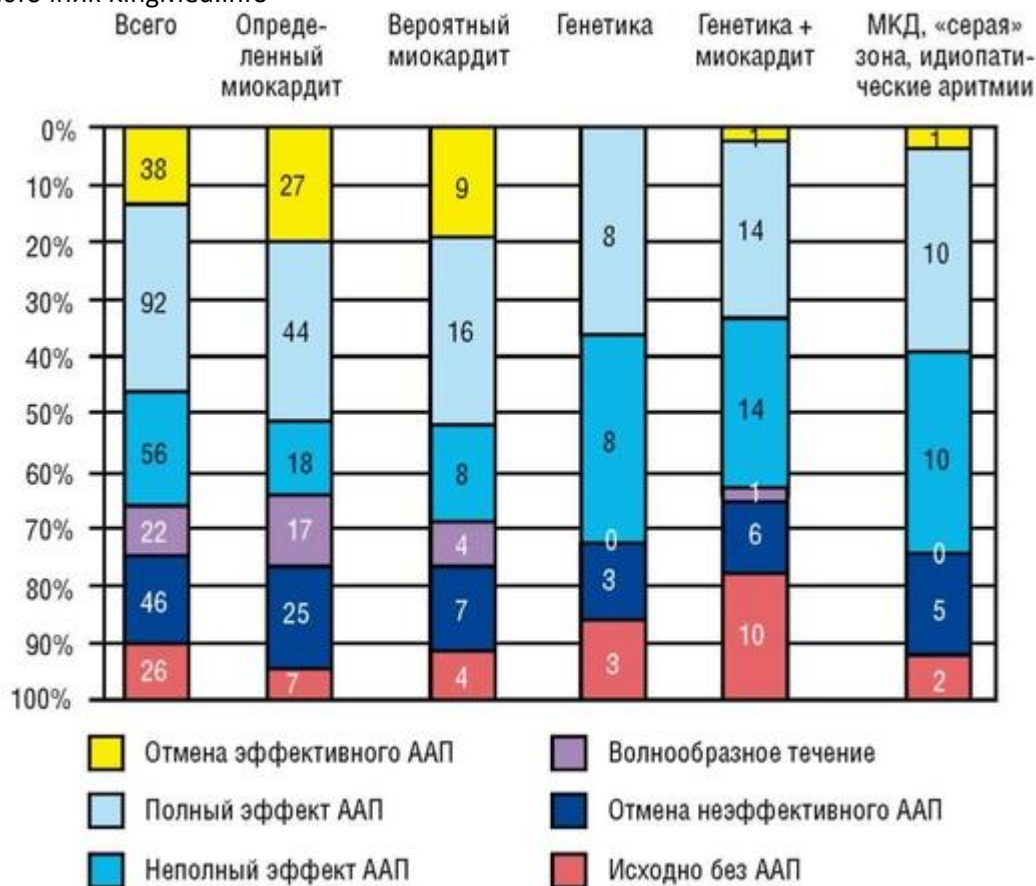


Рис. 3.25. Сравнительная антиаритмическая эффективность комплексной терапии у пациентов с различной этиологией «идиопатических» аритмий

Таблица 3.20. Исходы комплексной терапии у пациентов с различной этиологией «идиопатических» аритмий

	Всего	Определенный миокардит	Вероятный миокардит	Генетика	Генетика + миокардит	МКД, «серая» зона, идио-патические аритмии
Количество больных в группе	285	138	48	22	46	31
ЭКС	20	7	4	2	6	1
ИКД	8	2	-	4	2	0
РЧА (процедуры)	49	18	7	4	14	6
Потребность в хирургическом лечении (процедуры)	77 (27,0%)	27 (19,6%)	11 (22,9%)	10 (45,5%)	22 (47,8%)	7 (22,6%)
Частота госпитализаций в год (без первой)	0,44 [0; 1]	0,43 [0; 1]	0,34 [0; 1]	0,55 [0; 1]	0,5 [0; 1] 0,25 [0; 1]	0,67 [0; 2]

Примечания. МКД - миокардиодистрофия; ААП - антиаритмический препарат; ЭКС - электрокардиостимулятор; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; РЧА - радиочастотная абляция.

В целом у пациентов с аритмическим вариантом миокардита ИСТ позволила существенно улучшить эффект лечения, в том числе при полной устойчивости к антиаритмикам. Довольно трудно сравнивать эффективность многокомпонентного лечения у исходно неоднородных больных, сильно отличавшихся не только по виду аритмии, но и по ее частоте, длительности течения, ответу на ААП и т.д. Однако практически только у пациентов с миокардитом (у 19,6% с определенным диагнозом и у 18,8% с вероятным) удавалось добиться полного подавления

Источник KingMed.info

аритмии с постепенной отменой эффективного ААП (см. рис. 3.25), что мы расцениваем, в первую очередь, как результат эффективного базисного лечения.

Следует иметь в виду, что активная ИСТ назначалась пациентам с заведомо более тяжелым течением аритмии, при котором рассчитывать на 100% эффект было практически невозможно. Данные биопсии миокарда у пациентов с наиболее устойчивой к ААП аритмией (в нашей когорте - преимущественно МА) показали, что необратимым субстратом такой аритмии является не только интерстициальный фиброз, в том числе на месте погибших кардиомиоцитов, но и субэндокардиальный липоматоз. Тем не менее и у этих пациентов удалось частично преодолеть устойчивость к антиаритмикам.

Более чем у 70% пациентов с миокардитом удалось достичь полного или частичного антиаритмического эффекта; то же касается и пациентов с мио-кардиодистрофиями, истинными идиопатическими аритмиями, и пациентов «серой» зоны, то есть тех, у кого этиологические факторы аритмии либо не были выявлены, либо не оказывали тяжелого, необратимого воздействия на миокард. В то же время у пациентов с генетической природой аритмий, а особенно при сочетании генетических КМП и миокардита, антиаритмические результаты лечения были заметно хуже.

Именно у пациентов с генетическими заболеваниями (как в сочетании с миокардитом, так и без него) оказалась максимальной потребность в хирургическом лечении (имплантации кардиостимуляторов, кардиовертеров-дефи-брилляторов и РЧА) - она более чем в 2 раза превышала этот показатель у пациентов с изолированным миокардитом. С учетом прогноза постановка диагноза генетической КМП оказывалась наиболее значимой именно в плане определения показаний к интервенционному лечению.

В этой связи необходимо упомянуть совсем недавно опубликованные результаты многолетнего исследования из Томска [3]: при биопсии межпред-сердной перегородки у пациентов с «идиопатической» МА воспалительные изменения (признаки миокардита или лимфоцитарная инфильтрация) выявлялись в группе неэффективной РЧА достоверно чаще, чем у пациентов с хорошим эффектом процедуры (20 против 0%; $p < 0,001$). Еще в 17,8% воспалительные изменения обнаружены у пациентов с гипертонией (четкой связи с эффективностью РЧА в данной подгруппе не было). При ЭМБ ПЖ у пациентов с МА воспалительные изменения выявлялись еще чаще (у 43,8% с «идио-патической» формой и у 17,1% с ИБС и гипертонией), эффективность РЧА при наличии миокардита составила лишь 40,6% в сравнении с 93,3% у пациентов с интактным миокардом и 61,5% - у пациентов с фиброзом (в группе «идиопатической» аритмии) и соответственно 42,9, 71,4 и 63,9% (в группе с ИБС и гипертонией). Отрицательное прогностическое влияние миокардита на эффект РЧА очевидно, однако его специфическое лечение больным из Томска не проводилось.

В нашей когорте почти исключительно больным с воспалительной природой аритмий было свойственно волнообразное течение болезни - смена ремиссий и обострений. Среднее количество обострений за два с лишним года наблюдения составило у пациентов с миокардитом 1,0 [0; 1], они зафиксированы у 70 больных (30,2% группы) в количестве от одного до пяти, проявлялись главным образом утратой антиаритмического эффекта лечения либо возобновлением аритмии после спокойного периода отмены препаратов (как правило, но не всегда титры антикардиальных АТ и частота аритмии нарастали параллельно).

Обострения могли возникать спонтанно, но чаще удавалось выявить их связь с четырьмя основными факторами: 1) интеркуррентными инфекциями, в том числе на фоне ИСТ (в 60% случаев); 2) снижением доз и отменой ИСТ, в том числе неоправданным либо вынужденным (в

Источник KingMed.info

78% случаев); 3) изначально излишне мягкой ИСТ, не соответствующей активности болезни, при наличии каких-либо противопоказаний к более жесткому лечению (в 12,9% случаев); 4) развитием кордарониндуцированного тиреотоксикоза (10% обострений).

Обострения миокардита были особенно характерны для пациентов с высокой иммунной активностью заболевания, которым назначались средние и высокие дозы глюкокортикоидов (как правило, еще до полного снижения этих доз до поддерживающих). Развитие обострений зависело также от темпа снижения (оптимальной была отмена 1/2 таблетки стероидного препарата в течение 10-14 дней, особенно начиная с дозы 30 мг/сут в пересчете на преднизолон). Однако и среди пациентов, получавших только плаквенил, развитие обострений отмечено в 32,7% случаев.

При развитии обострения миокардита проводилось в первую очередь лечение внешних провоцирующих факторов (инфекций, тиреотоксикоза), в большинстве случаев возникала также необходимость во временном усилении ИСТ. Как правило, достаточно было увеличения дозы стероидов до 1/2-1/3 исходной терапевтической дозы, однако в отдельных случаях (когда исходная терапия была излишне мягкой) приходилось увеличивать дозу выше исходной либо добавлять второй препарат (плаквенил, азатиоприн). Важным компонентом было выявление и подавление активной вирусной инфекции.

То же касается и сроков купирования обострения: обычно для этого требовалось меньше времени, чем для проведения исходного курса, но в ряде случаев повторный курс оказывался длительнее исходного за счет использования больших доз стероидов (и, соответственно, более длительного снижения дозы до поддерживающей). Методику «гормонального толчка» (назначение небольшой дозы стероидов на 2-3 дня с быстрым возвратом к поддерживающей дозе без постепенного снижения), которая применяется при обострениях бронхиальной астмы, мы практически не использовали, хотя такой вариант тоже может оказаться достаточно эффективным при ситуационных обострениях.

Кордарониндуцированный тиреотоксикоз лечили по общепринятым правилам с учетом его механизма: во всех случаях это был тиреотоксикоз 2-го типа (отсутствие накопления радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии), что требовало назначения преднизолона в дозе 30-60 мг/сут. Такое лечение оказывалось полезным и для подавления активности миокардита, тем более что у большинства этих пациентов терапия собственно миокардита была менее агрессивной. Снижение дозы при лечении тиреотоксикоза можно проводить быстрее, чем при миокардите, до 10 мг в неделю, однако чаще мы несколько замедляли этот темп в целях получения эффекта и в отношении миокардита. На пике тиреотоксикоза уровень антикардиальных АТ нередко повышался, что могло отражать дополнительное повреждение миокарда с усугублением аутоиммунного воспаления; в результате лечения удавалось достичь существенного снижения или полной нормализации титров с клиническим улучшением.

Кроме того, причиной утраты антиаритмического эффекта комплексного лечения становилось прогрессирование второй, генетически детерминированной болезни, которое не могла сдержать ни противовоспалительная, ни стандартная кардиотропная терапия. В этом случае главной задачей было убедиться в том, что за ухудшением течения аритмии не кроется обострение воспалительного процесса.

Стоит также выделить небольшую (восемь человек) подгруппу молодых пациенток с частой ЖЭ, у которых отмечалось выраженное учащение экс-трасистолии во время беременности или сразу после нее. Помимо миокардита (диагностирован у семи, с отчетливым эффектом от проводившейся ИСТ), у четырех из них нельзя исключить и наличие АДПЖ (поставлен вероятный

Источник KingMed.info

диагноз), для которой не свойственно волнообразное течение, а одна из пациенток страдает МЭД. У половины этих больных к моменту наступления беременности уже проводилась антиаритмическая терапия, но резкое учащение экстрасистолии во время беременности лишь отчасти могло быть связано с вынужденной отменой всех ААП, поскольку число экстрасистол существенно превышало исходное. Кроме того, у второй половины пациенток до беременности о наличии ЖЭ не было известно (в связи с ее отсутствием или хорошей переносимостью). Можно думать о провоцирующей роли беременности в отношении и миокардита, и генетической КМП.

Следует отметить, что потребность в хирургическом лечении у больных с изолированным миокардитом и пациентов последней подгруппы (идиопатические аритмии, «серая» зона, миокардиодистрофии), которую в некоторой степени можно рассматривать как группу сравнения, оказалось практически одинаковой - это говорит об эффективности комплексной терапии у пациентов с миокардитом. В то же время пациенты из «серой» зоны и с идиопатическими аритмиями были лишены возможности проведения этиотропной и патогенетической терапии, притом что этиологический фактор мог продолжать свое воздействие, но оставался нераспознанным, и аритмии, особенно МА и ТП, в ряде случаев отличались упорным течением (выполнено шесть процедур РЧЛ).

Естественно, в процессе комбинированного лечения проводилась коррекция и собственно антиаритмической терапии. В частности, ИСТ могла сопровождаться как утратой эффективности ЛЛП, так и восстановлением чувствительности к ранее неэффективному ЛЛП. Как видно на рис. 3.26, наиболее эффективным ЛЛП (по результатам подбора терапии в клинике, к моменту начала базисной терапии миокардита) у пациентов с определенным и вероятным миокардитом оказался этацизин. В группах идиопатических и генетически детерминированных аритмий он назначался не чаще аллапинина и амиодарона соответственно.

Процент назначения кордарона оказался наибольшим у пациентов с сочетанием миокардита с генетическими КМП (что представляется закономерным с учетом тяжести и характера аритмии в этой нозологической группе), а также у пациентов «серой» зоны и с идиопатическими аритмиями. Необходимо напомнить, что и у остальных пациентов кордарон довольно часто назначался в анамнезе, но далеко не всегда оказывался эффективным и хорошо переносимым. Группа миокардита выглядит наиболее пестро, что связано с ее многочисленностью и разнообразием самих нарушений ритма. Однако в целом очень существенных различий по эффективному ЛЛП между различными нозологическими группами отмечено не было.

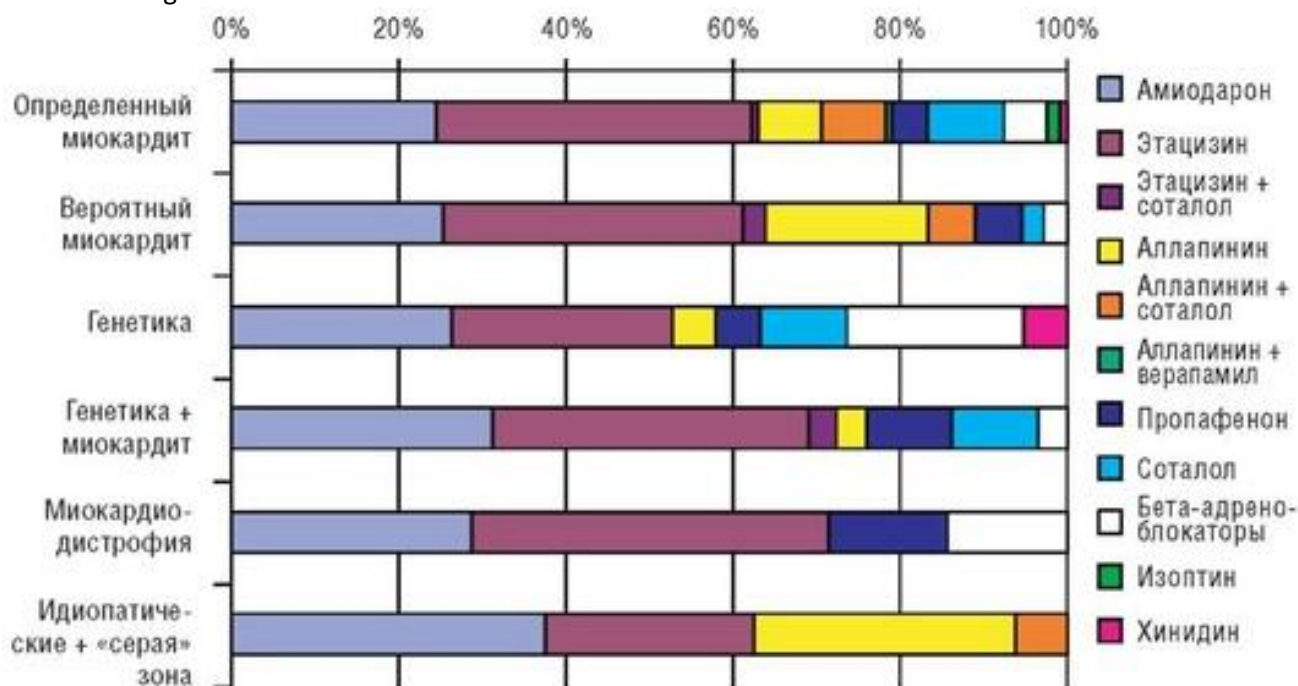


Рис. 3.26. Эффективность (частота назначения по результатам подбора антиаритмических препаратов в клинике) различных антиаритмических препаратов в зависимости от нозологического диагноза

Зафиксировано по одному случаю появления ЖЭ при назначении кордарона и пропафенона (по 0,4% в расчете на больного и еще меньше при расчете на каждый случай назначения ААП); аритмогенных синкопе, появления ЖТ не было выявлено ни разу. В абсолютном большинстве случаев назначение ААП как IA и IC, так и III класса не сопровождалось развитием проаритмического эффекта: замена препаратов в процессе подбора терапии была обусловлена их недостаточной эффективностью либо плохой субъективной переносимостью, а также развитием внесердечных побочных эффектов (в случае кордарона, соталола и β -адреноблокаторов).

Вопрос о возможности применения антиаритмиков I класса у пациентов с верифицированным миокардитом, а также генетически детерминированными заболеваниями нередко вызывает дискуссии, в связи с чем хотелось бы подчеркнуть: никаких данных о небезопасности этих препаратов у пациентов с аритмическим вариантом миокардита, а также с генетически детерминированными заболеваниями, протекающими без дилатации камер сердца, снижения их сократимости и значимой гипертрофии миокарда, в литературе нет. Напротив, наш опыт показывает их безопасность у данных групп больных.

Тем не менее назначение антиаритмиков любым пациентам, в том числе с «идиопатическими» аритмиями, требует жесткого соблюдения определенных принципов и мер предосторожности, поскольку риск проаритмии существует у всех больных.

Основные принципы назначения ААП I класса, в том числе у пациентов с «идиопатическими» аритмиями, следующие:

- исключить из списка возможных препаратов те, которые уже использовались в адекватных дозировках и либо не имели эффекта, либо плохо переносились; после подавления активности миокардита возможна повторная попытка назначения неэффективного препарата;

Источник KingMed.info

- выявить противопоказания к применению конкретных препаратов (основное общее противопоказание для I класса препаратов - полные блокады ножек пучка Гиса; при наличии исходной неполной блокады необходим тщательный контроль за комплексом **QRS**);
- при отсутствии противопоказаний предпочтительно назначение препаратов I класса (кордарон может быть назначен сразу при необходимости быстро достичь эффекта);
- следует начинать терапию препаратами I класса по возможности в стационаре с половинных доз и стремиться к одновременному назначению β -адреноблокаторов в целях уменьшения возможной аритмогенности;
- на 2-5-й день терапии и повторно оцениваются безопасность терапии, субъективные и ЭКГ-признаки антиаритмического действия и проаритмии;
- каждый новый режим антиаритмической терапии требует проведения контрольного ХМ в ранние сроки (3-7-й день);
- дозу препарата следует увеличивать до полной при хорошей переносимости и неполном антиаритмическом эффекте, с учетом циркадных особенностей аритмии;
- контроль за безопасностью длительной терапии состоит в регулярной регистрации ЭКГ (1 раз в 2-3 месяца), суточном мониторе ЭКГ по Холтеру (раз в 6-12 месяцев и во всех случаях возобновления аритмии, появления нарушений проводимости, синкопе);
- должна регулярно проводиться переоценка противопоказаний к применению препарата;
- продолжительность терапии препаратами I класса не ограничена.

В когорте больных с «идиопатическими» аритмиями было выполнено 49 процедур РЧА, в том числе по поводу WPW-синдрома и АВ узловой тахикардии (см. табл. 3.20), причина которых состоит в наличии дополнительных путей проведения или продольной диссоциации АВ узла, то есть нозологическая диагностика в данном случае не имела значения для определения показаний к вмешательству. В одном случае (у пациента с миокардитом) диагноз WPW был подтвержден только в ходе внутрисердечного ЭФИ, исходно предполагалась ПНТ. Эффективность РЧА при данных видах аритмии была близка к 100%, лишь у больной с системным васкулитом процедуру не удалось полностью завершить.

Среди 17 пациентов с МА, которым выполнена РЧА устьев легочных вен (в ряде случаев - расширенная методика), миокардитом страдали 13 больных, его сочетанием с генетической КМП - один, идиопатической формой - два и один больной находился в «серой» зоне. К моменту операции активность воспаления была максимально подавлена у 12 больных. У пациентки с высокоактивным нелеченым миокардитом, которая обратилась к нам уже после успешного проведения РЧ-изоляции устьев легочных вен в связи с частой ЖЭ, отмечен рецидив устойчивой к ИСТ и антиаритмическому лечению МА на фоне развившегося тиреотоксикоза. В четырех случаях (в том числе у трех больных с миокардитом) потребовалось выполнение повторной процедуры. Процедура была полностью неэффективна лишь у пациента с сочетанием генетической КМП и миокардита. Суммарная эффективность РЧА по поводу МА составила 82,4%.

РЧА каватрикуспидального истмуса выполнена пяти больным с ТП, в том числе у одной пациентки в сочетании с воздействием на устьях легочных вен; МА имелась в анамнезе еще у двух больных с ТП, однако вмешательство на ЛП им не выполнялось, и пока рецидивов МА не было. Эффективность воздействия по поводу типичного ТП составила 100%. НЖЭ стала показанием к выполнению РЧА у одного пациента с миокардитом - полного эффекта удалось

достичь только в результате повторной процедуры, несмотря на отсутствие активности воспаления. В дальнейшем рецидивов не было.

Наконец, по поводу ЖЭ воздействие выполнено 18 больным (17 - на ПЖ, 1 пациенту - на обоих желудочках): у шести из них ЖЭ расценивалась как воспалительная, у трех - в рамках АДПЖ, еще у восьми больных проводится дифференциальная диагностика между этими заболеваниями и у одного диагностирован синдром НКМ в сочетании с миокардитом (после успешного воздействия на обоих желудочках у больного отмечено нарастание активности миокардита и появление пароксизмов МА). Процедура оказалась полностью эффективна у 13 больных (72,2%), частично эффективна у трех (16,7%) и совсем неэффективна у двух (11,1%).

В четырех случаях недостаточного эффекта или его отсутствия у больных имелся миокардит, по поводу которого у трех не проводилась базисная терапия (у двух нельзя исключить и генетическую КМП), у четвертой больной активность миокардита была подавлена, однако субэпикардальная локализация субстрата создавала значительные технические сложности для выполнения РЧА. У пациентки с изолированной АДПЖ отмечено возобновление частой ЖЭ через несколько лет после успешной РЧА.

Следует отметить, что у одного больного с диагностированным ретроспективно миокардитом эффект РЧА, проведенной до постановки нозологического диагноза, оказался хорошим и стойким. У пациентки, которой РЧА с полным эффектом выполнена по поводу непрерывно рецидивирующей неустойчивой ЖТ, дифференциальная диагностика между миокардитом и генетическими причинами аритмии пока не может быть завершена.

Таким образом, наш опыт проведения РЧА у больных с различной этиологией «идиопатических» аритмий говорит о том, что у пациентов с миокардитом целесообразно предварительное проведение активной базисной терапии как минимум по двум причинам: у определенной части больных может быть подавлена аритмия (что снимает показания к РЧА), у другой части удается подавить только активность воспаления, но при соблюдении этого условия эффективность РЧА даже при МА весьма высока.

За время наблюдения (в среднем 2 года, максимально - до 15 лет) ни у кого из больных с воспалительной природой аритмий не отмечено развития ХСН непосредственно вследствие прогрессирования миокардита. Это позволяет говорить об аритмическом миокардите именно как об особом варианте течения, обусловленным, вероятно, генетически детерминированным типом иммунного ответа. Из пациентов с КМП пока отмечено лишь появление симптомов правожелудочковой недостаточности у пожилого больного с АДПЖ, однако многие пациенты с генетическими формами (АДПЖ, НКМ, МЭД и др.) могут со временем дожить до появления симптомов ХСН и требуют наблюдения.

ЭхоКГ-параметры оценены в динамике у 65 пациентов с различными диагнозами в среднем через 27 [12; 47] месяцев после первичного исследования. Никаких достоверных изменений, включая размеры ЛП, выявлено не было.

По среднему числу госпитализаций пациенты разных нозологических групп существенно не отличались между собой (см. табл. 3.20). Несколько выше был этот показатель у пациентов с генетическими формами, а также у больных с идиопатическими аритмиями, у которых повторные госпитализации были обусловлены необходимостью интервенционного лечения. В то же время у пациентов с изолированным миокардитом, несмотря на необходимость подбора и контроля активной терапии миокардита и развитие обострений, частота госпитализаций была ниже (большинство терапевтических вопросов решалось амбулаторно при условии тщательного

Источник KingMed.info

наблюдения одним врачом), а в группе вероятного миокардита, где не проводилось агрессивной ИСТ, - минимальной.

Тромбоэмболические осложнения (инсульты у пяти больных, транзитор-ная ишемическая атака у двоих и ретроспективно выявленная ТЭЛА у одной) отмечены лишь у пациентов с МА различной этиологии, причем все они развились еще до включения больных в настоящее исследование. О единственном летальном исходе, также обусловленном, вероятно, тромбоэмболией, шла речь в клиническом примере 8. Еще одна больная погибла насильственной смертью.

Особо необходимо отметить случай развития Q-образующего инфаркта миокарда у пациентки с активным миокардитом и отсутствием коронарного атеросклероза.

Клинический пример 15. Больная С., 52 лет, впервые поступила в ФТК 11.10.2010 г. с жалобами на приступы учащенного неритмичного сердцебиения, возникающие с частотой 1-2 раза в неделю, проходящие в покое или после приема 1 таблетки анаприлина, одышку при умеренной физической нагрузке, слабость, утомляемость, эпизоды повышения АД максимально до 180/110 мм рт.ст.

Из анамнеза: с 1999 г. страдает артериальной гипертонией с повышением АД до 180/100 мм рт.ст., постоянная терапия проводится с 2007 г. В 2007 г. дважды отмечались кратковременные эпизоды потери сознания, с того же времени известно о пароксизмах МА. В течение полугода принимала корда-рон, затем конкор 1,25 мг/сут, соталол 160 мг/сут, аллапинин 75 мг/сут, пароксизмы сохранялись. С начала сентября 2010 г. появилось чувство жжения за грудиной, усиливающееся при быстрой ходьбе, проходящее в покое. Во время одного из пароксизмов МА отмечался короткий эпизод асистолии, сопровождавшийся резкой слабостью. На ЭКГ: элевация сегмента ST в II, III, aVF, V₄-V₆ отведениях. Состояние расценено как острый коронарный синдром, проведен системный тромболизис метализе. Маркеров некроза в крови не отмечалось, что позволило исключить диагноз инфаркта миокарда. Кордарон отменен в связи с развитием пауз до 3,2 с. Поступила в ФТК.

При осмотре: избыточная масса тела (73 кг при росте 165 см), в остальном без отклонений от нормы. Анализы крови без изменений. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС - 50 в минуту, признаков ишемии, гипертрофии нет (рис. 3.27). При ХМ: пароксизм МА с ЧСС 33-133 в минуту, 427 пауз до 3,5 с (на фоне приема метопролола). Антикардальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:20, кардиомиоцитов 1:160 (в том числе к вставочным пластинкам - 1:160), гладкой мускулатуры 1:80, ВПС 1:320. ЭхоКГ в пределах нормы, при сцинтиграфии миокарда стрессиндуцированной ишемии не было. При МСКТ коронарных артерий кальция, признаков стенозирования коронарных артерий нет. Состояние расценено как хронический инфекционно-иммунный миокардит, начата терапия метипредом 32 мг/сут (10 дней с последующим снижением дозы). С марта 2011 г. принимала метипред в дозе 16 мг/сут. Антикардальные АТ через 5 месяцев: к антигенам эндотелия 1:20, кардиоми-оцитов и гладкой мускулатуры 1:80, ВПС 1:160. Продолжала прием кордарона 400 мг/сут, клопидогреля, МА возникала 1-2 раза в неделю.



Рис. 3.27. ЭКГ больной С., 52 лет (ноябрь 2010 г. и сентябрь 2012 г.). Скорость записи - 25 мм/с (пояснения см. в тексте)

Повторная госпитализация - в ноябре 2011 г. С учетом недостаточной эффективности длительной терапии метипредом в высокой стартовой дозе и затем в поддерживающей дозе 16 мг/сут [сохранение пароксизмов МА, высокого уровня АТ к антигенам кардиомиоцитов (1:320) и волокон проводящей системы (1:160)] продолжено снижение дозы до 4 мг/сут; кордарон в связи с неэффективностью отменен, максимальная пауза по данным ХМ составила 2,1 с (преавтоматическая пауза при восстановлении синусового ритма). В связи с сохранением активности миокардита, а также удовлетворительной переносимостью аритмии выполнение РЧА представлялось нецелесообразным, планировалось решение вопроса о назначении азатиоприна. Однако к апрелю 2012 г. уровень АТ снизился (сохранялись лишь АТ к антигенам ВПС 1:320), от усиления терапии решено воздержаться. Пароксизмы МА продолжали возникать 1-2 раза в неделю.

В сентябре 2012 г. без видимой причины возник затяжной приступ ангинозных болей, выраженной общей слабости; бригадой СМП зарегистрирована элевация сегмента *ST* в отведениях V_2 - V_6 до 5 мм. Боли купированы на догоспитальном этапе введением наркотических анальгетиков, отмечено уменьшение подъема сегмента *ST*. При экстренной коронарографии признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий не выявлено, отмечена диссекция ПМЖА с переходом на устье диагональной и тромботической окклюзией ПМЖА. Выполнена ангиопластика с имплантацией металлического стента, кровоток по ПМЖА полностью восстановлен, что сопровождалось появлением реперфузионных аритмий.

Однако на ЭКГ сохранялся подъем сегмента *ST*, в крови выявлено повышение уровня тропонина, со вторых суток отмечено развитие устойчивой МА. При ЭхоКГ: акинез переднего и переднесептального сегментов в нижних 2/3 и всех сегментов верхушки, ФВ ЛЖ 41%. Проводилась терапия клопидогрелем, ацетилсалициловой кислотой (Тромбо АСС*), варфарином, омезом, атор-вастатином, локреном, спиронолактоном (Верошпироном*), торасемидом (Диувером*), метипредом 4 мг/сут. Самочувствие улучшилось: ангинозные боли не рецидивировали, перестало беспокоить ощущение сердцебиения; несколько снижена толерантность к нагрузкам. С учетом возможной связи спонтанной диссекции с активным васкулитом к лечению добавлен азатио-прин. Состояние стабилизировалось.

3.5.3. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И НЕЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ МИОКАРДИТА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КОНЕЧНОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

Наш опыт использования различных режимов базисной терапии миокардита у пациентов с нарушениями ритма и проводимости показал, что собственно антиаритмическая эффективность такого лечения, назначенного в дополнение к стандартной кардиотропной и антиаритмической

Источник KingMed.info

терапии, различна у разных больных, в связи с чем необходима попытка выявления предикторов благоприятного и неблагоприятного ответа на лечение. С этой целью нами были выделены группы с очень хорошим и очень плохим ответом на лечение и проведено их сравнение с остальными больными, получавшими ИСТ.

В качестве отличного эффекта на комплексную терапию расценивалась возможность полной отмены эффективного ААП в связи со стойким подавлением аритмии (17,4% тех пациентов с миокардитом, которые получали ИСТ). Шансы получить такой эффект оказались максимальными при совокупности таких факторов (табл. 3.21), как:

- женский пол;
- относительно молодой возраст (четкие возрастные границы обозначить сложно, но в среднем пациенты с отличным ответом на лечение оказались моложе 42 лет);
- небольшая (особенно до года) давность аритмии;
- отсутствие МА;
- использование небольшого (не более трех) количества ААП в процессе подбора терапии и особенно возможность обойтись без назначения кордарона;
- хороший эффект ААП к моменту начала ИСТ (лишь у одного пациента при исходной неэффективности ААП удалось добиться отличного эффекта);
- наличие специфического АНФ, при этом исходное наличие вирусного генома в крови не имело существенного значения - у вирусопозитивных больных недостоверно чаще наблюдался отличный эффект лечения, который достигался на фоне элиминации вируса;
- отсутствие сопутствующей генетической КМП;
- отсутствие гемодинамически значимого коронарного атеросклероза;
- полностью нормальные размеры ЛП (особенно менее 50 мл);
- небольшая продолжительность зубца *P* на ЭКГ (не более 75 мс).

Таблица 3.21. Сравнение некоторых параметров, влияющих на результат терапии аритмий, у пациентов с отличным эффектом лечения и остальных пациентов с миокардитом

Признак	Пациенты с отличным эффектом	Остальные пациенты с миокардитом	<i>p</i>
Возраст	41,9±11,9 года	45,8±14,3 года	0,067
Пол	87,5% женщины	64,7% женщины	<0,05
Количество ААП	2,5±1,5	3,3±1,1	<0,05
Применение амиодарона	25,0%	49,6%	<0,01
Исходный эффект ААП	1 [1; 2] балл (полный)	2 [1; 2] балла (частичный)	<0,05
Наличие генетической КМП	3,1%	17,2%	<0,05
Стенозы коронарных артерий >50%	7,1%	0	<0,05
Наличие МА	15,6%	45,3%	<0,01
Давность аритмии	12 [9;25; 44;75] мес	24 [6; 84] мес	0,053
Титр специфического АНФ	1:80 [0; 1:160]	0 [0; 1:80]	<0,05
Длительность зубца <i>P</i>	75±19 мс	89±25 мс	<0,05
Объем ЛП	47,9±15,1 мл	56,8±21,1 мл	<0,05

Очевидно, что последние два фактора имеют прямую корреляцию с частотой развития МА, которая отличалась наибольшей резистентностью к лечению. Большое значение в определении прогноза имели исходные свойства самой аритмии - ее небольшая давность и относительная

Источник KingMed.info

легкость подавления с помощью ААП. Такое течение аритмии могло свидетельствовать об отсутствии необратимого морфологического субстрата для ее поддержания и позволяло рассчитывать на радикальный эффект терапии.

С точки зрения влияния нозологического диагноза на прогноз комплексного лечения наибольшее значение имело отсутствие фоновой для миокардита генетической патологии (при таком сочетании никогда нельзя рассчитывать на стойкое и длительное подавление аритмии только за счет противовоспалительного лечения: генетически детерминированные аритмии практически всегда имеют тенденцию к прогрессированию), а также высокая иммунная активность самого миокардита (наличие специфического АНФ), то есть наличие субстрата для приложения ИСТ. Отсутствие значимого коронарного атеросклероза, а также молодой возраст больных минимизировали воздействие банальных этиологических факторов аритмии, которые могли бы в значительной степени сводить на нет эффект ИСТ.

Интересно, что корреляции с тем или иным вариантом ИСТ не отмечено (каждому из этих пациентов нужен был свой режим лечения). Преобладали среди них, как и среди всех пациентов с миокардитом, пациенты, которым назначался плаквенил без глюкокортикоидов (56,3% больных); на втором по частоте месте идет режим назначения средних доз глюкокортикоидов (28,1% больных). Тем не менее у 12,5% для достижения отличного антиаритмического эффекта потребовалось применение высоких доз метипреда.

По-видимому, легкое подавление иммунной активности болезни отражает менее тяжелое течение миокардита, но в ряде случаев полностью оправдана и агрессивная терапия. При этом риск обострения не зависит от легкости достижения первоначального эффекта.

У части больных, напротив, не было достигнуто никакого значимого антиаритмического эффекта, хотя, как отмечено выше, эффективное подавление активности миокардита позволило подготовить их к РЧА и получить максимальный эффект от интервенционного воздействия (16,8% пациентов с миокардитом, получавших ИСТ).

Шансы не получить желаемого эффекта от назначения базисной терапии миокардита максимальны при совокупности таких факторов (табл. 3.22), как:

- наличие МА и/или ТП;
- максимальная частота приступов МА (ежедневные пароксизмы - 8 баллов по шкале от 1 до 8 баллов, в то время как средняя частота приступов МА у остальных составила 5 баллов - 2-3 приступа в месяц);
- сочетание трех видов и более различных аритмий;
- полное отсутствие компонентов анамнестической триады (то есть отсутствие острого начала аритмии, ее связи с перенесенной инфекцией и давность симптомов более 1 года);
- плохой эффект антиаритмической терапии к моменту начала базисной терапии: попытки использования четырех ААП и более, в том числе кордарона, а также неэффективность этих попыток (средний эффект ААП к моменту начала лечения плохой).

Таблица 3.22. Сравнение некоторых параметров, влияющих на результат терапии аритмий, у пациентов с плохим эффектом лечения и остальных пациентов с миокардитом

Признак	Пациенты с плохим эффектом	Остальные пациенты с миокардитом	p
Наличие МА	67,7%	34,2%	<0,01
Частота МА	8 [6; 8]	5 [3; 8]	<0,05

Источник KingMed.info

Наличие ТП	22,6%	6,4%	<0,01
Количество различных аритмий	3,0±1,8	2,3±1,2	<0,05
Компоненты анамнестической триады	0 [0; 2]	1,0 [0; 2]	<0,05
Количество ААП	4,4±2,1	2,9±1,5	<0,001
Применение кордарона	76,7%	39,6%	<0,001
Эффект ААП к началу терапии	3 [2; 3] балла	2 [1; 2] балла	<0,001
Доза глюкокортикоидов (метипред)	28 [16; 34] мг/сут	16 [10; 22] мг/сут	<0,01

При этом уже не играли роли пол, возраст, наличие вирусного генома и даже исходная иммунная активность заболевания: в тех случаях, когда аритмия (прежде всего, МА) сама по себе была исходно исключительно сложна для лечения, даже подавление высокой иммунной активности заболевания с хорошим результатом (конечные титры АТ у пациентов с плохим антиаритмическим результатом были даже несколько ниже, чем у остальных) не позволяло справиться с застарелым аритмическим синдромом.

С этим связан и тот факт, что в группе неэффективного лечения оказались выше применяемые дозы стероидов. Как описано при изложении результатов применения агрессивной ИСТ, у значительной части она была шагом отчаяния, который не привел к выраженному антиаритмическому эффекту (во всяком случае в той степени, в которой можно было этого ожидать), однако, повторим, позволил в значительной степени подавить иммунную активность миокардита и с успехом выполнить РЧА.

На основании данных биопсии у пяти пациентов с плохим антиаритмическим результатом лечения можно утверждать, что в основе такой исходной резистентности аритмии к лечению лежат субэндокардиальный липоматоз, фиброз, глубокая дистрофия кардиомиоцитов, а также неоднородность миокарда в целом за счет чередования участков живой ткани, склероза и жира. При такой картине даже активная ИСТ оказалась бессильна, однако и заранее исключать эффект базисной терапии у нас не было оснований. В то же время у 1/3 пациентов с плохим ответом на лечение использовалась мягкая ИСТ (плаквенилом), и нельзя исключить, что при более активном лечении результат был бы иным.

Следует напомнить также, что сравнение пациентов с отличным эффектом комплексной терапии и его отсутствием проводилось только среди больных, получавших ИСТ, и, с другой стороны, ИСТ назначалась более тяжелым больным. Ее эффект, как показал анализ применения различных режимов, был наиболее очевидным при использовании среднего режима терапии (метипредом в дозе 4-28 мг/сут в виде монотерапии или в сочетании с плаквенилом).

Однако и для других режимов оказалось возможным выделить оптимальную нишу их применения.

Что касается ПВТ, то ее эффект при затяжном миокардите нельзя сравнивать с эффектом, скажем, антибиотиков при пневмонии. Его можно сравнить, скорее, с применением ингаляционных М-холинолитиков у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: минимальной задачей является сдерживание прогрессирования. Применяя ПВТ во всех случаях, когда это было возможно, мы не имеем возможности сравнивать результат с нелечеными вирусопозитивными больными, но польза от этого лечения несомненна и состоит, во-первых, в прямом снижении активности миокардита с улучшением течения аритмии и, во-вторых, в создании условий для безопасного назначения ИСТ у вирусопозитивных больных.

В заключение этого раздела формулируем те практические выводы, которые на сегодня можно сделать по результатам проведенного дифференцированного лечения.

Рекомендации по лечению пациентов с «идиопатическими» аритмиями.

- В случае постановки диагноза «миокардит» больным с «идиопатическими» аритмиями должен решаться вопрос о проведении и объеме базисной терапии, целями которой являются радикальное подавление аритмии с перспективой отмены анти-аритмиков за счет купирования активности воспалительного процесса, улучшение антиаритмического эффекта стандартной терапии при резистентной или частично устойчивой к ней аритмии, предотвращение прогрессирования нарушений ритма и проводимости, обеспечение стабильного состояния при необходимости выполнения хирургического этапа лечения и по возможности улучшение прогноза.
- При выявлении генома кардиотропных вирусов в крови и/или миокарде, а также IgM к кардиотропным вирусам либо повышении уровня IgG в 5-10 раз лечение миокардита следует начинать с ПВТ ацикловиrom/ганцикловиrom (при наличии герпетической инфекции), внутривенного введения Ig при выявлении парвовируса B19. Достижение полной элиминации вируса из крови либо снижения титра IgG является желательным, но необязательным условием назначения ИСТ. Отказ от противовирусного лечения возможен при полном отсутствии симптомов (в том числе аритмии) и показаний к ИСТ.
- Проведение ИСТ в целях стойкого подавления аритмии оправдано при небольшой давности аритмии (предпочтительно менее 1 года), особенно если это не мерцание-трепетание предсердий, удовлетворительном эффекте стандартной антиаритмической терапии (отсутствии полной резистентности) и высокой иммунной активности миокардита.
- У пациентов с давностью аритмии, особенно мерцания-трепетания предсердий, более 5 лет, неэффективностью многих или всех антиаритмиков, включая амиодарон, наличием выраженного субэндокардиального липоматоза и интерстициального фиброза в миокарде (при наличии данных морфологического исследования) рассчитывать на стойкое подавление аритмии и тем более отказ от приема антиаритмиков нет оснований, и ИСТ может проводиться по другим показаниям (например, в качестве подготовки к РЧА).
- В остальных случаях показанием к иммуносупрессивному лечению аритмического миокардита являются его высокая иммунная активность (особенно при наличии в крови АНФ), недостаточная эффективность антиаритмического лечения, наличие микроваскулярной стенокардии, других кардиальных симптомов, а также системных иммунных проявлений (как клинических, так и лабораторных), необходимость выполнения хирургических вмешательств.
- Предпочтение, как правило, отдается наименее агрессивному из потенциально эффективных режимов терапии. У пациентов с миокардитом в сочетании с генетической КМП предпочтительны меньшие дозы стероидов (при миопатиях - отказ от них), использование азатиоприна, Ig.
- Монотерапию аминохинолинами (плаквенил 200-400 мг/сут), то есть мягкий режим ИСТ, целесообразно назначать при умеренной иммунной активности (как правило, кластеры 3, 7, 8/3, 5 без специфического АНФ либо изолированное повышение 1-2 видов АТ), умеренной тяжести клинических проявлений (аритмия, которая частично или полностью подавляется с помощью антиаритмиков), отсутствии прогрессирования нарушений ритма, а также при сохранении вiremии и нежелательности назначения глюкокортикоидов.
- Низкие и средние дозы глюкокортикоидов (метипред в дозе 4-28 мг/сут) в виде монотерапии или в сочетании с аминохино-линами предпочтительны при определенном или достоверном миокардите (в том числе пограничном, с наличием фиброза и липоматоза), наличии

повышенных в 3-4 раза титров антикар-диальных АТ, включая специфический АНФ в титре 1:40-1:80 (кластеры 4, 5/6), частичной или полной устойчивости аритмии к лечению, наличии системных иммунных проявлений, про-грессировании аритмии и других симптомов на фоне оптимальной кардиотропной терапии, необходимости подавления активности болезни перед РЧА (либо после неудачной попытки РЧА), наличии противопоказаний к приему высоких доз глюкокортикоидов.

- Агрессивный режим ИСТ (метипред в дозе 32-48 мг/сут в виде монотерапии или в сочетании с аминохинолинами, азатио-прином; азатиоприн в сочетании с меньшими дозами стероидов; возможно, пульс-терапия стероидами) оправдан только при определенном и достоверном изолированном миокардите (активном, с признаками иммунного цитолиза, васкулита, наличием гигантских клеток) при высокой иммунной активности (специфический АНФ в титре 1:160-1:320), особенно при давности процесса до 1 года, наличии системных иммунных проявлений, резистентности аритмии к стандартному лечению.

- Дозу стероидов следует начинать снижать через 1-2 месяца (при средней и низкой стартовой дозе) либо через 2-4 недели (при высоких стартовых дозах либо появлении серьезных побочных эффектов, которые не могут быть полностью скорректированы медикаментозно: прогрессирующей скелетной миопатии, генерализованных инфекций, субъективной непереносимости и др.). Скорость снижения при удовлетворительной переносимости составляет 1/2 таблетки в течение 10-14 дней, при плохой переносимости - до 1-2 таблеток в неделю. Дозу снижают до поддерживающей (1-2 таблетки в сутки), недопустимы пропуски в приеме препарата, резкая отмена и самостоятельное изменение пациентом темпа снижения дозы.

- Доза плаквенила может быть снижена (с 400 до 200 мг/сут) либо, напротив, увеличена в зависимости от переносимости и клинико-лабораторного эффекта; доза азатиоприна (от 50 до 200 мг/сут) определяется активностью болезни, дозой глюко-кортикоидов и наличием или отсутствием изменений в контрольных общем и биохимическом анализах крови: при снижении уровня лейкоцитов менее 4000, нейтрофилов - менее 2000, лимфоцитов менее - 1500, гемоглобина - менее 100 г/л и тромбоцитов менее 100 000, а также при нарастании уровня креатинина, печеночных ферментов в 3 раза и более доза должна быть снижена; на период инфекционных заболеваний (и на неделю после выздоровления) препарат полностью отменяют.

- После перехода на поддерживающую дозу ИСТ должна продолжаться длительно (не менее 1 года, оптимально до 3 лет и более) и непрерывно с возможным увеличением дозы до 1/3-1/2 стартовой в период обострений. Контроль за общим и биохимическим анализом крови проводится 1 раз в месяц, оценка эффекта ИСТ (динамика аритмии, а также титра антикардиальных АТ) - через 3-4 месяца, терапии аминохинолинами - через 4-6 месяцев и далее не реже 1 раза в полгода. Мониторинг лечения должен включать также повторную серодиагностику кардиотропной вирусной инфекции при любом обострении миокардита или появлении необъяснимых внекардиальных симптомов. При любых инфекционных осложнениях проводится антибактериальная терапия.

- При недостаточной эффективности может быть избран более активный режим ИСТ. Показания к различным видам базисной терапии и хирургического лечения должны пересматриваться на каждом этапе болезни в зависимости от эффективности и переносимости проводимой терапии.

- При исходной или сохраняющейся на фоне ИСТ высокой иммунной активности болезни, нежелательности назначения агрессивной ИСТ или ее наращивания при отсутствии достаточного эффекта, отказе пациента от базисной терапии миокардита, а также с целью более ранней

отмены эффективной базисной терапии миокардита должна рассматриваться возможность проведения курса плазмафереза (с возможным последующим

повторением курсов в случае их эффективности с интервалом 6-12 месяцев).

- В качестве хорошего эффекта базисной терапии рассматриваются снижение (нормализация) титров антикардиальных АТ и улучшение течения аритмии: восстановление чувствительности к антиаритмикам, возможность перехода от амиодарона к более легким препаратам, уменьшения дозы антиаритмиков либо их полной отмены без утраты антиаритмического эффекта.
- При отсутствии клинического эффекта от проведенной базисной терапии при достаточном ее сроке (не менее полугода) и адекватно избранном режиме целесообразно достижение максимально возможной лабораторной ремиссии (нормализации титров антикардиальных АТ) с последующим решением вопроса о проведении РЧА либо имплантации устройств, включая ИКД.
- Перед выполнением любого оперативного вмешательства на сердце (а также внекардиальных операций) оптимальным является максимально возможное подавление активности миокардита с последующим снижением доз иммуносупрессивных препаратов до поддерживающих (но без их полной отмены на весь периоперационный период).
- Задача постановки диагноза и комплексного лечения пациентов с «идиопатическими» аритмиями выходит за рамки аритмологии. Заниматься длительным ведением этих пациентов должен преимущественно терапевт-кардиолог, имеющий опыт работы не только с наиболее распространенными заболеваниями, но и с НКЗМ в непосредственном контакте с интервенционными аритмологами, кардиохирургами, морфологами, генетиками, инфекционистами, иммунологами, терапевтами других специальностей. Предпочтительно создание центров по диагностике и лечению НКЗМ (с аритмологическим отделением), располагающих возможностью проведения биопсии миокарда и всего спектра интервенционных вмешательств.

Глава 4. СИНДРОМ ДИЛАТАЦИИ КАМЕР СЕРДЦА (СИНДРОМ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ)

4.1. Нозологический спектр при синдроме ДКМП (данные литературы)

4.1.1. ПОНЯТИЕ О СИНДРОМЕ ДКМП

Критерием ДКМП является дилатация полостей сердца (как минимум ЛЖ) в сочетании со снижением его сократимости (ФВ менее 50%). В частности, в 2013 г., несмотря на все терминологические и классификационные споры, европейские эксперты очень просто определяют ДКМП - как «клинический диагноз, характеризующийся дилатацией и снижением сократимости левого или обоих желудочков, которые не объясняются патологической перегрузкой (под этим условием следует, очевидно, понимать отсутствие пороков сердца и гипертонии. - *Примеч. авт.*) и ИБС» [50].

В клинической практике этот термин прижился и нередко используется как синдромный диагноз, фактически означая «большое сердце». К примеру, в руководстве The Merck Manual в качестве первой причины ДКМП назван коронарный атеросклероз. Хорошо иллюстрирует размытость понятия ДКМП термин «острая ДКМП», который используется в фундаментальном зарубежном руководстве по миокардитам 2003 г. для описания тяжелого дебюта лим-фоцитарного миокардита [174].

Далее мы будем различать понятие «синдром ДКМП» и собственно ДКМП. С нашей точки зрения, на сегодняшний день наиболее правильным было бы понимать под собственно ДКМП дилатацию камер сердца, как минимум ЛЖ, со снижением его сократимости неизвестной или генетической природы и не включать в данную нозологическую форму случаи синдрома ДКМП воспалительного, ишемического, гипертонического, метаболического, клапанного и другого генеза. Характерно, что даже к моменту пересадки сердца диагноз при синдроме ДКМП остается неустановленным: при изучении 296 экплан-тированных сердец расхождение морфологического диагноза с клиническим при неишемических заболеваниях отмечено в 30% случаев, в том числе при лимфоцитарном (вирусном) миокардите - в 15%, гиперсенситивном - в 25%, гигантоклеточном - в 25%, при саркоидозе - в 83%, при АДПЖ и гемохро-матозе - в 100% случаев [151]. Эта работа лишний раз подчеркивает важность прижизненной (и дооперационной) ЭМБ при синдроме ДКМП.

ДКМП является одним из наиболее частых видов КМП: заболеваемость ею составляет около 7-8 (от 2 до 13 в зависимости от региона и тщательности обследования) на 100 000 жителей в год [1, 48], 5-летняя выживаемость составляет, по некоторым данным, 78,6% [167]. В США в 1980-е гг. от ДКМП ежегодно погибало около 9000 больных [94]; она остается ведущей причиной пересадки сердца [26]; даже среди бессимптомных больных 21% в течение 10 лет умирают или переживают трансплантацию [19]. Вместе с тем у части больных ДКМП является потенциально курабельным заболеванием.

Мы стали систематически пользоваться термином «синдром ДКМП» с 2012 г. и нашли понимание у многих (хотя, конечно, не у всех) коллег, которые занимаются данной проблемой. Такой диагноз мы предлагаем и дальше использовать в качестве входного (по аналогии с острым коронарным синдромом), чтобы акцентировать внимание врача на необходимости не останавливаться на констатации самого факта увеличения сердца, а проводить углубленный диагностический поиск и добиваться замены первичного, входного диагноза на установленный нозологический (миокардит, собственно ДКМП и др.).

Источник KingMed.info

Отрадно отметить, что в 2016 г. опубликован программный документ рабочей группы Европейского общества кардиологов по болезням миокарда и перикарда, который носит название Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice и лейтмотивом которого является положение о полиэтиологичности ДКМП, необходимости установления этиологии у каждого конкретного больного и ее значимости в дифференцированном лечении [194]. Авторы по-прежнему придерживаются достаточно широкого толкования термина «ДКМП» (исключая из списка ее причин лишь гипертонию, пороки сердца и ИБС), но, по сути, говорят именно о синдроме ДКМП и излагают принципы, очень близкие тем, которыми мы руководствовались и которые будут подробно изложены в настоящей главе.

Безусловно оправданным является выделение преклинической (ранней) фазы ДКМП, к проявлениям которой отнесена изолированная (без систолической дисфункции) дилатация ЛЖ, в то время как систолическая дисфункция без дилатации сердца выделена уже как особая форма и даже стадия (что вряд ли справедливо для всех больных) самой ДКМП (рис. 4.1). Ценность этой вновь введенной градации в том, что она справедлива для разных этиологических вариантов синдрома ДКМП (как воспалительных, так и генетических) и отражает стадии прогрессирования именно самого синдрома, на каждой из которых врач может впервые встретиться с пациентом.

Закономерным следствием внимания к ранним стадиям процесса явилось введение авторами документа критериев не только определенной ДКМП (и ее гипокINETического субварианта без дилатации), но и вероятной/возможной формы болезни у родственников пациентов с ДКМП.

Оговариваются количественные критерии определенной ДКМП: систолическая дисфункция должна быть установлена как минимум в двух повторных исследованиях (предпочтительны ЭхоКГ и МРТ) либо одновременно с помощью двух визуализирующих методик. Конечный диастолический размер ЛЖ должен индексироваться с учетом площади поверхности тела и сопоставляться с номограммами (с этой целью предлагается использование калькулятора по ссылке: www.parameterz.com). Критерием гипокINETической недилатационной КМП является ФВ менее 45%.



Рис. 4.1. Клинический спектр ДКМП (по Pinto Y. et al., 2016) [194]

Большими критериями предполагаемой болезни у родственников, не имеющих генетического подтверждения, предлагается считать необъяснимое снижение ФВ до уровня 45-50% или необъяснимую дилатацию ЛЖ. К малым критериям отнесены: 1) полная блокада ЛНПГ или АВ блокада любой степени; 2) необъяснимые желудочковые аритмии (более 100 экстрасистол в сутки, неустойчивая ЖТ с ЧСС более 120 в минуту); 3) локальные нарушения сократимости ЛЖ при отсутствии нарушений внутрижелудочковой проводимости; 4) некоронарогенный тип отсроченного накопления контрастного препарата по данным МРТ; 5) признаки неишемического поражения миокарда по данным ЭМБ (воспаление, некроз и/или фиброз); 6) наличие в крови органо- и болезнеспецифичных антикардиальных АТ. Наличие большого критерия в сочетании с малым (либо патогенной мутацией) делает болезнь вероятной, изолированный большой критерий, три малых либо малый в сочетании с выявленной мутацией - возможной.

Имея опыт подобной диагностики у родственников пациентов с первичными КМП (как с уже выявленными патогенными мутациями, так и до получения результатов ДНК-диагностики), мы рассматриваем сформулированные европейскими экспертами критерии как безусловно полезные в практической работе. Однако часть из них явно перекликается с критериями диагностики миокардита (как европейскими, так и нашими, изложенными в следующей главе). В частности, в пользу миокардита (как изолированного, так и на фоне семейной КМП) могут свидетельствовать локальные гипо-кинезы, отсроченное накопление при МРТ, наличие антикардиальных АТ (специфичных именно для генетически детерминированной ДКМП АТ пока не обнаружено), тем более определенным становится этот диагноз при наличии воспалительных изменений в биоптатах миокарда. Кроме того, весьма субъективной может быть трактовка понятия «необъяснимые» у конкретного больного.

Таким образом, задача дифференциальной диагностики внутри синдрома ДКМП (в первую очередь, между воспалительными и генетическими причинами) в полной мере не решается этими критериями и остается краеугольной.

4.1.2. ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ СИНДРОМА ДКМП (ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ)

Если исключить все причины синдрома ДКМП, которые отнесены к разряду специфических (миокардиодистрофии известной этиологии, в том числе связанные с нарушением питания, миокардит при системных заболеваниях), то оставшиеся формы будут носить генетический либо воспалительный характер. Особняком стоят синдром ДКМП в рамках АДПЖ, перипартальная, тахи-индуцированная КМП и алкогольное поражение сердца. Именно этот круг заболеваний и исключался у наших больных.

Поскольку для верификации **воспалительной природы ДКМП**, как правило, требуется биопсия миокарда, мы коснемся этого вопроса в следующем разделе. Здесь отметим лишь, что, по некоторым данным, синдром ДКМП развивается всего у 10-20% пациентов с верифицированным миокардитом (в том числе и бессимптомным) [148]. В то же время симптомы ОРВИ предшествуют появлению картины ДКМП в 20-50% случаев [1].

Как вирусный, так и другие виды миокардита имеют сходный патогенез - от фазы первичного повреждения миокарда до развития аутоиммунного воспаления, дистрофии и фиброза. При этом от адекватности иммунного ответа на инфекцию и степени повреждения кардиомиоцитов в результате некроза и апоптоза зависит дальнейшее течение болезни. В качестве механизмов трансформации миокардита в ДКМП рассматриваются:

- необратимая гибель кардиомиоцитов с развитием заместительного кардиосклероза, в том числе нарушение целостности цитоскелета за счет воздействия энтеровирусной протеазы 2А на белок дистрофин, что может имитировать картину первичной ДКМП [32];

Источник KingMed.info

- воздействие противовирусных АТ, перекрестно реагирующих с различными антигенами сердца (см. выше);
- индукция вторичных аутоиммунных реакций в ответ на повреждение кардиомиоцитов с обнажением внутриклеточных антигенов; по данным многих авторов, частота обнаружения АТ растет по мере хронизации процесса [3, 10 и др.];
- неадекватное реагирование иммунной системы на вирусную инвазию с чрезмерными цитотоксическими реакциями, дисбалансом цитокинов и персистирующей выработкой аутоантител с каталитической активностью [9];
- повторные обострения вирусной или внутриклеточной инфекции с развитием активного воспалительного процесса (до 30-38% пациентов с ДКМП) [1].

Доказательства такой трансформации получены при биопсии: у 40% пациентов с исходными признаками миокардита при повторной биопсии выявлены типичные морфологические признаки ДКМП, что соответствовало и клинической картине заболевания [37]. В то же время возможность сохранения активности болезни, повторных обострений и участие гуморальных механизмов в прогрессировании ДКМП не снимают с повестки дня вопрос о назначении ИСТ. Распространенность семейных форм ДКМП составляет 10-20% [123], но целенаправленное обследование родственников позволяет повысить эту долю до 50% [116]. Причиной ДКМП могут быть мутации более чем в 60 генах, что сильно затрудняет поиск генетической основы заболевания. Хотя частота выявления мутаций в разных генах неодинакова, для абсолютного большинства из них она очень невысока и колеблется в диапазоне от 1 до 5% (рис. 4.2) [104]. Кроме того, отмечаются перекресты с другими КМП, наличие которых затрудняет интерпретацию уже выявленных мутаций. К примеру, на рис. 4.2 выделены гены **MYH7** (мутации в котором известны как ведущая причина ГКМП и НКМ), **LAMP2** (болезнь Данона), **SCN5A** (многочисленные аритмогенные каналопатии и нарушения проводимости), **KCNQ1** (МА), **PKP2** (АДПЖ), и эти примеры можно продолжать. Описаны также полиморфизмы генов (α - и β -адренорецепторов, АПФ, рецептора эндотелина А), предрасполагающие к ДКМП, изменение экспрессии нормальных генов [5].

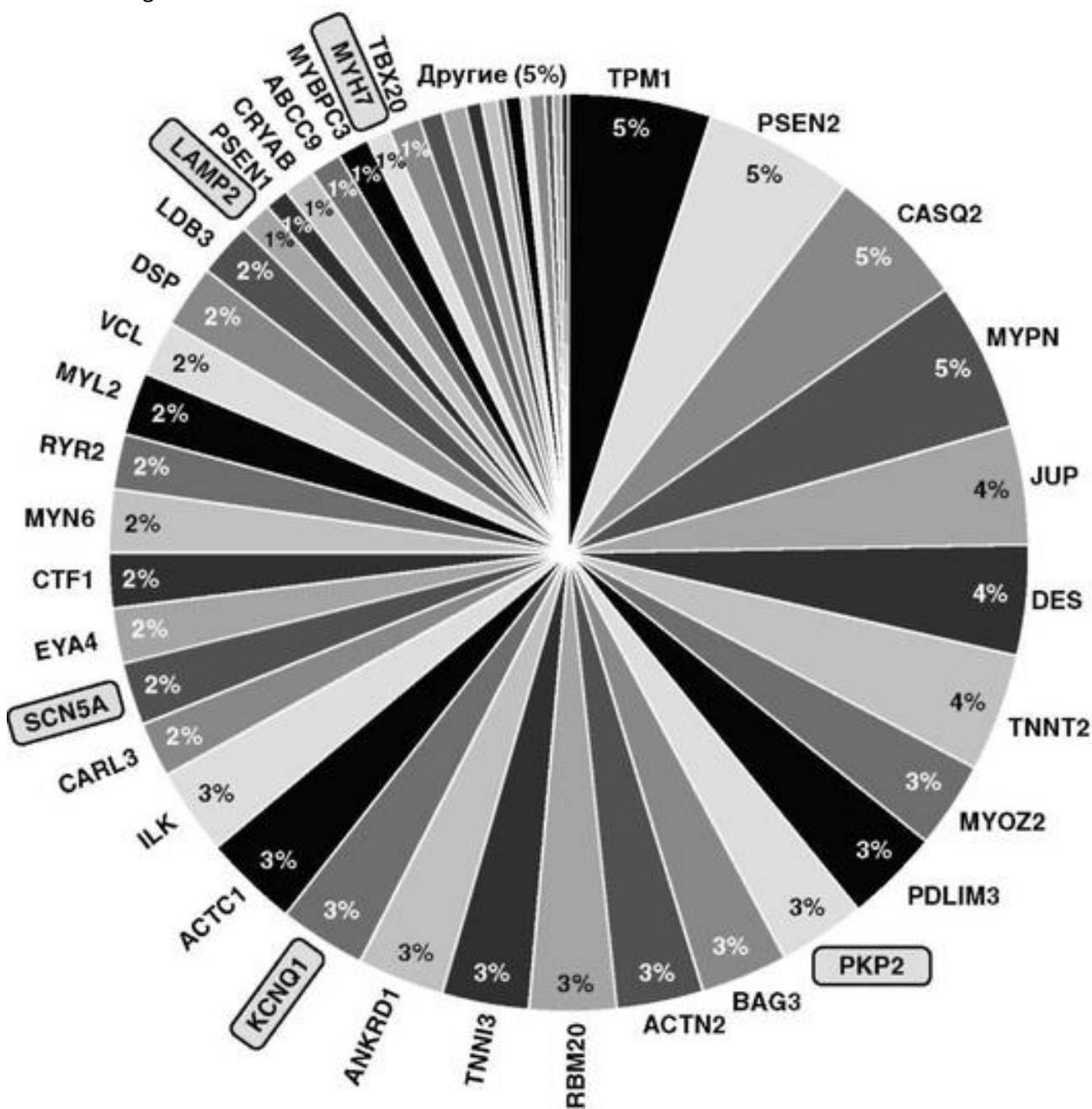


Рис. 4.2. Спектр генов, мутации в которых приводят к развитию ДКМП (Haas J. et al., 2015) [104]

Подходы к генетической диагностике ДКМП, возможности и ограничения NGS освещены в главе 2. С другой стороны, «красные флаги» (сопутствующие клинические и лабораторные симптомы), наличие которых существенно сужает круг поиска генетических причин ДКМП, подробно рассматриваются в главе 10.

Не останавливаясь подробно на всем спектре генетических причин ДКМП, охарактеризуем главное. К основным **генетическим причинам ДКМП как моногенному заболеванию** относятся мутации саркомерных белков (дистрофин), белков сократительного комплекса (тропонин, миозин), элементов Z-диска (титин, α -актинин, десмин), саркоплазмы (актин), компонентов ядерной пластины (ламин А/С, эмерин), митохондриальных генов, *SCN5A*, тафазина, коннексина-43 и др. Работы последних лет свидетельствуют о том, что генетически детерминированная ДКМП клинически неоднородна: усекающие (*truncating*) мутации одного из самых длинных генов, кодирующих белки кар-диомиоцитов, титина, приводят к развитию

Источник KingMed.info

относительно благоприятной, так называемой структурной (неаритмогенной) формы болезни и являются одновременно одной из наиболее частых генетических причин ДКМП (предполагают, что эти мутации сами по себе могут лишь предрасполагать к развитию болезни), в то время как мутации в генах *LMNA*, *RBM20* (РНК-связывающего белка) и некоторых других утяжеляют прогноз за счет высокой частоты развития блокад, аритмических событий и большей потребности в трансплантации [38, 85, 111, 243].

Генетической ДКМП свойственны появление первых симптомов в детском, молодом, реже среднем возрасте, неуклонное прогрессирование. Заподозрить наличие конкретного генетического варианта можно по данным ИГХ-исследования миокарда или скелетных мышц с АТ к соответствующим белкам: отмечаются характерные нарушения их структуры, накопление, в ряде случаев полное отсутствие дефектных белков.

Для мутаций в саркомерных белках характерен высокий риск желудочковых аритмий. Мутации гена дистрофина выявлены в 7,8% случаев ДКМП [177], в том числе при наличии НКМ [200], известны как причина мышечных дистрофий Дюшенна и Беккера, которые сопровождаются развитием ДКМП примерно в 20% случаев. Поражение скелетной мускулатуры характерно также для ламинопатий, десминопатий, митохондриальных миопатий и др.

Последние имеют широкий спектр клинических проявлений, которые могут включать сахарный диабет, неврологические симптомы (судороги, офтальмоплегию), атрофию зрительных нервов и др. (подробнее см. в главе 7). Морфологическим маркером являются «рваные красные волокна» в мышечных биоптатах, в крови повышен уровень лактата. У пациентов с ДКМП и ультраструктурными аномалиями митохондрий различные мутации в мито-хондриальной ДНК и РНК были найдены в 22,4% случаев [27].

Десминопатия выявляется как причина ДКМП в 1-2% случаев [132, 223], характерны дистальная миопатия с развитием атрофий, умеренное повышение уровня КФК. Поражение сердца отмечают у 74% больных, в том числе изолированное - у 22%; описаны ДКМП с преимущественным поражением ПЖ [183], а также ГКМП, АДПЖ.

Для ламинопатий (мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса и др.) характерны выраженные нарушения проводимости и злокачественные желудочковые аритмии (оправданные срабатывания ИКД - у 52%, неустойчивая ЖТ - у 80% больных) [24]. В качестве факторов риска неблагоприятного исхода рассматриваются наличие неустойчивой ЖТ, ФВ менее 45%, мужской пол и особенности мутаций [229]. Это делает имплантацию ИКД одним из основных лечебных мероприятий (МЭД впервые внесена как самостоятельное показание к имплантации ИКД в рекомендации по диагностике и лечению желудочковых аритмий в 2015 г. [196]). Мутации в гене ламина могут проявляться выраженным поражением ПЖ, протекать под маской АДПЖ [17, 199].

Мутации в гене миозина существенно чаще приводят к развитию ГКМП (идентифицированы у 41% больных), но и при ДКМП выявляются нередко (до 11%), причем выявлены отчетливые корреляции генотипа и фенотипа [236]. То же касается и мутаций в гене тропонина, наиболее типичным проявлением которых является РКМП [160]. Наконец, генетически детерминировано развитие ДКМП у пациентов с синдромом НКМ.

В целом при анализе 10 основных генов, ответственных за развитие ДКМП, наиболее часто выявлялись мутации в генах ламина, миозина и тропо-нина Т (78%), общая результативность генетической диагностики (несмотря на семейную форму у 52% больных) составила 17,4% [145]. В лучшем случае она может достигать 30% [116]. Новые методики генетической диагностики пока

Источник KingMed.info

не решили проблему. В одной из последних работ, проведенной с использованием NGS на панели из 101 гена, выявить мутации удалось у 35,2% пациентов с ДКМП (у 47,6% пациентов с семейной формой и лишь у 25,6% - со спорадической) [16]. Интересно, что половину диагностированных случаев составили мутации в гене титина, которому отводится все более существенная роль в развитии ДКМП [230].

Генетические предпосылки к развитию миокардита малоизучены. Исследуются гены системы HLA, а также генетически обусловленные особенности иммунного ответа (костномозговой дифференцировки Т- и В-лимфоцитов), экспрессии рецепторов к различным кардиотропным вирусам. В качестве примера упомянем дефицит CD8-лимфоцитов, предрасполагающий к вирусин-дуцированному миокардиту [190], а также полиморфизм рецепторов CD45 у пациентки с рецидивирующим тяжелым миокардитом [224].

Вопросов об АДПЖ (в том числе с бивентрикулярной ХСН), а также различных проявлений некомпактной КМП мы будем касаться как при изложении собственных данных (в главах об «идиопатических» аритмиях и ДКМП), так и в специальной главе - главе 7.

Тахииндуцированная КМП, как правило, развивается при длительном сохранении ЧСС более 100 в минуту у пациентов с предшествующим заболеванием сердца, проявляется через несколько месяцев или даже лет и обратима при нормализации ЧСС [5, 255]. МА в большей степени способствует развитию ХСН вследствие выпадения предсердной надбавки и собственно аритмии: даже при нормальной средней ЧСС сердечный выброс за счет аритмичности в работе желудочков, приводящей к резким колебаниям диастолического наполнения и ударного объема, а также к появлению митральной регургии-такции, на 15% ниже, чем при правильном ритме, с той же частотой желудочковой стимуляции в условиях полной АВ блокады, то есть когда исключено влияние систолы предсердий [176]. Даже адекватная урежающая терапия не приводит к полному восстановлению систолической функции ЛЖ при МА [207]. Возможно развитие дисфункции ЛЖ и при частой ЖЭ, в том числе рецидивирующего течения [34, 249].

Однако значение тахикардии в развитии тяжелой дисфункции миокарда нередко преувеличивают и абсолютизируют, что особенно свойственно интервенционным аритмологам: упускается из виду необходимость поиска основного заболевания - причины самой аритмии (нередко устойчивой как к антиаритмической, так и к урежающей ритм терапии), вносящей основной вклад в развитие систолической дисфункции миокарда. Очевидно, что пациенты с одинаковой частотой и длительностью тахикардии переносят ее по-разному. К примеру, при идиопатических желудочковых аритмиях больные с тахииндуцированной КМП составили лишь 12,2% [172], при очаговой предсердной тахикардии - 8,3% [117]. Напрашивается вывод: либо аритмии были не совсем идиопатическими, либо к развитию КМП имелась генетическая предрасположенность.

Недавно проведено морфологическое исследование у 19 больных (ЭМБ), выявившее специфические признаки тахииндуцированной КМП, диагностированной ретроспективно [173]: в сравнении с воспалительной ДКМП (миокардитом) эти больные имели достоверно меньшее количество Т-клеток (10,5 против 74,7%), в сравнении с миокардитом и идиопатической ДКМП - достоверно меньшую степень фиброза, но наиболее характерным отличием от идио-патической ДКМП были повышенное количество CD68-позитивных клеток (макрофагов) (68,4 против 20,3%) и экспрессия молекул HLA II класса; от миокардита отличий по этим показателям не было, что свидетельствует о развитии своеобразного воспалительного процесса при тахииндуцированной КМП.

Источник KingMed.info

При электронной микроскопии выявлено нарушение паттерна распределения митохондрий (их скопление в непосредственной близости от вставочных дисков), что сопровождалось увеличением диаметра кардиомиоцитов и может свидетельствовать о роли механизмов энергетической неполноценности в развитии данного вида дисфункции ЛЖ. Описана и точка невозврата (по предположению авторов) - появление признаков апоптоза. Клиническим подтверждением диагноза стал прирост ФВ более чем на 15% после устранения тахикардии (путем кардиоверсии или РЧА).

Постепенное (и довольно быстрое) исчезновение дисфункции ЛЖ после нормализации сердечного ритма является обязательным критерием тахиин-дуцированной КМП. В некоторых работах оно отмечено в течение полугода после устранения ТП лишь у 56% больных [43]. Однако даже полная обратимость нарушения сократительной функции в результате устранения аритмии еще не доказывает, что именно аритмия была единственной причиной КМП: причина, приведшая к поражению миокарда и развитию аритмии одновременно, могла носить преходящий характер (миокардит, период злоупотребления алкоголем и др.). Чаще всего она является лишь одним из патогенетических компонентов синдрома ДКМП.

Перипартальная КМП (от лат. *partum* - роды) определяется как необъяснимая дисфункция ЛЖ и ХСН, развившиеся в последний триместр беременности или в первые 5 месяцев после родов. Факторами риска являются повторная, многоплодная беременность, поздний возраст, неблагоприятные социальные условия, негроидная раса и др. Обсуждались две основные гипотезы: воспалительная (вирусный миокардит?) и генетическая, и обеим есть подтверждения.

Однако данные последних лет свидетельствуют о том, что механизм развития истинной перипартальной КМП во многом специфичен: она связана с избыточной продукцией пролактина и активацией фермента катепсина D, который приводит к образованию 16-kDa-фрагмента пролактина с проапоптотическим и провоспалительным действием на миокард. Патогномичным признаком является выраженный терапевтический эффект антагониста дофаминовых рецепторов - бромокриптина [112], доказанный в рандомизированных исследованиях [67]. В качестве диагностических маркеров истинной перипартальной кардиомиопатии предлагается использование повышенного уровня катепсина D, фрагмента пролактина miR-146a и асимметричного диметиларгинина (ADMA) в крови [106], однако широкого применения эти тесты пока не нашли.

Беременность может становиться триггером для развития развернутых клинических проявлений ряда генетических ДКМП (например, мутаций тропонина, миопатии Дюшенна [56]), а также сопровождаться развитием миокардита. Установлена высокая частота мутаций в гене титина [230], что сближает перипартальную КМП с обычной ДКМП. Получены данные о повышенном уровне АТ к тропонину у больных перипартальной КМП в сравнении со здоровыми беременными, причем этот уровень коррелировал с более выраженной систолической дисфункцией ЛЖ и меньшей частотой ее обратного развития [105].

Какова бы ни была причина выработки этих АТ (первичный дефект тропо-нина? обнажение антигенов вследствие воспаления?), их патогенетическая роль несомненна. Описано развитие перипартальной КМП в рамках атипичного гемолитико-уремического синдрома, при котором основным патогенетическим механизмом является тромботическая микроангиопатия [133]. В перечисленных случаях (дебют генетической КМП, миокардит) речь об истинной перипартальной КМП не идет, скорее, можно говорить о синдроме.

Кроме того, для истинной перипартальной КМП в половине случаев характерно полное восстановление сердечной функции в течение полугода, чего нельзя сказать о генетических

Источник KingMed.info

формах ДКМП, склонных к неуклонному прогрессированию [62]. В то же время при некоторых первичных КМП беременность и роды необязательно приводят к декомпенсации (например, описано стабильное течение десминовой КМП) [79]. В целом прогноз при пери-партальной КМП улучшается, однако около 10% пациенток по-прежнему нуждаются в трансплантации сердца [136].

Наконец, этиологическая роль **алкоголя** в развитии синдрома ДКМП не вызывает сомнений. Морфологическими маркерами алкоголизма являются жировая дистрофия кардиомиоцитов, воспалительная инфильтрация, аллергический васкулит и склероз [8]. Далеко не случайно Н.Р. Палеев и соавт. еще со времен создания первой классификации миокардитов рассматривают алкогольное поражение миокарда не только как миокардиодистрофию, но и как вариант токсико-аллергического миокардита (интересно, что для немцев обнаружение морфологических признаков воспаления у 30% больных алкогольной КМП стало открытием [213]).

Установлена также способность алкоголя усиливать апоптоз кардиомио-цитов путем усиления активности миостатина [82]. Именно в связи с возможностью развития некроза, тяжелой воспалительной реакции и необратимых изменений в миокарде данный вариант поражения сердца часто протекает тяжелее, чем другие миокардиодистрофии, и может заканчиваться фатально (особенно характерны жизнеугрожающие желудочковые аритмии) [102].

В недавней работе отечественного автора развитие миокардита под действием алкоголя подтверждено ИГХ-методами: воспалительные инфильтраты выявлены у 40% больных [7], при этом у 35% обнаружен также геном парво-вируса В19, у 30% - HHV6, что, вероятно, подтверждает возможность более сложной, смешанной этиологии алкогольной КМП. Как и при других формах ДКМП, в ее развитии имеет значение генетическая предрасположенность (не только генотип алкогольдегидрогеназы). К примеру, при злоупотреблении алкоголем в течение 5 лет картина ДКМП развилась лишь у 20% женщин и 26% мужчин [5].

Важным дифференциально-диагностическим признаком является частичная или полная обратимость клинических проявлений в результате полной абстиненции. По некоторым данным, год воздержания от алкоголя приводит к увеличению ФВ на 17% [5]. В целом прогноз при алкогольной ДКМП существенно лучше, чем при истинной (идиопатической) ДКМП: так, при сроке наблюдения почти 5 лет ОР смерти/трансплантации составил 0,4 (95% ДИ - 0,2-0,8; $p=0,01$), умерли и пережили трансплантацию по 15% больных, у 37% отмечено существенное улучшение функции желудочков, состояние еще 33% больных оставалось стабильным [103]. Факторами неблагоприятного прогноза явились при этом МА, QRS более 120 мс и невозможность назначения β -адреноблокаторов.

Во многих случаях алкоголь является лишь одним из патогенетических факторов синдрома ДКМП, приводя к симпатикотонии, ослаблению иммунитета, анемии, дефициту витамина В₁ и усиливая действие других факторов.

4.1.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНОЙ БИОПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДКМП И РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ВИРУСОВ В ЕГО ЭТИОЛОГИИ

Исследований с проведением ЭМБ у пациентов с ДКМП немало, однако результаты их сильно расходятся. Так, при сравнении мнений семи патологов по биопсии у пациентов с ДКМП заключение о наличии фиброза было дано в 25-69%, гипертрофии - в 19-88%, изменений ядер - в 31-94% и лимфо-цитарных инфильтратов - в 0-38% случаев [215]. Тем не менее применение далласских критериев и полного спектра морфологических критериев миокардита и первичной ДКМП позволяет дифференцировать эти состояния.

Источник KingMed.info

Важным этапом в этиологической диагностике ДКМП стало внедрение молекулярно-генетических методик определения вирусного генома. Первыми вирусами, которые были выделены у пациентов с миокардитом и ДКМП, были энтеровирусы, особенно Коксаки В: частота их выявления при миокардите колеблется от 0 до 80%, при ДКМП - от 0 до 57,9% [51]. Это может быть связано с различиями в методах исследования, в популяции и в стадии болезни.

Аденовирусы особенно часто выявлялись при миокардите у детей (при остром даже чаще, чем энтеровирусы) [156]. При ДКМП ситуация несколько иная. На рис. 4.3 показано, как менялась частота выявления различных вирусов в миокарде у пациентов с миокардитом: при постоянном снижении частоты обнаружения энтеровирусов заметно растет доля сначала аденовирусов, а в последнее десятилетие - парвовируса В19 (впервые выявлен в миокарде трансплантированного сердца лишь в 1998 г. [110]) и HHV6; растет также число сообщений об этиологической роли вирусов гепатитов В и С [214].

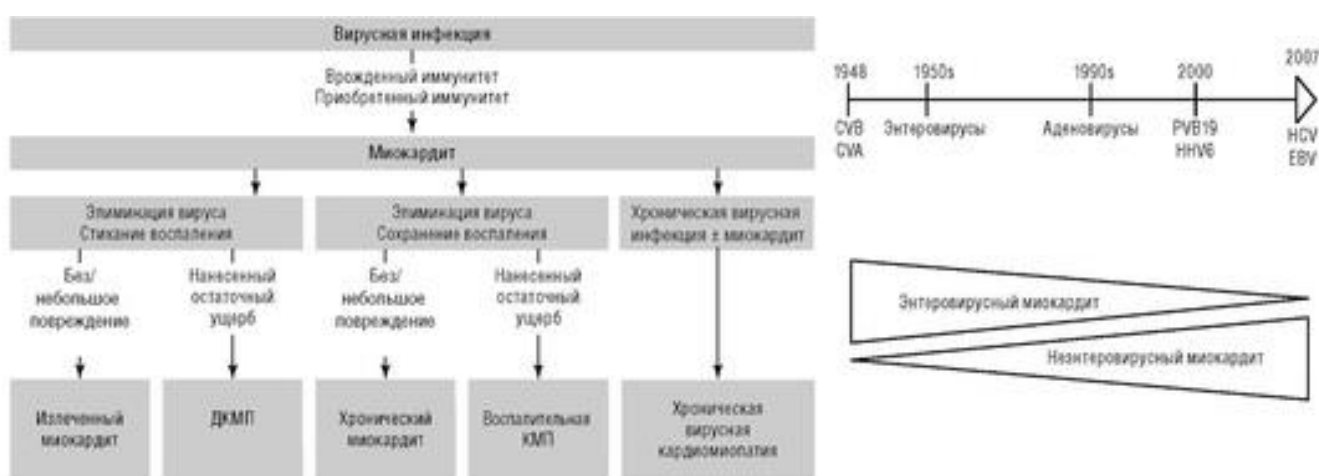


Рис. 4.3. Эволюция вирусного миокардита и его этиологических факторов (из: Kühl U., 2012; Schultz J.C. et al., 2009) (пояснения см. в тексте). CV- вирус Коксаки

Такая динамика может быть связана с истинным уменьшением доли энте-ровирусов, открытием роли других вирусов, совершенствованием методов их определения и самое, на наш взгляд, главное - с перенесением акцента исследований с острого миокардита на воспалительную ДКМП, то есть преимущественно хронический миокардит. К его развитию приводит несовершенство механизмов противовирусного иммунитета, которое может быть особенно значимо для некоторых вирусов (и менее важно при остром миокардите).

Определение вирусного генома в миокарде при ДКМП имеет ряд аспектов, таких как частота обнаружения различных вирусов сама по себе, ее сопоставление с частотой обнаружения вирусов в нормальном миокарде и при невоспалительных заболеваниях сердца, ассоциация наличия вируса с морфологическими признаками миокардита. Кроме того, оценивается частота обнаружения признаков миокардита при ДКМП вне зависимости от обнаружения вирусов. По всем перечисленным вопросам данные неоднородны.

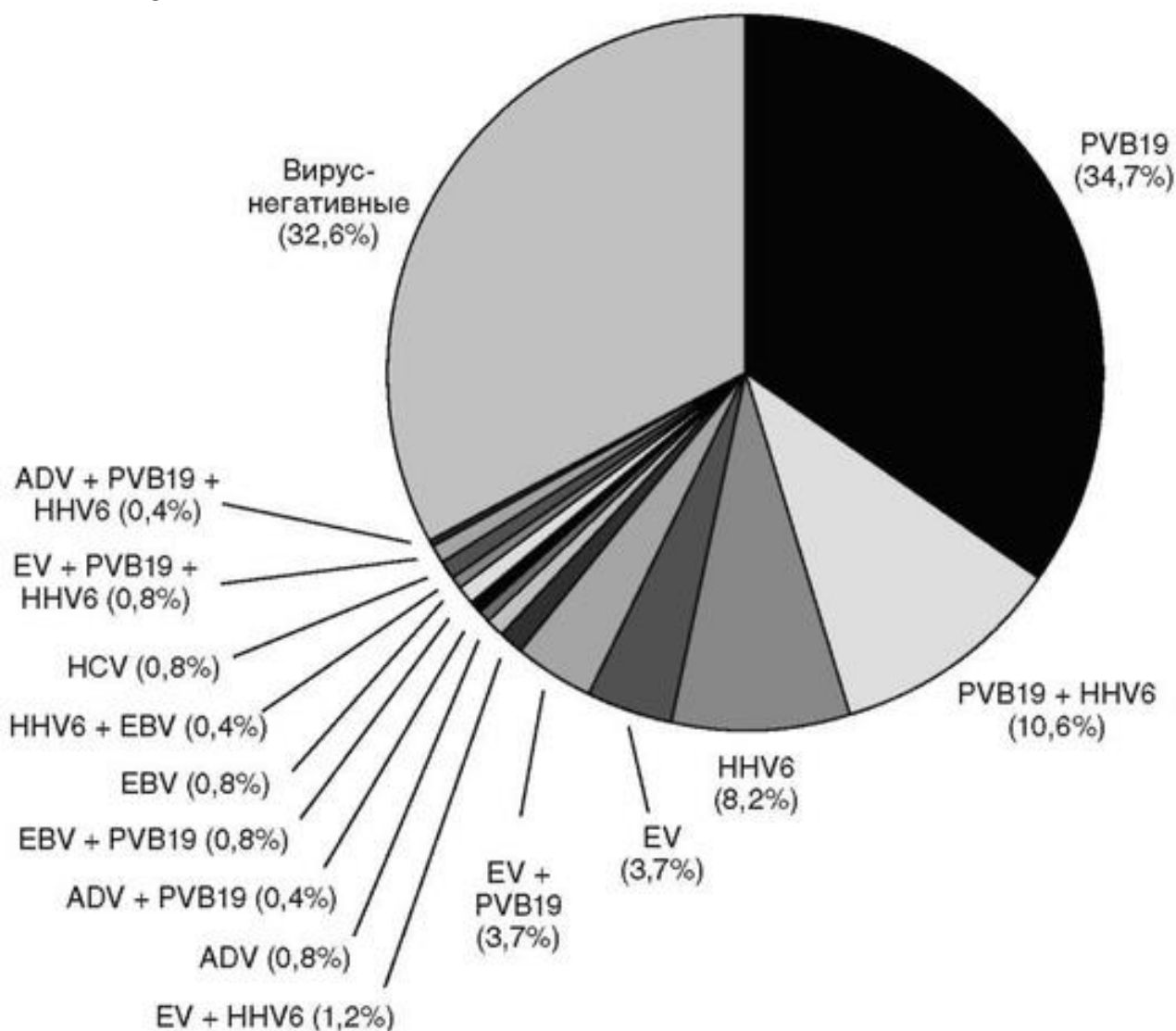


Рис. 4.4. Частота обнаружения вирусного генома у пациентов с «идиопатической» ДКМП (из: Kühl U. et al., 2005) [142]. ADV - аденовирусы; EV - энтеровирусы; ПВВ19 - парвовирус В19; HHV6 - вирус герпеса 6-го типа; EBV - вирус Эпштейна-Барр; HCV - вирус гепатита С

Типичный для работ последнего времени спектр вирусов получен в клинике Шарите у 245 пациентов с идиопатической ДКМП и средней ФВ 35% (рис. 4.4) [142]: помимо высокой частоты инфицированности в целом (67,4%), методом ПЦР выявлено преобладание парвовируса В19 и его комбинаций с другими вирусами (всего 51,4%), в том числе с HHV6 (всего выявлен у 21,6% больных); микст-инфекция верифицирована в 27,3% случаев. В крови HHV6 выявлен у 3 из 53 позитивных по миокарду больных, парвовируса ни в одном случае не было.

При остром миокардите теми же авторами отмечено преобладание парво-вируса В19 (50%), который раньше не изучали, энтеровирусов (13%) и аденовирусов (8%) [141]. Интересно, что морфологические признаки миокардита не обнаружены авторами данной работы даже с применением ИГХ ни в одном случае вирусопозитивной ДКМП; число лимфоцитов и макрофагов было повышено (более 7 клеток/мм²) как у вирусопозитивных, так и у вируснегативных больных и коррелировало с наличием молекул адгезии.

Авторы делают вывод о том, что вирус может быть триггером развития ДКМП независимо от миокардита. Однако с учетом давности симптомов (в среднем около 1,5 лет) можно думать и о стихании активности воспалительного процесса, а также о преобладании гуморальной фазы

Источник KingMed.info

миокардита. Возможно, отсутствие клеточного воспаления в какой-то мере специфично для доминирующих в данной работе вирусов.

Однако, по данным других авторов, с наличием вирусного генома ассоциировался миокардит: в исследовании воспалительной КМП ESETCID отмечена четкая корреляция выявления вирусного генома (в 11,8% случаев, без определения парвовируса B19) и собственно миокардита (17,2%) [114]; позднее та же корреляция получена и для парвовируса [186].

Парвовирус B19 был открыт при исследовании донорской крови и отнесен к эритровирусам (размножается в предшественниках эритроцитов). Типичными проявлениями острой инфекции являются внутриутробная гибель плода и сыпь по типу следов от пощечин у детей, а также артрит, офтальмопатия, цито-пения. У взрослых преобладают лихорадка, полиартралгия и сыпь, характерно появление общевоспалительной реакции, а также неспецифических иммунных маркеров (АНФ, АТ к ДНК, кардиолипину, гипокомплементемии) [187]. Вирус тропен к эндотелию (этим объясняют развитие инфарктоподобного синдрома), вызывает его повреждение с адгезией тромбоцитов и моноцитов, коронарный спазм с болями (доказан в тесте с ацетилхолином) и индуцирует выработку аутоантител [141, 170, 242, 248, 235].

Показана этиологическая роль парвовируса B19 в развитии фульминантного, острого, хронического миокардита, в том числе фатального (у детей и взрослых), гигантоклеточного и в пересаженном сердце [66, 130, 170]. Прогноз у детей при острых формах довольно серьезный: из 17 пациентов 6 (35%) умерли или пережили трансплантацию сердца, полное восстановление в течение года отмечено лишь у 5 (29%) [234]. В то же время высокая частота обнаружения вируса при миокардите и ДКМП, а также в группах сравнения (у здоровых и пациентов с невоспалительными заболеваниями сердца) вызывает вопрос [131]: не является ли он просто «наблюдателем», особенно у взрослых, подобно *Helicobacter pylori*?

Показана бóльшая частота обнаружения вируса при миокардите/ДКМП (73%), чем у вирусопозитивных пациентов без признаков болезни (26%); ИГХ-методом он выявлен только в мононуклеарах, но не в эндотелии и кардиомио-цитах [131]. Однако в другой работе проникновение вируса в клетки эндотелия доказано с помощью флюоресцентного красителя [202]. Персистенция вируса может быть связана с генетически детерминированной экспрессией рецепторов к парвовирусу B19 [121].

Выделены генотипы парвовируса B19 (1, 2 и наиболее редкий 3-й), причем у пациентов с ДКМП в процессе наблюдения отмечено повышение ФВ в среднем на 11% при наличии 1-го генотипа вируса (как и у вируснегативных больных) и ее снижение (в среднем на 6%) при наличии 2-го генотипа [203]. По другим данным, у больных ДКМП с 1-м генотипом ФВ ЛЖ была достоверно меньше, чем с 2-м (24,4 и 31,0% соответственно) [140]. У детей с миокардитом не выявлено преобладания какого-либо генотипа парвовируса B19 [69].

Вирус герпеса 6-го типа лимфотропен, он также инфицирует эндотелий, вызывает аутоиммунные реакции и необратимые изменения в миокарде, однако повышенной частоты коронарного спазма у пациентов с HHV6-миокардитом не отмечено [91, 248]. Он связан с иммуносупрессией (возможно, сам ее вызывает) и может способствовать активации инфекции другими вирусами (ВЭБ и парвовирусом B19) [137].

Реактивация вируса проявляется гемофагоцитарным синдромом, энцефалитом, пневмонитом и гепатитом; острая форма характерна для детей. Описаны острые и хронические HHV6-миокардиты, в том числе фульминантные и фатальные, как у иммунокомпетентных больных [31,

Источник KingMed.info

54, 149], так и на фоне иммуносупрессии (после трансплантации [193], при стероидной терапии острого гепатита [44, 90]).

Цитомегаловирус и ВЭБ как возбудители миокардита чаще всего описываются у пациентов с иммуносупрессией. Инфекция ЦМВ является одной из основных проблем в трансплантологии, ее проявления включают общие симптомы (длительную лихорадку, повышенную потливость по ночам, миалгии, артралгии), некротизирующий васкулит, пневмонию, миокардит, рецидивирующие язвы пищевода, желудка и кишечника с кровотечением и перфорацией, гепатит, холецистит, энцефалит, невропатию, синдром Гийена-Барре, ретинит с потерей зрения, гемофагоцитарный синдром.

Первое описание ЦМВ-миокардита представлено в 1965 г., многократно описаны миокардиты у иммунокомпетентных больных, острые, фульминантные, фатальные [35, 122], в том числе гигантоклеточный [95], который многие эксперты считают идиопатическим, но возможен и малосимптомный вариант [202]. Достаточно типично одновременное или последовательное развитие острого миокардита и гепатита с поэтапным повышением уровня АСТ и АЛТ [231, 258]. При ДКМП вирус обнаруживается в миокарде нечасто (до 7,5%) [22].

ВЭБ (возбудитель инфекционного мононуклеоза) известен и в клинике внутренних болезней: показана его ассоциация с лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе лимфомами, синдромом хронической усталости, синдромом Шегрена, гепатитом, рассеянным склерозом, системной красной волчанкой и др. Хроническая активная ВЭБ-инфекция встречается редко, протекает с высокими титрами IgG к капсидному антигену, может проявляться лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, пневмонией, увеитом, неврологическими расстройствами, небольшим лейкоцитозом и моноцитозом.

Циркулируя в лимфоцитах крови, ВЭБ способен многократно переходить из неактивного в активное состояние и индуцировать выработку аутоанти-тел, особенно при нарушениях клеточного иммунитета. Так, при дефиците CD8-лимфоцитов отмечается экспансия вируса в органы-мишени с выраженной клональной активацией аутореактивных В-лимфоцитов и развитием аутоиммунных болезней [190]. Кроме того, важна клональная активация Т-лимфоцитов и натуральных киллеров [124].

Отмечают и прямой тропизм вируса к ткани миокарда. Случаи ВЭБ-ассоциированных миокардитов (помимо их развития при инфекционном мононуклеозе примерно в 5% случаев) и ДКМП описываются нечасто [205], но в отдельных работах частота его выявления при воспалительной КМП достигала 6,3% (20,5% среди вирусопозитивных больных), причем ИГХ-методом доказано наличие вирусного генома в ядрах кардиомиоцитов [57]. Описаны тяжелые острые ВЭБ-миокардиты у взрослых, которые потребовали трансплантации сердца [25]. Возможно развитие миокардита у взрослых в рамках первичного инфицирования (с появлением IgM) или хронической активной инфекции [222].

Описаны также острые миокардиты, вызванные вирусом *herpes zoster*, в том числе фатальные [73, 120, 181], однако данных об обнаружении его в миокарде пациентов с ДКМП фактически нет. То же касается и вирусов гриппа, простого герпеса 1-го и 2-го типа, которые обнаружены в единичных работах при хроническом миокардите и ДКМП [86, 138] и существенной роли в их патогенезе, вероятно, не играют.

Особое место в этиологической структуре воспалительной ДКМП занимают **вирусы гепатитов В и С**, которые известны своей способностью индуцировать системные иммунные проявления и болезни. Одними из первых занялись изучением роли HBV в генезе КМП В.С. Моисеев и соавт. [6]. Ассоциация ДКМП с HCV-инфекцией описана в 1995 г. [157]: АТ к вирусу были обнаружены у

Источник KingMed.info

16,7% больных ДКМП (в сравнении с 2,5% при ИБС), в крови выявлена РНК вируса (2-й генотип) в количестве 8×10^2 - 2×10^3 копий (миокардит выявлен при биопсии в одном случае).

Известны случаи острого миокардита, связанного с инфекцией HBV [153, 228], хронического миокардита с персистенцией HCV в миокарде, причем без признаков биохимической активности гепатита [182]. Поскольку HCV (выявлен в 6% случаев) был единственным вирусом, обнаружение которого ассоциировалось с хорошим ответом на ИСТ и наличием антикардиальных АТ при миокардите [86], можно предполагать, что в поражении миокарда основную роль играют иммунные механизмы. Подробнее вопрос о миокардитах в рамках вирусных гепатитов В и С рассмотрен в главе 6.

Наконец, следует сказать о том, что при ХСН неясной этиологии давностью до 1 года у 21% больных в миокарде при электронной микроскопии или с помощью ПЦР выявлены **боррелии** [184], что вызывает некоторые аналогии с сифилисом. Ни у кого из больных не было АВ блокады и внекардиальных признаков боррелиоза, IgG к боррелиям были выявлены только у двух пациентов. В результате терапии цефтриаксоном состояние больных, функция и морфология ЛЖ существенно улучшились. Аналогичная терапия у пациентов с ДКМП (средняя ФВ около 30%), АТ к *B. burgdorferi* и соответствующим анамнезом привела к нормализации ФВ через полгода у 55% больных и к ее повышению - у 27% [92].

У немецких авторов эти данные вызвали обоснованный скепсис: в специально проведенном исследовании они не выявили генома боррелий ни у одного из 64 пациентов с подозрением на миокардит и позитивными АТ к *B. burgdorferi* в крови, в то время как вирусный геном обнаружен ими в 30% биоптатов [119]. Во всяком случае возможность такой этиологии ДКМП всегда следует иметь в виду.

В табл. 4.1 представлены результаты некоторых исследований частоты обнаружения вирусного генома в миокарде больных ДКМП в сравнении с другими категориями больных. Близкие к средним значения приводят авторы из Берлина, с учетом этого их работа и была представлена более подробно. У пациентов без ДКМП вирусы выявлялись в 0-95% случаев. В большинстве работ не проводилась оценка морфологических признаков миокардита, что затрудняет интерпретацию полученных данных. Однако в одном из последних исследований сопоставлена частота обнаружения вирусов у пациентов с миокардитом и в здоровых сердцах (аутопсия суицидальных случаев): в группе контроля парвовирус В19 выявлен чаще, чем у пациентов с миокардитом (44 и 29% соответственно) [179]. Эти данные подтверждают гипотезу о пассивной роли парвовируса В19 у многих его носителей.

Таблица 4.1. Частота выявления вирусного генома в миокарде при различных заболеваниях сердца и при их отсутствии

Нозология	n	Частота обнаружения вирусов	Автор, год
Аутопсии (общая популяция)	69	66,7% (смотрели только парвовирус В19)	Schenk T., 2009
Аутопсии (контроль)	37	Нет	Wang X., 2004
Врожденные пороки сердца	42	16,7% (парвовирус В19 в ядре, без миокардита)	Wang X., 2004
ИБС	21	Нет	Mahon N.G., 2001
Резистентный к лечению коронарный синдром Х	13	69% (очаговый миокардит без васкулита в 23,1% случаев)	Chimenti 2010
Ишемическая КМП и ДКМП (эксплантированные сердца)	14 и 19	57,1 и 57,9% (смотрели только энтеровирусы)	Andreoletti 1996
Любая систолическая ХСН	100	12% (только парвовирус В19, без миокардита)	Stewart G.C., 2011

Источник KingMed.info

Диастолическая ХСН	37	95% (84% - парвовирус В19)	Tschöpe 2005
Операции на открытом сердце (не ДКМП)	100	85% (смотрели только пар-вовирус В19), в том числе 4% - вирусия	Kuethе F., 2009
Миокардит и контроль	174 и 38	26 и 0%	Caforio 2007
Острый миокардит и ДКМП	33 и 29	63,6% (в 18,1% случаев - IgM) и 51,7% (смотрели только парвовирус В19)	Escher F., 2008
Впервые возникшая ДКМП	91	94,5% (включая микст-инфекцию у 34%, хламидии, риккетсии и вирусы)	Adamopoulos S., 2013

Окончание табл. 4.1

Нозология	n	Частота обнаружения вирусов	Автор, год
Миокардит и ДКМП	624/149	38 и 20% (парвовируса В19 при ДКМП не было)	Bowles N.E., 2003
Возможный миокардит	181	44% (миокардит всего у 38%)	Kindermann I., 2008
ДКМП	317	47,6% (изучали только парвовирус В19)	Kühl 2008
Воспалительная КМП	3055	11,8% (парвовирус В19 не изучали)	Hufnagel 2000
Воспалительная КМП	142	31% (миокардит подтвержден у всех)	Chimenti 2010
«Идиопатическая» ДКМП	245	67,4% (без миокардита)	Kühl 2005
Идиопатическая ДКМП	31	48,3% (парвовирус В19, энтеровирусы)	Nguyen 2013
ДКМП	3345	17-33% (парвовирус В19, корреляция с миокардитом и ФВ ЛЖ)	Pankuweit 2005
Миокардит, ДКМП и контроль	80 и 36	12,9; 10,2 и 0%	Klein R.M., 2004
Миокардит (аутопсия) и контроль (здоровые сердца - суицид)	112 и 84	29 и 44% (парвовирус В19 без энтеровирусов и аденовирусов)	Nielsen T.S., 2014
ДКМП и контрольная группа	52 и 20	40,4% (38% - парвовирус В19) и 40% (все - парвовирус В19)	Moimas 2012
«Идиопатическая» ДКМП	19	Нет	Mahon N.G., 2001
ДКМП (семейная в 16,7% случаев) и контроль	84/18	32,1 (ИГХ-методы) и 0%	Prochorec-So-bieszek 2006
ДКМП	42	76,2% (в основном ЦМВ и Коксаки В)	Nowalany-Kozielska 2016
Эксплантированные и донорские сердца	73 и 80	47 и 60%	Donoso Mantke O., 2005
Трансплантированные сердца у детей	99 (700 ЭМБ)	17,3% (из них в 82,6% - парвовирус В19 без корреляции с отторжением)	Breinholt J.P. 2010
Воспалительная КМП (миокардит при ЭМБ + ФВ ≤45%)	336	29,5%	Chimenti 2017

При врожденных пороках сердца парвовирус В19 был найден у 19% в ядре кардиомиоцитов, что заставило предполагать его участие в регуляции генов и развитии порока [239]. От также выявлен в 14,3% биоптатов пересаженного сердца у детей, при его персистенции в течение полугода достоверно раньше развивалась болезнь коронарных артерий (хотя четкой корреляции с признаками отторжения не было [42]).

По-видимому, такая же ситуация и в группе больных ДКМП: не всегда сопровождаемая картиной миокардита, персистенция вирусов (в том числе и парвовируса В19) приводит к прогрессированию дисфункции миокарда и усугубляет прогноз. Наиболее убедительно это показано в работе авторов из клиники Шарите [143]: у 172 пациентов с вирусной КМП (без признаков миокардита) через 6,8 месяцев проведена повторная биопсия миокарда с определением вирусного генома (рис. 4.5).

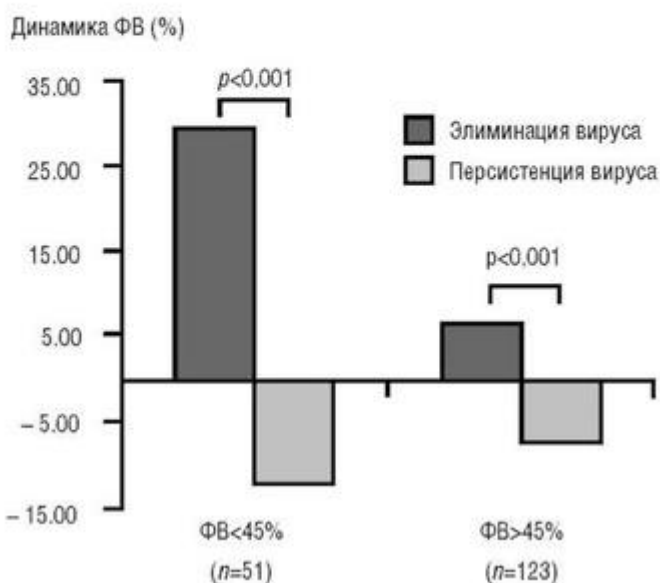
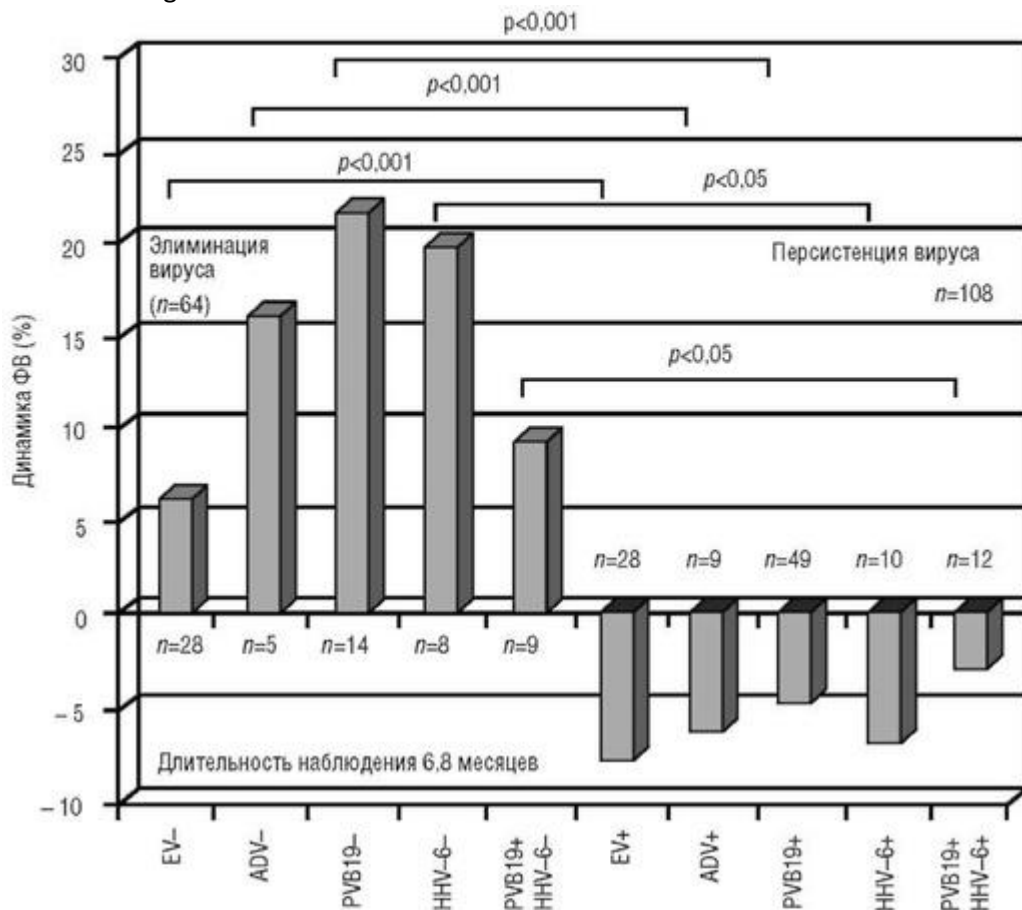


Рис. 4.5. Динамика фракции выброса левого желудочка у больных ДКМП в зависимости от элиминации или персистенции вирусов и ее исходной величины (из: Kühl U. et al., 2005) [143]

Исходно были выявлены энтеровирусы в 32,6% (спонтанный клиренс составил 50%), аденовирусы - в 8,1% (клиренс 35,7%), парвовирус В19 - в 36,6% (клиренс 22,2%), HHV6 - в 10,5% (клиренс 44,4%) и сочетание последних - в 12,2% (в повторной биопсии В19 не определялся ни у кого, клиренс HHV6 составил 42,8%). Всего спонтанный клиренс отмечен у 32,6% больных: он сопровождался достоверным возрастанием ФВ ЛЖ (с 50,2 до 58,1%), в то время как сохранение

Источник KingMed.info

персистенции вируса - ее достоверным снижением (с 54,3 до 51,4%). Улучшение было особенно выражено при низкой исходной ФВ (см. рис. 4.5).

В более поздней работе та же группа авторов наблюдала в течение 8,8 месяцев за пациентами с подозрением на миокардит, в миокарде которых при ЭМБ был выявлен геном HHV6 (типы А и В), после чего была выполнена контрольная ЭМБ: отмечено достоверное снижение ФВ с $58,2 \pm 16,0$ до $51,8 \pm 17,2\%$ ($p < 0,001$) в случае персистенции вируса и ее возрастание с $54,9 \pm 15,4$ до $60,7 \pm 13,1\%$ ($p < 0,001$) при элиминации вируса [75]. Важно, что исходная систолическая дисфункция либо отсутствовала, либо была минимальной, а гистологические признаки миокардита отсутствовали у всех больных; значение вирусов у такой категории пациентов ранее практически не оценивалось.

В отношении влияния персистенции парвовируса В19 на прогноз получены и более утешительные данные: у 108 пациентов (67 - с морфологическими признаками миокардита) со средней ФВ 40% и различной вирусной нагрузкой не выявлено связи вирусной нагрузки с неблагоприятными исходами [98]. Факт персистенции различных вирусов (наиболее часто ЦМВ и вируса Коксаки В) в миокарде 42 из 52 пациентов с ДКМП при сроке наблюдения 3,8 года также не оказал достоверного влияния на частоту смертельных исходов/трансплантации [180]. Те же данные (отсутствие корреляции обнаружения вирусов и неблагоприятных исходов) получены у пациентов с впервые возникшей картиной ДКМП, тяжелой систолической дисфункцией (средняя ФВ - 28,55%), но без достоверных морфологических признаков миокардита при наблюдении в течение 1 года [13].

Частота собственно миокардита (независимо от наличия вирусов) при ДКМП столь же различна (табл. 4.2). Во многом это связано с неоднородным контингентом больных: в одних случаях уже клинические данные давали основание подозревать миокардит, в других - к моменту проведения биопсии ДКМП рассматривалась как идиопатическая. В массивной когорте больных (1229) с дисфункцией ЛЖ неясного генеза частота миокардита превысила 40% [88]. Многие пациенты с подозрением на миокардит не имели сниженной ФВ, отличались большой давностью болезни (до 2 лет и более) и т.п. Варьировали и гистологические критерии миокардита, не всегда определялись вирусы.

Таблица 4.2. Частота выявления морфологических признаков миокардита при ДКМП

Характеристика больных	n	Частота обнаружения признаков миокардита	Автор, год
Воспалительная (?) КМП	3055	17,2% (только 1/3 с ФВ менее 45%)	Hufnagel 2000
«Идиопатическая» ДКМП	245	0 (при наличии вирусов у 67,4%)	Kühl 2005
Дисфункция ЛЖ неясного генеза	1229	62% (среди 45 пациентов с гипертоническим сердцем) и 40,4% (без него)	Frustaci 2013
Необъяснимая ХСН (критерии ДКМП?)	135	25%	Fenoglio J.J., 1983

Окончание табл. 4.2

Характеристика больных	n	Частота обнаружения признаков миокардита	Автор, год
Необъяснимая ХСН (критерии ДКМП?)	35	63%	Zee-Cheng C.S., 1984
ХСН (подозрение на миокардит)	38	42,1%	Arbustini 1998
ДКМП менее 6 мес	27	67%	Dec G.W., 1985
«Идиопатическая» ДКМП	52	32,7% (вирус в 40,4% случаев)	Moimas 2012
ДКМП (эксплантирован-ные сердца)	161	11%	Agüero J., 2008
ДКМП (эксплантирован-ные сердца)	106	23,6% (вирус в 80% случаев)	Luk 2009
ДКМП	82	48% (вирус+) + 12% (вирус-)	Zimmermann O., 2005

Источник KingMed.info

ДКМП (интраопераци-онная биопсия)	64	47% (14% активный, 33% пограничный)	Tsukada 2009
Миокардит? Неясная КМП	108	62% (в исследование отобраны только парвовирус В19-позитивные)	Greulich 2016
Идиопатическая дисфункция ЛЖ (ФВ $\leq 45\%$)	403	83,4% (29,5% из них вирусопозитивны)	Chimenti 2017

Все представленные данные свидетельствуют о том, что проблема остается недостаточно изученной и требует дальнейших исследований с применением биопсии миокарда.

4.2. Результаты клинического и лабораторно-инструментального исследований у пациентов с синдромом ДКМП

Среди пациентов с синдромом ДКМП морфологическое исследование миокарда (преимущественно прижизненное) выполнялось нами существенно чаще, чем среди пациентов с «идиопатическими» аритмиями, и внесло значительный вклад в окончательное распределение больных по нозологиям, в связи с чем мы не будем описывать результаты исследования у пациентов, подвергнутых биопсии, отдельно. Кроме того, алгоритм неинвазивной нозологической диагностики, который был разработан для пациентов с «идиопатическими» аритмиями (глава 3, раздел 3.3), практически в неизменном виде использовался и у пациентов с синдромом ДКМП и вторично описываться не будет. Итогом сопоставления данных биопсии с результатами неинвазивного обследования у 100 пациентов обеих групп стали разработанные нами критерии миокардита и диагностическое правило, которые изложены в следующей главе.

Настоящий анализ проведен по 220 больным с синдромом ДКМП. Среди них было 69 женщин и 151 мужчина (31,4 и 68,6%) от 16 лет и старше (средний возраст - $47,5 \pm 12,5$, от 16 до 77 лет), они имели дилатацию как минимум ЛЖ (КДР - более 5,5 см) в сочетании с его систолической дисфункцией (ФВ - менее 50%). Критериями исключения были:

- инфаркт миокарда или острый коронарный синдром давностью менее 6 месяцев;
- врожденные пороки сердца (за исключением ДМПП без гемодинамически значимого сброса, двустворчатого аортального клапана, пролапса митрального клапана, иных пороков, скорректированных в детстве);
- ревматические пороки сердца (за исключением развития необъяснимого синдрома ДКМП у ранее стабильных больных без лабораторных и клинических признаков активного ревмокардита);
- инфекционный эндокардит давностью менее 6 месяцев;
- тиреотоксическое сердце;
- гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ более 14 мм);
- ГКМП;
- верифицированный ранее амилоидоз, другие болезни накопления;
- верифицированный ранее саркоидоз;
- верифицированные ранее диффузные болезни соединительной ткани;
- верифицированные ранее системные васкулиты;
- лимфопролиферативные заболевания;
- состояние после химиотерапии препаратами антрациклинового ряда;
- операция на сердце давностью менее 2 месяцев (включая стентирование и РЧА).

Источник KingMed.info

ХСН имелась у всех пациентов, более чем у половины - бивентрикулярная: I стадии у 15 (6,8%), IIA - у 91 (41,4%), IIB - у 106 (48,2%), III - у 8 (3,6%), I ФК - у 18 (8,2%), II ФК - у 59 (26,8%), III ФК - у 112 (50,9%) и IV ФК - у 31 больного (14,1%). Стенокардия как клинический симптом была выявлена у трети больных (I ФК - у 17,3%, II ФК - у 10,9% и III ФК - у 4,1% всей группы), артериальная гипертония 1-3-й степени - у половины пациентов (12,7; 17,3 и 19,1% соответственно).

Наличие стабильной ИБС (верифицированного коронарного атеросклероза в сочетании с объективными признаками ишемии или без них) у некоторой части больных, а также артериальной гипертонии при отсутствии выраженной (более 14 мм) гипертрофии ЛЖ не рассматривалось как единственная причина синдрома ДКМП. Были включены отдельные пациенты с выраженным коронарным атеросклерозом и/или постинфарктным кардиосклерозом, у которых в качестве причины декомпенсации было доказано наличие миокардита. Еще у части пациентов в анамнезе имелись формальные признаки инфаркта миокарда при отсутствии коронарного атеросклероза. В ходе исследования были верифицированы некоронарогенные причины такого некроза.

При направлении в клинику, а также в выписных документах из медицинских учреждений практически у всех больных диагноз был сформулирован как «ДКМП» (без каких-либо указаний на этиологию), что подтверждает устойчивый стереотип применения этого диагноза как синдромного. Соответственно, попытки этиотропной терапии в анамнезе практически никогда не предпринимались. В единичных случаях встречались диагнозы «постмиокардитический кардиосклероз» и «ишемическая КМП» (как правило, без объективных оснований). Абсолютному большинству пациентов, независимо от их возраста, на том или ином этапе болезни ставился диагноз «ИБС», в том числе при неизмененных коронарных артериях по данным коронарографии.

Интересно, что 62 больных (28,2%) были направлены в клинику из московских кардиохирургических стационаров, куда они обращались либо самостоятельно, либо по рекомендации врачей по месту жительства. Этот факт необычен для пациентов кардиологического отделения терапевтической клиники и отражает общее для врачей и больных понимание серьезности заболевания и невозможности радикально улучшить ситуацию исключительно терапевтическими средствами. В то же время обращение к кардиохирургам чаще всего не подразумевало проведения какого-либо конкретного оперативного вмешательства. Нередко пациентам уже после первой ЭхоКГ, выявлявшей признаки ДКМП, в качестве единственно возможного метода лечения называли трансплантацию сердца. К счастью, далеко не всегда это было оправданно.

Основным критерием включения в подгруппу был синдром ДКМП, наличие которого диагностировано с помощью ЭхоКГ (табл. 4.3). У большинства пациентов были расширены все камеры сердца, отмечалась выраженная систолическая дисфункция ЛЖ; у 41 больного (18,6%) ФВ составила 20% и менее. Отмечено существенное снижение и других показателей сократимости миокарда - скорости нарастания давления в левом желудочке (dp/dt) и линейного интеграла кровотока (VTI). Более чем у половины больных было выявлено нарушение диастолической функции по рестриктивному типу.

Таблица 4.3. Основные эхокардиографические параметры у пациентов с синдромом дилатационной кардиомиопатии

Эхокардиографические параметры	Значение
Конечный диастолический размер ЛЖ	6,5 [6,0; 7,1] см
Конечный диастолический объем ЛЖ	185 [140; 204] мл
Конечный систолический объем ЛЖ	120 [92; 168] мл
ФВ ЛЖ	30,3±10,1%
Конечный систолический размер ЛПП	4,8±0,8 см
Объем ЛПП	107,0±46,4 мл
Объем ППП	85,5±48,0 мл
Переднезадний размер ПЖ	3,2±0,8 см
СДЛА	42,2±
Толщина МЖП	9,8±2,0 мм
Толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ)	10,0±1,8 мм
Диаметр фиброзного кольца митрального клапана	3,7±0,5 см
Митральная регургитация	II [1,0; 2,5] степень
dp/dt	659 [535; 775] мм рт.ст.
Линейный интеграл кровотока (VTI)	10,8±3,9 см
E/A	1,6 [0,83; 2,61]
Трикуспидальная регургитация	I [0,5; 2,0] степень

Митральная регургитация I-III степени присутствовала у абсолютного большинства пациентов и носила относительный характер, о чем свидетельствует и расширение фиброзного кольца митрального клапана. Несколько реже встречалась тяжелая трикуспидальная регургитация, которая была связана с легочной гипертензией и дилатацией ПЖ. Среднее СДЛА соответствовало умеренной степени легочной гипертензии, однако у отдельных пациентов оно достигало 90 мм рт.ст.

У пациентов с синдромом ДКМП с высокой частотой регистрировались нарушения ритма и проводимости сердца. МА была выявлена почти у половины больных (45%), преобладали ее устойчивые формы: персистирующая - у 40,4% всех пациентов с МА, постоянная - у 33,3%, пароксизмальная - лишь у 26,3%. У 60% больных регистрировалась ЖЭ более 500 в сутки, более чем у половины - пробежки неустойчивой ЖТ. Однако лишь у восьми пациентов отмечены эпизоды устойчивой ЖТ, в том числе у двух из них - тахикардия типа «пируэт», развившаяся на фоне терапии кордароном. Из нарушений проводимости наибольшее значение имела полная блокада ЛНПГ (выявлена у 24,9% больных), наличие которой ставило вопрос о необходимости сердечной ресинхронизирующей терапии (CRT).

Все последующее исследование было направлено на возможно более полное выяснение природы синдрома ДКМП у каждого конкретного больного. Значение **анамнеза** в диагностическом поиске у этих больных невозможно переоценить.

О семейной форме заболевания можно было уверенно думать лишь у 10 больных (достоверный диагноз ДКМП или ГКМП у родственников, неко-ронарогенная внезапная смерть в молодом возрасте). Еще у такого же количества пациентов отмечены заболевания близких родственников, которые могли носить некоронарогенный характер, чаще всего ХСН неустановленной этиологии в возрасте до 50 лет. В большинстве случаев точные сведения о болезнях погибших родственников, выписные эпикризы отсутствуют, состояние их нередко ретроспективно расценивалось как ИБС без достаточных оснований. Такие данные мы принимали к сведению, но опираться на них было сложно.

Источник KingMed.info

В то же время у небольшой части самих пациентов имелись сопутствующие симптомы, которые настораживали в отношении возможной генетической природы ДКМП, в первую очередь, периферическая миопатия различной степени выраженности (у пяти пациентов), для объективизации которой требовались электромиография (мышечный тип поражения) и консультация невролога, а также нарушения строения лицевого скелета (синдром Крузона - у одного), генетическая тромбофилия - у двух, врожденный иммунодефицит у трех пациентов (который, безусловно, мог рассматриваться как фактор, предрасполагающий не только к рецидивирующим респираторным заболеваниям, но и к миокардиту). Генетически детерминированный характер могли носить также WPW-синдром, внутриутробная гибель плода (в акушерском анамнезе).

Из приобретенных заболеваний в первую очередь обращали на себя внимание наличие в анамнезе ангин и хронического тонзиллита (у 10% больных), клинические проявления герпетической инфекции во взрослом возрасте примерно у такого же количества (не только простой герпес, в том числе рецидивирующего течения, но и опоясывающий, который во взрослом возрасте всегда является поводом думать об иммуносупрессии), другие серьезные или часто рецидивирующие инфекции, а также наличие системных иммунных проявлений, которые суммарно были выявлены у 29 больных (13,2%) и указывали на общую иммунную дисрегуляцию и склонность к аллергическому (аутоиммунному) ответу.

Так, 14 человек (6,4%) страдали бронхиальной астмой, в том числе в сочетании с аллергической риносинусопатией (восемь больных), отдельные пациенты - артритом, неспецифическим язвенным колитом, аллергическим дерматитом, псориазом, гломерулонефритом, геморрагическим васкулитом (в виде изолированного симптома), тромбоцитопенической пурпурой (в анамнезе), аутоиммунным тиреоидитом; кроме того, выявлялось стойкое и, как правило, изолированное повышение неспецифических иммунных маркеров в крови. Особые подгруппы составляли пациенты с сопутствующим поражением легких и печени.

Острый гепатит, не связанный с инфекцией HBV и HCV, развился у 12 больных, и лишь в двух случаях не исключалась его лекарственная этиология; еще у двух пациентов нельзя было исключить вклад алкогольной интоксикации в развитие гепатита, у остальных одновременное развитие дисфункции миокарда и гепатита заставляло думать об их единой этиологии (вирусно-иммунной?), в том числе у пациентки с параллельным развитием гепатита и острого отека поджелудочной железы. Безусловно, определенный вклад в развитие гепатита вносили ишемия внутренних органов и застой, однако о развитии собственно ишемического (связанного с острой гипотонией) гепатита можно говорить в отношении двух пациентов, причем только в терминальной стадии. Маркеры вирусных гепатитов В и С были выявлены в крови у семи больных, серологические маркеры перенесенного сифилиса - у шести (связь этих инфекций с поражением миокарда нельзя исключить, о чем еще пойдет речь).

Поражение легких, имевшееся на момент первого обследования, носило неуточненный характер и требовало дифференциальной диагностики между поствоспалительными изменениями, интерстициальными заболеваниями легких, саркоидозом и туберкулезом у восьми больных. С одной стороны, такое сочетание давало основание думать о единой этиологии процесса (развитие миокардита после перенесенной, недолеченной, рецидивирующей пневмонии, генерализованная вирусная инфекция, системное аутоиммунное заболевание, саркоидоз, туберкулезный или паратуберкулезный миокардит?), с другой - оно резко ограничивало возможности лечения (как ИСТ, так и трансплантации сердца). Тяжесть поражения сердца, в свою очередь, затрудняла морфологическую верификацию легочного диагноза, однако в ряде случаев ее все же удалось осуществить (см. ниже).

Обратили на себя внимание несколько пациентов, у которых синдром ДКМП развился одновременно со злокачественной солидной опухолью: в двух случаях это был рак почки (гипернефрома), по одному - рак мочевого пузыря, рак желудка с метастазами в печень, рак поджелудочной железы, в двух случаях была выявлена опухоль в легком (природа ее осталась неизвестной), один пациент перенес рак яичка за 10 лет до развития синдрома ДКМП (кардиотоксичных препаратов по этому поводу не получал). Еще у двух больных имелись доброкачественное подслизистое новообразование желудка (лейомиома) и базалиома кожи лица давностью несколько лет, которые, по всей видимости, не имели отношения к патогенезу синдрома ДКМП, однако у пациентов с одновременным развитием опухоли и ДКМП нельзя было исключить их прямой патогенетической связи.

Тиреотоксикоз имелся в анамнезе и был полностью компенсирован у семи больных, в шести случаях он носил характер кордарониндуцированного 2-го типа (деструктивного) и развился уже на фоне синдрома ДКМП, у одной пациентки (характер заболевания щитовидной железы неизвестен) за 3 года до его развития предшествовал клинической картине остро возникших проявлений ДКМП и ни в одном случае не рассматривался как ведущая причина синдрома ДКМП. Еще у четырех больных тиреотоксикоз развился уже в процессе наблюдения и не привел к декомпенсации заболевания; во всех случаях также достигнута его медикаментозная компенсация.

Средний уровень употребления алкоголя был низким: по шкале от 0 до 3 баллов индекс составил 1 [0; 1]; однако 8 пациентов (3,7%) страдали запоями (3 балла), еще 32 больных (14,5%) регулярно злоупотребляли алкоголем (2 балла). Тем не менее и у этих пациентов алкоголь далеко не всегда был единственной причиной ДКМП.

Основное дифференциально-диагностическое значение придавалось возрасту и обстоятельствам возникновения синдрома ДКМП, а также скорости его прогрессирования и ответу на кардиотропную терапию.

Давность развития заболевания далеко не всегда могла быть оценена точно, многим пациентам ЭхоКГ была впервые выполнена уже в период выраженной декомпенсации: они затруднялись вспомнить время появления первых симптомов, и ретроспективная оценка связи симптомов с основным заболеванием могла быть ошибочной. Тем не менее к моменту обследования в клинике средняя давность болезни составила не менее 22 [7; 62] месяцев, причем у 34,4% заболевание развилось менее 1 года назад.

С такой же частотой удавалось выявить острое появление симптомов: максимально острое развитие симптоматики (в течение нескольких дней-часов) отметили 36,7% пациентов, достаточно острое - еще 30,8% и лишь менее чем у трети пациентов симптомы появились постепенно либо пациенты затруднялись оценить остроту их появления (32,5%). Четкая связь дебюта заболевания (либо заметного утяжеления симптоматики) с перенесенной инфекцией выявлена у 33,8%, еще у 10,5% эта связь прослеживалась, но в меньшей степени. Необходимо отметить, что декомпенсация в ответ на неспецифическую инфекцию может не только свидетельствовать в пользу миокардита, но и развиваться при генетических вариантах ДКМП.

Полная анамнестическая триада включала острое развитие симптомов, связь с инфекцией, давность заболевания до 1 года и имела в анамнезе у 16,8%. Ее наличие существенно повышало вероятность воспалительной этиологии синдрома ДКМП. Интересно, что эти количественные соотношения (как и многие другие) практически не менялись по мере возрастания числа пациентов, находящихся под нашим наблюдением, что позволяет считать их объективным отражением существующей ситуации.

Источник KingMed.info

У восьми женщин (11,6% пациенток с синдромом ДКМП) отмечена анамнестическая связь симптомов декомпенсации с беременностью и родами, но лишь в одном случае имелись факторы риска перипартальной КМП: повторные роды (первая беременность в 18 лет), многоплодная беременность, чеченская национальность пациентки; картина ДКМП развилась на последнем месяце беременности и потребовала кесарева сечения. Еще у двух больных заболевание дебютировало острой декомпенсацией на последних месяцах беременности без последующего улучшения, что могло трактоваться как перипартальная КМП. Однако отягощенный анамнез одной из этих женщин (обмороки и имплантация ЭКС, а также желудочковые аритмии за несколько лет до родов) свидетельствовали в пользу предшествующего заболевания (ранней стадии ДКМП).

У двух пациенток во время беременности (за 5 и 10 лет до поступления в клинику) отмечались симптомы декомпенсации, которые в дальнейшем в значительной степени регрессировали; у матери и дочери (членов одной семьи) беременность сопровождалась очень умеренными признаками застоя и не привела к заметному прогрессированию заболевания. У пациентки с генетической миопатией к критической декомпенсации привела внематочная беременность (симптомы болезни отмечались и ранее). В этих случаях были все основания думать о генетической природе болезни.

Наконец, у 15 больных в анамнезе имелись попытки глюкокортикоидной терапии (в связи с подозрением на миокардит): половине из них преднизолон назначался внутривенно (30-90 мг/сут) или *per os* в небольших дозах и на короткие сроки, однако у восьми больных терапия преднизолоном в дозе 25-45 мг/сут проводилась более 2 недель, в том числе повторными курсами. Положительный эффект отмечен у 12 пациентов, у трех существенных изменений в состоянии не было, у одной на фоне приема 40 мг преднизолона отмечено ухудшение.

Стандартное лабораторное исследование.

Вопреки традиционному представлению о высокой частоте выявления общевоспалительных маркеров как при миокардите, так и при декомпенсированной ХСН, повышение одного или нескольких острофазовых показателей в крови было выявлено лишь у 34,5% пациентов. Частота повышения отдельных показателей колебалась в пределах от 2,3 до 21,4% больных (табл. 4.4). Наиболее редко отмечались эозинофилия и лейкоцитоз, наиболее часто - повышение уровня СРБ, фибриногена и моноцитоз. Отмечена четкая корреляция уровней фибриногена, СРБ, а также наличия острофазовых показателей в целом с выраженностью симптомов ХСН. В то же время имелась достоверная корреляция уровня лейкоцитов в крови и анамнестического индекса (совокупной оценки компонентов анамнестической триады в баллах).

Таблица 4.4. Частота отклонений от нормы в стандартных анализах крови у пациентов с синдромом ДКМП

Показатель	Значение	n	Доля больных, %
Лейкоциты	$\geq 9 \times 10^9/\text{л}$ [9,1; 12,0]	25	11,4
Моноциты	$\geq 10\%$ [10,0; 14,2]	24	10,9
Эозинофилы	$\geq 5\%$ [5,1; 7,0]	5	2,3
Фибриноген	$> 4,5$ [4,5; 7,4] г/л	24	10,9
СРБ	$> 0,8$ [0,86; 13,70] мг/дл	47	21,4

Окончание табл. 4.4

Показатель	Значение	n	Доля больных, %
Анти-О-стрептолизин	≥ 125 [125; 715] МЕ/мл	23	10,5
РФ	≥ 20 [20; 77] МЕ/мл	11	5,0

Источник KingMed.info

АНФ	Положительный	12	5,5
АТ к нативной ДНК	>20 [21,6; 141,7] МЕ/мл	9	4,1
Волчаночный антикоагулянт	Положительный	1	0,5
Комплемент	<20 [11,7; 12,9] гем. ед.	2	0,9
IgM к кардиолипину	>7 [8,1; 18,7] МЕ/мл	5	2,3
IgG к кардиолипину	>10 [10,3; 51,3] МЕ/мл	2	0,9
γ-Глобулины	≥18% [18,2; 31,7]	39	17,7
γ-Глобулины	≤12% [9,2; 11,8]	17	7,7
М-градиент	Выявлен [в количестве 6,0%]	1	0,5

Интересна достаточно сильная достоверная корреляция уровней СРБ и BNP - двух лабораторных маркеров ХСН ($n=0,61$). Уровень BNP был определен у 27 пациентов с синдромом ДКМП, составил в среднем 314 [103; 1361] пг/мл и четко коррелировал с такими структурно-функциональными эквивалентами ХСН, как ФВ и размер ЛЖ, объем ЛП и размер ПЖ, СДЛА, повышение соотношения Е/А, а также с артериальной гипотензией и неназначением ингибиторов АПФ (индикаторами тяжести ХСН).

У 17,3% больных отмечалось изменение уровня иммунных показателей крови (повышение уровня РФ, АТ к ДНК, кардиолипину, снижение уровня комплемента, выявление АНФ, М-градиента), как правило, изолированное (см. табл. 4.4). Больные с содружественным изменением нескольких показателей вошли в подгруппу пациентов с системными иммунными проявлениями. В одном случае повышение уровня АТ к ДНК и кардиолипину развилось после оперативного вмешательства на открытом сердце. Корреляции с выраженностью ХСН не было, то есть иммунные маркеры отражали исключительно природу заболевания, но не степень декомпенсации. Отдельно оценивались повышение уровня АСЛО, которое чаще выявлялось у молодых пациентов с небольшой давностью болезни (независимо от наличия ангин в анамнезе), и изменение уровня γ-глобулинов как в сторону снижения, так и в сторону повышения, которое коррелировало с наличием других иммунных маркеров.

Уровень тропонина определен у девяти пациентов с картиной тяжелого и/или достаточно остро развившегося синдрома ДКМП: положительный результат был получен у четырех из них.

Стандартная ЭКГ остается весьма информативным методом в дифференциальной диагностике причин синдрома ДКМП. При постановке нозологического диагноза учитывалось наличие следующих изменений на ЭКГ (табл. 4.5).

Таблица 4.5. Частота различных изменений комплекса QRS и сегмента ST в отведении V₁ у пациентов с синдромом ДКМП

Характер изменений	n	Доля больных, %
Низкий вольтаж комплекса QRS в стандартных отведениях	32	14,5
Недостаточное нарастание зубца R в отведениях V ₁ -V ₄	60	27,3
Патологические зубцы Q/комплекс QS	62	28,2
Признаки гипертрофии ЛЖ	90	40,9
Сочетание низкого вольтажа комплекса QRS и гипертрофии ЛЖ	12	5,5
ε-волна в отведении V ₁	5 (+3?)	5,5 (3,6?)
Горизонтальный подъем сегмента ST в отведениях V ₁ -V ₂	7	3,2
Синдром ранней реполяризации	14	6,4

Синдром гипертрофии ЛЖ отмечался не у всех пациентов, его наличие коррелировало не собственно с гипертрофией (толщиной стенок) ЛЖ, но со степенью его дилатации, ФВ ЛЖ и уровнем BNP. Были также четко связаны со стадией ХСН, BNP и между собой признаки, которые отражают уменьшение массы рабочего миокарда: снижение вольтажа комплекса QRS в стандартных отведениях (менее 5 мм), недостаточное нарастание амплитуды зубца R в

Источник KingMed.info

отведениях V_1 - V_4 , патологические зубцы Q/комплексы QS в различных отведениях (в нижних или переднебоковых, в единичных случаях - тотально).

Низкий вольтаж являлся тем признаком, который всегдастораживал относительно генетической природы поражения миокарда (будь то АДПЖ, для которой он весьма характерен, или более редкие заболевания, приводящие к выпадению структурных белков миокарда). Очень невысокая частота сочетания низкого вольтажа в стандартных отведениях и выраженных признаков гипертрофии ЛЖ в грудных свидетельствует о том, что этот признак отражает не самые частые причины синдрома ДКМП.

Важный фрагмент для анализа представляло собой отведение V_1 : ϵ -волна в отведении V_1 определялась у пяти больных (рис. 4.6, б, в); однако интерпретация этого признака у пациентов с синдромом ДКМП несколько менее однозначна, чем у пациентов с «идиопатическими» аритмиями, поскольку у значительной части этих больных имеется выраженная дилатация ПЖ, которая может приводить как к нарушениям распространения возбуждения по его миокарду, так и к частой правожелудочковой экстрасистолии; при постановке диагноза АДПЖ эти признаки использовались наряду с другими критериями.

Стабильный горизонтальный подъем сегмента ST в отведениях V_1 - V_2 (рис. 4.6, а) отмечен у семи больных как своеобразный феномен, который может иметь отношение к НКМ ЛЖ (и связанной с ним ишемией). Синдром ранней реполяризации выявлен в 6,4% случаев, причем, в отличие от аналогичных пациентов с «идиопатическими» аритмиями, его носители не отличались какими-либо очевидными клиническими особенностями.

ЭхоКГ давала относительно немного информации для дифференциальной диагностики причин синдрома ДКМП, однако была незаменима в оценке структурно-функциональных параметров сердца и их динамики в процессе лечения. В этой связи интересным представлялось выявить показатели, наиболее четко связанные с функциональным статусом больных, а также прогнозом (о чем речь пойдет позднее).

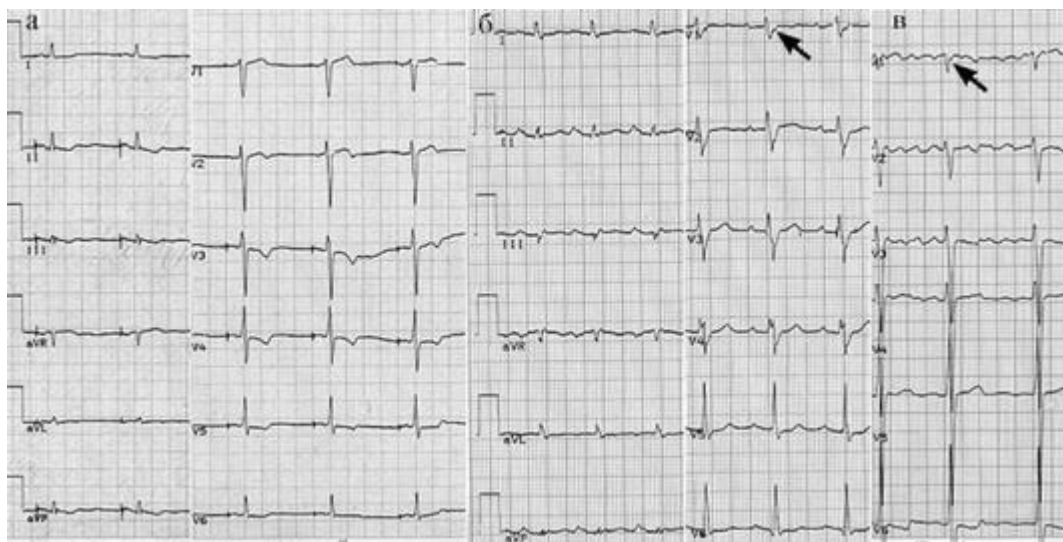


Рис. 4.6. Примеры изменений на ЭКГ у пациентов с синдромом ДКМП (скорость записи - 25 мм/с): а - сочетание низкого вольтажа комплекса QRS в стандартных отведениях и горизонтального подъема сегмента ST в отведениях V_1 - V_2 у пациента Н. 33 лет; б - сочетание низкого вольтажа комплекса QRS в стандартных отведениях и ϵ -волны с расширением комплекса QRS до 120 мс в отведении V_1 у пациента Ч. 49 лет; в - сочетание признаков гипертрофии обоих желудочков и ϵ -волны с расширением комплекса QRS до 120 мс в отведении V_1 у пациента К. 51 года

Степень увеличения различных камер сердца довольно тесно коррелировала между собой (особенно левых, правых камер и предсердий). Однако размеры ПЖ нередко отставали от размеров ЛЖ: чем меньше оказывалось отношение линейных размеров левого и правого желудочков, тем в большей степени была выражена ХСН (нарастание размеров ПЖ соответствовало, как правило, более поздней и тяжелой стадии болезни). У части больных наблюдалось некоторое несоответствие выраженного снижения систолической функции ЛЖ (ФВ) и весьма умеренной его дилатации, что могло иметь отношение к механизму и скорости развития миокардиальной дисфункции и стало основанием для расчета двух дополнительных показателей.

1. **Коэффициент дисфункции миокарда** - отношение ФВ к КДР ЛЖ (см). Чем в большей степени дилатация ЛЖ отставала от снижения его сократительной функции, тем ниже оказывался этот коэффициент. Почти у 2/3 больных его значение оказалось ниже пяти, что в дальнейшем учитывалось в нозологической диагностике.

2. **Индекс дисфункции миокарда** - сумма ФВ и КДР ЛЖ (см). Наличию тяжелой сократительной дисфункции без выраженной дилатации ЛЖ (следствием чего является синдром малого выброса) соответствовал показатель данного индекса менее 90, который имел определенное прогностическое значение.

Из всех показателей, которые использовались для оценки систолической функции ЛЖ, наиболее тесная корреляция с ФК и стадией ХСН отмечена для VTI, который отражал реальный выброс крови в аорту (табл. 4.6). Несколько менее тесная корреляция симптомов ХСН и ФВ может быть обусловлена высокой частотой митральной регургитации II-III степени: «бесполезный» заброс крови в ЛП также учитывается при расчете ФВ, как и выброс в аорту. Практически отсутствовала корреляция dp/dt с другими показателями систолической функции, а также с выраженностью ХСН.

Таблица 4.6. Корреляции различных показателей систолической и диастолической функций левого желудочка между собой и с выраженностью хронической сердечной недостаточности у пациентов с синдромом дилатационной кардиомиопатии

	Стадия ХСН	ФК ХСН	ФВ ЛЖ	Индекс ДМ	Коэффициент ДМ	dp/ dt	VTI	Е/А
Стадия ХСН	-	0,60***	-0,41***	-0,29**	-0,38***	НД	-0,51***	0,46***
ФК ХСН	0,60***	-	-0,48***	-0,31***	-0,45***	-0,23***	-0,61***	0,33**
ФВ ЛЖ	-0,41***	-0,48***	-	0,66***	0,95***	0,38***	0,69***	-0,37***
Индекс ДМ	-0,29**	-0,31***	0,66***	-	0,44***	0,24*	0,44***	-0,40**
Коэффициент ДМ	-0,38***	-0,45***	0,95***	0,44***	-	0,40***	0,68***	-0,31**
dp/dt	НД	-0,23***	0,38***	0,24*	0,40***	-	0,28*	НД
VTI	-0,51***	-0,61***	0,69***	0,44***	0,68***	0,28*	-	-0,43**
Е/А	0,46***	0,33**	-0,37***	-0,40**	-0,31**	НД	-0,43**	-

Примечания. ДМ - дисфункция миокарда; НД - недостоверно. Достоверность коэффициента корреляции: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Наличие минимального выпота в полости перикарда (у 14,5% больных), особенно при отсутствии выраженного застоя по большому кругу кровообращения и при одновременном наличии уплотнения листков перикарда, учитывалось как возможное проявление воспалительного процесса.

Достоверные ультразвуковые признаки НКМ ЛЖ (преимущественно верхушки и боковой стенки) выявлены у 38 больных, еще у 19 эхокартина расценивалась как повышенная трабекулярность ЛЖ. Поскольку для постановки диагноза НКМ желательна верификация наличия некомпактного

Источник KingMed.info

слоя с помощью других визуализирующих методов (МСКТ, МРТ), в данной части раздела сразу приводятся данные по результатам применения всех трех методик (табл. 4.7). В результате диагноз НКМ поставлен 47 больным (21,4% пациентов с синдромом ДКМП) (подробнее об этой категории больных и особенностях диагностики см. в главе 7).

Таблица 4.7. Частота выявления некомпактного слоя миокарда левого желудочка с помощью различных методов у 47 пациентов с окончательным диагнозом «некомпактный миокард»

	ЭхоКГ	МСКТ	МРТ
НКМ +	38	31	16
НКМ -	9	5	1
Всего	47	36	17

Внутрисердечный тромбоз (ушко ЛП, ЛЖ, в единичных случаях - ПЖ) был выявлен различными визуализирующими методами у 40 больных (18,2%), тромбоэмболические осложнения развились в анамнезе или в процессе наблюдения у 29 пациентов (13,2%), в большинстве случаев (у 18) - при наличии верифицированного тромбоза. В одном случае ишемическое ОНМК у пациента с генетической тромбофилией за несколько лет предшествовало клинической картине ДКМП.

Нагрузочные пробы и исследования коронарных артерий (МСКТ, коронаро-графия).

Тредмил-тест больным с ДКМП выполнялся редко, большинству из них независимо от наличия признаков ишемии было показано исследование коронарных артерий. Состояние коронарного кровотока не исследовалось лишь у 16,4% пациентов с учетом их молодого возраста и полного отсутствия факторов риска. В остальных случаях проведены коронарография (15,9% больных), МСКТ (42,2%) или оба исследования (25,5%). Отсутствие гемодинамически значимых стенозов (от 50% и выше) отмечено в 88,2% случаев.

У 22 больных (11,8%) выявлены стенозы более 50%, в том числе у 5 только по данным МСКТ и у 17 - с применением коронарографии. При этом степень корреляции симптома стенокардии с выраженностью атеросклероза была низкой ($r=0,29$; $p<0,001$), отмечена еще более слабая достоверная корреляция стенокардии с возрастом, степенью гипертонии и уровнем холестерина; корреляции с ишемической динамикой сегмента ST не отмечено. У большей части пациентов со стенокардией значимого коронарного атеросклероза выявлено не было (в частности, у 93% пациентов с 0-I ФК, у 67% - с II ФК и у 63% - с III ФК), что позволяет расценивать такую стенокардию/ишемию как микроваскулярную.

МСКТ, МРТ сердца и сцинтиграфия миокарда в покое.

При МСКТ собственно сердца (миокарда) с внутривенным контрастированием, выполненным у 148 пациентов (67,3%), были выявлены следующие изменения (табл. 4.8):

- отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде, преимущественно в области боковой и/или передней стенок ЛЖ почти у половины больных. Наиболее характерно было субэпикардальное и трансмуральное отсроченное накопление, реже, но встречалась субэндокардиальная локализация отсроченного накопления и примерно с такой же частотой - зоны пониженного накопления контрастного препарата, которые могли свидетельствовать о его фиброзных изменениях (одновременно выявлялось локальное истончение миокарда);
- выраженное циркулярное уплотнение, утолщение стенки аорты до 4-5 мм, отсроченное накопление контрастного препарата в стенке восходящей и нисходящей аорты, что в сочетании с трансмуральными и субэпикардальными зонами отсроченного контрастирования миокарда

Источник KingMed.info

боковой стенки ЛЖ у пациентки 41 года с остро развившейся картиной ДКМП и 10-летним анамнезом увеличения СОЭ до 50-70 мм/ч позволило заподозрить и подтвердить (путем выявления других пораженных сосудистых бассейнов) диагноз болезни Такаясу (рис. 4.7); до МСКТ подозрений в отношении аортоартериита не было в связи с практически полным отсутствием внекардиальных клинических симптомов; кроме того, у больной выявлены признаки НКМ, что, видимо, объясняет преобладание в картине болезни поражения сердца по типу ДКМП;

- жировые включения в миокарде правого или обоих желудочков у пациентов с выраженной дилатацией ПЖ, частой ЖЭ и наличием ε-волны на ЭКГ, а также у пациентки с НКМ ЛЖ и рецидивирующими пароксизмами устойчивой ЖТ; при этом двум пациентам была выполнена также МРТ: в одном случае наличие и локализация жировых включений в миокарде обоих желудочков полностью подтверждена, во втором эти включения расценены как утолщение эпикардального жира;

- удвоение верхней полой вены, аномальное расположение подключичной артерии;

- артериовенозная тазовая мальформация (см. ниже).

Таблица 4.8. Частота различных изменений, выявленных при МСКТ и МРТ сердца у пациентов с синдромом ДКМП

Характер изменений	МСКТ	МРТ
Отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ	n=66 (44,6%) Субэпикардальное - 33. Субэндокардиальное - 14. Трансмуральное - 19	n=20 (60,6%) Субэпикардальное - 12. Субэндокардиальное - 4. Интрамуральное - 4
Зоны пониженного накопления контрастного препарата в миокарде ЛЖ	12 (8,1%)	5 (15,2%)
Жир в ПЖ	4 (2,7%)	2 (4,3%)
НКМ ЛЖ	31 (20,9%)	16 (32,7%)
Отсроченное накопление контрастного препарата в аорте	1 (0,5%)	-
Сосудистые аномалии развития	4 (2,7%)	2 (4,3%)
Всего	148	49 (33 с контрастированием)

О выявлении НКМ ЛЖ и тромбоза с помощью МСКТ и МРТ - см. выше.

Поскольку отсроченное накопление контрастного препарата (особенно субэпикардальное) рассматривается как возможное проявление миокардита, все основные типы накопления были кодированы по шкале: 0 - отсутствие накопления; 1 - зоны пониженного накопления; 2 - субэндокардиальное;

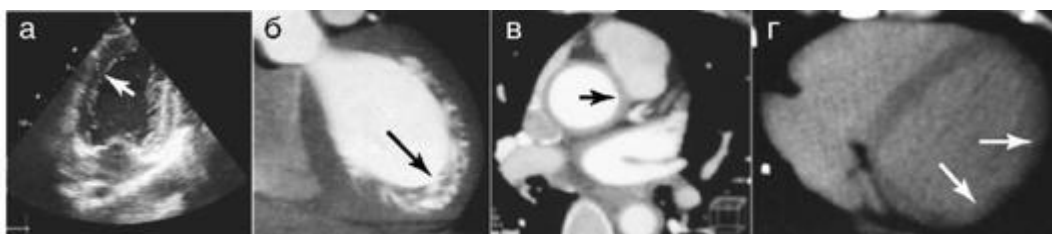


Рис. 4.7. Эхокардиограмма и компьютерные томограммы сердца больной В., 41 года. Некомпактный слой миокарда в области боковой стенки (а - эхокардиограмма) и верхушки (б - МСКТ) левого желудочка. Утолщение и уплотнение стенки аорты (в - МСКТ), трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде левого желудочка (г - МСКТ) (пояснения см. в тексте)

Источник KingMed.info

3 - субэпикардальное; 4 - трансмуральное накопление. При этом оказалось, что выраженное в баллах отсроченное накопление четко коррелировало с двумя группами параметров, а также с исходами:

1) с диагностическими - давностью заболевания ($r=-0,24$; $p<0,01$), остротой начала ($r=0,38$; $p<0,001$), связью дебюта заболевания с инфекцией ($r=0,32$; $p<0,001$) и анамнестическим индексом в целом ($r=0,38$; $p<0,001$), что подтверждает значение оценки отсроченного накопления контрастного препарата при МСКТ в диагностике миокардита; имелась также обратная корреляция с толщиной стенок ЛЖ ($r=0,23$; $p<0,01$) и наличием (степенью) артериальной гипертензии ($r=-0,30$; $p<0,001$);

2) с функциональными - стадией ($r=0,27$; $p<0,01$) и ФК ХСН ($r=0,33$; $p<0,001$), ФВ ЛЖ ($r=-0,25$; $p<0,05$), VTI ($r=-0,36$; $p<0,05$), отношением E/A ($r=0,36$; $p<0,01$) и СДЛА ($r=0,22$; $p<0,05$); одновременно эти параметры являлись и прогностически значимыми;

3) с летальностью ($r=0,32$; $p<0,001$).

Таким образом, МСКТ с контрастированием, выполненная большей части пациентов с синдромом ДКМП, оказалась весьма информативным методом исследования. Она позволяла одновременно оценивать состояние самого миокарда, коронарных артерий и сосудов других бассейнов, выявлять жировые включения, некомпактность миокарда и внутрисердечные тромбы, а также верифицировать наличие ДМПП и других аномалий развития. Отдельно мы остановимся на изученных нами в специальном исследовании диагностических возможностях МСКТ в следующей главе.

МРТ выполнена 49 больным (22,3%), в том числе 33 (67%) с внутривенным контрастированием гадолинием.

Основными показаниями к МРТ были необходимость верификации НКМ ЛЖ, АДПЖ, а также проведение дифференциальной диагностики между другими генетическими КМП (амилоидоз, болезни накопления) и миокардитом. У 13 пациентов с внутривенным контрастированием не выявлено признаков отсроченного накопления; у остальных характер накопления гадолиния свидетельствовал о наличии фиброза (в том числе с рубцовым поражением) или возможном воспалительном процессе. Наличие фиброза под некомпактным слоем и в МЖП было весьма характерно для этого состояния и у части пациентов сочеталось с субэпикардальным контрастированием, которое могло свидетельствовать о присоединении миокардита. У трех пациенток с подозрением на АДПЖ выявлены также дилатация и нарушения локальной кинетики ПЖ.

Из 24 больных, которым выполнены и МСКТ, и МРТ, у 12 результаты совпали (выявление жира, сосудистой мальформации, характер отсроченного контрастирования миокарда), у остальных отмечено расхождение их результатов (выявление отсроченного контрастирования или жировых включений в миокарде при МСКТ и отсутствие их по данным МРТ; выявление признаков НКМ только при МРТ) либо контрастирование при МРТ не проводилось. Следует отметить, что исследования проводились разными специалистами (МРТ - в различных учреждениях, главным образом в Лечебно-реабилитационном центре Минздрава России и НЦССХ им. А.Н. Бакулева). Особого внимания заслуживает пациент с сосудистой мальформацией, которая была выявлена лишь при третьей в его жизни МСКТ (и уже после МРТ сердца).

Клинический пример 16. Больной К., 51 года, поступил в ФТК 04.05.2012 г. с жалобами на одышку при подъеме на 1-2 этажа, периодическое ощущение учащенного неритмичного сердцебиения, перебои в работе сердца, выраженную слабость.

Источник KingMed.info

Семейный анамнез по КМП не отягощен. Мать страдала опухолью головного мозга. С 2002 г. - частые кратковременные приступы неритмичного сердцебиения, подъемы АД до 180/100 мм рт.ст. [постоянно принимал инда-памид + периндоприл (Нолипрел форте*) и верапамил 240 мг/сут с хорошим эффектом]. С сентября 2011 г. без видимой причины отметил появление одышки при обычных нагрузках, на ЭКГ зафиксирована тахисистолическая форма МА. Начата терапия β-адреноблокаторами, дигоксином, ингибиторами АПФ, диуретиками, варфарином, рекомендовано проведение ЭФИ и РЧА. В ноябре 2011 г. был госпитализирован в ГНИЦ профилактической медицины, где наряду с нормосистолической МА выявлены дилатация камер сердца (ЛП 5,7 см, КДР ЛЖ 6,9 см, ФВ 55%), митральная (II степени) и трикуспидаль-ная (II-III степени) регургитация. Объем ЛП с ушком по данным КТ 322 мл. Продолжена консервативная терапия, однако одышка сохранялась на прежнем уровне, стали нарастать отеки нижних конечностей, увеличился в объеме живот, масса тела увеличилась на 10-15 кг.

В декабре 2011 г. консультирован в КБ № 83 ФМБА и госпитализирован для проведения РЧА. При ЭхоКГ: снижение ФВ ЛЖ до 48%, СДЛА до 60 мм рт.ст., при чреспищеводном исследовании выявлено овальное окно с открытой заслонкой и непостоянным сбросом крови слева направо. От проведения РЧА решено воздержаться. В феврале 2012 г. был госпитализирован в РКНПК (отделение легочной гипертензии). Четких данных, указывающих на открытое овальное окно, не получено. При МСКТ грудной клетки признаков легочной гипертензии, ТЭЛА и ее ветвей не отмечено, выявлена мягкотканная структура в клетчатке переднего средостения (в проекции тимуса) размером 10×14 см, достоверно не накапливающая контрастный препарат (фиброз? лимфатический узел? тимома?). При сцинтиграфии легких дефектов перфузии не выявлено. При МСКТ стенозов коронарных артерий, дефектов МПП и МЖП не выявлено, при МРТ сердца без контрастирования: расширение всех камер сердца, данных о дефекте МПП нет, изменения створок митрального клапана по типу мезенхимальной дисплазии. Состояние было расценено как гипертоническое сердце, консультирован в РНЦХ им. Б.В. Петровского, где рекомендовано оперативное лечение - протезирование митрального клапана, пластика трикуспидального клапана и предсердий.

Состояние больного оставалось стабильным, от операции он отказался. В марте 2012 г. обследован в кардиологической клинике в Германии: при коро-норографии стенозов коронарных артерий не выявлено, состояние расценено как тахииндуцированная КМП (ЧСС не превышала 90 в минуту). После назначения кордарона была выполнена электрическая кардиоверсия с восстановлением синусового ритма, однако через 4 дня развился рецидив устойчивой МА. Проводилась терапия ривароксабаном по 10 мг, небивололом (Небилетом*), спиронолактоном, телмисартаном, рекомендована замена кордарона дронеда-роном. На этом этапе пациент госпитализирован в ФТК с приема в поликлинике, куда обратился самостоятельно.

При поступлении: состояние средней тяжести. Рост 192 см, масса тела 85 кг. Подкожные вены варикозно не расширены, гемангиом на коже нет. Отеков нет. В легких дыхание с жестким оттенком, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 17 в минуту. Тоны сердца неритмичные (МА), приглушенные, систолический шум у основания грудины, ЧСС - 80 в минуту, АД - 140/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень + 1,5 см, селезенка не увеличена.

При стандартном лабораторном исследовании выявлены лишь гиперу-рикемия (470,9 мкмоль/л) (N до 415) и минимальные признаки холестаза: общий билирубин 26,3 мкмоль/л (N до 21,0), прямой - 11,0 мкмоль/л (N до 5,0); γ-ГТ 70 ЕД/л (N до 61). Иммунологические анализы крови без отклонений от нормы. Методом ПЦР генома вирусов герпеса 1-го, 2-го, 6-го типов, варицелла зостер, ВЭБ, ЦМВ и парвовируса В19 не выявлено. IgG к HHV6 обнаружены. Антикардальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия - нет, кардиомиоцитов - 1:320, гладкой мускулатуры - ≥1:320,

Источник KingMed.info

волокон проводящей системы сердца - 1:320. Анализ мочи в пределах нормы, реакция кала на кровь с бензидином отрицательная.

На ЭКГ: МА с ЧСС 80 в минуту, ЭОС резко отклонена вправо. Признаки гипертрофии ЛЖ и ПЖ. Зубцы *T* в грудных отведениях положительные. Комплекс *QRS* 120 мс, зазубрина на восходящем колене зубца *S* в отведении V_1 (ϵ -волна, см. рис. 4.6, в). По данным ХМ: ЧСС днем 59-142 в минуту (в среднем 82 в минуту), ночью 53-90 в минуту (в среднем 70 в минуту), 614 ЖЭ, 16 куплетов. При ЭКГ высокого разрешения выявлены ППЖ (Total *QRS* 117 мс при $N < 114$, $LAST_{40}$ 42 мс при $N < 38$ мс, RMS_{40} 12,0 мкВ при $N > 20$). При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,2 см (индекс 2,8 см/м²), КДО 209 мл (97,2 мл/м²), КСО 99 мл (46 мл/м²), ЛП 5,9 см (2,7 см/м²), объем 280 мл (130,2 мл/м²), ПП 260 мл (120,9 мл/м²), толщина МЖП и ЗСЛЖ 1,3 см. ФВ ЛЖ 49%, ФВ ПЖ 60%. ПЖ 4,6 см, толщина ПЖ 7 мм. Митральная и трикуспидальная регургитация II степени, диаметр фиброзных колец 4,0 и 4,3-5,0 см; СДЛА 48 мм рт.ст. Повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ (некомпактный и компактный слои 12 и 7 мм соответственно). Незаращение овального окна с минимальным шунтированием слева направо. При рентгенографии: картина гиперволемии (в прикорневых отделах верхних долей обоих легких калибр сосудов расширен, корни легких расширены за счет ветвей легочных артерий), сердце значительно увеличено в размерах.

Таким образом, генез ДКМП оставался неясным. Выраженное увеличение ПЖ (по данным МРТ до 5,9 см) с элементами дискинеза его свободной стенки при отсутствии значимого сброса через овальное окно, наличие воспроизводимых ϵ -волны и ППЖ на ЭКГ, нестойких отрицательных зубцов *T* в отведениях V_1 - V_4 , ПЖ-экстрасистолии позволяли рассматривать в качестве вероятного диагноз АДПЖ (в том числе бивентрикулярную форму). В пользу возможной генетической природы ДКМП говорила повышенная трабекулярность ЛЖ. Однако не было жировой инфильтрации миокарда при МРТ, не получали объяснения выраженная атриомегалия, тяжелая декомпенсация при минимальном снижении ФВ, легочная гипертензия.

Для исключения ТЭЛА повторно была выполнена МСКТ (Н.В. Гагарина): легочный ствол и его ветви расширены (ствол 43 мм, правая легочная артерия 40 мм, левая - 30 мм), дефекты контрастирования в легочных артериях и их ветвях не выявлены. В проекции тимуса определяется узловое образование повышенной плотности, размером 20×14 мм, слабо накапливающее контрастный препарат (лимфатический узел? тимома?). Нижняя полая вена расширена до 36-46 мм, в области конfluence - до 53 мм, общие и внутренние подвздошные вены расширены (больше справа) до 45 мм. В полости малого таза (вокруг прямой кишки, простаты, семенных пузырьков, справа от мочевого пузыря) определяется артериовенозная мальформация с наличием множественных мелких и крупных извитых артериальных и венозных сосудов диаметром до 35 мм (рис. 4.8). Приносящие сосуды являются ветвями правой внутренней подвздошной (расширена до 28 мм) и нижней брыжеечной (расширена до 12 мм) артерий. Заключение: данных за ТЭЛА, нет. Образование переднего средостения. Артериовенозная мальформация таза. Данные изменения подтверждены при МРТ с внутривенным контрастированием.

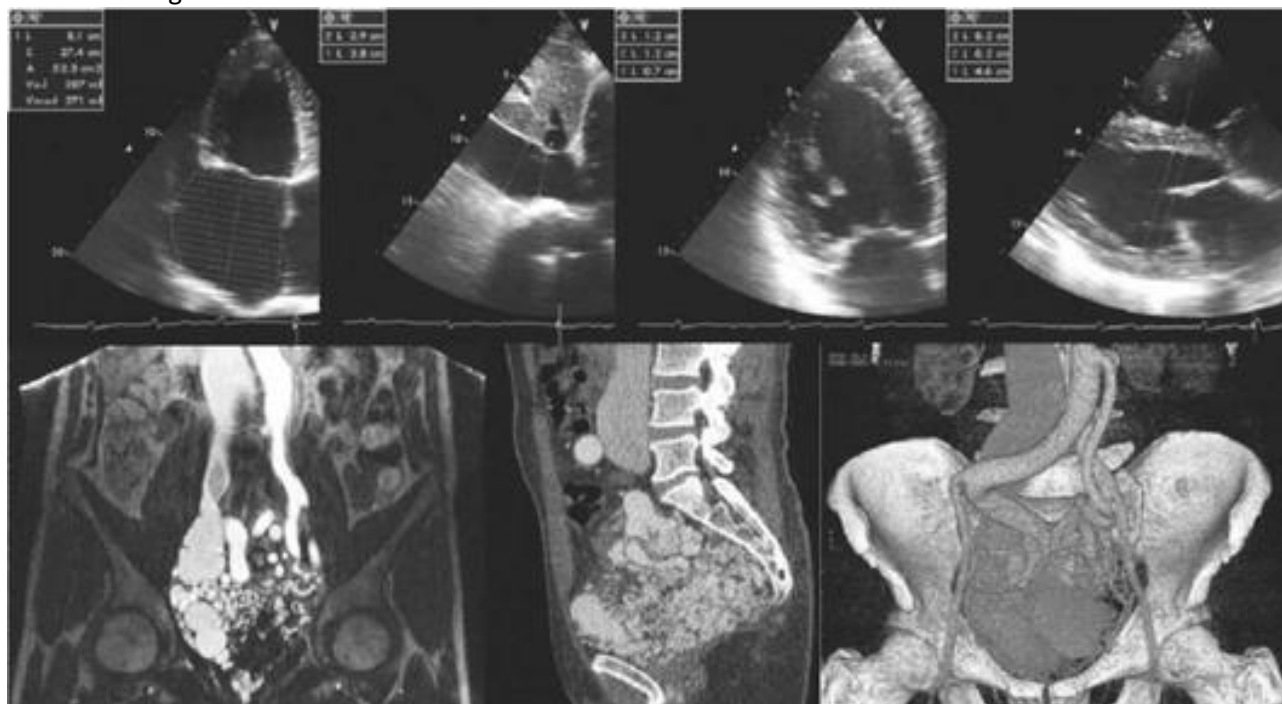


Рис. 4.8. Результаты инструментального исследования у больного К., 51 года. Верхний ряд - эхокардиограммы: выраженная дилатация левого предсердия (280 мл), расширение нижней полой вены (3,8 см), некомпактный слой миокарда левого желудочка (12 мм при толщине компактного слоя 7 мм), дилатация левого (6,2 см) и правого (4,6 см) желудочков. Нижний ряд - МСКТ с внутривенным контрастированием, фронтальная и сагиттальная проекции и трехмерная реконструкция: массивная тазовая артериовенозная мальформация (пояснения см. в тексте)

Таким образом, впервые за время обследования выявлена массивная тазовая артериовенозная мальформация, которая приводила к выраженному сбросу слева направо, резкой перегрузке объемом (правого сердца, легочных сосудов, левого сердца) и развитию сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом. Дополнительной причиной декомпенсации осенью 2011 г. стало развитие МА. Вместе с тем резкое повышение титров антикардиальных АТ не находило объяснения в рамках гиперволемической ДКМП и могло быть обусловлено развитием аутоиммунного процесса в рамках растущей тимомы. Основной клинический диагноз сформулирован как ДКМП: гиперволемическая (вследствие артериовенозной мальформации), аутоиммунная (паранеопластический синдром в рамках тимомы? инфекционно-иммунный миокардит?), повышенная трабекулярность ЛЖ.

Больной консультирован в РНЦХ им. Б.В. Петровского: прямое оперативное вмешательство на сосудах не показано ввиду высокого риска; показаний к оперативному лечению тимомы также нет (в связи с небольшим ее размером); обсуждалась возможность интервенционного лечения (поэтапная микроэмболизация сосудов?). В дальнейшем повторно был госпитализирован в лечебно-реабилитационный центр, где выполнена серия успешных внутри-сосудистых вмешательств: трансфеморальным контралатеральным доступом наиболее крупные из приносящих ветвей левой внутренней подвздошной артерии с высокоскоростным артериовенозным сбросом были эмболизированы отделяемыми баллонами. Эмболизация более мелких афферентов выполнялась свободно и электролитически отделяемыми спиралями. Через 3 месяца была выполнена эмболизация оставшихся афферентов из левой внутренней подвздошной артерии, а также большей части афферентов из нижней брыжеечной артерии электролитически отделяемыми спиралями. Ветви правой внутренней подвздошной артерии были эмболизированы третьим этапом в апреле 2014 г. В результате отмечены существенное

Источник KingMed.info

сокращение камер сердца, особенно правых, уменьшение степени регургитации на клапанах и легочной гипертензии (ЛП 168 мл, ПП 91 мл, ПЖ 3,5 см, ФВ ЛЖ 63%, СДЛА 35 мм рт.ст.). Кроме того, на фоне продолженной терапии кордароном 200 мг/сут (с периодическим увеличением дозы до 400 мг/сут в связи с нарастанием ЖЭ) 12.02.2014 г. отмечено восстановление синусового ритма, который сохраняется до настоящего времени (2018 г.); амиодарон отменен, отмечены лишь короткие рецидивы МА (для их профилактики назначены аллапинин с соталолом). ЖЭ полностью подавлена, сохраняется небольшое число НЖЭ. Проводилась также терапия варфарином, верошпироном, диу-вером (в дальнейшем диуретики полностью отменены), омезом, плаквени-лом, состояние остается стабильным, удерживается синусовый ритм. Титры антикардиальных АТ постепенно нормализовались. В августе 2017 г. в связи с нарастанием легочной гипертензии выполнена повторная эмболизация расширенных афферентов сосудистой мальформации.

Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ была выполнена 64 больным (29,1%). При сцинтиграфии сердца в покое у 41 больного (64,1% группы) выявлено диффузное неравномерное распределение радиофармпрепарата, характерное для некоронарогенного поражения миокарда. У восьми пациентов (12,5%) отмечено очаговое нарушение перфузии, у девяти (14,1%) - очаговое в сочетании с диффузным неравномерным. Важно, что нормальная сцинтиграфическая картина получена лишь у шести больных (9,4%).

Наличие стенозов коронарных артерий не определяло очаговый тип нарушения перфузии по данным сцинтиграфии: лишь у двух пациентов с очаговым нарушением выявлен коронарный атеросклероз (еще одному исследование коронарных артерий не проводилось). В то же время у пациентов с очаговым или смешанным типом нарушения перфузии достоверно чаще выявлялась стенокардия II-III ФК. Это может свидетельствовать о едином (микроваску-лярном) генезе как стенокардии, так и очаговых дефектов перфузии. **Серологические маркеры кардиотропной вирусной инфекции.** Определение маркеров вирусной инфекции у пациентов с ДКМП. •

Вирусный геном в крови определялся методом ПЦР (вирусы герпеса 1, 2, 6-го типа, *herpes zoster*, ВЭБ, ЦМВ, парвовирус В19, а также энтеро-/аденовирусы у части больных) у 95,5% больных и выявлен у 41 из 197 больных (20,8%) (рис. 4.9). Наиболее часто обнаруживался геном ВЭБ - у 32 (16,3%), HHV6 - у четырех (2,0%), обоих вирусов - у одного (0,5%), ВЭБ и ЦМВ - у двух (1,0%) и HBV также у двух больных (1,0%). Таким образом, вирусная микст-инфекция диагностирована у трех больных (1,5%).

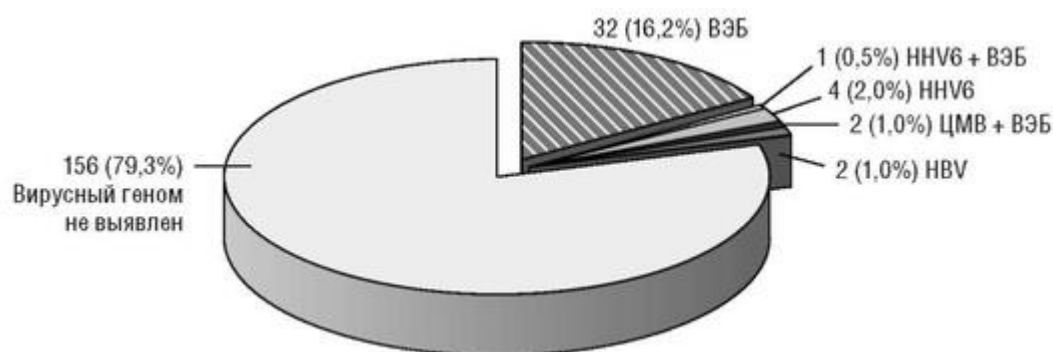


Рис. 4.9. Частота выявления вирусного генома в крови у пациентов с синдромом ДКМП. ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр; HHV6 - вирус герпеса 6-го типа; HBV - вирус гепатита В; ЦМВ - цитомегаловирус

Вирусопозитивным больным не было свойственно более частое (в сравнении с вируснегативными пациентами) выявление компонентов анамнестической триады, не отмечено также корреляции с

возрастом, выраженностью симптомов ХСН, острофазовыми и иммунологическими показателями крови. • Определение АТ к различным вирусам герпетической группы и парвовирусу В19 в том или ином сочетании проведено 92 больным (табл. 4.9). Повышенные титры АТ класса IgG к различным герпетическим вирусам выявлялись у 54-82% больных, к парвовирусу В19 - у 64%, несколько ниже была частота обнаружения IgG к HHV6 (у 48%) и более чем 10-кратное повышение титра IgG к ЦМВ (у 38%), которому придавалось диагностическое значение.

Таблица 4.9. Частота выявления в крови повышенных титров антител к различным вирусам у пациентов с синдромом ДКМП

Вид АТ	Количество больных	Пациенты с повышенными титрами	Доля положительных результатов, %
IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа	21	14	66,7
IgG к ЦМВ (2-10)	60	22	36,7
IgG к ЦМВ (>10)	60	23	38,3
IgG к ВЭБ	50	27	54,0
IgG к вирусу <i>herpes zoster</i>	11	9	81,8
IgG к вирусу герпеса 6-го типа	64	31	48,4
IgG к парвовирусу В19	64	41	64,1
IgG к HHV6 + IgG к парвовирусу В19	61	22	36,1
HBsAg и/или АТ к HBV	130	5	3,8
НСV-Ab	130	1	0,8

Корреляции наличия генома ВЭБ и IgG к нему не отмечено: среди 25 ПЦР-позитивных больных IgG выявлены у восьми и отсутствовали у семи (у остальных пациентов анализ на IgG не проводился). Титр IgG к вирусам Коксаки повышался не более чем в 2 раза и был определен у единичных больных; у двух пациентов с подозрением на острую вирусную инфекцию выявлены IgM к ЦМВ (при отсутствии ДНК в крови). При наличии в крови генома HHV6 IgG к нему выявлены у трех из четырех больных (пациент без АТ страдал врожденным отсутствием IgM с клиническими признаками иммунодефицита). **Оценка уровня антикардиальных антител.**

Определение уровня антикардиальных АТ методом ИФА проводилось преимущественно в лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии (205, или 93,2% больных). Исследование в лаборатории «МедБиоСпектр» выполнено на первом этапе исследования как скрининговое 16 пациентам; единичные исследования в лаборатории «Иммункулус» анализироваться не будут. Всего различные виды антикардиальных АТ были определены у 95,5% больных.

Результаты определения уровня АТ к суммарному миокардиальному антигену («МедБиоСпектр») и различным структурам сердца (ФНЦ трансплантологии) в целом по группе представлены на рис. 4.10. Специфический АНФ (с антигеном сердца быка) в норме отсутствует, его обнаружение всегда диагностически значимо. Для других видов АТ диагностически значимым считали повышение титра более чем в 2 раза. У большинства пациентов выявлено повышение титров антикардиальных АТ в крови: в наибольшей степени АТ к ядрам кардиомиоцитов (специфический АНФ), к антигенам кардиомиоцитов и волокон проводящей системы сердца; несколько в меньшей степени повышался титр АТ к антигенам эндотелия и гладкой мускулатуры.

У больных ДКМП, с учетом самостоятельного значения повышенного титра АТ к антигенам кардиомиоцитов, были несколько изменены (по сравнению с пациентами с «идиопатическими» аритмиями) характеристики различных кластеров АТ (табл. 4.10). Для большей наглядности распределение больных по кластерам представлено также в графическом виде на рис. 4.10. Наиболее часто встречались изолированное повышение титра АТ к антигенам кардиомиоцитов,

типичная комбинация и АНФ в умеренном титре (кластеры 4-6). Весьма характерна небольшая доля (менее 15%) пациентов с нормальным или условно нормальным спектром АТ.

Таблица 4.10. Распределение пациентов с синдромом дилатационной кардиомиопатии по исходным кластерам антикардиальных антител

Кластер	Характеристика	n	Доля больных, %
1-й	Полная норма (АНФ нет, титры не выше 1:80)	9	4,4
2-й	Условная норма (АНФ нет, титры не выше 1:160, за исключением типичной комбинации или изолированного повышения АТ к антигенам кардиомиоцитов)	19	9,3
3-й	Нетипичные комбинации повышенных титров (1:160- 1:320) без АНФ	15	7,3
4-й	АТ к антигенам кардиомиоцитов 1:160-1:320 при отсутствии АНФ и типичной комбинации	40	19,5
5-й	Типичная комбинация (АТ к эндотелию, ВПС - 1:160- 1:320) без АНФ	46	22,4
6-й	АНФ в титре 1:40-1:80	33	16,1
7-й	АНФ в титре 1:160-1:320, остальные титры не выше 1:160	19	9,3
8-й	АНФ в титре 1:160-1:320 и хотя бы один из видов АТ 1:320	24	11,7

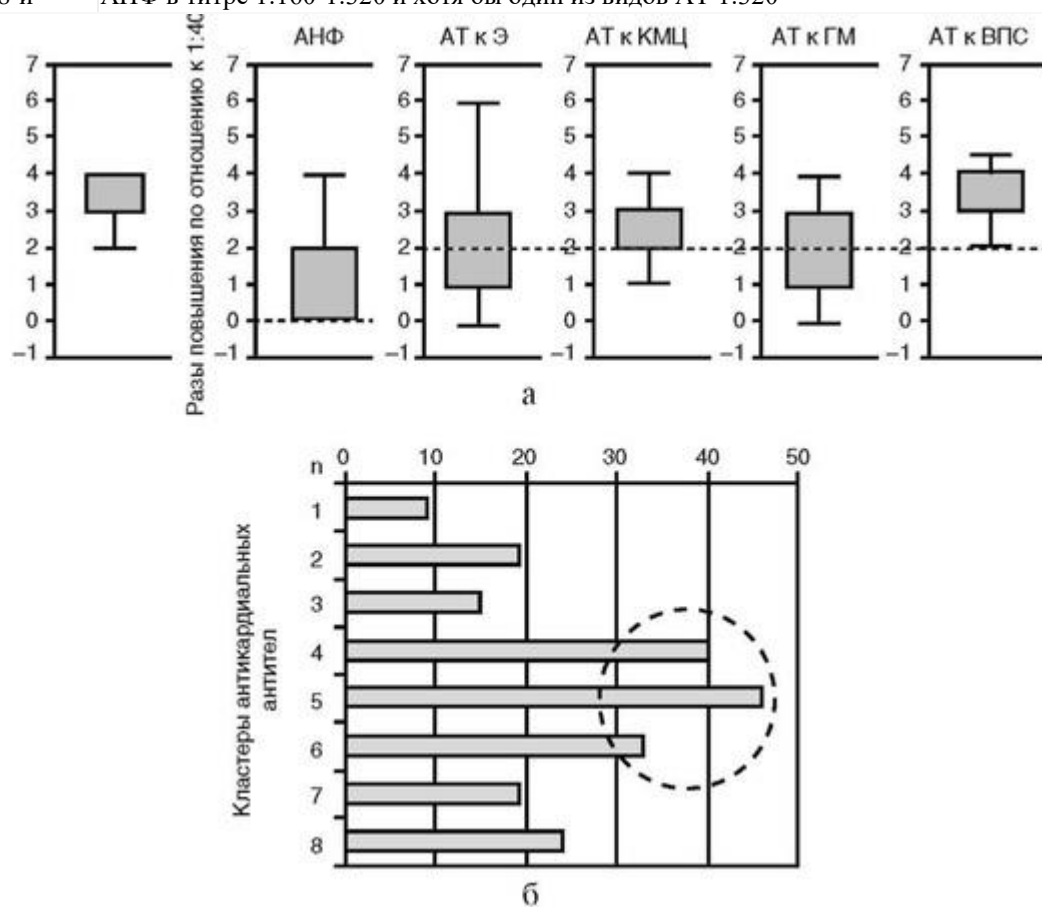


Рис. 4.10. Спектр повышения уровня различных антикардиальных антител в крови у всех пациентов с синдромом ДКМП и у вирусопозитивных в сравнении с вируснегативными: а - уровень антител (АТ) к миокардиальной ткани (МТ) (лаборатория «МедБиоСпектр»), к ядрам кардиомиоцитов [специфический антинуклеарный фактор (АНФ)], к антигенам эндотелия (Э), кардиомиоцитов (КМЦ), гладкой мускулатуры (ГМ), волокон проводящей системы (ВПС). По оси ординат отложен уровень повышения антител в разях по отношению к норме (1:100 для антител к МТ, 1:40 - для остальных): 2 соответствует разведению 1:80, 3 - 1:160, 4 - 1:320; б - распределение пациентов с синдромом дилатационной кардиомиопатии по кластерам антикардиальных антител (пояснения см. в тексте)

Источник KingMed.info

Модифицированные для пациентов с синдромом ДКМП кластеры АТ обратно коррелировали с уровнем BNP ($r=-0,41$; $p<0,05$), то есть по мере возрастания иммунной активности выраженность ХСН снижалась. Говоря иначе, низкий уровень антикардиальных АТ ассоциировался с более тяжелым течением заболевания.

Таким образом, при стандартном и специальном клинико-лабораторно-инструментальном исследовании у пациентов с синдромом ДКМП выявлены группы дифференциально-диагностических признаков, которые с той или иной вероятностью позволяют судить о воспалительной, генетической или иной природе синдрома ДКМП, причем наличие коронарного атеросклероза не исключает поиска иной этиологии данного синдрома. Выделены важнейшие для постановки нозологического диагноза анамнестические сведения, лабораторные данные, электро- и ЭхоКГ-признаки, проанализированы возможности основных визуализирующих методик.

Проведена оценка серологических маркеров кардиотропной вирусной инфекции и уровня антикардиальных АТ: частота выявления вирусного генома в крови превысила 20%, в целом по группе отмечено существенное повышение уровня АТ к суммарному миокардиальному антигену, антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, ВПС, в 37% случаев в крови выявлен специфический АНФ, выделены характерные кластеры АТ. Далее представлено сопоставление полученных результатов с данными морфологического исследования миокарда. В завершение диагностического этапа изложены результаты генетического исследования у части больных.

4.3. Результаты биопсии миокарда у пациентов с синдромом ДКМП

Морфологическое исследование миокарда было проведено у 84 больных с синдромом ДКМП (38,2%), в том числе 52 ЭМБ ПЖ, 18 интраоперационных биопсий ЛЖ (включая двух пациентов, которым ранее проведена ЭМБ), 5 исследований эксплантированного сердца и 11 аутопсий; таким образом, в 87% случаев исследование миокарда было прижизненным. Биоптаты исследовались в световом микроскопе (окраска гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, в отдельных случаях - ШИК-реактивом, конго красным) и методом ПЦР на геном парвовируса В19 и вирусов герпетической группы. Биопсия других органов (легкие, кожа, мышцы, лимфатические узлы средостения) выполнена у 11 больных (5%). Реконструктивные операции на сердце, а также трансплантация сердца с забором материала для морфологического исследования проводились в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского и ФНЦ трансплантологии, ЭМБ - в ФТК им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова или РНЦХ. Все гистологические препараты консультированы профессором Е.А. Коган (кафедра патологической анатомии Первого МГМУ).

Основные показания к ЭМБ у пациентов с синдромом ДКМП:

- необходимость верификации диагноза миокардита (дифференциальной диагностики с генетическими причинами синдрома ДКМП) и наличия вирусного генома в миокарде для определения показаний к этиотропному и патогенетическому лечению при устойчивости к стандартной кардиотропной терапии;
- необходимость определения показаний и противопоказаний к операции и выбора конкретной методики хирургического лечения.

Прежде всего, необходимо отметить, что в 52% случаев при исследовании миокарда методом ПЦР (у 77 больных) выявлен вирусный геном (рис. 4.11), у 19 (25%) больных - моноинфекция парвовирусом В19, у двух - HHV6, у четырех - ВЭБ, у одного - вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа; во всех остальных случаях выявлена микст-инфекция, включая обнаружение ЦМВ у четырех пациентов.

Источник KingMed.info

Одновременное наличие вирусов в крови отмечено у восьми вирусопозитивных (по миокарду) больных: в семи случаях это был ВЭБ и в одном - его сочетание с HHV6. При этом в миокарде геном ВЭБ обнаружен у пяти из восьми больных, у пациентки с геномом HHV6 в крови он выявлен также и в миокарде. С другой стороны, из девяти пациентов с геномом ВЭБ в миокарде он не выявлен в крови лишь у одного. Для других вирусов такая тесная корреляция не была характерна (они обнаруживались преимущественно в миокарде). Парвовирус В19 вообще не был выявлен в крови ни разу.

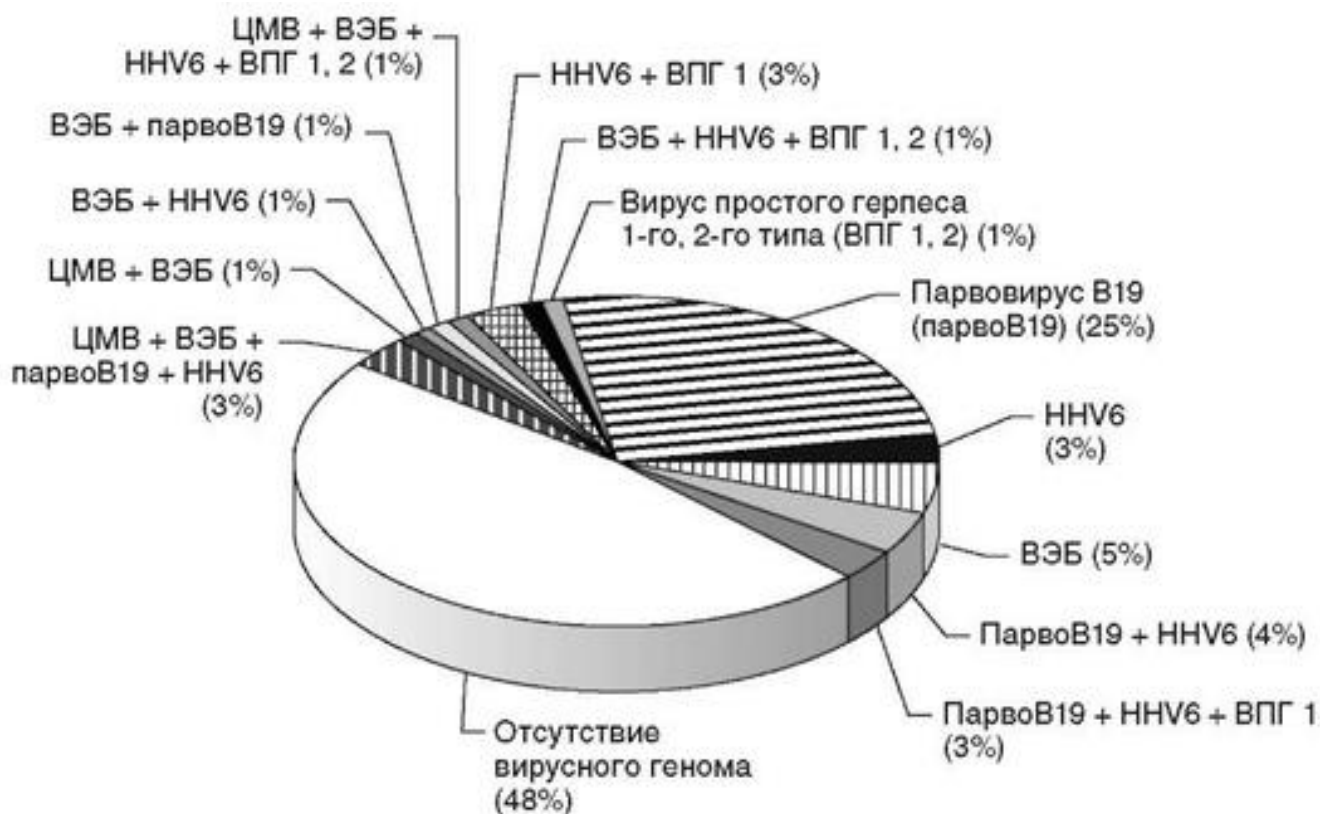


Рис. 4.11. Частота выявления вирусного генома в миокарде у пациентов с синдромом ДКМП. ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр; HHV6 - вирус герпеса 6-го типа; ЦМВ - цитомегаловирус; ВПГ 1, 2 - вирусы простого герпеса 1-го, 2-го типа; В19 - парвовирус В19

Непосредственные результаты морфологического исследования миокарда представлены в табл. 4.11. Как и у пациентов с «идиопатическими» аритмиями, нормальной гистологической картины не было отмечено ни разу: морфологические изменения не просто были выявлены у 100% больных, но и у большинства из них носили достаточно специфичный характер, что в совокупности с клиническими данными позволило поставить определенный нозологический диагноз. У части (но не у всех) пациентов с микст-инфекцией имелись очевидные факторы иммуносупрессии (стероидная терапия, злокачественная опухоль).

Из морфологических изменений в миокарде в первую очередь необходимо отметить наличие межучной клеточной инфильтрации у 73,8% больных (рис. 4.12). Состав инфильтратов у абсолютного большинства пациентов был лимфогистиоцитарным, лишь в одном случае (рис. 4.12, г, д) выявлена ней-трофильная инфильтрация, и еще у одного пациента (рис. 4.12, в) отмечена примесь эозинофилов в инфильтрате. Весьма характерной была периваскулярная инфильтрация (рис. 4.12, а, л). Изменения кардиомиоцитов выявлены у всех больных (рис. 4.13): в большинстве случаев отмечены их неравномерная гипертрофия в сочетании с дистрофией, в том

Источник KingMed.info

числе жировой, гидро-пической, баллонной (рис. 4.13, г, д, ж), у части пациентов - накопление липофуцина.

У девяти вирусопозитивных больных выявлены так называемые вирусные клетки - с крупным дезорганизованным ядром и перинуклеарным лизисом цитоплазмы (рис. 4.13, д, ж). Гибель клеток по типу некроза или миолиза отмечена в половине биоптатов, иммунный цитоллиз с эмпериполезисом - у трех пациентов; признаком апоптоза были апоптотические тельца (рис. 4.13, в).

Таблица 4.11. Непосредственные результаты морфологического исследования миокарда у пациентов с синдромом дилатационной кардиомиопатии

Морфологические изменения	n	Доля больных, %
Утолщение/склероз эндокарда	37	44,0
Лимфогистиоцитарные инфильтраты в эндокарде	10	11,9
Субэндокардиальный липоматоз	29	34,5
Лимфогистиоцитарные инфильтраты в интерстиции (>14/7-10)	62	73,8
Некроз/миолиз/апоптоз кардиомиоцитов	40	47,6
Иммунный цитоллиз (периполезис, эмпериполезис)	3	3,6
Disarray (хаотичное расположение кардиомиоцитов)	4	4,8
Перинуклеарный лизис цитоплазмы	10	11,9
Вирусные клетки	9	10,7
Дистрофия кардиомиоцитов	73	86,9
Гипертрофия кардиомиоцитов	44	52,4
Продуктивный васкулит	22	26,2
Склероз сосудов	23	27,4
Отек/набухание интерстиция	28	33,3
Мелкоочаговый склероз интерстиция	74	88,1
Крупноочаговый кардиосклероз	9	10,7
Фиброзно-жировое замещение миокарда	3	3,6
Амилоид	1	1,2
Отсутствие изменений	0	0

Кроме того, обнаружены такие маркеры генетической природы заболевания, как выраженная аутофагальная дегенерация (рис. 4.21, а, д, е, з), которая проявляется образованием крупных вакуолей в цитоплазме кардиомиоцитов, и хаотичное расположение кардиомиоцитов, так называемое *disarray* (рис. 4.21, ж). Признаки митоза не выявлены ни разу. Субэндокардиальный липоматоз встречался существенно реже, чем у пациентов с «идиопатическими» аритмиями (в 34,5% случаев), и сочетался с межуточной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и фиброзом (рис. 4.15, и).

Изменения эндокарда отмечены у большинства пациентов, причем это касается как пристеночного, так и клапанного эндокарда (который был исследован у тех больных, которым выполнялись интраоперационная биопсия, аутопсия либо исследование эксплантированного сердца). Лимфогистиоцитарные инфильтраты в пристеночном эндокарде (небактериальный эндокардит) выявлены у 11,9% больных (рис. 4.14, а, к, н), включая признаки вальвулита (рис. 4.14, е, г); они всегда сочетались с межуточной инфильтрацией миокарда.

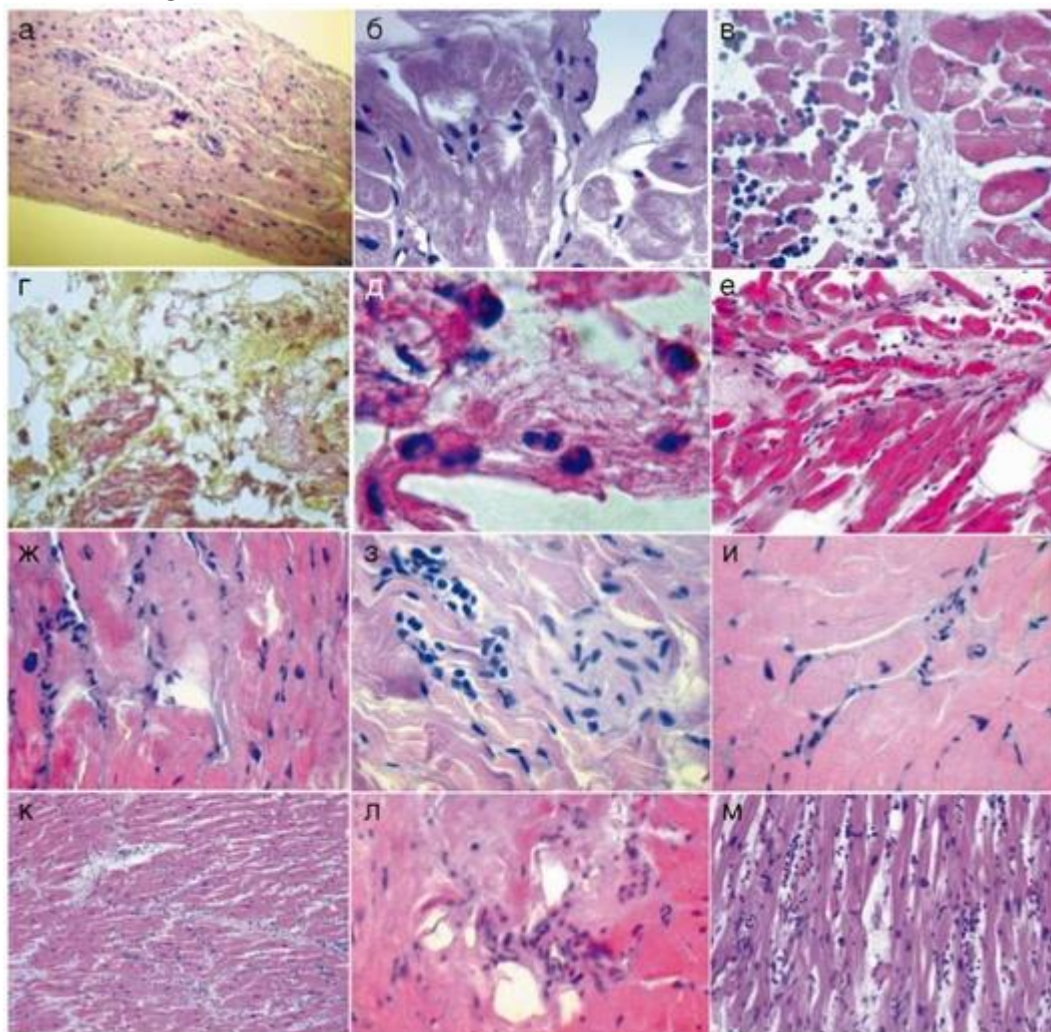


Рис. 4.12. Клеточная инфильтрация у пациентов с воспалительной природой синдрома ДКМП (миокардитом). Окраска гематоксилин-эозином, большое (б, в, д, ж-и, л) и малое (а, г, е, к, м) увеличение. Препараты левого (а, б, е-з, к, м) и правого (в-д, и, л) желудочков. Межуточная лимфогистиоцитарная инфильтрация более 14 клеток при большом увеличении (а, б, е-м), в том числе периваскулярная (а, л), с единичными эозинофилами (в); преимущественно нейтрофильная инфильтрация, отек и набухание интерстиция (г, д)

Не менее чем у половины больных определялись и признаки дезорганизации соединительной ткани клапана (мезенхимальной дисплазии): его метахромазия при окраске гематоксилин-эозином и метиленовым синим (рис. 4.14, а, б, в, з, л). Показанием к операции стала выраженная митральная недостаточность, природа которой оказалась не только относительной, но и выявлены органические изменения самого клапана; было характерно сочетание признаков клапанного эндокардита и мезенхимальной дисплазии. Склероз и утолщение эндокарда (в том числе как следствие его воспаления) отмечены у 44% больных (рис. 4.14, и, к, м).

Природа активного эндокардита, который обратил на себя наше внимание при «идиопатических» аритмиях (как изолированного парвовирус В19-положительного, так и в рамках системного васкулита с примесью эозинофилов) и еще более часто наблюдался у пациентов с синдромом ДКМП, заслуживает специального обсуждения. Наряду с иммунными механизмами, несомненную роль в развитии эндокардита играли вирусы. Истинная частота вирусно-иммунного эндокардита неизвестна, поскольку поражение створок никогда не бывает столь выраженным, как при ревмокардите. Вместе с тем возможность вирусного поражения клапанов

подтверждена экспериментально и клинически [46, 47, 189], антиген вируса Коксаки В выделен у пациентов с ревматическим пороком сердца [240]. Весьма вероятно, что часть вирусных миоэндокардитов протекает под маской ревматизма, возможны и сочетания (гигантоклеточный миокардит у пациента с ревматическим митральным стенозом [39]).

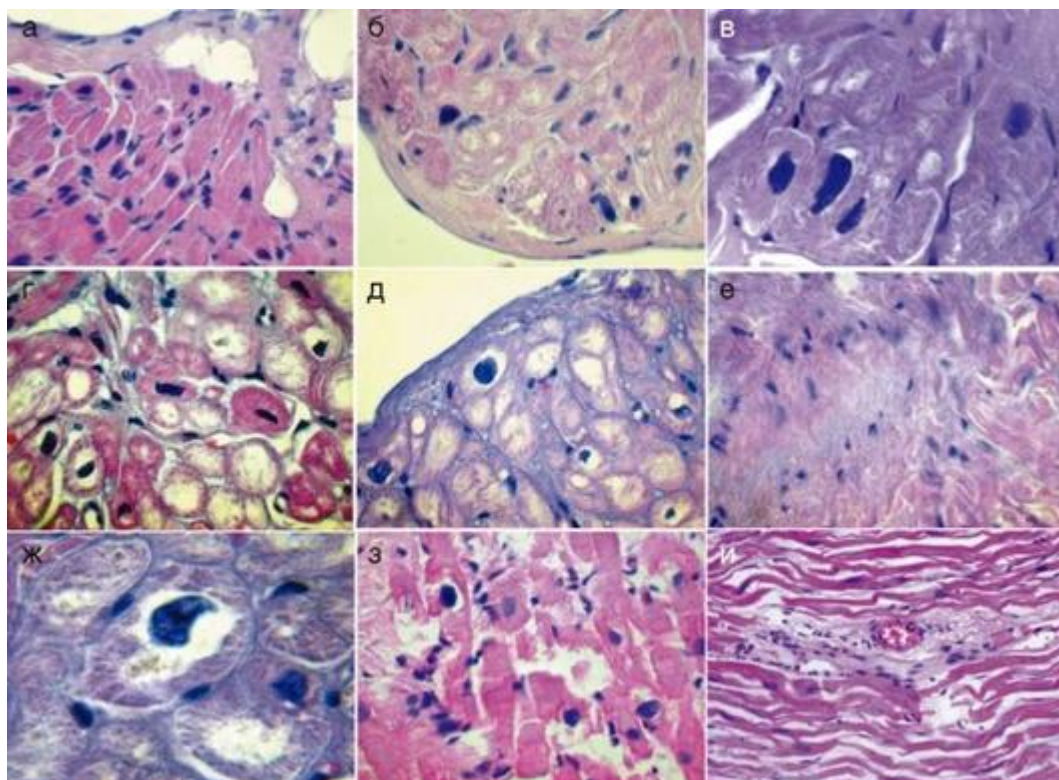


Рис. 4.13. Варианты дистрофии и гибели кардиомиоцитов у пациентов с синдромом ДКМП. Окраска гематоксилин-эозином, большое (а-з) и малое (и) увеличение. Препараты левого желудочка. Неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов (а-д, ж), крупные ядра с гетерохроматином (а-г, з), накопление гранул липофусцина (б), лизис ядер отдельных мышечных клеток (б-д), апоптотические тельца и постапоптотический лизис кардиомиоцитов (в), гидропическая и баллонная дистрофия (г, д, ж), мелкие фокусы некроза (е); кардиомиоциты с крупными дезорганизованными ядрами и перинуклеарным лизисом цитоплазмы, напоминающие вирусные клетки (герпетические и койлоциты, д, ж), разрывы кардиомиоцитов (з) и разволокнение миокарда за счет выраженного интерстициального отека (и)

Еще К.А.Л. Ашофф заметил в 1939 г.: «Можно допустить, что этот термин (ревматизм) используется слишком широко, и в дальнейшем под ним могут подразумевать симптом или группу симптомов, которые возникают при множестве условий». Предложен термин «вирусная болезнь клапанов сердца», который не нашел применения в клинической практике в связи с трудностью верификации диагноза. В то же время в классификацию Н.Р. Палеева и соавт. включен псевдоклапанный вариант миокардита [2, 8], он может имитировать картину митрального стеноза, что мы наблюдали у одного из наших пациентов (градиент на клапане достигал 17 мм рт.ст., но в результате лечения регрессировал). При этом в основе дисфункции клапана могут лежать не только гемодинамические механизмы, но и истинный вальвулит.

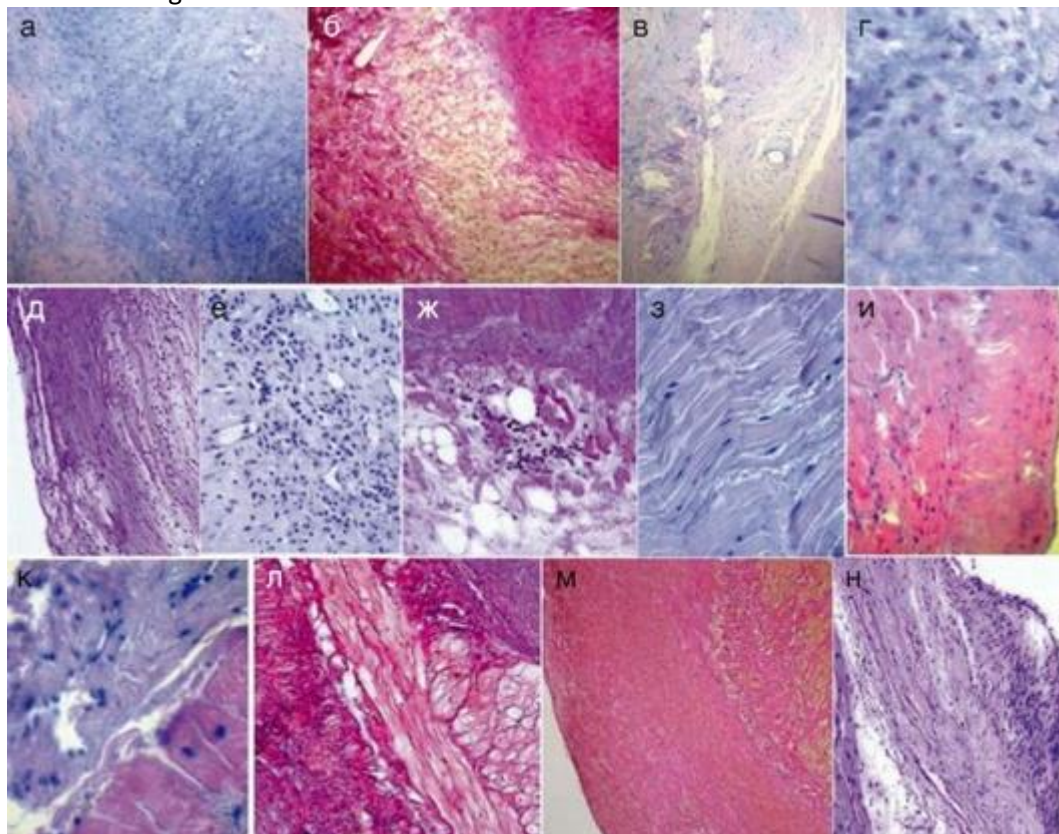


Рис. 4.14. Гистологические изменения пристеночного и клапанного эндокарда у пациентов с воспалительной природой ДКМП (миокардитом). Окраска гематоксилин-эозином (а-л, н) и по Ван Гизону (м), большое (а-в, д-ж, и, м, н) и малое (г, з, к, л) увеличение; клапанный (а-з, л) и пристеночный (и, к, м, н) эндокард. Утолщение, склероз эндокарда с участками мукоидного набухания, поля базофилии со скоплениями гистиоцитарных и отдельных лимфоидных элементов, очаги неоангиогенеза (а-з, к, л, н). Утолщение, склероз и гиалиноз пристеночного эндокарда (и, м)

Картина продуктивного васкулита выявлена более чем у 1/4 больных (26,2%), столь же часто отмечался склероз сосудов (как следствие воспаления) (рис. 4.17). Об активном воспалительном процессе свидетельствовали отек и набухание интерстиция, в том числе с признаками резкого разволокнения кардиомиоцитов (см. рис. 4.13, и). В рамках поствоспалительных изменений могли рассматриваться неоангиогенез, гиалиноз и склероз интерстиция. Склероз носил преимущественно мелкоочаговый характер: наиболее характерны были линейные зоны фиброза вдоль кардиомиоцитов и сосудов (рис. 4.15, в, е, з). Такая локализация соответствует зонам инфильтрации при активном миокардите и может рассматриваться как постмиокардитическая. Весьма характерен для поствоспалительных изменений также ячеистый тип пневмосклероза, при котором отдельные кардиомиоциты опутаны соединительной тканью (рис. 4.15, а, б, ж).

Кроме того, у 10,7% больных выявлены крупные очаги фиброза, в том числе с формированием грануляционной ткани (рис. 4.15, г, д): формально этот тип кардиосклероза может рассматриваться как постинфарктный. Однако из девяти пациентов с подобным вариантом кардиосклероза (который у всех сочетался с мелкоочаговым) лишь у двух имелись гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий. Еще в одном случае клиническая картина инфаркта миокарда развилась при неизмененных коронарных артериях. Таким образом, у семи пациентов крупные очаги склероза могли рассматриваться как результат массивного некроза, не связанного с крупными коронарными артериями, в том числе у трех пациентов с

НКМ. Выявление крупноочагового кардиосклероза чаще всего происходило при аутопсии или исследовании эксплантированного сердца, в ЛЖ. «Пестрый» миокард выявлен макроскопически у всех подобных пациентов.

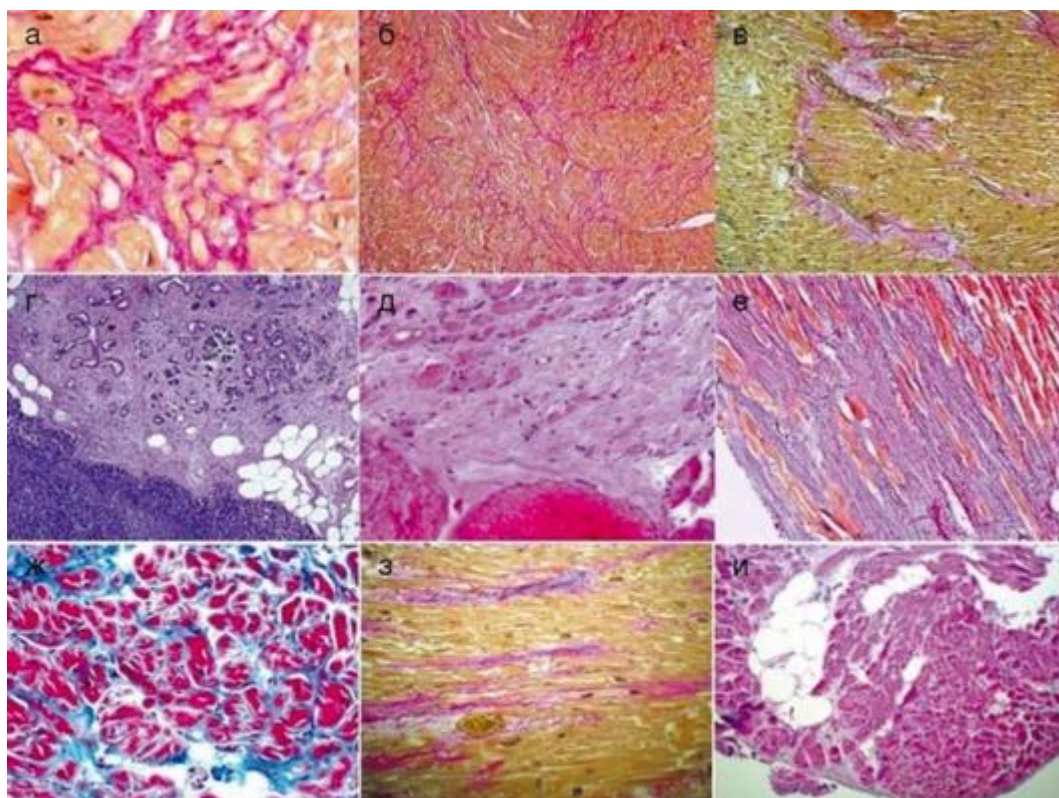


Рис. 4.15. Варианты кардиосклероза у пациентов с синдромом ДКМП. Окраска гематоксилиноэозином (г, д, и), по Ван Гизону (а-в, е, з) и по Мэссону (ж), большое (а, д, ж, и) и малое (б-г, е, з) увеличение. Препараты левого (а-д, з) и правого (е, ж, и) желудочков. Перимускулярный с образованием септ (а, б, ж), периваскулярный (в, з), линейный (е, з) мелкоочаговый кардиосклероз; крупноочаговый кардиосклероз (г, д) с формированием грануляционной ткани (г); фиброз в сочетании с очаговым липоматозом (и)

Особо необходимо остановиться на одном из случаев посмертной диагностики постмиокардитического кардиосклероза у пациента 60 лет с характерным анамнезом, страдавшего тяжелой ДКМП с признаками НКМ (ФВ - менее 20%). В миокарде были найдены, наряду с геномом ВЭБ, ЦМВ и HHV6 (при отсутствии их в крови, а также факторов иммуносупрессии), разволокнение, миолиз кардиомиоцитов, линейный и периваскулярный кардиосклероз с минимальным количеством клеток в инфильтратах. С учетом обстоятельств смерти пациента (быстрое нарастание признаков почечной недостаточности, потребовавшее проведения гемодиализа, в сочетании с нарастанием уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и снижением тромбоцитов) нефрологами был диагностирован гемолитико-уремический синдром, который рассматривался ими и как причина ДКМП. В литературе имеются единичные описания «острой ДКМП» в рамках этого иммунного заболевания с генетической основой, чаще у детей [20, 72, 195, 237], характер течения КМП у таких больных и ее морфологические признаки, по-видимому, не изучены. Возможность и такой этиологии ДКМП следует иметь в виду, однако тяжелая почечная недостаточность считается при этом обязательным компонентом синдрома. Наконец, в трех случаях морфологические изменения миокарда оказались специфичны для определенных генетически детерминированных заболеваний: у трех больных выявлено

Источник KingMed.info

массивное фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ (рис. 4.23) и у одного - отложение конгопозитивных масс (амилоида) в интерстиции и сосудах (рис. 4.31).

Отмечена закономерная взаимосвязь различных морфологических изменений, выявленных у пациентов с синдромом ДКМП. Инфильтрация (не менее 14 клеток при большом увеличении) достаточно тесно коррелировала с наличием некроза, отека интерстиция и периваскулярной инфильтрации. Гидропическая, или баллонная, дистрофия кардиомиоцитов сочеталась с наличием вирусных клеток (данный вид дистрофии рассматривается как маркер вирусной инфекции), с признаками воспаления пристеночного и клапанного эндокарда. Наконец, отмечена взаимосвязь между таким маркером генетической природы заболевания, как аутофагальная дегенерация, и апоптозом, а также гиалинозом.

ИГХ-исследование миокарда было дополнительно выполнено у двух небольших групп больных и оказалось весьма информативным:

1. У пяти пациентов с синдромом ДКМП (ФНЦ трансплантологии; А.Г. Куприянова) выявлены следующие изменения (табл. 4.12; рис. 4.16). Обнаружение признаков иммунокомплексного воспаления (фиксация в кардио-омиоцитах, эндотелии, стенках артерий и капилляров, соединительнотканых прослойках иммунных комплексов либо отдельных их компонентов - C4d- и C3d-фрагментов комплемента, IgM и IgG) позволило диагностировать миокардит даже при отсутствии выраженной клеточной инфильтрации. Пропитывание кардиомиоцитов свидетельствовало о нарушении целостности их цитоплазматической мембраны. У двух пациентов выявлены CD68⁺-положительные (макрофагальные) инфильтраты в интерстиции и периваскулярно.

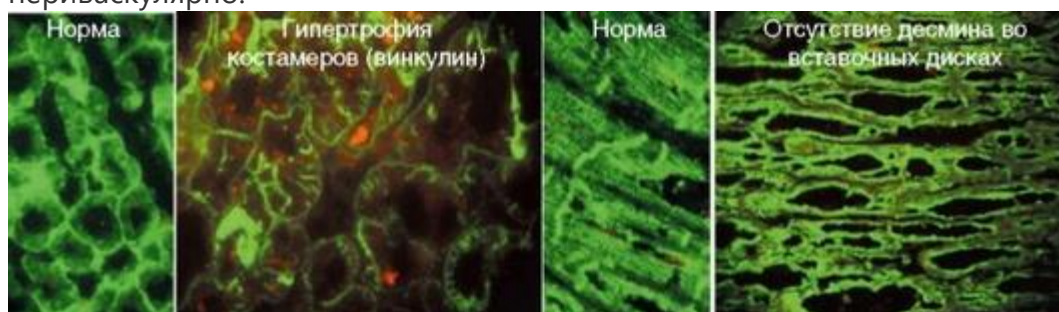


Рис. 4.16. Иммуногистохимическое исследование у пациентов с синдромом ДКМП. Гипертрофия костамеров и их проникновение в цитоплазму некоторых кардиомиоцитов (винкулин), отсутствие десмина во вставочных дисках при положительной реакции на десмин в сократительных дисках в сравнении с нормой

Таблица 4.12. Результаты иммуногистохимического исследования миокарда у пяти пациентов с синдромом ДКМП

Результаты ИГХ-исследования	n	Доля больных, %
CD68 ⁺ -инфильтраты (интерстиций, периваскулярно)	2	40
Фиксация IgG в соединительнотканых прослойках	1	20
Пропитывание кардиомиоцитов:	3	60
IgM;	1	
IgG (линейная фиксация в области сарколеммы); C4d- и C3d-компонентами комплемента	1	
Фиксация IgG в эндокарде	1	20
Фиксация в стенках артерий:	4	80

полных иммунных комплексов (IgM, C3d- и C4d-фрагменты	1	
комплемента); C3d-фрагмента комплемента; IgM и C4d-фрагмента комплемента; фибрина (преципитаты, линейная фиксация)	2	
	1	
	2	
Изменения белков кардиомиоцитов:	5	100
уменьшение десминположительных вставочных дисков;	3	
	1	
полное отсутствие экспрессии десмина; уменьшение количества винкулина в области сарколеммы; гипертрофия костамеров и их проникновение в цитоплазму	1	
(винкулин);	3	
ослабление экспрессии титина в центре волокна; ослабление экспрессии актина в части волокон	1	
	1	

С другой стороны, характер изменения основных белков кардиомиоцитов позволил с определенной долей вероятности судить о первичном или вторичном характере поражения миокарда. Для воспалительной ДКМП были характерны менее грубые изменения, которые обычно затрагивали небольшое количество белков: незначительное уменьшение десминположительных вставочных дисков, уменьшение количества винкулина в области сарколеммы. В то же время выраженные изменения структурных белков (гипертрофия костамеров, отсутствие десмина во вставочных дисках с одновременным ослаблением экспрессии титина и актина) при отсутствии признаков гуморального и клеточного воспаления свидетельствовали в пользу первичной ДКМП. У одного из пациентов было выявлено полное отсутствие экспрессии десмина, что стало отправной точкой в постановке ему точного генетического диагноза (см. клинический пример 20).

Всего по результатам ИГХ-исследования трем пациентам поставлен диагноз миокардита и двум - первичной ДКМП. По одному пациенту из каждой подгруппы имели сомнительный диагноз после обычного гистологического исследования: у обоих определялась небольшая клеточная инфильтрация (7-10 клеток при большом увеличении) при отсутствии убедительных данных как в пользу миокардита, так и в пользу первичной ДКМП. У обоих пациентов выявлен вирусный генотип в миокарде.

2. У пациентов с синдромом ДКМП нами изучена также степень экспрессии некоторых структурных белков, маркеров клеточной пролиферации и врожденного иммунитета (виментина, десмина, c-kit, Ki-67 и toll-подобных рецепторов 2-го и 9-го типа) в миокарде для оценки их возможной диагностической и патогенетической роли. Результаты этого специального исследования оказались весьма интересными, в том числе с точки зрения предсказания ответа на лечение, и подробно рассматриваются в разделе 4.8.4. настоящей главы.

Таким образом, по результатам морфологического исследования миокарда всем пациентам с синдромом ДКМП был поставлен нозологический диагноз.

1. *Инфекционно-иммунный миокардит* как причина ДКМП диагностирован у 70% больных (60 человек), при этом у 54 пациентов он сохранял свою активность (расценен как активный у 34 и как пограничный - у 20 больных), у шести больных признаков активности не выявлено, однако морфологические изменения расценены как поствоспалительные (постмиокардитический кардиосклероз).

Морфологическая картина миокардита включала клеточную инфильтрацию (не менее 14 клеток при большом увеличении), в том числе периваскулярную, некроз, миолиз, дистрофию и гипертрофию кардиомиоцитов, отек и набухание интерстиция, мелкоочаговый кардиосклероз, а

также субэндокардиальный липоматоз. Последний признак был выявлен и у двух пациентов с первичной ДКМП, но существенно чаще встречался именно при миокардите.

Важно отметить, что наличие диагностически значимой инфильтрации коррелировало с острым началом заболевания. У девяти пациентов миокардит протекал с преимущественным поражением сосудов по типу продуктивного васкулита (изолированного миокардиального). У трех пациентов с морфологически наиболее выраженным васкулитом имелись системные иммунные проявления (бронхиальная астма, аллергический дерматит), однако диагноз системного васкулита был исключен на основании отсутствия клинических проявлений, нормального уровня ANCA, а также нормальной картины в биоптате кожи (у одного больного).

Еще у одного пациента с васкулитом и активным миокардитом ЭМБ не выявила признаков специфического воспаления, однако проведенная вслед за этим биопсия позволила поставить диагноз генерализованного саркоидоза (см. главу 6). У 1/4 пациентов с признаками васкулита в миокарде выявлен геном парвовируса В19, который является эндотелиотропным. По-видимому, можно думать о двух возможных механизмах вовлечения сосудов сердца в воспалительный процесс: преимущественно иммунном (аллергическом?) и вирусопосредованном.

В целом не отмечено отчетливой корреляции симптомов ишемии (стенокардии) с признаками васкулита. Однако у пяти пациентов с картиной выраженного продуктивного васкулита стенокардия II-III ФК при неизмененных коронарных артериях была одним из ведущих клинических симптомов, и лишь морфологическое исследование позволило установить ее причину (рис. 4.17). Характерной особенностью этой стенокардии было волнообразное течение: ее прогрессирование соответствовало периодам обострения миокардита, при этом пролонгированные нитраты не обладали достаточным действием.

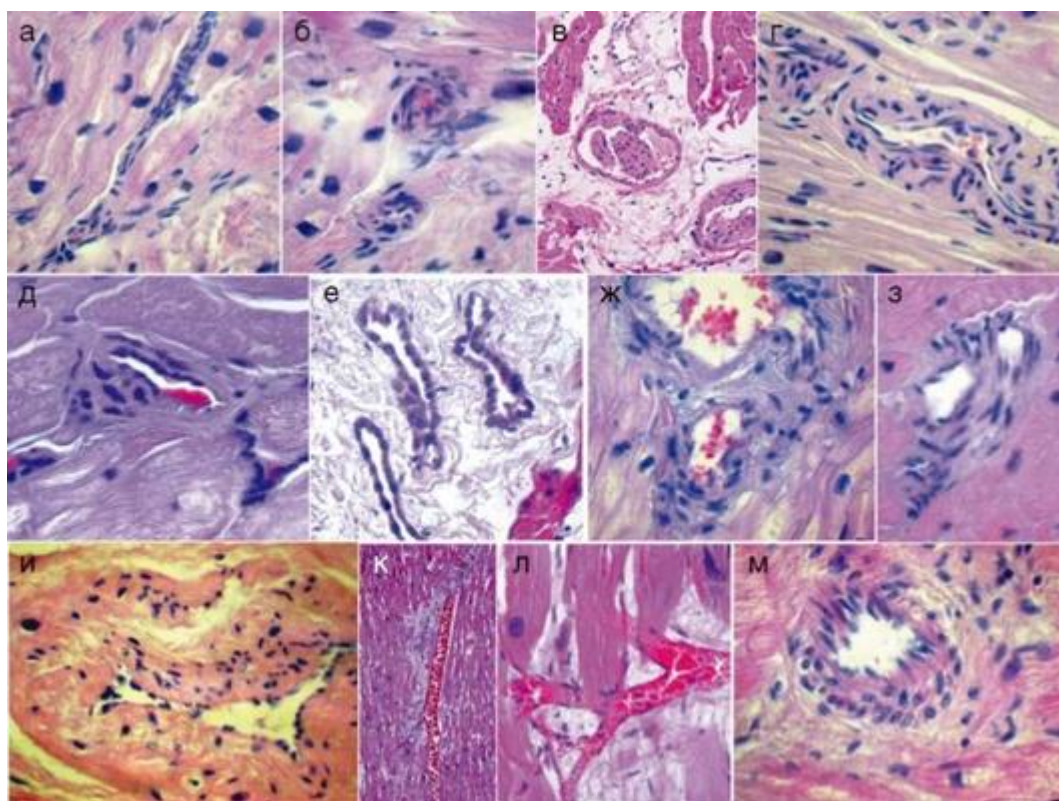


Рис. 4.17. Изменения мелких сосудов сердца у пациентов с синдромом ДКМП. Окраска гематоксилин-эозином, большое увеличение. Препараты левого (а, б, г, д, ж-л) и правого (в, е, м) желудочков. Периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты (б, г, д, ж, з, м), склероз стенок сосудов и набухание эндотелия (б, г, ж, з), явления продуктивного васкулита с сужением

Источник KingMed.info

просвета сосудов (а, в-д, ж-и, м), полиповидные организованные тромботические массы в просвете отдельных сосудов (в), неоангиогенез с пролиферацией эндотелиальных клеток сосудов (е), выраженный внутрисосудистый сладж у больного в терминальном состоянии (к, л)

Клинический пример 17. Больная Г., 61 года, поступила в ФТК 02.12.2008 г. с жалобами на сжимающие боли за грудиной и в области сердца, возникающие при небольших физических нагрузках, иррадиирующие в левую руку, быстро купирующиеся приемом нитроглицерина, одышку при подъеме по лестнице на 1-2 пролета, приступы удушья, которые сопровождаются онемением рук, постепенно купируются после дополнительного приема нитроглицерина, переходящие отеки голеней и стоп, приступообразный сухой кашель, перебои в работе сердца, приступы учащенного неритмичного сердцебиения, подъемы АД до 150/80 мм рт.ст. Из анамнеза: в детстве страдала частыми ангинами, работала рентген-лаборантом, отмечалась аллергия на пенициллин (отек Квинке). Менопауза с 40 лет. Страдает хроническим бронхитом с астматическим компонентом, около 10 лет - сахарным диабетом (получает глюкофаж 500 мг/сут).

В 1998 г. (в 51 год) стали беспокоить описанные боли за грудиной, изредка - подъемы АД до 150/80 мм рт.ст. В 2000 г. госпитализирована с интенсивным приступом болей за грудиной, состояние расценено как инфаркт миокарда, назначены нитраты. Приступы загрудинных болей сохранялись, появилась небольшая одышка. В апреле 2006 г. - повторный приступ интенсивных болей за грудиной, расцененный как инфаркт миокарда нижней стенки без Q-зубца (выявлены отрицательные зубцы Т, комплексы QS в отведениях V₁-V₄, гипокинез верхушки с переходом на нижнюю треть МЖП, снижение ФВ до 47-50%). Отметила учащение приступов стенокардии, при коронароангио-графии изменений не выявлено. Была назначена терапия изосорбида мононитратом (Мономаком*), конкором, тромбоАССом, престариумом, аторвастати-ном, приступы стенокардии сохранялись, но стали беспокоить реже.

В декабре 2006 г. (после перенесенной ангины, обострения хронического бронхита) стали отмечаться перебои в работе сердца, эпизоды неритмичного сердцебиения, одышка при небольших нагрузках и в покое, сухой кашель, участились приступы стенокардии. При ЭхоКГ отмечено снижение ФВ до 38-40%, к терапии добавлены верошпирон, фуросемид. С начала 2008 г. - приступы удушья при незначительной нагрузке; в НЦССХ им. А.Н. Бакулева при повторной коронарографии изменений не выявлено, по данным ЭхоКГ, МРТ и КТ сердца размеры камер сердца существенно не увеличены, ФВ 35-40%, имеются нарушения локальной сократимости и перфузии, небольшое количество жидкости в полости перикарда (сепарация листков до 4 мм), его локальное утолщение до 6 мм и спайки. Диагноз оставался неясным, обсуждалось наличие постмиокардитического кардиосклероза, не исключался амилоидоз.

В июне 2008 г. направлена в ФТК. При иммунологическом исследовании: IgG к миокардиальной ткани 1:300, к стрептококку 1:400 (норма 1:100), АНФ (с антигеном сердца быка) не выявлен, АТ к антигенам эндотелия 1:40, кар-диомиоцитов и гладкой мускулатуры 1:80, ВПС 1:160. К лечению добавлен плаквенил 200 мг/сут. Самочувствие улучшилось, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, в повторном анализе крови через 3 мес АНФ и АТ к антигенам эндотелия нет, АТ к антигенам кардиомиоцитов и ВПС 1:80, к гладкой мускулатуре - 1:40. При ЭхоКГ данных об инфильтративном поражении миокарда не получено, выявлен гипокинез заднебазальных отделов ЛЖ, ФВ 46%, размеры камер в пределах нормы. С ноября вновь возросли одышка, боли за грудиной.

При поступлении: состояние средней тяжести, акроцианоз, отеков нет. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД 24 в минуту. Тоны сердца звучные, 2-4 экстрасистолы в минуту. ЧСС 74 в минуту, АД 110/70 рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. В общем

Источник KingMed.info

анализе крови без отклонений от нормы (эозинофилы 4,7%), в биохимическом - признаки почечной недостаточности [креатинин 1,47 мг/дл, скорость клубочко-вой фильтрации (СКФ) - 38 мл в минуту по MDRD], глюкоза 6,0 ммоль/л, гиперлипидемия 4-го типа, СРБ, АСЛО не выявлено. На ЭКГ: ЖЭ, резкое отклонение ЭОС влево, комплексы QS в отведениях V₁-V₂, снижение амплитуды зубца R и уплощенные/отрицательные зубцы T в отведениях II, III, aVF. При ХМ (конкор 2,5 мг/сут): 5600 политопных ЖЭ, ST-T без динамики. После насыщения кордароном ЖЭ не было. По данным ЭхоКГ: КДР 5,6 см, МЖП и ЗС 0,9 см, ФВ 43%, Е/А 0,8. По данным МСКТ органов грудной клетки, в полости перикарда незначительное количество жидкости (до 5 мм).

Таким образом, типичные приступы стенокардии, рубцовоподобные изменения при интактных коронарных артериях, левожелудочковая ХСН с приступами сердечной астмы и снижением ФВ до 35-45% требовали исключения антифосфолипидного синдрома (АТ не выявлено), системного васкулита (уровни АНЦА - в пределах нормы), хронического миокардита, постмиокардитического кардиосклероза, а также инфильтративных заболеваний миокарда. Весьма вероятным представлялось обнаружение выраженных полей фиброза и дистрофических изменений при отсутствии признаков активного воспаления. Для верификации диагноза была выполнена ЭМБ: генома вирусов простого герпеса 1, 2, 6-го типа, *herpes zoster*, ВЭБ и ЦМВ не выявлено.

При морфологическом исследовании миокарда амилоида не найдено, выявлены признаки продуктивного васкулита с минимальными признаками межучочного миокардита, развитием иммунного цитолиза и дистрофическими изменениями кардиомиоцитов, умеренно выраженный склероз интерстиция (рис. 4.18). Несмотря на наличие межучочного миокардита, явления выраженного продуктивного васкулита, безусловно, преобладали, что объясняло и наиболее раннее появление приступов стенокардии. **Основной диагноз** был сформулирован как инфекционно-иммунный миокардит с явлениями выраженного миокардиального васкулита. Стенокардия II-III ФК. Проводилась терапия кордароном, верошпироном, фуросемидом/диувером, тромбoАССом, плаквенилом, сиофором, аторвастатином, аллопуринолом, клоназепамом; попытка назначения мономака сопровождалась гипотонией и интенсивной головной болью, после его отмены стенокардия возобновилась.

В январе 2009 г. консультирована в клинике им. Е.М. Тареева, АТ к β_2 -гликопротеинам и криоглобулинам не выявлено, была начата терапия мети-предом 16 мг/сут, азатиоприном 75-50 мг/сут (отменен в связи с обострениями хронического панкреатита). Через 1 мес от начала приема метипреда приступы стенокардии и сердечной астмы прекратились практически полностью, уменьшилась одышка, повысилась толерантность к нагрузкам. Доза метипреда была снижена до 4 мг/сут в связи с декомпенсацией сахарного диабета, на этом фоне состояние оставалось относительно стабильным (за 3,5 года отмечено два обострения, связанных с обострением бронхита и самостоятельной отменой метипреда), ФВ 40-44%, признаков диссинхронии нет.

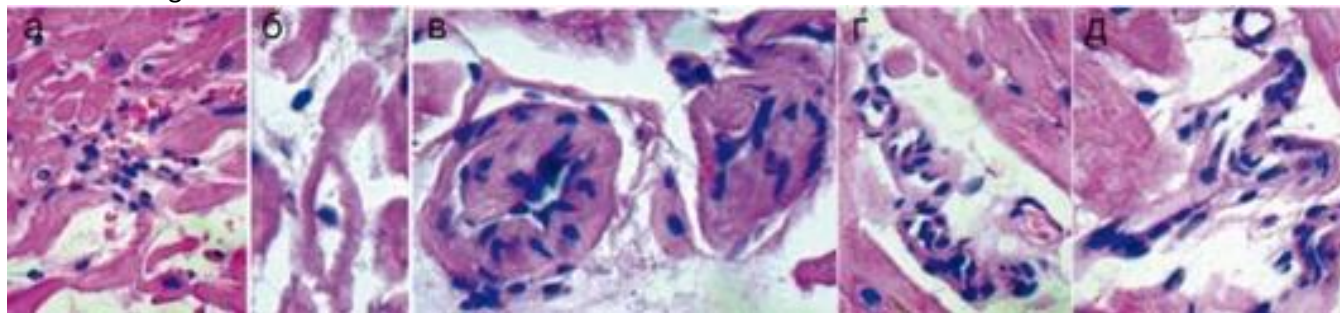


Рис. 4.18. Продуктивный васкулит в эндомикардиальных биоптатах правого желудочка больной Г., 61 года. Окраска гематоксилин-эозином, большое увеличение. Кардиомиоциты с исчезновением поперечной исчерченности (а, г) и фигурами иммунного цитолиза с эмпериполезисом (б). Интерстиций неравномерно расширен, содержит лимфогистиоцитарную инфильтрацию более 14 клеток в поле зрения (а, д) и продуктивные васкулиты с пролиферацией эндотелиальных клеток и лимфогистиоцитарными элементами (в-д). Отдельные сосуды со склерозированными и гиалинизированными утолщенными стенками и резким сужением просветов (в)

Типичная кардиальная симптоматика возобновилась через 5 лет от начала базисной терапии, когда стероиды были полностью отменены. Наряду с появлением стенокардии, отмечено нарастание одышки, снижение ФВ до 30% (без значимой дилатации ЛЖ), а также присоединение асимметричной полинейро-патии, которая расценена неврологами как проявление системного васкулита. Развитие обострения подтверждено умеренным нарастанием титра антикардиальных АТ. Возобновление терапии метипредом в стартовой дозе 16 мг/сут быстро привело к улучшению состояния, продолжен прием поддерживающей дозы (4 мг/сут).

У половины пациентов с морфологическими признаками изолированного миокардита выявлен вирусный геном в миокарде: этот процент оказался не выше, чем в целом у пациентов с синдромом ДКМП, которым проведено морфологическое исследование, что объясняется большим количеством сочетания миокардита и генетических форм у пациентов остальных подгрупп. В одном случае можно было думать о развитии гиперсенситивного миокардита: клиническая картина развилась достаточно остро после повторного назначения ципрофлоксацина, в межочечных инфильтратах выявлена примесь эозинофилов (рис. 4.12, в). В то же время дебют миокардита практически совпал с выявлением в крови HBV и развитием острого гепатита (в миокарде геном HBV не исследовали, другие вирусы в миокарде выявлены не были).

Единственный случай бактериального миокардита заслуживает описания ввиду его редкости: диагноз был поставлен только с помощью ЭМБ. Необходимо особо отметить, что это была единственная пациентка с морфологически верифицированным миокардитом, у которой все антикардиальные АТ находились в пределах нормы. Это полностью соответствует патогенезу бактериального миокардита, в развитии которого аутоиммунные механизмы существенной роли не играют.

Клинический пример 18. Больная Т., 29 лет, поступила в ФТК 19.12.2008 г. с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках, приступы удушья преимущественно ночью, которые постепенно купировались в положении сидя, сухой приступообразный кашель, сердцебиение, ежедневное повышение температуры тела максимально до 38,3 °С, которому предшествовал озноб, выраженную слабость в икроножных мышцах при ходьбе.

Источник KingMed.info

Из анамнеза: ангин никогда не было, с 8-летнего возраста страдала полиартритом (с поражением коленных, голеностопных суставов) с частыми обострениями; по месту жительства (г. Ессентуки) диагноз ревматизма отвергнут. В течение последних 5 лет атаки артрита беспокоили реже, однако практически постоянно определялось повышение СОЭ до 40 мм/ч. В конце июля 2008 г. отметила появление лихорадки до 40 °С с ознобом, сухого приступообразного кашля. В течение 2 недель лечилась жаропонижающими, лихорадка сохранялась. К концу этого периода отметила появление одышки при умеренных нагрузках. Госпитализирована в стационар г. Ессентуки, где состояние расценено как двусторонняя вирусная пневмония. По данным ЭхоКГ дилатации желудочков не выявлено, ФВ умеренно снижена, сделано заключение о формирующемся митральном стенозе, не исключалось развитие эндокардита (троекратный посев крови отрицательный).

Проводилась терапия цефалоспоридами, пенициллином, ампициллином (отменены в связи с развитием сыпи), температура тела снизилась до субфебрильной, самочувствие существенно не улучшилось. Повторно госпитализирована в г. Ставрополе, где отмечено снижение ФВ. В крови методом ПЦР генома вирусов простого герпеса и ЦМВ не выявлено. Состояние расценено как миокардит Абрамова-Фидлера, с конца сентября начата терапия диуретиками, фосфокреатином (Неотоном*), преднизолоном 40 мг/сут, через неделю начато снижение дозы по 1/2 таблетки в 5 дней с полной отменой к декабрю. Отметила незначительное уменьшение одышки и кашля, однако после отмены жаропонижающих препаратов возобновилась лихорадка до 38 °С с ознобом.

18.12.2008 амбулаторно консультирована в НЦССХ им. А.Н. Бакулева, направлена в ФТК.

При поступлении: состояние средней тяжести. Масса тела 86 кг, рост 157 см. Температура тела 36,9 °С. Кожные покровы бледные, чистые, нормальной влажности. Отеки голеней и стоп. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание жесткое, ЧДД до 20 в минуту. При аускультации сердца ритм галопа (преимущественно над основанием сердца), шумы на фоне тахикардии не выслушиваются. ЧСС 120 в минуту, ритм правильный. АД 100/65 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень +2 см, селезенка не увеличена.

В общем анализе крови: Hb 94,9 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^{12}$ /л, ЦП 0,72, лейкоциты $11,8 \times 10^9$ /л, п/я 6%, с/я 64%, лимфоциты 20%, моноциты 10%, эозинофилы 0,4%, СОЭ 43 мм/ч, тромбоциты 493,6 тыс./мл. Биохимический анализ при поступлении без отклонений от нормы (за исключением гипертриглицеридемии), тропонин отрицательный. При электрофорезе белков: альбумин 56,3%, альфа-1 2,8%, альфа-2 14,9% (норма до 13,1), бета 12,6%, гамма 13,4%. АТ к ДНК, кардиолипинам, АНФ отрицательны, СРБ 3,1 мг/дл (норма до 0,8), АСЛО 87,9 МЕ/мл (норма до 125), РФ 20 МЕ/мл (норма до 20). HBsAg, HCV, КСР на сифилис, антитела к ВИЧ отрицательны.

Методом ПЦР в крови не выявлено генома ЦМВ, посев крови отрицателен, прокальцитонин 0,34 нг/мл (норма до 0,2 нг/мл). Антикардальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:40, кардиомиоцитов 1:80, гладкой мускулатуры 1:40, ВПС 1:80. IgG к *citomegalovirus hominis* 7,1, АТ к миокардиальной ткани 1:300, к стрептококку (гиалуронидаза) 1:400 (норма 1:100). В анализе мочи: белок 0,015?, лейкоциты 4-8 в поле зрения. В анализе по Нечипоренко: лейкоциты 8250/мл. В мазке из влагалища трихомонады, гонококки, *Candida*, клю-клетки не обнаружены.

На ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 120 в минуту. Полная блокада ЛНПГ, QRS 0,15 с. Признаков гипертрофии нет. В динамике лабильность зубца T в левых грудных отведениях. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,6 см, КДО 127 мл (индекс - 68,2 мл/м²), КСО 90 мл (48,3 мл/м²), ФВ 30%, ЛП 4,3 см, объем 90 мл (48,3 мл мл/м²), МЖП 0,8 см, ЗС 0,9 см. Митральная (II степени) и трикуспидальная (I-II степени) регургитация, СДЛА 41 мм рт.ст. Перикард не уплотнен, жидкости в его полости нет. При

Источник KingMed.info

чреспищеводной ЭхоКГ патологических эхопозитивных образований не выявлено. При ХМ: ЧСС днем 95-128 в минуту (в среднем 112 в минуту), ночью 84-115 в минуту (в среднем 100 в минуту), единичные ЖЭ. При МРТ сердца (без внутривенного контрастирования): участков патологического МР-сигнала, зон дискинеза не выявлено. По данным МСКТ: диффузный хронический бронхит с участками бронхиолита, медиастинальная лимфаденопатия.

Наличие у больной тяжелого миокардита подострого течения не вызывало сомнений, однако характер его оставался неясным. Неэффективность стероидной и кардиотропной терапии явилась показанием к ЭМБ, проведение которой осложнилось развитием гемоперикарда (выполнено экстренное дренирование перикарда). При исследовании миокарда методом ПЦР генома кардиотропных вирусов не обнаружено. Выявлены картина межучного миокардита с выраженным отеком и расширением интерстиция, скоплениями лимфоцитов и нейтрофилов (более 14 клеток в инфильтрате при большом увеличении) (рис. 4.12, г, д), продуктивными васкулитами, капилляритами с неравномерной гипертрофией и дистрофическими изменениями кардиомио-цитов; реактивные изменения эндокарда в виде фиброзирования и лимфоги-стиоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов.

Основной диагноз сформулирован как подострый бактериальный миокардит тяжелого течения, неуточненной этиологии. Проводилась терапия амоксициллином + клавулановой кислотой (Амоксиклавом*) по 3,6 г/сут, ванкомицином по 2,0 г/сут, амикацином, далее (в связи с возобновлением лихорадки до 38,3 °С) имипенемом + циластатином (Тиенамом*) по 1000 мг/сут, цiproфлоксацином, флуконазолом (Дифлюканом*), габригло-бином по 17,5 мг на курс, верошпироном, фуросемидом (Лазиксом*) по 100-40 мг, омесом; попытки назначения микродоз фозиноприла и далее карведилола сопровождалась развитием гипотонии, требовавшей введения кардиотоников. Состояние несколько улучшилось: стойко нормализовалась температура тела, несколько уменьшилась одышка при ходьбе; ЭхоКГ-параметры - без динамики (ФВ 30%, VTI 11 см, E/A 4,7), нормализовался уровень лейкоцитов. Однако через 4 месяца отмечено резкое нарастание одышки, госпитализирована в отделение реанимации по месту жительства; в трансплантации сердца отказано (заочно), больная погибла при явлениях кардиогенного шока.

Особого упоминания заслуживают шесть случаев (пять мужчин и одна женщина от 39 до 75 лет) морфологически верифицированного активного миокардита у пациентов с так называемой *ишемической КМП*. ИБС была диагностирована на основании данных коронарографии: у трех больных выявлено многососудистое поражение (в том числе с субтотальным стенозированием артерий у двоих), у трех - окклюзия ПМЖА. Трое из этих пациентов перенесли инфаркт миокарда, троим успешно проведено оперативное лечение (коронарное шунтирование, в том числе у двух в сочетании с протезированием митрального клапана и пластикой левых камер сердца).

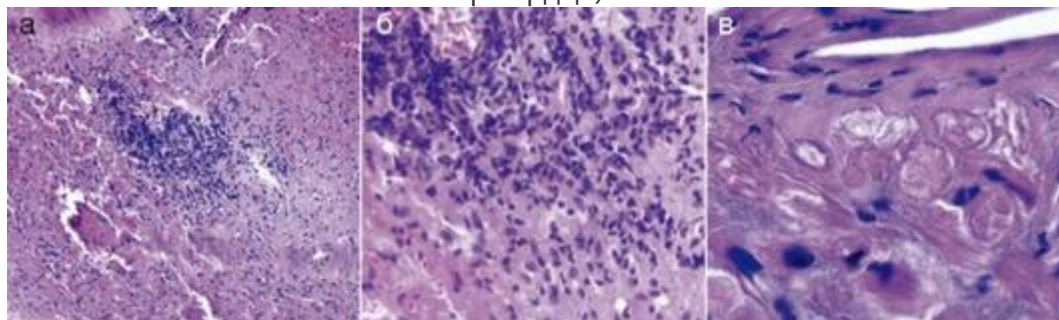


Рис. 4.19. Ишемическая кардиомиопатия у больного Д., 75 лет. Окраска гематоксилин-эозином, малое (а) и большое (б, в) увеличение. Препараты левого желудочка, интраоперационная

Источник KingMed.info

биопсия (аорто-, маммарокоронарное шунтирование, протезирование митрального клапана, пластика левого желудочка и левого предсердия). Методом полимеразной цепной реакции выявлен геном вируса Эпштейна-Барр в крови и парвовируса В19 в миокарде. Картина паренхиматозного вирусного миокардита: выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты (а, б), участки коагуляционного некроза (а), ядерные (вирусные?) включения в кардиомиоцитах, апоптотические тельца (в)

В биоптатах ЛЖ выявлены признаки активного вирусопозитивного (у четырех из шести больных) миокардита при отсутствии факторов иммуносупрессии (рис. 4.19). Несмотря на успешную операцию, больной погиб через 5 месяцев от прогрессирующей сердечной недостаточности. У двух пациентов ВЭБ определялся в крови. Один из них, перенесший Q-образующий передний инфаркт миокарда, был направлен в клинику после того, как ему было отказано в оперативном лечении в связи с выраженным снижением сократимости миокарда (ФВ - 27%); рекомендовано решение вопроса о трансплантации сердца.

С учетом того что сократительная дисфункция быстро прогрессировала в течение года после инфаркта, была проведена серодиагностика, выявлен геном ВЭБ, в результате длительного лечения ацикловиром достигнута отрицательная ПЦР, что сопровождалось возрастанием ФВ до 45% и позволило успешно выполнить маммарокоронарное шунтирование. Пациент жив и физически активен в течение 8 лет. У второго ВЭБ-позитивного больного, напротив, многососудистое поражение коронарных артерий выявлено в ходе обследования по поводу синдрома ДКМП, диагноз миокардита подтвержден при интраоперационной биопсии. Еще у двух пациентов в процессе длительного наблюдения отмечено прогрессирующее коронарное атеросклероза от минимального до гемодинамически значимого, причем у одного из них (см. клинический пример 25) клиническая картина инфаркта миокарда развилась еще при отсутствии существенного поражения ПМЖА, тогда как у второго пациента крупноочаговый кардиосклероз и 75% стеноз той же артерии выявлены одновременно при исследовании эксплантированного сердца (рис. 4.20). Картина ДКМП (при нормальных коронарограммах) развилась у него за 7 лет до поступления в клинику.

В клинике (за год до пересадки сердца) выполнена МСКТ: отмечена лишь неровность контуров ПМЖА со стенозированием до 30%. Правда, высокий кальциевый индекс (504 ЕД) мог свидетельствовать о более выраженном поражении. За 1 месяц до трансплантации отмечен эпизод критической декомпенсации, который мог отражать развитие инфаркта миокарда. Интересно, что миокардит, по поводу которого пациенту лишь в последние месяцы проводилась ПВТ, все эти годы сохранял активность, что подтверждено при морфологическом исследовании.

Все эти данные свидетельствуют о том, что наличие не только значимого коронарного атеросклероза, но даже трансмурального инфаркта в анамнезе ни в коей мере не исключает иных причин синдрома ДКМП, и в первую очередь миокардита. Термин «ишемическая КМП» далеко не всегда применяется обоснованно. У пациента М. (см. клинический пример 25) коронарный атеросклероз стоит на последнем (после миокардита, НКМ, алкоголя) месте, если он вообще сыграл роль в прогрессировании ДКМП. К вопросу о сочетаниях ИБС (в том числе истинного инфаркта миокарда) и миокардита мы еще вернемся в главе 6, после рассмотрения инфарктоподобных форм миокардита. Кроме того, в главе 7 обсуждаются совершенно особые механизмы развития инфаркта миокарда у пациентов с синдромом НКМ.

Столь же независимую роль в развитии ДКМП сыграл миокардит у двух пациентов с двустворчатым аортальным клапаном: у обоих в результате дегенеративных изменений развился гемодинамически значимый аортальный стеноз, однако не только он послужил причиной

выраженной дисфункции ЛЖ: у одного морфологически подтверждено наличие вирусопозитивного миокардита, у второго, также вирусопозитивного, выявлен постмиокардитический кардиосклероз (эндокард склерозирован, периваскулярный и перимускулярный склероз интерстиция, субэндокардиальный липоматоз).

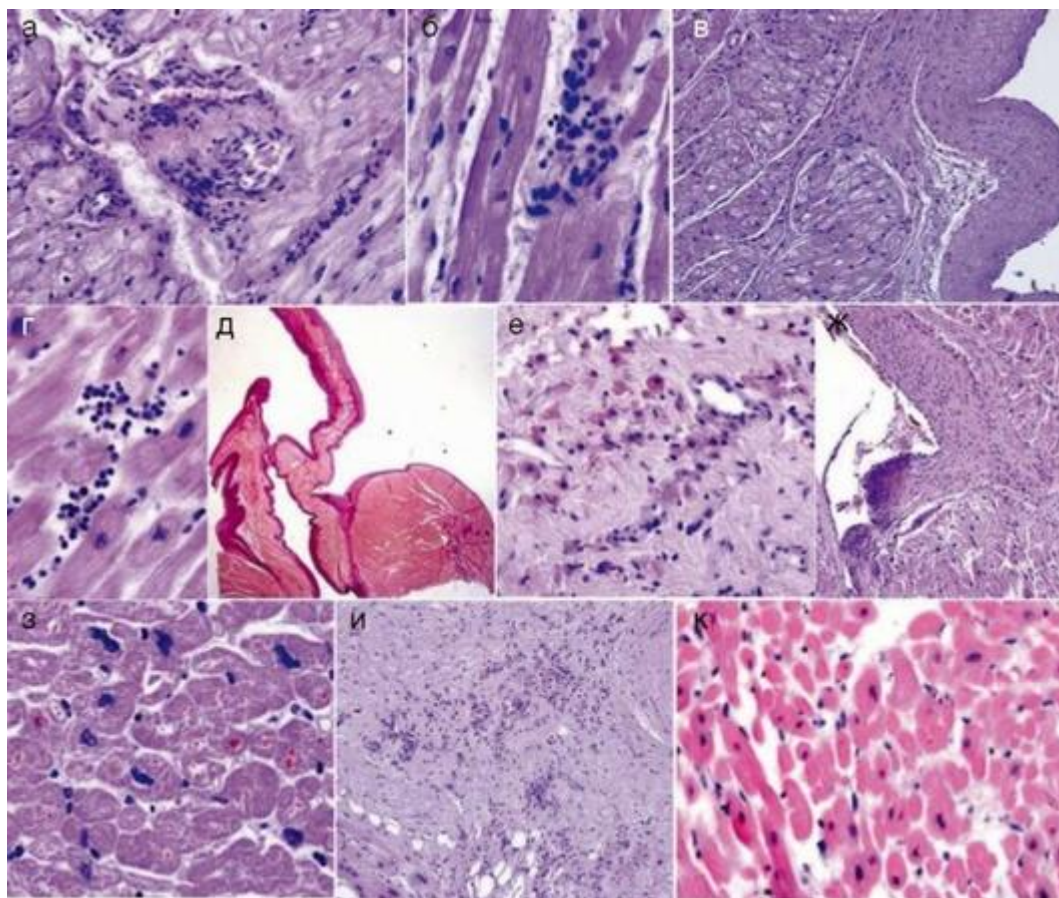


Рис. 4.20. Морфологическое исследование эксплантированного сердца больного С., 50 лет. Окраска гематоксилин-эозином (а-г, е-к) и по Ван Гизону (д), большое (б, г, е, з) и малое (а, в, д, ж, и, к) увеличение. Препараты левого желудочка (а-г, е-к) и митрального клапана (д). Методом полимеразной цепной реакции в миокарде выявлены геномы вируса Эпштейна-Барр и парвовируса В19. Лимфогистиоцитарные инфильтраты в миокарде с единичными плазмócитами (а-г). Выраженные периваскулярные инфильтраты, напоминающие гранулемы Ашоффа-Талалаева (а). Выраженный склероз и утолщение эндокарда (в, д), лимфогистиоцитарные инфильтраты в эндокарде (ж). Сохранные кардиомиоциты гипертрофированы, в состоянии выраженной дистрофии, отдельные - с уродливыми крупными ядрами (з, к). Участок крупноочагового кардиосклероза с формированием грануляционной ткани (и)

Кроме того, парвовирусный миоэндокардит диагностирован интраоперационно у пациента с выраженной дилатацией камер и аортальной недостаточностью III степени при отсутствии в анамнезе ревматизма, инфекционного эндокардита и других наиболее частых причин данного порока (см. рис. 4.12, б; 4.13, в; 4.14, д, ж). Наличие морфологических признаков неревматического вальвулита (в сочетании с дезорганизацией соединительной ткани) позволяет рассматривать клапанное поражение в рамках вирусного миоэндокардита.

Практически у всех пациентов с миокардитом отмечено повышение уровня антикардиальных АТ, которое соответствовало кластерам не ниже 4-го. Исключение, помимо пациентки с бактериальным миокардитом, составили три пациента с 2-м кластером АТ (условная норма): больная с выраженным продуктивным васкулитом, у которой наименьшим оказался титр АТ к

Источник KingMed.info

антигенам эндотелия, а также пациент с двустворчатым аортальным клапаном и пациентка с активным ВЭБ-миокардитом, у которых низкая иммунная активность может объясняться небольшой давностью болезни. Низкий титр АТ к эндотелию может быть также связан с их активным участием в образовании иммунных комплексов и фиксации их в ткани-мишени (в данном случае - в эндотелии вовлеченных в активный патологический процесс сосудов и собственно эндокарде).

В то же время у пациентов с умеренно выраженным васкулитом, у которых при ИГХ-исследовании выявлена фиксация отдельных компонентов иммунных комплексов в стенках сосудов, при иммунологическом исследовании отмечен достаточно высокий титр АТ к антигенам эндотелия (1:160). По-видимому, снижение титра АТ к антигенам эндотелия свойственно только продуктивному васкулиту высокой степени активности.

Специфический АНФ выявлен у 50% пациентов с изолированным активным миокардитом, у 45% - с пограничным и лишь у одного пациента - с постмиокардитическим кардиосклерозом (17%). О диагностической значимости панели антикардиальных АТ и других неинвазивных признаков миокардита, а также о соотношении персистенции вирусов и иммунной активности миокардита речь еще будет идти подробно.

2. *Собственно ДКМП.* Диагноз поставлен по результатам морфологического исследования миокарда пяти больным (6%), рис. 4.21. К этой небольшой подгруппе отнесены пациенты, у которых не только исключена воспалительная природа синдрома ДКМП, но и не удалось выявить конкретный генетический вариант заболевания (у одного из молодых пациентов отмечена высокая частота блокады ЛНПГ в семье, но других «зацепок» не было - родственники синдромом ДКМП не страдали), то есть диагноз соответствует классическому определению ДКМП (первичная КМП неустановленной этиологии). Ни у одного из этих пациентов ДКМП не могла расцениваться и как алкогольная.

Характерными морфологическими признаками первичной ДКМП были неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов, аутофагальная дегенерация с образованием крупных внутриклеточных вакуолей или дистрофия кардио-миоцитов неспецифического характера, признаки апоптотической гибели клеток. У двух больных отмечена незначительная клеточная реакция на первичное повреждение кардиомиоцитов (рис. 4.21, в). Хаотичное расположение кардиомиоцитов (*disarray*) выявлено у одного пациента.

Disarray описывают в первую очередь при ГКМП [48], но у наших больных ее не было; возможно, этот признак специфичен для мутаций в некоторых генах (миозина, миозинсвязывающего протеина С [127], тропонина?), которые могут иметь разные фенотипические проявления. Вирусный геном выявлен в миокарде у двух пациентов, однако достоверные признаки миокардита отсутствовали, при ИГХ-исследовании отмечены отсутствие компонентов иммунных комплексов, резкое ослабление экспрессии основных белков кардиомиоцитов (десмина, титина, актина). Отсутствовал также характерный поствоспалительный линейный кардиосклероз.

Аутофагальная дегенерация отражает образование вакуолей в лизосомах и наряду с апоптозом является нормальным процессом. Ее патологическое усиление, которое связывают с активацией катепсина D и др., может быть специфическим маркером ДКМП [217] либо указанием на ее генетическую природу (по аналогии с болезнью Данона), в пользу чего говорит и отсутствие клеточной реакции. Есть данные о развитии аутофагии при десминопатии [223], что мы наблюдали и у нашего больного (см. рис. 4.26, г). Прогноз у наших

пациентов с выраженной аутофагальной дегенерацией был хуже в сравнении с миокардитом, хотя в литературе есть прямо противоположные данные о ее высокой частоте при синдроме ДКМП (34%) и благоприятном прогностическом значении [208]. Это доказывает, вероятно, что данный признак все-таки не является специфическим маркером генетических заболеваний.

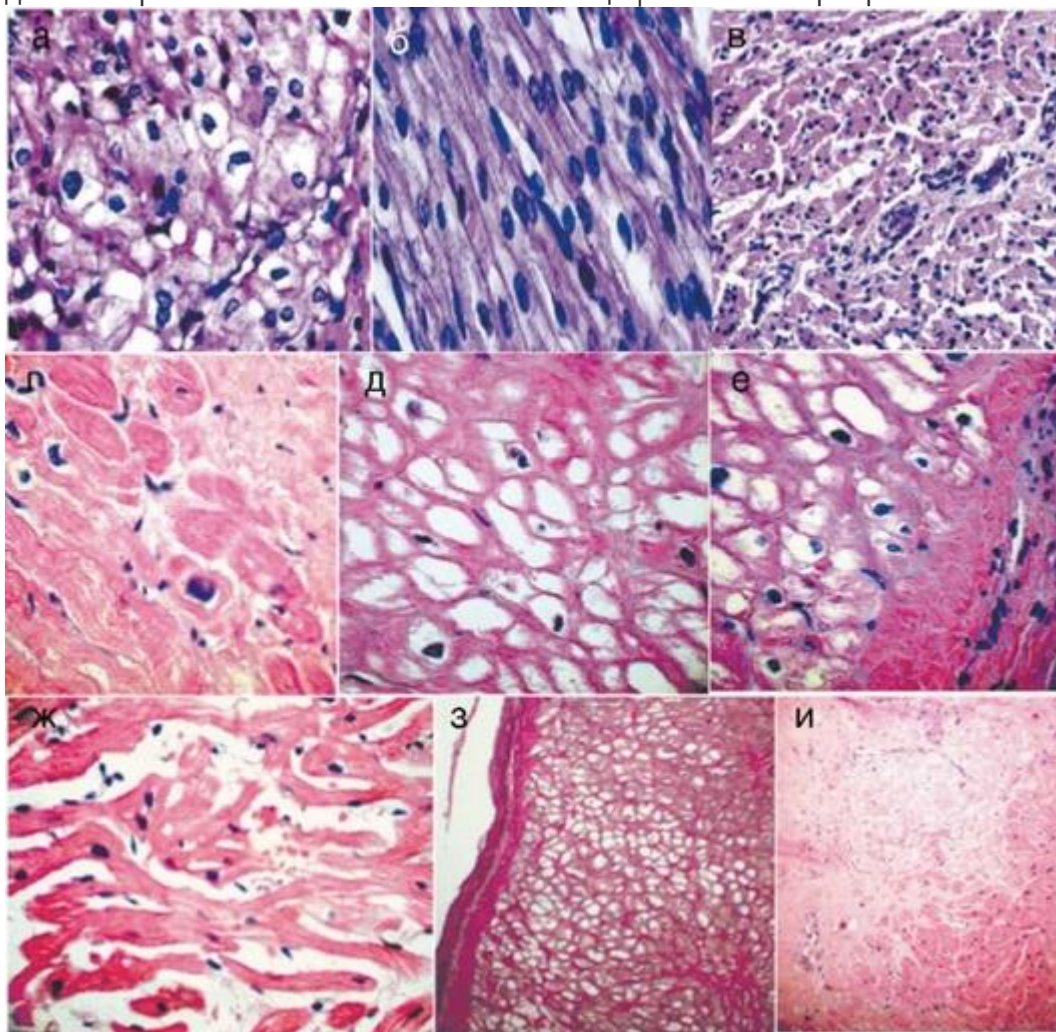


Рис. 4.21. Морфологические изменения у пациентов с изолированной первичной ДКМП. Окраска гематоксилин-эозином (а-ж, и) и по Ван Гизону (з), большое (а, б, г-ж) и малое (в, з, и) увеличение. Препараты правого (а-в, ж) и левого (г-е, з, и) желудочков. Расположенные субэндокардиально поля кардиомиоцитов с пустой цитоплазмой в перинуклеарной зоне, пикнотичными и отдельными лизированными ядрами (а, б, д, е, з), переходящие в обширные поля мелко- и крупноочагового кардиосклероза (з, и). Дистрофия кардиомиоцитов (г), утолщение эндокарда и обширный гиалиноз (е, з). В интерстиции - лимфоидные скопления до 14 клеток в 10 полях зрения, вероятно, вторичного характера (в). Хаотичное расположение кардиомиоцитов (ж)

У 80% пациентов выявлен склероз эндокарда, в том числе клапанного. Столь же характерным было обнаружение мелкоочагового кардиосклероза и гиалиноза. Линейный кардиосклероз, который был типичен для пациентов с миокардитом, при первичной ДКМП не определялся: более характерным было пери-мышечное расположение соединительнотканых волокон, у одной больной выявлялись также участки крупноочагового кардиосклероза (рис. 4.21, и).

Субэндокардиальный липоматоз выявлен лишь у одной пациентки, у которой генез синдрома ДКМП представляется весьма сложным: нельзя исклю-

читать миокардит в анамнезе (о чем может свидетельствовать склероз сосудов), не вполне ясна роль перенесенного тиреотоксикоза в развитии терминальной ХСН; аритмический механизм смерти (несмотря на имплантированный ИКД) заставляет думать об определенных генетических вариантах болезни. Однако даже аутопсия не позволила конкретизировать диагноз ДКМП; обратило на себя внимание выраженное разволокнение кардиомиоцитов. При иммунологическом исследовании отмечались нормальные показатели (включая уровень АТ к кардиомиоцитам).

У остальных (включая двух вирусопозитивных больных) определялись условная норма либо 4-й кластер: АТ к антигенам кардиомиоцитов - 1:160-1:320 при отсутствии АНФ и менее выраженном повышении титра АТ к антигенам эндотелия и проводящей системы. Это можно объяснить избирательной вторичной иммунной реакцией на первичное (генетически детерминированное) повреждение кардиомиоцитов. Лишь в одном случае был выявлен специфический АНФ в низком титре, что склоняет в пользу возможного миокардита.

3. **АДПЖ** была диагностирована по результатам ЭМБ у пациентки с синдромом НКМ и при аутопсии у двух больных (рис. 4.22): при жизни этот диагноз был у них лишь заподозрен на основании преобладания выраженной дилатации правых отделов сердца при отсутствии выраженной легочной гипертензии, наличии агрессивных желудочковых аритмий (в том числе устойчивой ЖТ), отрицательных зубцов **T** в отведениях V_1 - V_4 в сочетании с блокадой ПНПГ. Во всех трех случаях АДПЖ столь тяжелого течения сочеталась с миокардитом (в двух случаях - активным и в двух - вирусопозитивным), а у двух больных - еще и с синдромом НКМ. Пациентка, которая на сегодня жива, будет подробно рассмотрена нами в главе об АДПЖ, здесь мы остановимся на аутопсийных случаях.

В обоих случаях состояние клинически расценивалось как хронический инфекционно-иммунный миокардит. У пациентки 22 лет симптомы ХСН появились и быстро прогрессировали в течение 1,5 лет, от предлагавшейся ей трансплантации сердца отказалась, погибла при явлениях кардиогенного шока. У больного 40 лет отмечались неоднократные обострения, связанные с инфекцией, и хороший эффект глюкокортикоидов в анамнезе. У обоих была значительно снижена ФВ ЛЖ без существенной его дилатации.

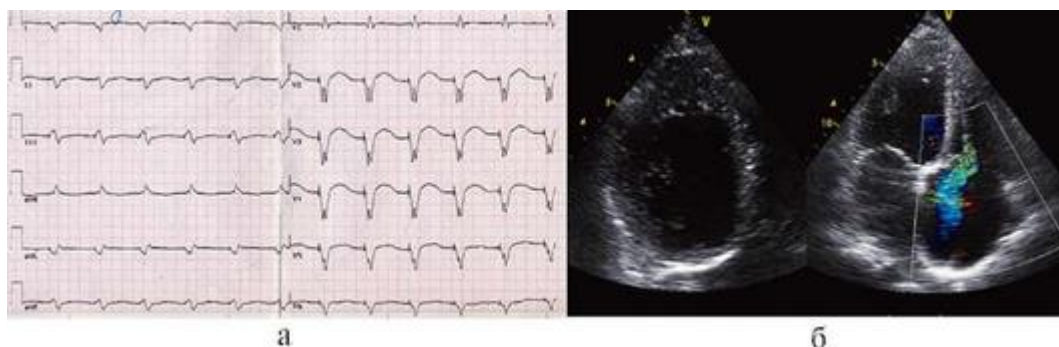


Рис. 4.22. Результаты инструментального исследования у больного Ч., 40 лет: а - электрокардиограмма, скорость записи - 25 мм/с: отсутствие зубца Р, постоянная желудочковая стимуляция, снижение вольтажа комплекса *QRS*, полное отсутствие зубцов *R* в отведениях I, *aVL*, V_2 - V_6 , выраженное расширение и деформация комплексов *QRS* после экстрасимула; б - эхокардиограммы: некомпактный слой миокарда левого желудочка, дилатация правого желудочка с выраженным расширением фиброзного кольца трикуспидального клапана и регургитацией III степени

Источник KingMed.info

Клинический пример 19. Больной Ч., 40 лет, впервые поступил в ФТК 25.01.2010 г. с жалобами на одышку при небольших физических нагрузках, преходящие отеки голеней и стоп, эпизоды сжимающих болей в области сердца, пульсации в области шеи, тяжесть в правом подреберье.

Из анамнеза: мать во время беременности перенесла ОРВИ. При рождении у пациента диагностирован врожденный порок сердца, в возрасте 5 лет в связи с одышкой при незначительных нагрузках проведена пластика МЖП синтетической заплатой, инфундибулотомия, инструментальная легочная чрезжелудочковая вальвулодилатация (профессор Е.Н. Мешалкин). С этого времени - полная блокада ПНПГ. В 1988 г. (18 лет) выявлена НЖЭ, назначены дизопирамид, индометацин. В 1993 г. (23 года) через 2 недели после ОРВИ возникли пароксизм мерцания-трепетания предсердий (купирован верапамилом), повышенная потливость, субфебрилитет; повторный эпизод ТП развился через 1 мес во время ветряной оспы. При ЭхоКГ - умеренное расширение желудочков. В дальнейшем периодически госпитализировался по поводу ЖЭ и НЖЭ, получал верапамил.

В начале 2006 г. отметил чувство внутренней дрожи, жар, субфебрилитет, зафиксирована частая ЖЭ, проведен курс терапии НПВС (в связи с подозрением на миокардит) - без улучшения. В октябре 2006 г. после ОРВИ появились слабость, отеки, субфебрилитет, предобморочные состояния, выявлены 6000 ЖЭ, короткие пароксизмы ЖТ (ЧСС 203 в минуту), АВ блокада II степени 2-го типа, паузы до 2,4 с, брадикардия до 24 в минуту, снижение до ФВ 45%. В марте 2007 г. в РНЦХ после короткого курса терапии преднизолоном 25 мг/сут (с субъективным эффектом) имплантирован ЭКС в режиме DDDR. Интраоперационно диагностированы инцизионная предсердная тахикардия, ЖЭ четырех морфологий. Назначены аллапинин, затем кеордарон 200 мг/сут. Сохранялись ночные ознобы. Через 1,5 года возникли стойкая ЖЭ, одышка при минимальной нагрузке, снижение массы тела на 8 кг, отеки степени анасарки, снижение ФВ до 25%. Выявлен тиреотоксикоз, терапия предни-золоном 25 мг/сут и тирозолом 60 мг/сут дала быстрый эффект, ФВ повысилась до 42%; к сентябрю 2009 г. прием преднизолона был прекращен. В ноябре 2009 г. вновь возникли экстрасистолия, субфебрилитет, возобновлена терапия преднизолоном 20 мг/сут, соталолом 80 мг/сут.

С января 2010 г. наблюдался в ФТК. На ЭКГ зарегистрировано более 7000 ЖЭ, при эндокардиальной записи - постоянная МА. При ЭхоКГ выявлены некомпактный слой миокарда, высокий дефект МЖП с минимальным сбросом, КДР ЛЖ 5,9 см, ФВ 32%. Отмечено повышение титров АТ к эндотелию и ВПС до 1:160, методом ПЦР геном вирусов в крови не выявлен. По данным МСКТ сердца коронарные артерии не изменены, миокард ЛЖ с повышенной трабекулярностью в области верхушки и боковой стенки. Планировалось проведение ЭМБ (по техническим причинам была отложена, в дальнейшем пациент от исследования отказался). Консультирован генетиком - определение кариотипа на фоне стероидной терапии выполнить не удалось. В связи с отсутствием эффекта соталола, неоптимальным режимом стимуляции рекомендована замена ЭКС на CRT-D. В марте перенес острый обструктивный бронхит с лихорадкой, отметил значительное нарастание одышки и отеков. В апреле-мае в ФТК при ЭхоКГ отчетливой отрицательной динамики не выявлено, в анализах крови - отсутствие признаков активности миокардита, в то же время регистрировались более 11 000 ЖЭ и 400 эпизодов ЖТ продолжительностью до 3 мин.

Начато насыщение кордароном, доза преднизолона увеличена до 30 мг/сут. Одышка, число ЖЭ и пробежек ЖТ уменьшились, сохранялись низкая суб-фебрильная лихорадка и повышенная потливость по ночам (при нормальных гормонах щитовидной железы). Вновь рекомендована замена ЭКС на CRT-D. Чувствовал себя относительно удовлетворительно до августа, проводилось плановое снижение дозы преднизолона вплоть до полной отмены к 14 сентября. Был

Источник KingMed.info

консультирован кардиологом из клиники Шарите (Берлин): в связи с наличием выраженной трикуспидальной регургитации, желудочково-пред-сердной фистулы и невозможностью исключить текущий миокардит высказаны сомнения в целесообразности имплантации CRT-D, предложено обследование и лечение в Германии, которое было запланировано на конец сентября.

Повторно поступил в ФТК в связи с нарастанием отеков и одышки. При ЭхоКГ: снижение ФВ до 24%, dp/dt 355 мм рт.ст., VTI 8,5 см, ЛП 120 мл, ПП 222 мл, ПЖ 3,5 см, ФВ ПЖ 65%, трикуспидальная регургитация III степени, фиброзное кольцо 60 мм, СДЛА 41 мм рт.ст. Число ЖЭ было умеренным. 29.09.2010 г. пациент был обнаружен мертвым, при считывании информации из памяти ЭКС идентифицирована ЖТ с трансформацией в ФЖ. Обращали на себя внимание связь начала «второго» заболевания, обострений и снижения ФВ с ОРВИ, четкий эффект преднизолона. Выявить признаки активной вирусной инфекции не удалось (геном кардиотропных вирусов, IgG к парво-вирусу В19 и HHV6 не обнаружены), титры антикардиальных АТ были повышены умеренно и лишь в последнюю госпитализацию (результат анализа был получен после смерти) отмечен их резкий скачок (АНФ, АТ к проводящей системе - 1:160, к эндотелию - 1:320).

Посмертный диагноз был сформулирован следующим образом. 1. Хронический инфекционно-иммунный миокардит тяжелого течения, леченный глюкокортикоидами. 2. Врожденный порок сердца: дефект МЖП, стеноз выходного отдела ПЖ, оперативное лечение в 1975 г. 3. Первичная (генетически детерминированная) КМП? Синдром НКМ. С учетом прогрессирующего поражения не только левых, но и правых отделов сердца и тяжелых аритмий не исключалась АДПЖ (МРТ не проводилась в связи с наличием ЭКС).

При аутопсии: масса сердца 400 г, ЛП увеличено незначительно, ПП - значительно.

Трикуспидальный клапан интактен, ПЖ гипертрофирован, мышца с очагами фиброза и жировой дистрофии; эндокард тусклый, плотный, повышена трабекулярность. В ЛЖ гипертрофированы трабекулы, мышца тусклая, без крупных очагов некроза; кардиосклероз (при отсутствии поражения коронарных артерий), эндокард гладкий. Дефект МЖП не выявлен (определяются выпячивания МЖП справа налево). Методом ПЦР выявлен геном вирусов герпеса 6-го типа (в обоих желудочках) и 1-го типа (в ЛЖ), при микроскопическом исследовании - картина активного миокардита в ЛЖ в сочетании с типичными признаками АДПЖ в правом; массивные поля фиброза (рис. 4.23).

Безусловным морфологическим признаком АДПЖ у обоих погибших больных явилось массивное фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ с образованием фиброзных септ и ячеистой перестройкой архитектоники: в отдельных препаратах площадь сохранного миокарда не превышала 10-20% (рис. 4.23, а-в, м-о). Наряду с морфологическими признаками миокардита, у обоих пациентов в миокарде выявлены вирусный геном (HHV6 и вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа), так называемые вирусные клетки и выраженная клеточная инфильтрация в ЛЖ, в том числе периваскулярная (рис. 4.23, г, ж, з, и). Уровень антикардиальных АТ у больного Ч. четко отражал активность миокардита, перед смертью отмечалось резкое его нарастание, что совпало с выраженной декомпенсацией и развитием фатальных желудочковых нарушений ритма. При макроскопическом исследовании ЛЖ подтверждено наличие НКМ. Происхождение массивных полей фиброза может быть связано как с миокардитом, так и с НКМ.

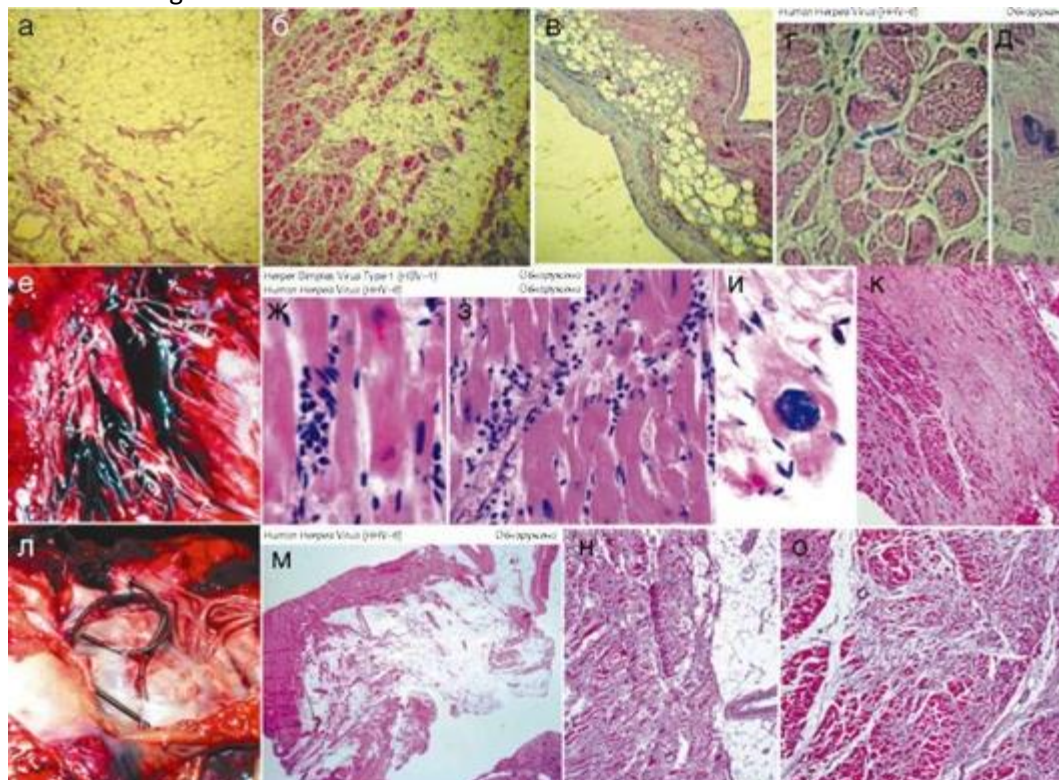


Рис. 4.23. Морфологические изменения у пациентов с АДПЖ. Больная Р., 22 лет: микропрепараты правого (а, б) и левого (г, д) желудочков, аортального клапана (в). Больной Ч., 40 лет: макропрепараты левого (е) и правого (л) желудочков, микропрепараты левого (ж-к) и правого (м-о) желудочков. Окраска гематоксилин-эозином, большое (а, г, д, ж-и) и малое (б, в, к, м-о) увеличение. В макропрепаратах (со стороны эндокарда): некомпактный слой миокарда левого желудочка (е), спаяние электродов кардиостимулятора с утолщенным, белесым эндокардом правых камер сердца (л). В микропрепаратах левого желудочка: дистрофия и гипертрофия кардиомиоцитов с утратой поперечной исчерченности (г, ж, з), межучочные и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты (более 14 клеток, г, ж, з), клетки с крупными, деформированными ядрами и перинуклеарным лизисом цитоплазмы (вирусные клетки, д, и), внутрисосудистый стаз крови (з), выраженные поля фиброза (к). В микропрепаратах правого желудочка: обширные поля жировой ткани, занимающие до 60-80% площади кусочка, в сочетании с выраженным фиброзом интерстиция и образованием соединительнотканых септ в миокарде (а, б, м-о). Аортальный клапан (в) склерозирован, расслоен на два тканевых пласта скоплениями жировой ткани, эндокард утолщен, гиалинизирован

4. **НКМ ЛЖ**, выявленный при инструментальном исследовании еще у 12 больных, которым проведено морфологическое исследование миокарда, рассматривался как свидетельство генетической природы ДКМП. У 11 из них не получено данных (в том числе морфологических) о каком-либо ином варианте генетической КМП, в связи с чем диагноз НКМ поставлен им как основной.

Собственно признаки НКМ подтверждены при макро- и/или микроскопическом исследовании у трех больных (аутопсия либо эксплантированное сердце): выявлены избыточная трабекулярность ЛЖ (см. рис. 4.23, е; 4.24, а, в), хаотичное расположение кардиомиоцитов (рис. 4.21, ж), характерны были также склероз и утолщение эндокарда (см. рис. 4.21, а). У двух пациентов выявлен крупноочаговый кардиосклероз (см. клинический пример 25; рис. 4.24, д). В тех случаях, когда проводилась ЭМБ ПЖ либо интраоперационная биопсия сосочковой мышцы ЛЖ, признаков НКМ обнаружено не было.

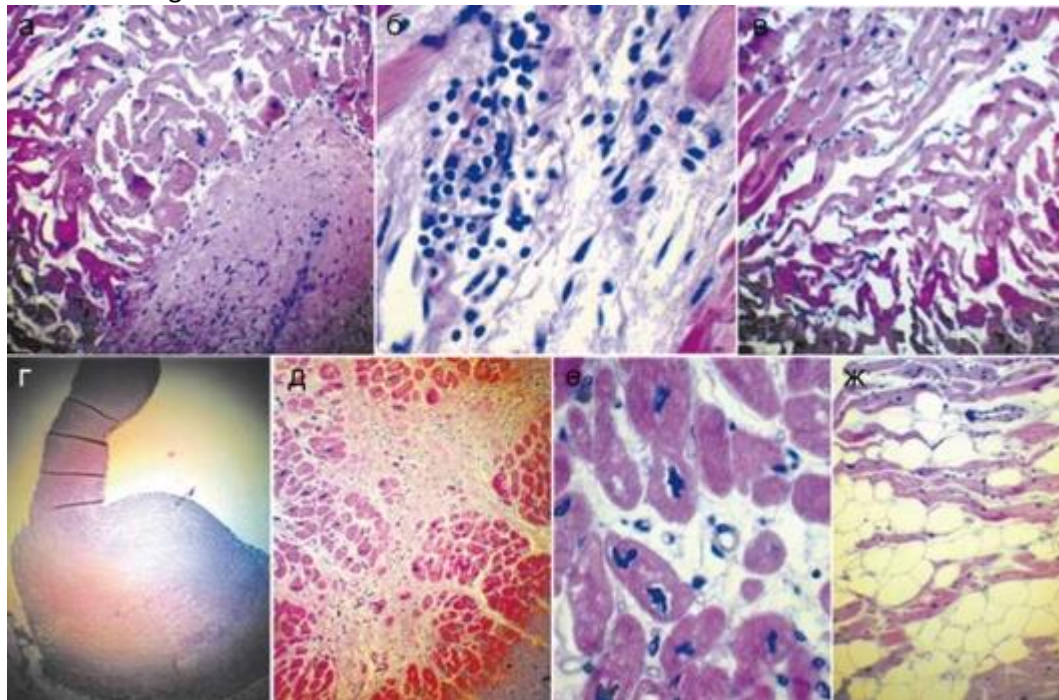


Рис. 4.24. Морфологическое исследование эксплантированного сердца больного М., 39 лет. Окраска гематоксилин-эозином, большое увеличение. Препараты левого желудочка (а-в, д-ж), коронарной артерии (г). Пристеночный эндокард резко утолщен, гиалинизирован (а), кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы (е), располагаются рыхло, разделены соединительнотканными прослойками, что наиболее выражено в субэндокардиальных отделах (а, в), с очагами мелко- и крупноочагового склероза и некроза (д). Склероз периваскулярной ткани с формированием очаговых лимфоидных инфильтратов (а-в). В субэпикардиальных отделах - липоматоз (ж), артерия с липосклеротической бляшкой и стенозом до 15% (г)

В то же время у 8 из 11 больных (72,7%) НКМ сочетался с воспалительным поражением миокарда (рис. 4.24, б): с активным миокардитом - у пяти, пограничным - у двух, постмиокардитическим кардиосклерозом - у одного. В пяти случаях в миокарде выявлен также вирусный геном (у всех - парвови-рус В19, у одного из пациентов - в сочетании с герпетическими вирусами). У пятерых пациентов с морфологической картиной активного миокардита клиническая картина в полной мере ему соответствовала: было отмечено быстрое развитие тяжелой дисфункции миокарда после перенесенной ОРВИ. Пациентке 32 лет длительное время ставился диагноз ГКМП, который при обследовании в рамках данного исследования подтвержден не был (в том числе не выявлено *disarray*). Впечатление о гипертрофии ЛЖ создавалось за счет наличия НКМ ЛЖ, который не был распознан, однако нельзя исключить и постепенную трансформацию КМП из ГКМП в НКМ (см. главу 8).

У пациентов с пограничным миокардитом дебют заболевания был менее ярким, отмечено постепенное прогрессирование симптомов; развитие жиз-неугрожающих желудочковых аритмий у одного из них (в том числе эпизода устойчивой ЖТ с трансформацией в ФЖ, купированного разрядом ИКД) рассматривается в рамках НКМ. Характерно, что лишь у двух пациентов с НКМ (у пациента с *disarray*, но без миокардита, и у больной без вирусного генома в миокарде) отмечен типичный для первичной ДКМП 4-й кластер АТ (АТ к антигенам кардиомиоцитов от 1:160 и выше), у больных же с миокардитом выявлены 7-й и 8-й кластеры АТ, соответствующие высокой степени иммунной активности (специфический АНФ в титре 1:160-1:320).

5. *Десминопатия* (как совершенно определенный вариант генетической КМП) в сочетании с острым фатальным миокардитом диагностирована у одного больного.

Клинический пример 20. Больной Д., 16 лет, поступил в ФТК 21.04.2011 г. с жалобами на выраженную общую слабость, одышку при минимальных физических нагрузках, приступы удушья, постоянный кашель с отделением минимального количества желтоватой мокроты, периодическую тошноту, рвоту съеденной пищей, отсутствие аппетита, затруднение движений в мышцах плечевого и тазового пояса.

Из анамнеза: родители (мать 38 лет, отец 39 лет) клинически здоровы, указаний на сходные заболевания у родственников нет. Рост при рождении (на 38-й неделе) 51 см, масса тела 3600 г. В развитии до 1 года отмечалась гипотония. В возрасте 14 месяцев после вакцинации АКДС появилось расходящееся косоглазие (оперирован в 3,5 и 6 лет). Масса тела в первое десятилетие жизни находилась на нижней границе нормы, после быстрой прибавки в росте стало заметно отставание массы тела. В 11 лет внезапно (сидя) потерял сознание; со слов родителей, бригаде СМП долго не удавалось привести ребенка в сознание, отмечалась гипотония. Не обследовался. В дальнейшем 2-3 раза повторялись менее тяжелые обмороки. С 12 лет - повышенная утомляемость в мышцах плечевого пояса, проксимальных мышцах ног. В январе 2010 г. при электромиографии выявлены диффузные изменения первично-мышечного характера. В НИИ педиатрии (июль 2010 г., психоневрологическое отделение) обращено внимание на сгибательные контрактуры в локтевых суставах, двусторонний птоз, крыловидные лопатки, воронкообразную грудь, макроглоссию, гипомимию лица. Выявлено повышение уровня КФК (2738 ЕД/л), ЛДГ (918 ЕД/л), лактата (1,89; 2,41 и 1,84 ммоль/л при норме 1,0-1,7) и пирувата (0,17-0,29 и 0,17 ммоль/л) до нагрузки, через 1 и 3 ч после нее. При биопсии скелетной мышцы - признаки миодистрофии, при ХМ - редкая ЖЭ, пробежка неустойчивой ЖТ, при ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,2 см, ФВ 59%. Кардиотропная терапия не назначалась, проведен курс метаболической терапии с небольшим субъективным эффектом.

Значительное ухудшение состояния - с 24.03.2011, когда через 3 недели после ОРВИ (с лихорадкой до 39 °С в течение 4 дней) отметил появление резкой общей слабости, непереносимость минимальных физических нагрузок.

Госпитализирован в отделение реанимации Тушинской педиатрической больницы. При ЭхоКГ: ФВ 30-34%, выпот в полости перикарда; на ЭКГ - минимальный подъем сегмента **ST** в грудных отведениях. Проводилась терапия клацидом 14 дней, неотоном, дигоксином, верошпироном, ибупрофеном. Сохранялись выраженная общая слабость, одышка и кашель в горизонтальном положении, ФВ снизилась до 27%. Переведен в ФТК.

При поступлении (рис. 4.25, а) состояние тяжелое. Рост 176 см, масса тела 41 кг. Температура тела 35,6 °С. Акроцианоз. Двусторонний птоз. Необычная форма ушных раковин. Атрофия мимических мышц, утолщенные губы. Верхние и нижние конечности значительно уменьшены в окружности, мышцы (особенно проксимальных групп) атрофичны, безболезненны, мышечная сила снижена. Сгибательные контрактуры в локтевых суставах, значительное ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. Сколиоз грудного отдела позвоночника. Воронкообразная грудь. Крыловидные лопатки. Формирующаяся полая стопа. Отеков нет. ЧДД 20-24 в минуту, дыхание ослабленное, везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Яремные вены видны на всем протяжении, пульсируют. Границы сердца умеренно расширены влево. Тоны сердца приглушенные, акцент II тона над легочной артерией. III тон не определяется. ЧСС 90-100 в минуту, ритм сердца правильный, АД 100/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, признаков асцита нет, печень +1 см.

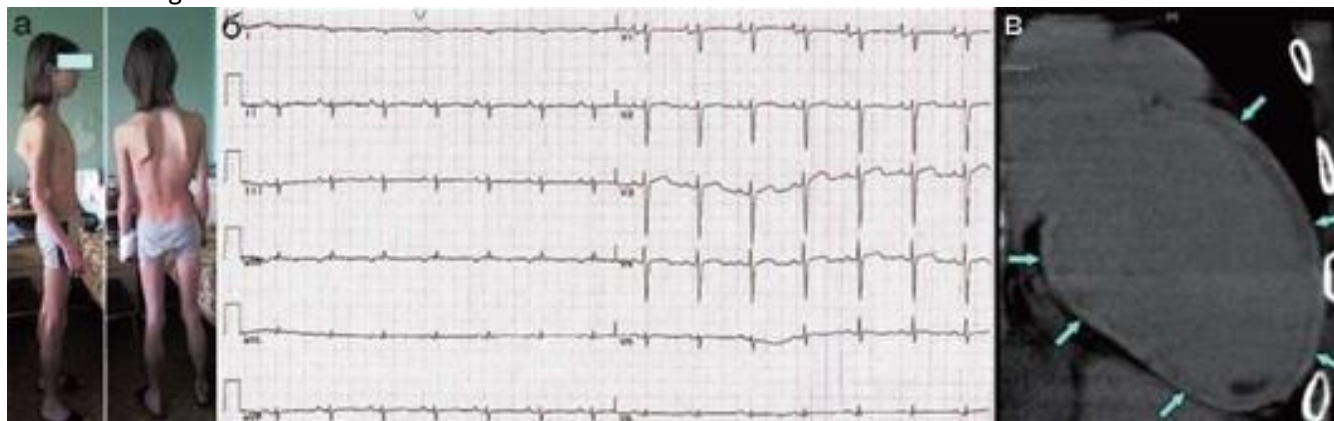


Рис. 4.25. Некоторые клинично-инструментальные данные больного Д., 16 лет: а - внешний вид больного; б - электрокардиограмма (скорость записи - 25 мм/с); в - МСКТ. Стрелками указано выраженное субэпикардальное отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде левого желудочка. Тромб в верхушке левого желудочка (пояснения см. в тексте)

В анализах крови: ЛДГ 499 ЕД/л (240-480), КФК 380,2 ЕД/л (38-174), МВ-КФК 29 ЕД/л (0-24). Генома кардиотропных вирусов не выявлено, IgG к вирусу HHV6, раннему антигену ВЭБ, парвовирусу В19 не обнаружены, IgG к ЦМВ 3,18 (норма до 11). При иммунологическом исследовании крови выявлен стандартный АНФ при отсутствии РФ, АСЛО, СРБ, нормальных уровнях комплемента, Ig крови, АТ к ДНК, кардиолипину. При исследовании антикардиальных АТ (ФНЦ трансплантологии) специфического АНФ не выявлено, АТ к антигенам эндотелия в титре >>> 1:320 (в норме 1:40), кардиомиоцитов - 1:40, гладкой мускулатуры - 1:80, ВПС - 1:320.

На ЭКГ (рис. 4.25, б): вольтаж снижен, признаки гипертрофии обоих предсердий, сглаженные и неглубокие отрицательные зубцы **T** в отведениях I, aVL, V₅-V₆, подъем сегмента **ST** до 0,5-1,0 мм в отведениях V₂-V₄. При 48-часовом ХМ выявлены снижение вариабельности сердечного ритма и нарушения турбулентности: ТО 0,01 (норма менее нуля), TS 0,48 (норма более 2,5), ЖЭ (разной морфологии) - 2171, пробежка ЖТ из пяти комплексов QRS, ЧСС 178 в минуту. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,7 см, КДО 124 мл, КСО 106 мл, ФВ 9-14%. Остальные камеры не увеличены, VTИ 9,3-10,0 см, митральная и трикуспидальная регургитация II степени, dp/dt 655 мм рт.ст., E/A 2,6.

Трикуспидальная регургитация II, легочная I-II степени, СДЛА 53 мм рт.ст., время ускорения потока 84 мс. Жидкости в полости перикарда нет. В области верхушки тромб размером 0,7×1,5 см. При МСКТ в отсроченную фазу - выраженное накопление контрастного препарата субэпикардальным слоем миокарда ЛЖ во всех отделах и фокально миокардом ПЖ (рис. 4.25, в). Консультирован генетиком, проводилась дифференциальная диагностика между МЭД и митохондриальной миопатией (синдромом Кернса-Сейра). Мутаций в генах ламина (LMNA) и кристаллина В (CRYAB) не выявлено.

Состояние расценено как сочетание генетической миопатии с тяжелым острым миокардитом. Проводилась терапия диуретиками, эноксапаринном натрия (Клексаном*), карведилолом и престариумом (отменены в связи с выраженной гипотонией), кордароном, антибиотиками (цефтриаксоном 2 г/сут). Сократимость миокарда прогрессивно снижалась (ФВ - 8%), сохранялась одышка при минимальных нагрузках. Возможности подключения вспомогательного кровообращения не было, телосложение пациента резко затрудняло подбор донорского сердца. В случае стабилизации состояния планировалась имплантация ИКД. Была начата терапия миокардита: внутривенное вливание габриглобина в дозе 5 г, по 500 мг метипреда № 3 с переходом на прием в суточной дозе 24 мг. Несмотря на улучшение диуреза и стабилизацию гемодинамики, отчетливого клинического улучшения не было. Отмечено нарастание одышки, затем - ее резкое усиление, появление судорог, холодного пота, прогрессирующее урежение

Источник KingMed.info

ЧСС с последующей потерей сознания и отсутствием самостоятельного дыхания.

Реанимационные мероприятия неэффективны.

При аутопсии: сердце массой 310 г, стенка ЛЖ истончена до 1 см, миокард с участками склероза, в верхушке - пристеночный тромб. При гистологическом исследовании (рис. 4.26): эндокард утолщен, отечен, склерозирован, содержит лимфогистиоцитарные инфильтраты (более 14 клеток); миокард истончен; диффузный мелкоочаговый кардиосклероз (30-50% площади в участках ЛЖ, 20-30% - ПЖ). Сохранные кардиомиоциты глыбчатого вида (за счет скопления измененных митохондрий?), с апоптозными тельцами, очаговым лизисом ядер и цитоплазмы (вплоть до тотального в отдельных участках). ШИК-положительного материала в кардиомиоцитах не выявлено. В интерстиции - лимфогистиоцитарные инфильтраты (до 14 клеток при большом увеличении). При исследовании дельтовидной мышцы: мышечная ткань на 40-50% замещена фиброзно-жировой тканью. В сохранных участках: нарушение структуры мышечного волокна (отсутствие поперечной исчерченности, неоднородность), коагуляционный некроз отдельных волокон с полным исчезновением ядер, диффузные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Заключение: сочетание морфологических признаков первичной миопатии, КМП с явлениями стихающего миокардита, эндокардита. Массивный мелкоочаговый кардиосклероз. Методом ПЦР генома кардиотропных вирусов не выявлено.

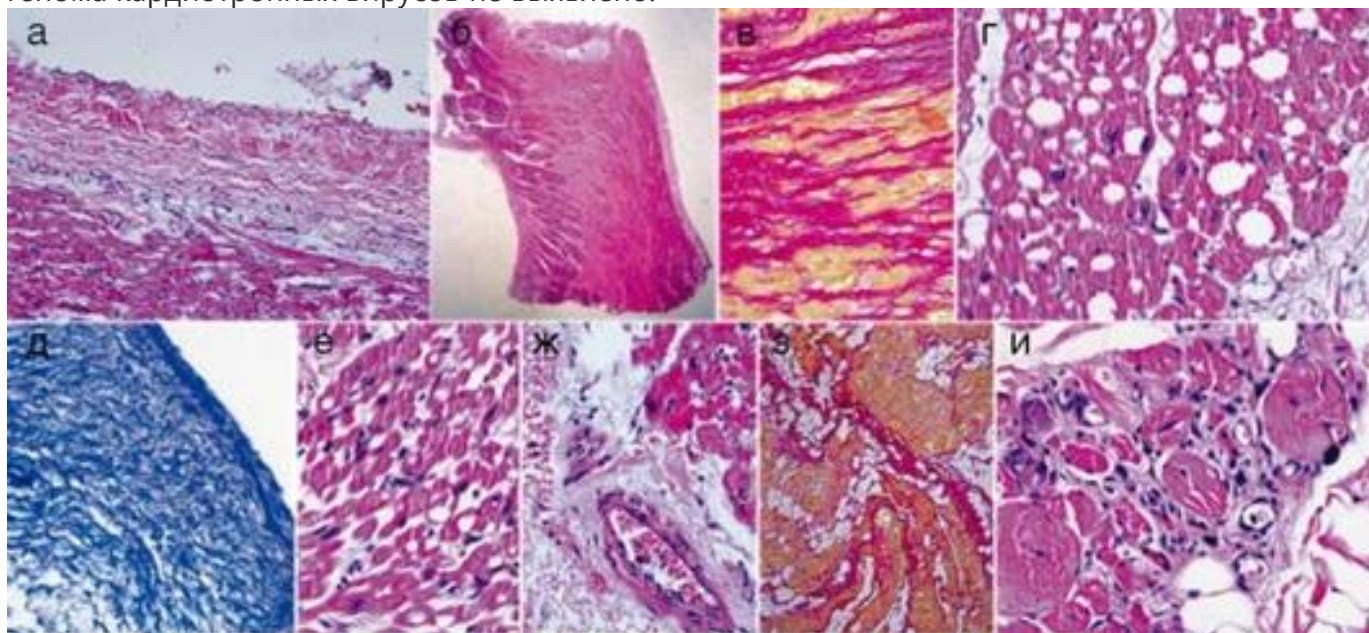


Рис. 4.26. Морфологическое исследование миокарда и дельтовидной мышцы больного Д., 16 лет (аутопсия). Препараты левого (б-е) и правого (а, ж) желудочков, дельтовидной мышцы (з, и), окраска гематоксилин-эозином (а, б, г, е, ж, и), по Ван Гизону (в, з), толуидиновым синим (д). Утолщение, склероз, метакромазия эндокарда (а, д), лимфогистиоцитарная инфильтрация в эндокарде, субэндокардиальных отделах (а, е, ж), периваскулярно (ж), массивный кардиосклероз (б, в), кардиомиоциты с пустой цитоплазмой (г, е); фиброзно-жировое замещение волокон скелетной мышцы (з), коагуляционный некроз мышечных волокон и воспалительная реакция (и)

При ИГХ-исследовании миокарда (А.Г. Куприянова) в зоне склероза отмечен участок круглоклеточного инфильтрата (CD68⁺), вокруг некоторых сосудов - незначительный периваскулярный круглоклеточный инфильтрат (CD68⁺). В артериях миокарда - явления эндотелиоза. В стенках значительного количества капилляров, во внутренней оболочке практически всех артерий и артериол выявлена фиксация IgM и C4d-компонента комплемента (васкулит). При исследовании структурных белков кардиомиоцитов выявлены увеличение

костимеров и вторжение их в саркоплазму кардиомиоцитов, ослабление экспрессии титина в центре волокна и полное отсутствие реакции с АТ к десмину. С учетом этих данных был выполнен анализ гена десмина (*DES*): при прямом секвенировании выявлена делеция нуклеотида в первом экзоне с.del1112G, приводящая к сдвигу рамки считывания и появлению преждевременного стоп-кодона в начале транскрипта. Это могло быть интерпретировано как гомозиготное носительство одной и той же мутации или делеция отцовского аллеля, возникшая *de novo* или унаследованная с отцовской хромосомой. На основании ДНК-диагностики у родителей генов ламина (*LMNA*), десмина (*DES*) и кристаллина В (*CRYAB*) установлено, что у пациента произошла частичная делеция неизвестной протяженности в области хромосомного локуса 2q35 отцовского аллеля, сопоставимая по меньшей мере с размером гена *DES*. Практически полное отсутствие белка десмина в препарате мышечной ткани объясняется отсутствием хотя бы одной сохранной копии гена. Риск рождения потомства с той же мутацией был оценен как ничтожно малый; позднее в семье родился клинически и генетически здоровый ребенок.

Таким образом, у больного была посмертно верифицирована прогрессирующая десминзависимая кардиоскелетная миопатия, течение которой осложнилось развитием острого фатального миокардита. Необходимо отметить, что клинический диагноз миокардита полностью подтвердился при аутопсии, в то время как характер генетической миопатии оказался иным, нежели предполагалось при клиническом обследовании, и был верифицирован только благодаря ИГХ-исследованию миокарда.

Еще у одной пациентки (26 лет) с прогрессирующей скелетной миопатией и наличием некомпактного слоя миокарда (рис. 4.27, б) генетический характер КМП по типу ДКМП был столь же очевиден. На ЭКГ определялись выраженные признаки гипертрофии ЛЖ (рис. 4.27, а). Диагноз первичной миопатии подтвержден с помощью биопсии скелетной мышцы (рис. 4.27, в-д); провести генетическую диагностику в полном объеме и установить конкретный вариант КМП не удалось (см. подробнее в главе 7).

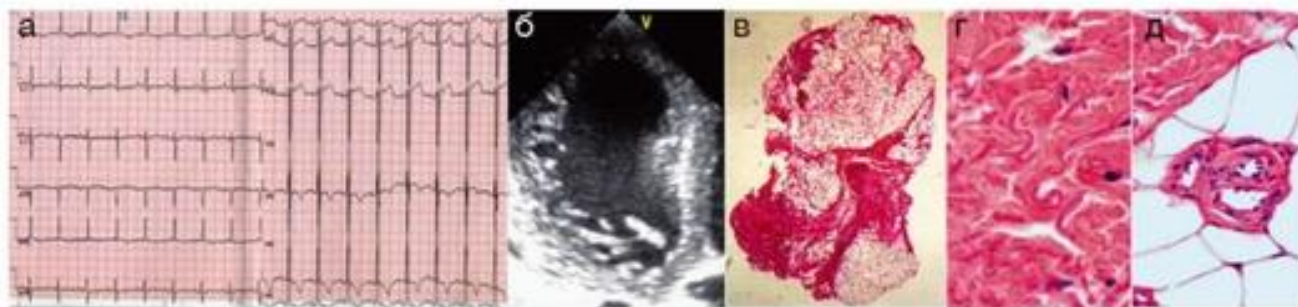


Рис. 4.27. Некоторые клиничко-инструментальные данные больной Б., 26 лет: а - электрокардиограмма (скорость записи - 25 мм/с). Признаки гипертрофии левого желудочка, стойкий подъем сегмента *ST* в отведениях V_1 - V_2 ; б - эхокардиограммы. Некомпактный слой миокарда левого желудочка; биопсия скелетной мышцы, окраска гематоксилин-эозином (в-д), малое (в) и большое (г, д) увеличение: замещение мышечной ткани на значительном участке жировой и фиброзной тканью без воспалительной инфильтрации, сохраненные мышечные волокна разволокнены, рваного вида, с апоптозными тельцами между ними

В то же время наличие врожденного иммунодефицитного состояния, непрерывно рецидивирующие респираторные инфекции, прогрессирующая декомпенсация кровообращения после внематочной беременности и серии пневмоний, обнаружение в крови генома ВЭБ, высокие титры антикардиальных АТ, выраженное контрастирование миокарда при МСКТ в

отсроченную фазу позволили диагностировать хронический вирусно-иммунный миокардит. Лечение противовирусными препаратами и габриглобином дало лишь временный эффект. 6. **Сочетание первичной КМП** с выраженными признаками рестрикции, НКМ ЛЖ, WPW-синдрома, подтвержденного с помощью трех визуализирующих методик, и вирусно-иммунного миокардита диагностировано как причина синдрома ДКМП у пациентки 43 лет без признаков скелетной миопатии. В пользу генетической природы заболевания свидетельствовали внезапная смерть отца в 48 лет, внутриутробная гибель ребенка пациентки, постепенное прогрессирование симптомов ХСН на протяжении 10 лет. В крови неоднократно выявлялась ДНК ВЭБ и HHV6, при исследовании титров антикар-диальных АТ выявлена типичная комбинация (кластер 5): АТ к антигенам эндотелия и проводящей системы 1:320.

Верифицировать конкретный генетический вариант КМП удалось не сразу: предполагаемой на основании сочетания КМП и WPW-синдрома мутации в гене **PRKAG2** (γ_2 -субъединицы АМФ-протеинкиназы) выявлено не было. В биоптатах ПЖ (рис. 4.28) отмечены хаотичное расположение кардиомиоцитов, признаки внутриклеточного накопления липидной субстанции (липофусцина?), воспалительная инфильтрация в интерстиции и мелкоочаговый (преимущественно перимускулярный и периваскулярный) кардиосклероз; идентифицирован геном HHV6. В дальнейшем пациентке выполнена трансплантация сердца, выявлена патогенная мутация в гене **MyBPC3**. Результаты микроскопического исследования эксплантированного сердца совпали с данными выполненной ранее ЭМБ (включая сохранявшийся миокардит).

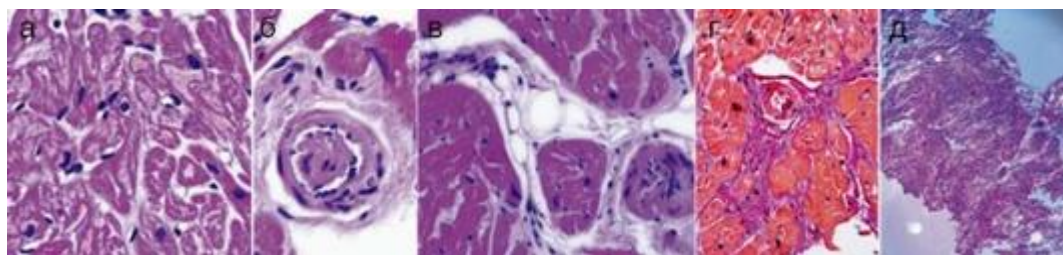


Рис. 4.28. Морфологическое исследование миокарда больной П., 43 лет. Препараты правого желудочка, окраска гематоксилин-эозином (а-в, д) и по Ван Гизону (г), большое (а-г) и малое (д) увеличение. Хаотичное расположение кардиомиоцитов, накапливающих липофусцин с усиленным перекисным окислением липидов (а), тромбированные сосуды с набухшим эндотелием, периваскулярный фиброз и небольшая инфильтрация (б, г), субэндокардиальный липоматоз и лимфогистиоцитарные инфильтраты (в); неспецифическое окрашивание и свечение в поляризующем свете коллагеновых волокон (д)

7. У двух больных морфологическое исследование миокарда стало завершающим этапом в диагностике **первичной ДКМП, вызванной мутациями в генах ламина и эмерина.**

В первом случае пациент 38 лет уже с 5-летнего возраста отмечал нарушения походки и частые падения, однако характер миопатии верифицирован не был. Нарушения ритма, проводимости сердца и прогрессирующая ДКМП выявлены после 35 лет. Диагноз МЭД 1-го типа с X-сцепленным наследованием был заподозрен у него на основании клинической картины и подтвержден с помощью ДНК-диагностики (выявлена патогенная мутация в гене эмерина). Морфологическое исследование эксплантированного сердца не только выявило соответствие морфологической картины данному диагнозу, но и позволило исключить присоединение миокардита как причину быстрой декомпенсации (рис. 4.29): отмечены выраженная мозаичность диаметра кардиомиоцитов с тенденцией к атрофии, миоциты с распадающимися, уродливыми ядрами и перинуклеарным отеком, участки апоптоза, периартериальное разрастание коллагеновых волокон.

Источник KingMed.info

Второй пациент (19 лет) дважды перенес ишемический инсульт с тяжелым неврологическим дефицитом, позднее были выявлены МА, ДКМП с резким снижением сократимости. Наряду с убедительными клиническими данными в пользу генетической ДКМП и положительными результатами ДНК-диагностики (патогенная мутация в гене ламина), необходимо было исключить присоединение миокардита в качестве причины столь ранней и быстрой декомпенсации. При ЭМБ выявлены признаки вируснегативного пограничного миокардита в сочетании с тяжелыми дистрофическими изменениями кардиомиоцитов (рис. 4.29, г-ж), медикаментозная терапия эффекта не дала, больному по жизненным показаниям также успешно выполнена трансплантация сердца. Подробнее мы еще остановимся на вопросах клинической диагностики у подобных больных и значении у них биопсии миокарда.

8. Наконец, у одного пациента с синдромом ДКМП по результатам биопсии был верифицирован диагноз **амилоидоза сердца**.

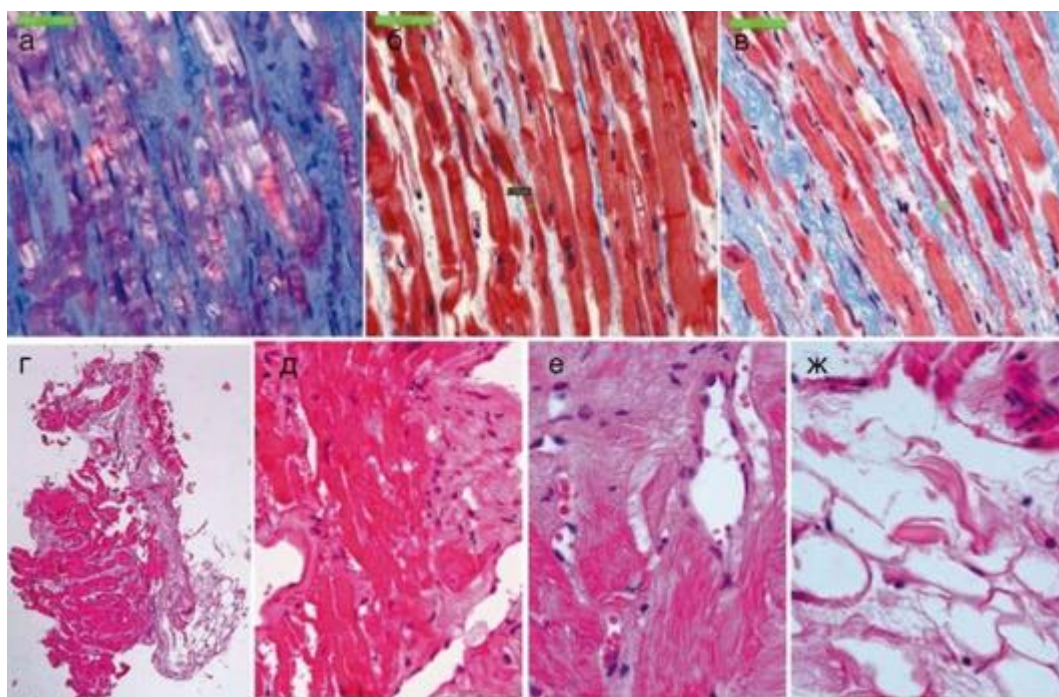


Рис. 4.29. Морфологические изменения миокарда у пациентов с мутациями в генах эмерина и ламина. Верхний ряд - исследование препаратов эксплантированного сердца (левый желудочек) пациента С., 38 лет (предоставлены врачом-патологоанатомом ФНЦ трансплантологии Н.П. Можейко). $\times 40$. Слева - исследование в поляризованном свете (истончение волокон, склероз интерстиция). В центре и справа - окраска по Мэссону (истончение кардиомиоцитов на продольных срезах, склероз интерстиция, истончение волокон, распад ядер). Нижний ряд - эндомикардиальная биопсия правого желудочка пациента Н., 19 лет. Окраска гематоксилинэозином, малое (а) и большое (б-г) увеличение: а - общий вид одного из биоптатов (сочетание дистрофии и гипертрофии кардиомиоцитов, склероза, липоматоза и лимфогистиоцитарных элементов в интерстиции и периваскулярно); б - «лаковые» кардиомиоциты с тяжелыми дистрофическими изменениями (гомогенизация цитоплазмы с исчезновением поперечной исчерченности); в - лимфогистиоцитарная инфильтрация в периваскулярном интерстиции; г - образование жировой ткани на месте погибших кардиомиоцитов

Клинически на возможность этого заболевания, помимо синдрома ДКМП (с минимальной дилатацией ЛЖ и выраженным снижением его ФВ), указывали «инфарктная» ЭКГ при отсутствии

Источник KingMed.info

локальных нарушений сократимости ЛЖ и нормальных коронарограммах (рис. 4.30, а), выраженная неоднородность миокарда с наличием светящихся включений по данным ЭхоКГ (рис. 4.30, б, указано стрелками). В биоптатах подкожной жировой клетчатки и слизистой оболочки прямой кишки амилоида не найдено, в биоптатах ПЖ выявлены конгопозитивные массы амилоида в интерстиции и стенках сосудов, погибшие (мумифицированные) кардиомиоциты.

При типировании биоптатов идентифицирован **TTR**-тип амилоида. Проведена генетическая диагностика (лаборатория молекулярной генетики человека ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России): в результате сканирования гена **TTR** выявлена нуклеотидная замена С>А, приводящая к аминокислотной замене Thr>Asn в 40-м кодоне, кодируемого геном белка транстретина. Обнаруженный генетический вариант выявлен в гетерозиготном состоянии и не был описан ранее. Аналогичная мутация выявлена у сестры пациента, клинически страдавшей лишь двусторонним карпальным синдромом.

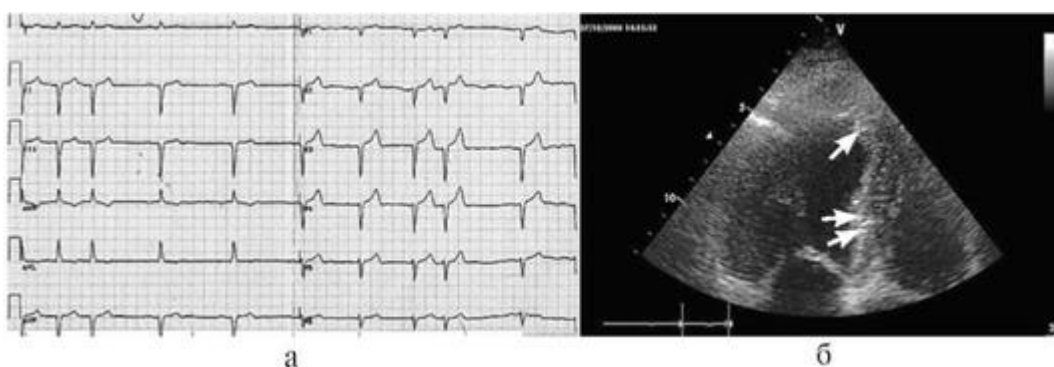


Рис. 4.30. ЭКГ (а) и эхокардиограмма (б) больного Ш., 63 года (пояснения см. в тексте)

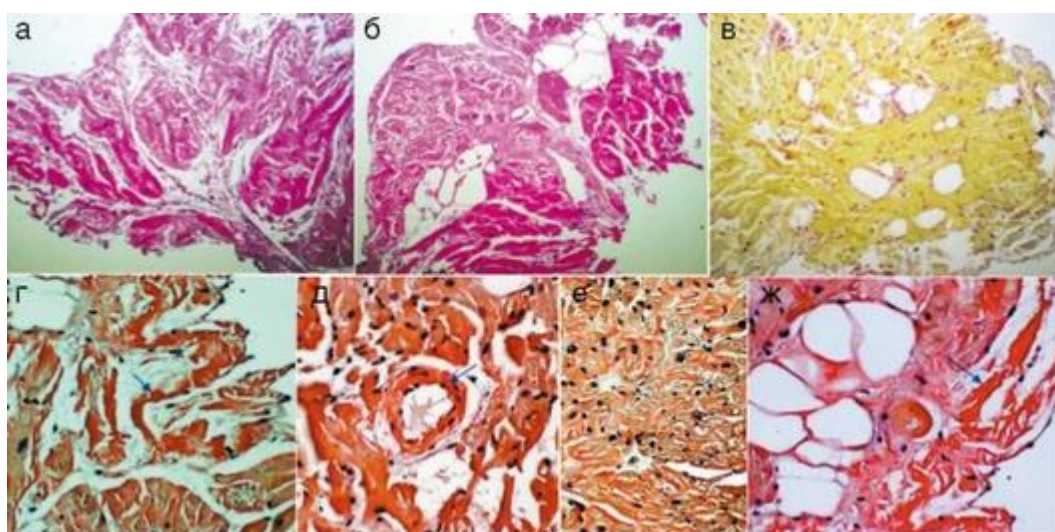


Рис. 4.31. Амилоидоз сердца в эндомикардиальных биоптатах правого желудочка больного Ш., 63 лет. Окраска гематоксилин-эозином (а, б), по Ван Гизону (в) и конго красным (г-ж), большое (а-д, ж) и малое (е) увеличение. Эндокард тонкий, с утолщенной базальной мембраной (а, б). Кардиомиоциты в большинстве мумифицированного вида, не содержат ядер, оплетены гиалиноподобной тканью (а, б), негативной при окраске по Ван Гизону. На месте отдельных кардиомиоцитов - кистозные пустоты, ограниченные перимизием (в). При окраске конго красным массы амилоида (указаны синими стрелками) определяются в интерстиции (г, е, ж) и сосудах (д, ж)

Источник KingMed.info

В завершение описания результатов морфологической диагностики приведем сведения о применении биопсии других органов и тканей у отдельных пациентов с синдромом ДКМП.

Прижизненная биопсия других органов выполнена у 11 больных (5%): биопсия слизистой оболочки десны и прямой кишки, подкожной клетчатки для исключения амилоидоза - у четырех, биопсия внутригрудных лимфатических узлов (трансторакальным и эндобронхиальным доступом) и трансbronхиальная биопсия легкого - у трех, биопсия кожи, скелетной мышцы и печени - по одному больному. Кроме того, морфологическое исследование различных органов, в том числе с ПЦР-диагностикой вирусных инфекций, проводилось в рамках аутопсии.

Убедительные данные о системном амилоидозе не были получены ни в одном случае (включая пациента с верифицированным амилоидозом сердца), при биопсии кожи не получено данных, указывающих на системный васкулит (у пациента с выраженным миокардиальным васкулитом). Результаты биопсии скелетной мышцы были представлены на рис. 4.27 - они убедительно доказывают грубое первичное поражение мышечной ткани, но не помогли в установлении точного варианта миопатии (вероятно, без применения специальных ИГХ- и других методик сделать это сложно).

Наиболее информативной оказалась внекардиальная биопсия у пациентов с подозрением на саркоидоз. Одному из пациентов (см. главу 6) сначала была выполнена биопсия ПЖ, показавшая картину активного, но неспецифического лимфоцитарного миокардита, и лишь проведенная под ультразвуковым контролем чрезbronхиальная биопсия увеличенных внутригрудных лимфатических узлов подтвердила диагноз саркоидоза. Во втором случае, несмотря на достаточно тяжелое поражение сердца, биопсия лимфатических узлов была успешно выполнена трансторакальным доступом и была высокоинформативной. Наконец, у третьего, крайне тяжелого пациента трансbronхиальная биопсия не дала однозначной картины, как и проведенная год спустя аутопсия, на результаты которой существенно повлияли результаты проведенного лечения. Мы имеем также опыт подтверждения диагноза генерализованного саркоидоза с помощью биопсии печени, однако при наличии застоя это всегда сопряжено с риском фатального кровотечения.

Эти случаи, как нам представляется, весьма показательны, однако в целом при большинстве изолированных заболеваний миокарда биопсию миокарда, к сожалению, не могут заменить никакие другие виды морфологического исследования.

Таким образом, по результатам морфологического исследования миокарда 84 пациента с синдромом ДКМП *распределились по нозологическим диагнозам* следующим образом (табл. 4.13; см. также рис. 4.32).

Изолированный миокардит различной степени активности выявлен как причина ДКМП у 60 больных (71,4%), еще у 14 пациентов с различными вариантами генетической КМП миокардит диагностирован как сочетанное заболевание. Лишь у 10 пациентов генетическая КМП явилась единственной (изолированной) причиной синдрома ДКМП либо причина не найдена; у двух из них обнаружен вирусный геном в миокарде без признаков миокардита.

НКМ ЛЖ выявлен у 14 из 84 больных, причем лишь в трех случаях он рассматривался как единственная причина синдрома ДКМП: у восьми больных он сочетался с миокардитом или постмиокардитическим кардиосклерозом, у двух - с АДПЖ и миокардитом (и врожденным пороком сердца у одного из них) и еще у одного - с вирусным миокардитом и саркомерной (*MyBPC3*) КМП. Всего генетическая КМП (изолированная или нет) диагностирована

Источник KingMed.info

у 18 больных, еще у шести пациентов ДКМП рассматривалась как идиопатическая (определенный генетический вариант не выявлен).

Таблица 4.13. Распределение 84 пациентов с синдромом ДКМП по нозологическому диагнозу по результатам морфологического исследования миокарда

Диагноз	n	Доля больных, %	
Инфекционно-иммунный миокардит:	60	71,4	71,4%
вирусный; бактериальный; с примесью эозинофилов;	30	50,0	
активный; пограничный; постмиокардитический кардиосклероз;	1	1,7	
с преобладанием васкулита; коронарный атеросклероз; двустворчатый аортальный клапан	1	1,7	
	34	56,7	
	20	33,3	
	6	10,0	
	15,0	21,7	
	9	3,3	
	13		
	2		
Собственно ДКМП (первичная):	5	6,0	%0'9
вирус;	2	40	
тиреотоксикоз в анамнезе	1	20	
АДПЖ:	3	3,6	22,6%
вирус;	2	66,7	
активный миокардит; пограничный миокардит;	2	66,7	
НКМ	1	33,3	
	1	33,3	
НКМ:	11	13,1	
вирус;	5	45,5	
активный миокардит; пограничный миокардит; постмиокардитический кардиосклероз;	5	45,5	
коронарный атеросклероз	2	18,2	
	1	9,1	
	1	9,1	
Десминопатия:	1	1,2	
миокардит	1		
Амилоидоз	1	1,2	
Первичная КМП, вызванная мутацией в гене <i>MYBPC3</i> :	1	1,2	
НКМ;	1	1	
вирусный миокардит	1		
МЭД	1	1,2	
Ламинапатия:	1	1,2	
пограничный миокардит	1		

Важным итогом морфологической диагностики представляется доказательство высокой частоты сочетания различных генетических КМП (АДПЖ, НКМ, десминопатии, *MyBPC3*-кардиомиопатии, ламинапатии) с миокардитом, которое диагностировано у 14 больных. При этом вирусный геном выявлен у семи пациентов (50%): у четырех - моноинфекция парвовирусом В19, у одного - сочетание инфекции парвовирусом В19 и ВЭБ, ЦМВ, у одного - вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа и у одного - HHV6.

Источник KingMed.info

В литературе сообщения о морфологически подтвержденных сочетаниях миокардита и генетических КМП пока еще единичны, но число их растет. Так, при ГКМП миокардит, в 50% случаев вирусный, распознан с помощью ЭМБ у 2/3 пациентов с быстрой декомпенсацией, в то время как при стабильном течении ГКМП и в контроле его не было [89]. Получена корреляция воспалительных изменений в миокарде и отсроченного накопления при МРТ [144]. Характерным для ГКМП считают наличие HCV-инфекции (без доказательств миокардита) [216]. Лишь в последние 2 года вслед за нашими (2012 г.) стали появляться публикации, в которых описывают сочетание миокардита и НКМ, преимущественно у детей [4, 61, 118, 166]. Вопросы об этом сочетании мы еще коснемся отдельно (в главе 7), здесь вспомним лишь, как при подаче нашей статьи с описанием подобного сочетания, морфологически и генетически верифицированного, редактор одного из центральных кардиологических журналов «аргументированно» возразил: такого просто не может быть!

Наши данные достаточно уникальны, хотя сочетание генетических КМП и миокардита представляется вполне закономерным: миокардит способствует реализации аномальной генетической программы, генетически неполноценный миокард является удобной площадкой для развития миокардита, а гибель кардиомиоцитов индуцирует вторичные иммунные реакции. К примеру, доказаны не только способность вирусов нарушать структуру дистрофина, но и повышенная чувствительность дистрофиндефицитных мышечных клеток к энте-ровирусам [244], а также роль миокардита в быстрой декомпенсации КМП у пациентов с миодистрофией Дюшенна [158].

Таким образом, морфологическое исследование миокарда у 84 пациентов с синдромом ДКМП оказалось высокоинформативным и позволило завершить нозологическую диагностику у данной подгруппы больных. В 71,4% случаев (то есть более чем у 2/3 больных) в качестве причины синдрома ДКМП был диагностирован миокардит различной степени активности. Наличие выраженного коронарного атеросклероза, в том числе постинфарктного атеросклероза, а также первичной клапанной патологии (двустворчатого аортального клапана) не исключало возможности миокардита, который, напомним, подтвержден морфологически. У 14 больных (16,7%) диагностировано сочетание миокардита с генетической КМП и у 10 - изолированная генетическая или идиопатическая КМП (11,9%), в том числе АТТР.

Обнаружение вирусного генома в миокарде лишь в трех случаях не сопровождалось морфологической картиной миокардита. ИГХ-исследование миокарда у пациентов с синдромом ДКМП также оказалось высокоинформативным: оно дало возможность более точно дифференцировать миокардит от первичной ДКМП, доказать гуморальную фазу миокардита (в том числе после стихания клеточных реакций), а также выявить конкретный генетический дефект у пациента с первичной миопатией.

4.4. Результаты комплексной нозологической диагностики у пациентов с синдромом ДКМП

На основании комплекса всех полученных данных и применения разработанного нами алгоритма неинвазивной нозологической диагностики (см. раздел 3.3 и главу 5) всем 220 больным с входным диагнозом «синдром ДКМП» с той или иной степенью вероятности был установлен окончательный нозологический диагноз. Отсутствие биопсии миокарда предполагает возможность постановки определенного и вероятного диагноза миокардита (в зависимости от количества больших и малых диагностических критериев).

В свою очередь, диагноз генетической КМП также может быть определенным (в случае выявления патогенной мутации, наличия достаточного количества критериев при АДПЖ и др.) и

Источник KingMed.info

вероятным, когда имеется семейная форма заболевания, другие генетические стигмы (повышенный уровень КФК, например), однако результатов ДНК-диагностики нет.

Подчеркнем еще раз, что постановка диагноза миокардита не исключает генетической КМП и, наоборот, верификация генетического заболевания не отменяет поиска миокардита, а, напротив, является дополнительным основанием для такого поиска. Особенно это касается НКМ, который до развития миокардита может протекать с минимальными клиническими проявлениями. Оба звена алгоритма, таким образом, должны быть пройдены независимо друг от друга.

Распределение всех пациентов с синдромом ДКМП по нозологическому диагнозу представлено в табл. 4.14. Немногим менее 56% больных составили пациенты с определенным (большинство) и вероятным инфекционно-иммунным миокардитом, причем у 54,8% из них диагностировано хроническое течение миокардита, при котором постановка диагноза наиболее сложна.

Морфологическая верификация изолированного миокардита проведена у 42,7%; те 10 больных, которые, несмотря на морфологическое подтверждение диагноза, остались в группе «вероятный миокардит», имели пограничную картину в биоптатах (7-10 клеток в инфильтратах либо признаки постмиокардитического склероза), которая не позволяла говорить об активном процессе, но подтверждала воспалительную этиологию ДКМП.

Таблица 4.14/ Распределение пациентов с синдромом дилатационной кардиомиопатии по окончательному нозологическому диагнозу

Нозологический диагноз	n	Доля больных, %	
Определенный инфекционно-иммунный миокардит: морфологически верифицированный;	105	47,7	
вирусопозитивный; первично-хронический; + алкогольная миокардиодистрофия;	43 39	41,0 37,1	55,2
дебют связан с родами; + артериальная гипертония 2-3-й степени; + коронарный атеросклероз >50%	58 20	19,0	
	2	6,5 (жен.)	
	38	36,2	
	21	20,0	
Вероятный инфекционно-иммунный миокардит:	19	8,6	56,4%
морфологически верифицированный;	10 4	52,6 21,1	
вирусопозитивный; первично-хронический; + алкогольная миокардиодистрофия; дебют связан с беременностью; + артериальная гипертония 2-3-й степени; + коронарный атеросклероз >50%	10 3	52,6 15,8	
	1 9 3	20,0 (жен.)	
		47,4	
		15,8	

Окончание табл. 4.14

Нозологический диагноз	n	Доля больных, %	
Определенная генетическая КМП:	26	11,8	
морфологически верифицированная;	3	11,5	
генетически верифицированная;	3	11,5	
семейная;	7	26,9	
НКМ;	15	57,7	
генетическая миопатия;	2	7,7	
миодистрофия Эмери-Дрейфуса 1-го типа;	2	7,7	
амилоидоз;	1	3,8	

Источник KingMed.info

дебют связан с беременностью;	2		33,3 (жен.)	
+ алкогольная миокардиодистрофия;	3		11,5	
+ артериальная гипертония 2-3-й степени;	12		46,2	
+ коронарный атеросклероз >50%	3		11,5	
Генетическая КМП + миокардит:	50	22,7		
морфологически верифицированная;	23		46,0	%
генетически верифицированная;	5		10,0	5,
вирусопозитивная;	17		34,0	4 3
неуточненная семейная форма;	2		4,0	
АДПЖ + миокардит (+ НКМ);	7 (2)		14,0 (4,0)	
НКМ + миокардит;	24		48,0	
повышенная трабекулярность миокарда + миокардит;	9		18,0	
НКМ/повышенная трабекулярность + саркоидоз;	2		4,0	
НКМ + болезнь Такаясу;	1		2,0	
генетическая миопатия + миокардит + НКМ;	1		4,0	
десминопатия + миокардит (+ НКМ);	2 (1)		2,0	
ламинопатия + миокардит	1		2,0	
МУВРС3-кардиомиопатия + миокардит + НКМ;	1		2,0	
дебют/обострение связаны с беременностью	2		9,1 (жен)	
+ алкогольная миокардиодистрофия;	7		14,0	
+ артериальная гипертония 2-3-й степени;	13		26,0	
+ коронарный атеросклероз >50%	3		6,0	
Первичная (вероятная генетическая) КМП:	19	8,6		
морфологически верифицированная;	5		26,3	
вирусопозитивная;	2		10,5	
дебют связан с родами (в том числе перипартальная);	2		40,0 (жен)	
+ алкогольная миокардиодистрофия;	7		36,8	%
+ артериальная гипертония 2-3-й степени;	8		42,1	%,
+ коронарный атеросклероз >50%	2		10,5	
Гиперволемическая ДКМП:	1	0,5		
(массивная тазовая артериовенозная мальформация)				
повышенная трабекулярность ЛЖ	1			

Изолированный вирусопозитивный миокардит диагностирован у 43 больных (34,7%). У трех женщин (из 36, то есть в 8,3% случаев) отмечена связь дебюта и/или обострения заболевания с родами. У пациентов с миокардитом выявлен также ряд сопутствующих заболеваний: у больных с употреблением алкоголя на уровне 2-3 баллов (18,5%) имелись основания говорить об алкогольной миокардиодистрофии, у 19,4% имелся коронарный атеросклероз (стенозы от 50% и выше по данным коронарографии и/или МСКТ) и у 37,9% - артериальная гипертония 2-3-й степени, однако все эти факторы, как неоднократно отмечено выше, не являлись ведущей причиной синдрома ДКМП, что подтверждено и морфологическим исследованием.

Диагноз изолированной достоверной генетической КМП поставлен 26 больным (11,8%), в одном случае морфологически и генетически верифицирован TTR-амилоидоз, еще у одного пациента с НКМ при морфологическом исследовании ПЖ (ЭМБ) не получено данных о миокардите, выявлено хаотичное расположение кардиомиоцитов (*disarray*), подтверждающее первичный характер КМП. Вирусы не выявлены ни у кого из этих больных. Патогенные мутации подтвердили диагнозы «X-сцепленная МЭД» у сына и матери, еще у двух пациентов с периферической миопатией генетическая диагностика пока не дала результата.

В остальных случаях основанием для диагноза стало наличие достоверных признаков НКМ (15 больных) либо семейный характер ДКМП при отсутствии критериев миокардита.

Злоупотребление алкоголем у трех пациентов с НКМ и семейной ДКМП рассматривалось как

Источник KingMed.info

дополнительный фактор повреждения миокарда, артериальная гипертония 2-3-й степени выявлена у 47,4% больных. У двух из шести женщин данной подгруппы отмечена четкая связь дебюта заболевания с родами. Значимый коронарный атеросклероз отмечен у трех больных подгруппы.

Почти 23% всех пациентов с синдромом ДКМП поставлен диагноз генетической КМП в сочетании с миокардитом. В эту подгруппу вошли все пять пациентов с АДПЖ, причем у троих из них диагноз АДПЖ в сочетании с миокардитом подтвержден морфологически, у одной пациентки - еще и генетически. Как минимум в трех случаях есть основание говорить о бивентрикулярной форме АДПЖ, однако именно миокардит рассматривается как ведущая причина тяжелого течения болезни с развитием синдрома ДКМП и как непосредственная причина смерти у двух больных (вследствие кардиогенного шока и аггравации аритмий). По одному молодому пациенту имели сочетание десминопатии и ламинопатии с морфологически подтвержденным вируснегативным миокардитом. Диагноз миокардита морфологически верифицирован почти у половины больных (46%), в 34% случаев он был вирусопозитивным по крови и/или миокарду.

Кроме того, диагностировано сочетание НКМ с определенным или вероятным миокардитом (24 больных), болезнью Такаясу (одна пациентка), вирусным миокардитом и генетической миопатией неуточненной природы (двое больных), а также с вирусным миокардитом и *MYBPC3-КМП* у одной пациентки (диагноз также подтвержден). У части больных (девять пациентов) повышенная трабекулярность миокарда не достигала критериев некомпактности, однако само наличие губчатого слоя свидетельствовало о генетической неполноценности миокарда и объясняло тяжелое течение миокардита. Менее вероятно, что миокардит стал причиной развития избыточной трабекулярности, однако и в этом случае предполагается генетическая подоплека болезни (см. главу 7). У двух пациентов мы диагностировали сочетание саркоидоза и НКМ/повышенной трабекулярности, которые также указывали на *locus minoris resistentiae* у этих больных (см. главу 6). Морфологическое исследование миокарда ЛЖ (макро- и/или микроскопическое) подтвердило наличие НКМ у четырех больных.

Связь дебюта и/или обострения заболевания с родами отмечена лишь у 9,1% женщин, несмотря на сочетание двух основных факторов перипартальной КМП - миокардита и генетической КМП. Это позволяет думать об особой предрасположенности к неблагоприятному течению беременности, которая свойственна лишь отдельным формам генетических КМП, а также о значении эндокринных патогенетических механизмов, приводящих к развитию истинной перипартальной КМП и отсутствовавших у больных данной подгруппы. Кроме того, пять молодых пациенток просто не рожали в связи с тяжестью заболевания сердца.

У остальных женщин можно говорить лишь о провоцирующей роли беременности в манифестации генетически детерминированного заболевания (см. раздел 3.5). Так, у одной из пациенток еще за 8 лет до единственной беременности в возрасте 21 года развились нарушения ритма и проводимости (включая ЖТ типа «пируэт»), которые сопровождались синкопе и потребовали имплантации ЭКС; диагноз врожденного синдрома удлиненного интервала Q-T подтвержден не был, обмороки прекратились. Однако на 13-й неделе беременности, в возрасте 29 лет, была впервые зафиксирована картина ДКМП, которая нарастала к моменту родов и сохранялась в течение 2 лет после них, несмотря на проведенный курс терапии бромокриптином и кардиотропными препаратами. Выявлены достоверные признаки НКМ в сочетании со стойко повышенными титрами антикардиальных АТ, от ЭМБ больная отказалась.

Источник KingMed.info

Кроме шести больных с невоспалительной ДКМП, лишь у одной пациентки с морфологически верифицированным миокардитом отмечалась столь же четкая связь дебюта и повторной декомпенсации заболевания с беременностями. Тем не менее и у нее с учетом семейного анамнеза нельзя полностью исключить генетическую основу заболевания.

Повышенный уровень употребления алкоголя отмечен у трех пациентов с сочетанием генетических КМП и миокардита, значимый коронарный атеросклероз - у трех, артериальная гипертония 2-3-й степени - у 26,0%, что меньше, чем в других нозологических подгруппах, и обусловлено, в первую очередь, молодостью больных и тяжестью систолической дисфункции. Общие итоги генетической диагностики представлены в табл. 4.15.

Таблица 4.15. Результаты генетической диагностики у пациентов с синдромом ДКМП

Вид генетической КМП	n	Доля больных, %	Мутации	Гены
Неуточненная миопатия (+ НКМ)	3 (2)	1,4	-	-
МЭД	3	1,4	3	<i>LMNA, EMD</i>
Десминопатия	2	1,0	2	<i>DES</i>
АДПЖ (+ НКМ)	7 (3)	3,2	2	<i>DSG2, DSP</i>
НКМ	42	21,8	2	<i>MYBPC3, MYH7</i>
ДКМП + WPW + НКМ	1	0,5	1	<i>MYBPC3</i>
Амилоидоз	1	0,5	1	<i>TTR</i>
Другая генетическая/первичная КМП	32	14,5	1	<i>DTNA</i>

В целом врачом-генетиком были консультированы 48 (21,8%) наших больных, ДНК-диагностика проведена в полном объеме или частично у 37 (16,8%) пациентов, то есть результативность этой диагностики (при условии предварительного отбора пациентов) можно оценить на уровне 30%. Наиболее часто удавалось выявить патогенные мутации у больных, имевших сочетание синдрома ДКМП с признаками миопатии, а также АДПЖ. Морфологическая диагностика оказала безусловную пользу в установлении генетического диагноза у пациентов с десминопатией и амилоидозом. Среди же пациентов с «чистой» ДКМП ДНК-диагностика методом прямого секвенирования проводилась реже и дала положительный результат лишь в одном случае - выявлена патогенная мутация в гене дистобревина. Вероятно, большей может быть результативность исследования у пациентов с НКМ, хотя панель генов здесь достаточно велика, что требует больших временных затрат.

Наконец, у 19 больных (всего 8,6%) не было получено убедительных данных ни в пользу миокардита (определенного или вероятного), ни в пользу определенной генетической КМП. При морфологическом исследовании у пяти пациентов не отмечено воспалительных инфильтратов, хотя обнаружение вирусного генома в двух случаях не позволяет до конца исключить перенесенный миокардит (диагноз «вирусная КМП» не кажется нам патогенетически определенным); еще у двух выявлена аутофагальная дегенерация, в большей степени характерная для генетических заболеваний. Один из больных имел отягощенный по блокаде ЛНПГ семейный анамнез. У остальных диагноз первичной (генетически детерминированной?) ДКМП поставлен фактически методом исключения возможных причин и в наибольшей степени соответствует классическому определению этого заболевания.

Значительная доля злоупотребления алкоголем в этой подгруппе (36,8%), а также наличие значимого коронарного атеросклероза у двух пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе, тем не менее, не позволяют исключить иных (генетически детерминированных) причин синдрома ДКМП у этих больных. Об этом свидетельствует и отсутствие четкой анамнестической связи периодов декомпенсации с периодами злоупотребления алкоголем (у двух больных она развилась

Источник KingMed.info

уже на фоне полной абстиненции). Артериальная гипертония 2-3-й степени в данной подгруппе встречалась с той же частотой (42,1%), что и в других, и ни в одном случае не было оснований говорить о развитии гипертонического сердца.

Интересно, что связь дебюта заболевания с родами отмечена у 40% женщин данной подгруппы, что лишней раз может указывать на генетическую природу заболевания. В одном случае можно говорить о собственно перипартальной КМП: у женщины 25 лет (чеченки по национальности) картина ДКМП развилась на 34-й неделе нормально протекавшей пятой беременности, никаких признаков миокардита или определенной генетической КМП не выявлено, катамнез нам неизвестен в связи с отъездом пациентки домой.

Больной с массивной тазовой артериовенозной мальформацией, приведшей к развитию гиперволемической ДКМП, вынесен в отдельную графу в связи с отсутствием поражения собственно сердечной мышцы и его абсолютной уникальностью. Правда, и у него нельзя до конца исключить аутоиммунное поражение миокарда, а также его исходную генетическую неполноценность (повышенная трабекулярность, отдельные критерии АДПЖ) (см. клинический пример 16).



Рис. 4.32. Сравнение результатов морфологической (слева, n=84) и комплексной (справа, n=220) нозологической диагностики у пациентов с синдромом ДКМП

Как и у пациентов с «идиопатическими» аритмиями, соотношение основных причин синдрома ДКМП по данным только морфологического и комплексного нозологического исследования в значительной степени совпало (рис. 4.32), несмотря на существенно больший процент биопсий. Кроме того, это соотношение оставалось относительно стабильным по мере накопления нами фактических данных (со времени первого проведенного нами нозологического анализа количество больных увеличилось более чем в 5 раз).

Несколько больший процент пациентов с изолированным миокардитом по данным биопсии отражает, с одной стороны, особенности нашего отбора на эту процедуру (именно необходимость верификации миокардита явилась главным показанием к биопсии, а его вероятность достаточно точно определяло неинвазивное обследование), и с другой - несколько большую нашу осторожность в постановке этого диагноза у пациентов, которым не была выполнена биопсия миокарда. Тем не менее спектры причин выглядят очень похожими, что доказывает, кроме всего прочего, качество разработанных нами критериев диагностики.

Характеристика пациентов с воспалительной природой ДКМП. Заслуживают обсуждения отдельные подгруппы пациентов с тем или иным нозологическим диагнозом. В частности, в наиболее многочисленной подгруппе пациентов с миокардитом (как изолированным, так и развившимся на фоне очевидного генетического поражения миокарда), которые суммарно составили 174 больных (79,1%), можно выделить следующие клинические варианты:

1. **Тяжелый миокардит с острым началом.** К этому варианту могут быть отнесены 58 пациентов (33,3% больных миокардитом), возраст которых оказался достоверно меньше, чем у пациентов с другими вариантами миокардита и изолированными генетическими КМП. Основными признаками данного варианта миокардита являются (табл. 4.16):

Таблица 4.16. Сравнительная характеристика больных с различными вариантами миокардита и невоспалительным синдромом ДКМП

Признак	1 - тяжелый миокардит с острым началом	2 - иммунный миокардит (системные иммунные проявления)	3 - хронический вирусный миокардит	4 - прочие миокардиты (без вируса в крови)	5 - отсутствие миокардита
<i>n</i>	58	21	26	72	43
Сочетание с генетической КМП	36,2%	14,3%	26,9%	31,9%	-
Возраст, лет	40,7±12,4 ²³⁴⁵	53,0±11,9 ¹⁵	50,3±9,4 ¹	51,4±10,3 ¹	45,8±13,9 ¹²
Мужчины	62,1%	66,7%	65,4%	69,4%	79,1%
ФК ХСН	3,1±0,7 ²³⁴⁵	2,6±0,6 ¹	2,7±0,8 ¹	2,7±0,7 ¹	2,3±1,0 ¹
Давность менее 1 года	60,3% ²³⁴⁵	38,1% ¹	12,0% ¹	29,6% ¹	18,6% ¹
Острое начало	96,6% ²³⁴⁵	60,0% ¹	57,7% ¹	63,3% ¹	44,2% ¹
Связь дебюта с инфекцией	70,7% ²³⁴⁵	57,1% ¹⁵	26,9% ¹	40,8% ¹⁵	16,3% ¹²⁴
Анамнестическая триада	44,8% ²³⁴⁵	14,3% ¹⁵	3,8% ¹	33,3% ³⁵	0 ¹²
Ангины/тонзиллит в анамнезе	15,5%	14,3%	30,8%	22,5%	16,3%
Стенокардия	25,9% ²³	38,1% ¹	42,3% ¹	32,4%	32,6%
Маркеры воспаления	49,1% ⁵	52,4% ⁵	34,6%	32,4%	16,3% ¹²
Вирусный геном в крови	22,4% ³⁴⁵	14,3% ³	84,6% ¹²⁴⁵	4,2% ¹³	2,3 ¹³
Вирусный геном в миокарде	17 из 28 (60,7%)	1 из 7 (14,3%)	11 из 11 (100%)	9 из 24 (37,5%)	2 из 7 (28,6%)
Специфический АНФ	20 из 55 (36,4%)	10 из 18 (55,5%) ⁵	10 из 25 (40,0%)	29 из 72 (40,3%)	6 из 34 (17,6%) ¹
Преобладающий кластер антител	5 (27,3%) ⁵	5,6 (по 27,8%) ⁵	4 (24,0%)	5 (23,6%) ⁵	4 (31,4%) ¹²⁴
Отсроченное накопление (МСКТ)	31 из 38 (81,6%) ⁵	7 из 11 (63,6%)	9 из 18 (50,0%)	24 из 43 (55,8%)	7 из 24 (29,2%) ¹
Нарушение перфузии (сцинтиграфия)	15 из 18 (83,3%)	11 из 12 (91,7%)	5 из 5 (100%)	23 из 26 (88,5%)	4 из 4 (100%)
Полная блокада ЛНПП	29,8%	15,8%	16,0%	26,3%	23,8%
Наличие Q/QS	39,7%	19,0%	23,1%	26,4%	23,2%
МА/ТП	31,0%	52,4%	57,7%	51,4%	41,9%

Окончание табл. 4.16

Признак	1 - тяжелый миокардит с острым началом	2 - иммунный миокардит (системные иммунные проявления)	3 - хронический вирусный миокардит	4 - прочие миокардиты (без вируса в крови)	5 - отсутствие миокардита
---------	--	--	------------------------------------	--	---------------------------

Источник KingMed.info

Снижение вольтажа QRS	16,1%	14,3%	23,1%	13,9%	9,3%
Уменьшение зубцов R	42,9% ²⁵	19,0% ¹	34,6%	22,2%	16,3% ¹
Гипертрофия ЛЖ (ЭКГ)	58,9% ⁴	33,3%	34,6%	29,2% ¹	46,5%
Снижение вольтажа + гипертрофия	8,9%	4,8%	7,7%	4,2%	2,3%
КДР ЛЖ, см	6,7±0,9	6,3±0,7	6,6±0,5	6,5±0,9	6,7±0,8
ФВ ЛЖ, %	22,7±8,1 ²³⁴⁵	37,2±8,4 ¹⁵	31,3±9,9 ¹	33,4±9,2 ¹	31,6±9,2 ¹²
Коэффициент дисфункции миокарда	3,5±1,4 ²³⁴⁵	6,3±1,9 ¹⁴⁵	4,8±1,8 ¹	5,2±1,8 ¹	4,8±1,8 ¹²
Индекс дисфункции миокарда	90,2±9,9 ²³⁴⁵	100,3±8,4 ¹	97,4±10,0 ¹	98,7±9,2 ¹	98,8±8,1 ¹
VTI, см	8,2±2,3 ²⁴⁵	13,9±3,3 ¹³⁴	10,6±4,0 ²⁵	11,7±2,2 ¹	13,0±4,7 ¹
Митральная регургитация	2,1±0,9 ²³⁴⁵	1,2±0,9 ¹	1,4±1,0 ¹	1,7±0,9 ¹	1,6±0,9 ¹
dp/dt, мм рт.ст.	602,3±233,4	765,8±184,6	756,3±364,3	727,1±270,0	812,3±458,4
Е/А	2,4±1,0 ²³⁴⁵	1,9±1,1 ¹	1,8±1,0 ¹	1,4±0,9 ¹	1,4±0,9 ¹
ПЖ, см	3,2±0,7 ²	2,9±0,6 ¹⁴	3,1±0,8	3,2±0,9 ²	3,2±0,7
Трикуспидальная регургитация	1,8±1,0 ²³⁴	0,7±0,8 ¹⁴	1,1±0,8 ¹	1,2 ±0,8 ¹²	1,4±1,0
СДЛА, мм рт.ст.	48,2±15,3 ³⁴⁵	46,3±15,7	36,8±15,6 ¹	39,6±15,2 ¹	39,2±18,8 ¹
Летальность	21 (36,2%) ²⁴⁵	1 (4,8%) ¹³	5 (19,2%) ²⁴	6 (8,3%) ¹³	6 (14,0%) ¹

- быстрое развитие тяжелой прогрессирующей дисфункции миокарда, ХСН III-IV ФК;
- наиболее выраженная среди всех подгрупп связь дебюта заболевания с инфекцией;
- преимущественно небольшая давность заболевания (ухудшение состояния до критического в течение первого года болезни);
- высокая частота обнаружения генома кардиотропных вирусов в крови и миокарде;
- общевоспалительные изменения в крови у половины больных (включая небольшой лейкоцитоз), а также низкая субфебрильная лихорадка у единичных пациентов;
- в среднем умеренное повышение титров антикардиальных АТ, которые у части больных могут оставаться низкими;
- высокая частота развития полной блокады ЛНПГ (в том числе в дебюте заболевания);
- высокая (в сравнении с другими подгруппами) частота выявления на ЭКГ синдрома гипертрофии ЛЖ, недостаточного нарастания зубца R в грудных отведениях и патологического зубца Q/комплекса QS;
- критическое снижение ФВ, которая в среднем составила 22,7% и была достоверно ниже, чем у пациентов с другими вариантами миокардита и генетическими КМП, при умеренной степени дилатации ЛЖ (наиболее резко сниженные коэффициент и индекс дисфункции миокарда ЛЖ среди всех подгрупп);
- наибольшая степень ремоделирования сердца в целом (увеличение ПЖ, степень митральной и трикуспидальной регургитации, выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ по рестриктивному типу);

Источник KingMed.info

- максимальная среди всех подгрупп частота выявления отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде по данным МСКТ (81,6%);
- наибольшая среди всех подгрупп летальность (36,2%) при относительно небольшом сроке наблюдения (в среднем 10,5 месяцев).

Диагноз миокардита как причины синдрома ДКМП в этой подгруппе наиболее очевиден, у 32 больных (55,2%) он подтвержден морфологически, с высокой степенью активности и массивным некрозом. В одном случае, наряду с геномом ЦМВ и ВЭБ, массивной клеточной инфильтрацией и некрозом, обнаружены единичные гигантские клетки, количество которых было недостаточным для диагностики гигантоклеточного миокардита. У 36,2% больных одновременно диагностировано наличие генетической КМП - максимально часто среди всех форм миокардита, что объясняет столь тяжелое течение миокардита у 1/3 подгруппы и одновременно может указывать на генетическую предрасположенность у остальных.

2. Миокардит у пациентов с системными иммунными проявлениями. Данный вариант диагностирован у 21 больного (12,1% среди всех пациентов с миокардитом) и характеризовался наиболее благоприятным течением среди всех подгрупп (включая больных с изолированными генетическими КМП). Отличительными особенностями данного варианта миокардита являются:

- собственно наличие системных иммунных проявлений, которых недостаточно для диагностики системного иммунного заболевания (бронхиальной астмы, неспецифического язвенного колита, аллергического дерматита, повышения уровня неспецифических иммунных маркеров в крови и др.); лишь в одном случае, как сказано выше, нами поставлен диагноз системного заболевания (болезни Такаясу);
- острое начало заболевания и его связь с инфекцией почти у 60% больных;
- минимальная частота обнаружения вирусного генома в крови и миокарде; в сочетании с только что названными особенностями анамнеза этот факт позволяет думать, что инфекция играет существенную роль в индукции данного варианта миокардита, однако гипериммунный ответ явно преобладает и не обусловлен персистенцией вирусов, как при 1-м и 3-м вариантах;
- наличие микроваскулярной стенокардии (у 38,1% пациентов с неизменными коронарными артериями);
- общевоспалительные маркеры в крови более чем у половины больных (однако лейкоцитоз не характерен);
- выраженное повышение титров антикардиальных АТ, включая наличие специфического АНФ у 55,5% больных (максимальная частота среди всех подгрупп);
- наилучшая среди всех подгрупп ФВ (в среднем 37,2%) и наименьшая степень ремоделирования сердца в целом (нормальный размер ПЖ, наилучшие коэффициент и индекс дисфункции ЛЖ, наименьшая степень митральной и трикуспидальной регургитации);
- минимальный уровень летальности (4,8%).

Диагноз миокардита в данной подгруппе также достаточно очевиден и подтвержден морфологически у семи больных (33,3% группы). Морфологической особенностью данного клинического варианта миокардита является высокая частота обнаружения продуктивного васкулита при отсутствии, как правило, вирусного генома, что коррелировало с высокой частотой микроваскулярной стенокардии. У пациента без признаков продуктивного васкулита в

межуточных инфильтратах выявлена примесь эозинофилов, что позволило расценить миокардит как гиперсенситивный.

3. *Вирусопозитивный миокардит хронического течения.* К этой подгруппе отнесены практически все вирусопозитивные по крови больные, которые не вошли в первые две подгруппы. Данный вариант диагностирован у 26 пациентов (14,9% всех больных с миокардитом) и выделен в отдельную форму в связи с наличием таких особенностей, как:

- значительная отсроченность дебюта заболевания во времени и отсутствие компонентов анамнестической триады (первично-хроническое течение заболевания) у большей части больных; средняя давность болезни в подгруппе приблизилась к 5 годам (55 месяцев);
- высокая (особенно в сравнении с предыдущим вариантом миокардита) частота сопутствующей генетической патологии миокарда (26,9% больных);
- наибольшая среди всех подгрупп частота ангины/тонзиллита в анамнезе; два последних фактора, вероятно, действуют синергично - при генетически неполноценном миокарде (и иммунном ответе?) тонзиллит создает длительную сенсibilизацию организма и готовность к неадекватному ответу на вирусную инфекцию (с неспособностью ее элиминировать);
- обнаружение вирусного генома не только в крови, но и в миокарде - у 100% больных, которым проведено морфологическое исследование;
- одновременное наличие высоких титров антикардиальных АТ у абсолютного большинства пациентов, включая обнаружение специфического АНФ у 40% больных;
- максимальная среди всех подгрупп частота развития мерцания и/или ТП и выявления на ЭКГ сниженного вольтажа комплексов QRS (что отражает, по всей вероятности, давность заболевания); в то же время частота синдрома гипертрофии ЛЖ и недостаточного нарастания амплитуды зубца R все же выше у пациентов с тяжелым острым миокардитом, что может говорить о большей роли в развитии этих ЭКГ-феноменов отека миокарда и его быстрой дилатации;
- средняя (в сравнении с остальными пациентами с диагнозом «миокардит») степень сократительной дисфункции миокарда ЛЖ и ремоделирования сердца в целом;
- довольно высокая летальность при среднем сроке наблюдения 14,7 мес (19,2%).

Диагноз вирусного миокардита верифицирован морфологически у 11 больных (42,3% подгруппы), причем его активность была различной - от умеренной до высокой. У всех больных выявлялся диффузный мелкоочаговый кардиосклероз и лишь у отдельных из них (у пациента с инфарктом миокарда в анамнезе, а также у больного с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом) - поля крупноочагового кардиосклероза.

4. *Другие варианты миокардита* диагностированы у оставшихся 72 больных подгруппы (41,4% пациентов с миокардитом). Данный вариант, самый частый, можно оценить как смешанный инфекционно-иммунный, по течению он весьма близок к предыдущему варианту, однако отличают его следующие клинические особенности:

- из компонентов анамнестической триады наиболее часто (почти у 2/3 больных) отмечено острое начало, в то же время средняя давность заболевания приближается к 5 годам (составляет 58,1 месяцев на момент включения в исследование), связь дебюта заболевания с инфекцией удалось выявить лишь у 40% больных;

- при отсутствии вирусного генома в крови (что являлось практически обязательным условием включения в данную, а не в предыдущую подгруппу) в миокарде он выявлялся также не очень часто в сравнении с другими вариантами миокардита (37,5%), что свидетельствует о возможности участия других механизмов в развитии воспаления;
- аутоиммунный компонент, напротив, выражен отчетливо - у 63,9% выявлены 5-8-й кластеры антикардиальных АТ, специфический АНФ обнаружен в 40,3% случаев (чаще, чем у пациентов с тяжелым миокардитом с острым началом), в том числе в высоком титре у 23,6% больных, что подтверждает смешанную (вирусно-иммунную) природу заболевания;
- степень дисфункции миокарда (ФВ, индекс и коэффициент дисфункции ЛЖ, выраженность митральной и трикуспидальной регургитации, СДЛА) оказалась средней, в то же время средний показатель диастолической дисфункции (Е/А) был нормальным, средний размер ПЖ приближался к таковому в подгруппе пациентов с тяжелым миокардитом; по-видимому, данный вариант миокардита также не вполне однороден и нуждается в дальнейшей дифференцировке;
- летальность оказалась существенно и достоверно ниже, чем в подгруппе пациентов с наличием вирусного генома в крови (не говоря уже о пациентах с тяжелым острым миокардитом), хотя и не отсутствовала полностью (8,3%).

Диагноз миокардита морфологически верифицирован у 25 больных данной подгруппы (34,7%), в целом его отличала умеренная активность без признаков некроза кардиомиоцитов.

Наибольший процент пациентов с очевидной генетической основой заболевания встретился среди пациентов с тяжелым миокардитом с острым началом и хроническим вирусным миокардитом (варианты 1 и 3). В то же время иммунный вариант (миокардит у пациентов с системными иммунными проявлениями) реже всего сочетался с генетической КМП (у троих пациентов это был НКМ или повышенная трабекулярность ЛЖ). По-видимому, можно говорить о некоторых принципиальных и генетически обусловленных различиях в патогенезе иммунного, тяжелого и других вариантов миокардита, заложенных, в первую очередь, на уровне типов реагирования.

Быстрое развитие тяжелой дисфункции миокарда (в ответ на доказанную вирусную инфекцию либо на неустановленный разрешающий фактор) отражает, по-видимому, особую чувствительность организма к этим факторам, которая реализуется уже в относительно молодом возрасте. Такой тип реагирования, безусловно, свидетельствует о плохом прогнозе заболевания. У части пациентов с миокардитом (в основном тяжелым) выявлены генетические стигмы, которых оказалось недостаточно для определенной диагностики генетической КМП (наличие генетической тромбофилии, неуточненных заболеваний сердца у родственников средних лет, эссенци-ального тремора).

Весьма характерной особенностью пациентов с миокардитом, особенно тяжелым с острым началом, явилось наличие эпизода повторной респираторной инфекции в дебюте - последовательное развитие ОРВИ и бактериальной инфекции (ангины, пневмонии) - или, наоборот, через небольшой промежуток времени. Это может свидетельствовать о потенцирующем эффекте первого инфекционного агента по отношению ко второму у предрасположенных лиц с развитием немедленной и бурной реакции при повторной встрече с разрешающим фактором.

В то же время избыточные иммунные реакции у пациентов с системными иммунными проявлениями, в том числе приводящие к развитию миокардита, могут быть успешно подавлены с помощью ИСТ, тогда как длительное течение заболевания с персистенцией вируса в крови

и/или миокарде свидетельствует о неспособности организма ни адекватно ответить на попадание инфекционного агента, ни нейтрализовать его воздействие: процесс развития тяжелой и необратимой во многих случаях дисфункции миокарда более постепенен, чем у пациентов с первым вариантом миокардита.

Второй вариант в наибольшей степени соответствовал прежнему отечественному понятию «инфекционно-аллергический миокардит». Более того, Н.Р. Палеевым и соавт. давно описан как отдельная клиническая форма миокардит при бронхиальной астме [8], в развитии которого доказана роль АТ к кардиомиоцитам. Вместе с тем этот вариант нельзя идентифицировать с зарубежным понятием «гиперсенситивный миокардит», которое почти всегда предполагает эозинофилию, в том числе периферической крови, и с современным отечественным «аллергическим миокардитом». Более правильным нам кажется называть его изолированным (не в рамках «больших» системных заболеваний) аутоиммунным миокардитом, хотя инфекция также играет роль в его развитии и не должна считаться исключительным критерием.

Тяжелый миокардит с острым началом в большинстве случаев мог быть назван по своему течению прежним термином - «миокардит Абрамова- Фидлера», хотя он и не является идиопатическим (у 1/5 больных в крови и более чем у 60% в миокарде выявлен вирусный генотип). Последние два варианта миокардита, по-видимому, расценивались бы раньше (при ограниченных возможностях выявления вирусов) как идиопатические либо как инфекционно-аллергические. Видимо, понятие «инфекционный миокардит» сохранило смысл в основном для миокардитов в рамках бактериальных и других невирусных инфекций, протекающих, как правило, остро, без индукции затяжных аутоиммунных реакций.

Пациенты с очевидной генетической патологией склонны, как уже отмечено, реагировать на попадание вируса либо катастрофическим образом, либо с развитием хронического миокардита. В данном случае генетическое заболевание становится удобной площадкой для персистенции вируса. При этом особо необходимо подчеркнуть, что практически при всех вариантах миокардита частота антимиеокардиальных иммунных реакций высока, в том числе у пациентов с персистенцией вируса; говорить об изолированном вирусном миокардите практически не приходится.

Наблюдая столь различное течение и исходы одной болезни, порой в один день сражающей здорового молодого человека и превращающей его в инвалида (если удастся спасти его жизнь), нельзя не вспомнить И.В. Давыдовского: «Патогенез есть свойство реагирующего субстрата». При очень похожих исходных данных в одном случае мы бессильно опускали руки, тогда как в другом достигали отличного эффекта и объяснить такую реакцию могли далеко не всегда. Совершенно очевидно, что тип реагирования заложен на генетическом уровне (хотя современная генетика очень мало знает об этом), и именно он определяет, как будет протекать болезнь.

По-видимому, как особый вид миокардита может рассматриваться развитие этого состояния у пациентов со злокачественными опухолями. Из семи подобных пациентов, вошедших в настоящее исследование, лишь в одном случае не выявлено достаточного количества данных ни в пользу миокардита, ни в пользу определенной генетической КМП (биопсия миокарда ни в одном случае не проводилась). У остальных больных в пользу миокардита свидетельствовали относительно поздний для генетических КМП возраст, одновременность развития синдрома ДКМП и злокачественной опухоли, высокие титры антимиеокардиальных и противовирусных АТ, в том числе IgG к ЦМВ (что могло свидетельствовать об активации вирусной инфекции на фоне вторичного иммунодефицита).

Однако главным аргументом в пользу воспалительной природы синдрома ДКМП была его обратимость: два пациента были успешно прооперированы по поводу гипернефромы и рака желудка с метастазами в печень (в последнем случае проведен также полный курс химиотерапии). На этом фоне состояние сердца стабильно улучшилось, пациент с раком желудка самостоятельно отменил все кардиотропные препараты после операции, что не привело к ухудшению его состояния. После восьми курсов химиотерапии отмечена полная нормализация ФВ ЛЖ (55%). Катамнез других пациентов проследить пока не удалось.

Наконец, необходимо упомянуть о пациентах с острым HBV- и HCV-негативным гепатитом, о которых шла речь в разделе 4.2. Практически всем поставлен диагноз тяжелого миокардита, у четырех больных установлена этиологическая роль ВЭБ и ЦМВ в развитии не только миокардита, но и гепатита (у одного диагноз подтвержден при аутопсии с вирусологическим исследованием миокарда и печени). Еще у одного больного клиническая картина гепатита предшествовала развитию миокардита, биопсия печени подтвердила воспалительную природу поражения печени, однако вирусологическое исследование биоптатов не проводилось. В двух случаях доказать вирусную природу миокардита и гепатита не удалось, в том числе при морфологическом исследовании миокарда. Во всяком случае одновременное или последовательное развитие тяжелого миокардита и гепатита с выраженным цитолитическим синдромом требует исключения единой - вирусной - этиологии, и в первую очередь активной инфекции герпетическими вирусами (названными выше, а также HHV6).

Кроме того, для некоторых пациентов с тяжелым миокардитом было характерно особенно быстрое прогрессирование поражения печени с выраженным холестазом и формированием печеночно-клеточной недостаточности (вплоть до развития цирроза в течение нескольких месяцев). Наряду с выраженным застоем по большому кругу кровообращения, нельзя исключать и инфекционно-иммунную природу поражения печени, о чем может свидетельствовать высокий уровень АТ к антигенам гладкой мускулатуры у этих больных.

Пациентов с *невоспалительной природой ДКМП* в целом отличали (см. табл. 4.16):

- более отчетливое, чем в подгруппах пациентов с миокардитом, преобладание мужчин (почти 4/5 больных) при среднем возрасте в подгруппе $45,8 \pm 13,9$ года, который достоверно больше, чем у больных тяжелым миокардитом с острым началом, и достоверно меньше, чем у больных иммунным миокардитом;
- наименьший ФК ХСН в сочетании с большой средней давностью появления симптомов (почти 5 лет, 57,8 месяцев), что свидетельствует об относительно медленном прогрессировании невоспалительных форм ДКМП;
- отсутствие пациентов с полной анамнестической триадой и наименьшая частота выявления ее отдельных компонентов;
- наименьшая частота обнаружения общевоспалительных маркеров в крови (тем не менее у 16,3% больных они присутствовали), минимальная частота выявления вирусного генома в крови и миокарде;
- отчетливое преобладание 4-го кластера (преимущественное повышение титра АТ к антигенам кардиомиоцитов) антикардиальных АТ (31,4%); в то же время у 17,6% пациентов выявлен специфический АНФ, что само по себе еще не означало наличия миокардита, но, тем не менее, не позволяет исключить его полностью; этот процент был существенно ниже, чем при любом варианте миокардита;

Источник KingMed.info

- на порядок меньший процент выявления отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде по данным МСКТ в сравнении с миокардитом, особенно тяжелым, в то же время нарушения перфузии при сцинтиграфии были выявлены у всех больных, что говорит о неспецифичности этого метода в отношении воспаления;
- достаточно высокая частота выявления ЭКГ-признаков выраженного и необратимого поражения миокарда (полная блокада ЛНПГ, синдром гипертрофии ЛЖ, патологические зубцы Q/комплексы **QS**), которая во многом соответствовала таковой в подгруппе больных тяжелым миокардитом с острым началом;
- средняя ФВ 31,6% при достаточно выраженной дилатации ЛЖ; тем не менее средние значения коэффициента и индекса дисфункции миокарда оказались выше, чем в подгруппе больных тяжелым миокардитом, и примерно соответствовали таковым в подгруппах с хроническим вирусным и смешанным (инфекционно-иммунным) миокардитом, что говорит о более постепенном и сбалансированном развитии стойкого ремоделирования;
- довольно высокая летальность при среднем сроке наблюдения 11 мес (14%), тем не менее, оказалась достоверно ниже, чем у больных тяжелым миокардитом с острым началом.

Таким образом, от больных с хроническим вирусным и инфекционно-иммунным миокардитом (варианты 3 и 4) пациентов с невоспалительной ДКМП отличали, прежде всего, отсутствие компонентов анамнестической триады, вирусного генома в крови и миокарде и своеобразный профиль повышения антикардиальных АТ (преимущественное повышение титра АТ к антигенам кардиомиоцитов без специфического АНФ), а также отсутствие (низкая частота выявления) маркеров воспаления по данным МСКТ сердца.

С другой стороны, от больных тяжелым миокардитом с острым началом пациентов с невоспалительной ДКМП отличали не только перечисленные признаки, но и достоверно менее выраженные признаки дисфункции ЛЖ (коэффициент и индекс дисфункции) при одинаковой степени дилатации как ЛЖ, так и ПЖ.

При этом признаки гипертрофии ЛЖ на ЭКГ чаще встречались при тяжелом миокардите (рис. 4.33, а). Вчетверо чаще у пациентов с тяжелым миокардитом встречалась такая необычная ЭКГ-картина, как сочетание низкого вольтажа комплекса **QRS** в стандартных отведениях и выраженных признаков гипертрофии ЛЖ - в грудных (рис. 4.33, б). В то же время, как уже было сказано, патологические зубцы **Q** и комплексы **QS** были весьма характерны и для пациентов с изолированной генетической КМП (рис. 4.33, в, г).

Диагноз невоспалительной ДКМП подтвержден морфологически у девяти больных (20,9% подгруппы), в двух случаях обнаружен вирусный генотип в миокарде, что не сопровождалось морфологическими признаками миокардита.

Таким образом, по результатам применения разработанного нами алгоритма комплексной нозологической диагностики 220 пациентам с синдромом ДКМП поставлен нозологический диагноз: изолированный миокардит (определенный или вероятный) диагностирован у 56,4% больных, достоверная изолированная генетическая КМП - у 11,8%, а ее сочетание с миокардитом - еще у 22,7%; первичная (генетически детерминированная? идиопатическая?) ДКМП диагностирована у 8,6% больных и особая форма - гиперволеми-ческая ДКМП вследствие массивной тазовой артериовенозной мальформации - у одного пациента (0,5%).

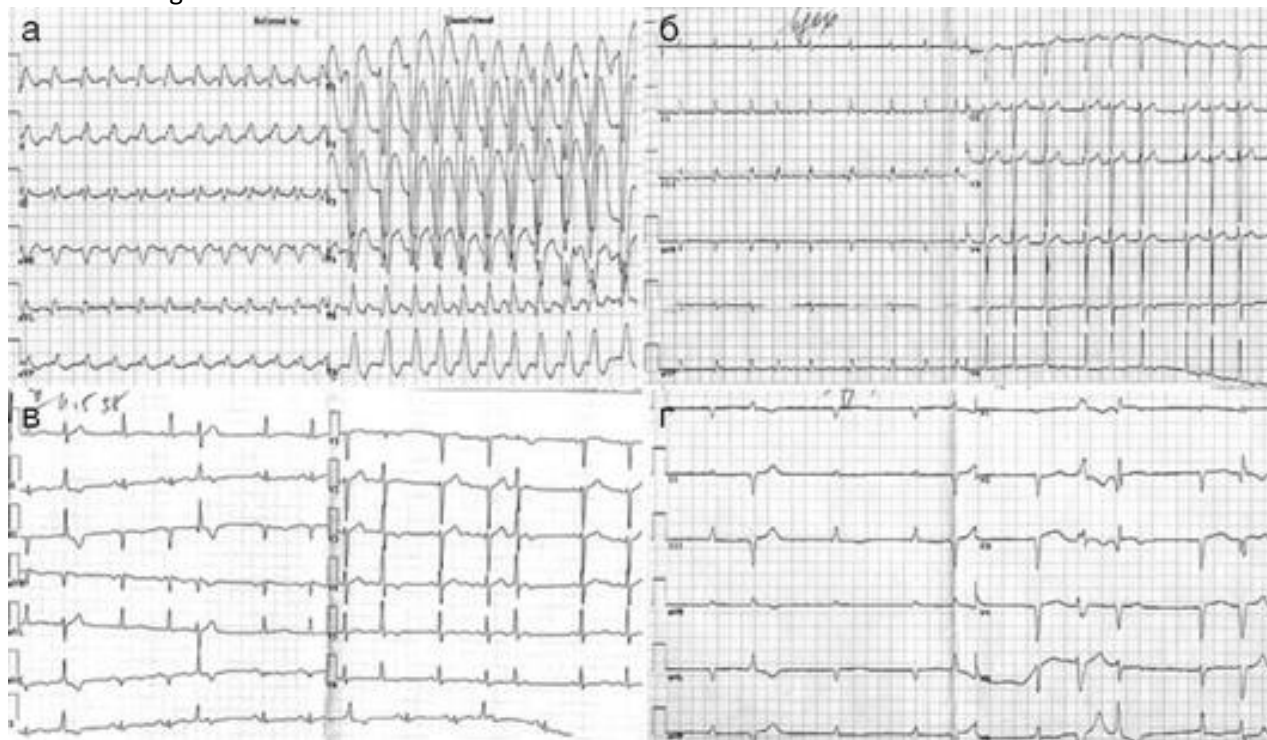


Рис. 4.33. Гипертрофия, снижение вольтажа комплекса *QRS* и псевдоишемические изменения на ЭКГ пациентов с воспалительной и генетической природой ДКМП (скорость записи - 25 мм/с): а - мерцательная тахикардия, полная блокада левой ножки пучка Гиса в сочетании с признаками гипертрофии левого желудочка у пациента с тяжелым миокардитом; б - сочетание снижения вольтажа комплекса *QRS* в стандартных отведениях и гипертрофии левого желудочка в грудных отведениях у пациентки с тяжелым миокардитом; в - комплексы *QS* в отведениях III и aVF у пациента с вирусным миокардитом; г - частая политопная экстрасистолия на фоне наджелудочкового ритма, снижение вольтажа комплекса *QRS* и комплексы *QS* у пациента с генетической миопатией

У больных с синдромом ДКМП выделено четыре варианта миокардита, которые отличаются по патогенезу, клиническим проявлениям, течению и прогнозу: тяжелый миокардит с острым началом (33,3% больных), миокардит у пациентов с системными иммунными проявлениями (12,1%), вирусный миокардит, преимущественно хронический (14,9%) и другие варианты миокардита (инфекционно-иммунного - 41,4%). Проведен анализ особенностей каждого из вариантов миокардита, его сочетаний с генетическими КМП, а также невоспалительной ДКМП. В заключение, вновь отсылая читателя к алгоритму и критериям диагностики (главы 3 и 5), представим наши практические советы по проведению нозологической диагностики у пациентов с синдромом ДКМП.

Рекомендации по обследованию пациентов с синдромом ДКМП:

- выявленная у пациента картина ДКМП (дилатация камер сердца со снижением его сократимости) должна расцениваться не как окончательный диагноз (ДКМП или ишемическая КМП при наличии коронарного атеросклероза), но лишь как синдром, который требует углубленной нозологической диагностики;
- целенаправленный диагностический поиск у пациентов с исходным диагнозом «синдром ДКМП» в абсолютном большинстве случаев позволяет с той или иной степенью вероятности определить его причину (несколько причин), то есть нозологическую природу;

- наиболее частыми причинами синдрома ДКМП являются миокардит, различные генетически детерминированные заболевания, а также их сочетания, которые следует активно искать у всех пациентов с дилатацией сердца неясного генеза; окончательная верификация диагноза не всегда возможна, но имеет смысл постановка даже вероятного диагноза с последующим выбором лечения и длительным наблюдением за больным;
- у пациентов с уже диагностированными заболеваниями сердца, в первую очередь наиболее распространенными (такими как ИБС и коронарный атеросклероз, включая перенесенный инфаркт миокарда, артериальную гипертонию, пороки сердца и др.), а также злоупотребляющих алкоголем синдром ДКМП может быть лишь отчасти связан либо совсем не связан с этими заболеваниями; возможны сочетания миокардита и генетических КМП с любыми другими заболеваниями сердца у пациентов любого возраста; целесообразно выявление всего спектра причин синдрома ДКМП у конкретного больного в целях определения объема лечения и прогноза;
- миокардит как причина синдрома ДКМП - один из наиболее трудных для диагностики его вариантов, поскольку при рутинном обследовании он трудноотличим от других вариантов синдрома ДКМП, не имеет специфичных ЭКГ- и ЭхоКГ-признаков, далеко не всегда сопровождается повышением острофазовых показателей, которые могут быть связаны, кроме того, с тяжестью сердечной недостаточности (например, СРБ, высокочувствительный тропонин, фибриноген), часто имеет первично-хроническое течение без четкой связи дебюта или обострений аритмии с инфекцией;
- молодой и очень молодой возраст развития синдрома ДКМП всегда требует исключения первичных (генетически детерминированных) КМП; развитие синдрома ДКМП в возрасте старше 40 лет делает их менее вероятными, но ни в коей мере не исключает с учетом выраженного клинического полиморфизма таких заболеваний, особенно у женщин при X-сцепленном варианте наследования; миокардит возрастных границ не имеет и может быть причиной синдрома ДКМП в любом возрасте;
- наиболее информативным и незаменимым методом нозологической диагностики является тщательный сбор анамнеза, но и он может не дать никаких указаний;
- даже при отсутствии специфичных признаков генетического заболевания на него с высокой вероятностью указывает отягощенный семейный анамнез (внезапная или необъяснимая смерть в возрасте до 40-50 лет, в том числе от предполагаемых инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и других заболеваний, которые не были верифицированы при аутопсии; признаки большого сердца или КМП по данным аутопсии у родственников): у таких больных генетическая природа аритмии никогда не может быть окончательно отвергнута;
- при сборе анамнеза у пациентов с синдромом ДКМП минимальный список обязательных вопросов следующий: случаи внезапной и необъяснимой смерти, а также сердечная недостаточность, КМП, миокардит (очень редко подтвержденный), аритмии, блокады и случаи постановки ЭКС у родственников до 40-50 лет; наличие и частота герпеса (в том числе опоясывающего), ангин, тонзиллита; тонзиллэктомия в анамнезе; частота, тяжесть и объем лечения ОРВИ; системные иммунные и аллергические заболевания (в том числе бронхиальная астма), гинекологический анамнез у женщин (включая кардиальные осложнения беременности и родов), сведения о повышении КФК в анамнезе, наличие явных или минимальных нарушений со стороны мышечной системы; обмороки и предобморочные состояния; давность одышки и других симптомов, острота развития, связь дебюта и/или обострения с перенесенной инфекцией;

объем и эффективность кардиотропного лечения; опыт проведения иммуносупрессивной терапии и ПВТ в анамнезе, ее эффект;

- всем пациентам с синдромом ДКМП в качестве обязательного скрининга должны проводиться анализы крови на геном основных кардиотропных вирусов (ПЦР на ДНК вирусов простого герпеса 1-го, 2-го типа, вируса герпеса 6-го типа, ВЭБ, ЦМВ, парвовируса В19) и определение уровня антикардиальных АТ; мы рекомендуем определение панели АТ к различным антигенам сердца, которая на протяжении многих лет используется в лабораториях ФНЦ трансплантологии и НИИ педиатрии, поскольку получили доказательства высокой чувствительности и специфичности этой панели в диагностике миокардита в сопоставлении с данными биопсии миокарда (см. главу 5);

- оценка уровня IgG к миокардиальной ткани в лаборатории «МедБиоСпектр» может использоваться в качестве предварительного скрининга; практическое значение естественных ауто-антител, в том числе АТ к β -адренорецепторам (лаборатория «Иммункулус»), в верификации миокардита неясно; небольшой опыт определения АТ к сердечной мускулатуре (НИИ ревматологии, сеть «Инвитро») говорит об их недостаточной чувствительности и требует сопоставления с биопсией, как и любая другая методика определения антикардиальных АТ, а также с успехом применяемые ранее реакции с участием миокардиального антигена (торможения миграции лимфоцитов и др.);

- целесообразно скрининговое определение HBsAg, АТ к HCV, ВИЧ и проведение комплекса серологических реакций на сифилис; при наличии анамнестических указаний могут исследоваться серологические маркеры других инфекций (АТ к боррелиям, иерсиниям, хламидиям, микоплазмам и др.); определение АТ к герпетическим вирусам и вирусам Коксаки в крови имеет смысл в острой ситуации, а также при клинических подозрениях на системную вирусную инфекцию, на фоне ИСТ;

- стандартная лабораторная диагностика должна включать общий анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы, уровней гемоглобина и тромбоцитов, определение уровней СРБ, РФ, стандартного АНФ, АТ к ДНК, кардиолипинам, комплемента, анти-О-стрептолизина, РФ, фибриногена, коагулограммы, КФК и МВ-КФК, глюкозы, креатинина, печеночных трансаминаз, билирубина, мочевой кислоты, ТТГ, электрофорез белков; скрининговое определение уровня тропонина у пациентов с синдромом ДКМП нецелесообразно, оно имеет смысл при остром развитии синдрома, тяжелой систолической дисфункции или невозможности исключить инфаркт (некроз) миокарда, в том числе у пациентов с НКМ; для исключения очагов хронической инфекции (с посевами) привлекаются ЛОР-врач, гинеколог и др.;

- при повторном выявлении повышенного уровня общей КФК целесообразны определение уровня лактата в крови, консультация невролога, генетика и проведение игольчатой миографии; в некоторых случаях может рассматриваться вопрос о проведении биопсии скелетной мышцы;

- обязательная инструментальная диагностика включает ЭКГ (с оценкой вольтажа комплекса **QRS**, его морфологии в отведении V_1 , амплитуды зубцов R, полярности зубцов **T** в грудных и других отведениях, наличия патологического зубца **Q/QS**, синдрома ранней реполяризации, продолжительности зубца **P**, комплекса QRS, интервалов **P-Q**, **Q-Tc**), ХМ на чистом фоне, ЭхоКГ, а также рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы (в том числе для исключения паранеопластического характера процесса); объем дальнейшего инструментального исследования определяется индивидуально;

- визуализация коронарных артерий является обязательной для всех пациентов с синдромом ДКМП, за исключением самых молодых (моложе 30 лет) без факторов риска и клинической

картины ишемии; при низкой вероятности атеросклероза предпочтительно выполнение МСКТ как методики, дающей ценную дополнительную информацию у данной категории больных (исключение аномалий развития коронарных артерий и врожденных пороков со сбросом, НКМ, признаков АДПЖ, внутрисердечного тромбоза, рубцового поражения, оценка отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде); выявление атеросклероза, а также крупноочагового кардиосклероза не исключает НКЗМ;

- возможности проведения нагрузочных тестов у пациентов с синдромом ДКМП ограничены функциональным статусом этих больных; тесты с нагрузкой могут использоваться для оценки этого статуса в динамике, а также для верификации ишемии у пациентов с симптомом стенокардии или бессимптомным гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом для выявления показаний к реваскуляризации; предполагается, что реваскуляризация может улучшить функциональное состояние миокарда при неишемической систолической дисфункции даже при невозможности верифицировать ишемию, однако однозначных рекомендаций на этот счет не существует;

- сцинтиграфия миокарда в первую очередь позволяет верифицировать сам факт диффузного, некоронарогенного поражения миокарда, что бывает необходимо при отсутствии других визуальных критериев или, например, у пациентов с коронарным атеросклерозом, но она менее информативна в определении этиологии неишемической ДКМП; сцинтиграфия с нагрузкой целесообразна у пациентов с признаками ишемии и неизменными коронарными артериями, в том числе для оценки состояния в динамике; как верификация ишемии, так и выявление очаговых изменений у таких пациентов с большей вероятностью свидетельствуют в пользу миокардита; при наличии такой возможности целесообразно проведение сцинтиграфии с мечеными аутолейкоцитами;

- применение одного из современных визуализирующих методов (МРТ и/или МСКТ с внутривенным контрастированием) целесообразно у всех пациентов с синдромом ДКМП, в первую очередь, для исключения НКМ; выявление повышенной трабекулярности ЛЖ, не достигающей критериев НКМ, также должно учитываться как возможный маркер генетической природы синдрома ДКМП;

- о преимуществах МСКТ сказано выше, МРТ позволяет с большой точностью оценить размеры камер сердца, толщину стенок и дает несколько заниженные значения ФВ; МРТ является необходимым исследованием при подозрении на АДПЖ как одну из причин синдрома ДКМП; при необъяснимом увеличении правых отделов сердца целесообразно также выполнение МСКТ с контрастированием для исключения хронической ТЭЛА; выявление жировых включений в миокарде следует учитывать при постановке диагноза АДПЖ, несмотря на отсутствие его в критериях 2010 г.; в отличие от МРТ, МСКТ также может использоваться в целях диагностики любых поражений миокарда при наличии имплантированных устройств;

- МРТ и МСКТ не являются определяющими в диагностике хронического миокардита у пациентов с синдромом ДКМП, поскольку их отрицательный результат не исключает диагноза, а обнаружение отсроченного контрастирования не позволяет четко дифференцировать фиброз и воспаление, однако выявление типичного для миокардита субэпикардального или трансмурального накопления препарата и тем более признаков отека миокарда делает диагноз миокардита более убедительным, характерный паттерн накопления может указывать на наличие саркоидоза, амилоидоза и др.; кроме того, наличие массивных очагов фиброза и рубцового поражения усугубляет прогноз пациентов с синдромом ДКМП и может влиять на определение показаний к хирургическому лечению (имплантация ИКД, выявление потенциальных «неответчиков» на CRT);

- возможности ПЭТ в диагностике миокардита на сегодняшний день недостаточно изучены, с учетом высокой стоимости исследования его целесообразно рекомендовать лишь отдельным категориям пациентов с синдромом ДКМП при неинформативности других методов исследования (подозрение на сарко-идоз, аортоартериит Такаясу, опухоли как причину синдрома ДКМП); возможно, методика ПЭТ сердца станет более доступной и займет постоянную нишу в диагностике миокардита при синдроме ДКМП;
- после сбора клиничко-лабораторно-инструментальной информации пациент с подозрением на генетическую природу аритмии (в том числе при диагностированном миокардите) должен быть проконсультирован врачом-генетиком, без чего не может быть определен объем ДНК-диагностики; наиболее целесообразно генетическое исследование у пациентов с подозрением на определенные виды КМП (с относительно небольшим кругом генов, которые необходимо исследовать), с семейными формами КМП; пока нет оснований широко рекомендовать пациентам проведение дорогостоящей NGS-диагностики с панелью из десятков генов, поскольку информативность ее при чистой ДКМП недостаточно высока, а интерпретация результатов весьма сложна;
- обоснованное результатами клиничко-лабораторно-инструментальной диагностики с применением алгоритма и критериев диагностики подозрение на миокардит у пациентов с синдромом ДКМП во всех случаях является основанием для постановки вопроса о проведении ЭМБ; решение этого вопроса зависит от наличия такой возможности, тяжести состояния пациента, эффективности стандартной кардиотропной терапии (сохранение тяжелого состояния является важным аргументом в пользу биопсии) и потенциального влияния результатов биопсии на выбор тактики медикаментозного и хирургического лечения (см. главу 5);
- полное отсутствие данных в пользу определенного или вероятного нозологического диагноза позволяет временно ставить диагноз идиопатической (без кавычек) ДКМП, однако это не означает действительного отсутствия причины синдрома ДКМП: необходимо длительное регулярное наблюдение за такими пациентами с повторением спектра обследований и переоценкой их результатов. Частота повторных обследований зависит от течения болезни, эффекта лечения и состояния больного, но должна быть не менее 1 раза в полгода-год.

4.5. Принципы и объем базисной терапии миокардита

В главе 1 подробно обсуждались современные представления о лечении миокардитов, которые в наиболее сжатом виде сформулированы в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению миокардитов (2013).

За прошедшие пять лет не только не произошло радикальных изменений в подходах к назначению ИСТ при миокардитах, но и не появилось практически ни одного нового исследования эффективности этой терапии, за исключением работы из клиники Шарите, повторившей результаты исследования TIMIC [76]. Эти данные в совокупности с полученными ранее делают неэтичным отказ от проведения ИСТ у большинства пациентов с резистентным к кардиотропной терапии вируснегативным лимфоцитарным миокардитом, поскольку такой отказ (в контролируемом исследовании) привел к достоверному ухудшению прогноза и лишил бы многих наших больных шанса если не на выздоровление, то по крайней мере на улучшение и уход от трансплантации.

В главе 1 мы также сформулировали наши соображения в пользу назначения ИСТ не только вируснегативным, но и многим вирусопозитивным больным, имеющим высокую иммунную активность заболевания, которые подкреплены результатами различных исследований (как относительно старых, но не потерявших своей актуальности, так и совсем недавних), мнением

Источник KingMed.info

ряда ведущих европейских экспертных центров (Маастрихт и Реймс, например, а также клиника Шарите), опытом проведения ИСТ специалистами смежных специальностей (ревматологами, педиатрами, гепатологами, инфекционистами, трансплантологами и др.).

Главный аргумент состоит в том, что персистенция вирусов в миокарде и аутоиммунная агрессия (о которой свидетельствует наличие антикардиальных АТ в высоких титрах) являются не взаимоисключающими механизмами миокардита, но в большинстве случаев существуют одновременно и требуют соответствующего медикаментозного вмешательства.

Дополнительные аргументы сводятся к следующему:

- 1) персистенция вируса в миокарде не только не исключает высокую иммунную активность болезни, но часто определяет ее;
- 2) персистенция вируса (особенно парвовируса В19) далеко не всегда приводит к развитию миокардита (о чем свидетельствуют и наши данные, представленные в следующей главе);
- 3) иммуноопосредованный миокардит далеко не всегда вируснегативен, в том числе и у пациентов с системными иммунными заболеваниями [55];
- 4) ПВТ не всегда возможна и далеко не всегда эффективна;
- 5) эффективность ИСТ у вирусопозитивных пациентов с высокими титрами антикардиальных АТ в специальных исследованиях не изучалась;
- 6) у пациентов с миокардитом вирус может как появляться в миокарде (в том числе в процессе ИСТ), так и спонтанно элиминироваться из него, что свидетельствует о разных фазах одного процесса и требует более тонких подходов к лечению.

В лечении своих пациентов мы исходили из этих положений и провели дифференцированную оценку результатов ИСТ, в том числе у вирусопозитивных и вируснегативных больных. При этом мы не ставили своей задачей рандомизацию - в этом и последующих разделах отражены результаты базисной терапии миокардита, которую мы проводили у пациентов с синдромом ДКМП в повседневной клинической практике, исходя, в первую очередь, из соображений потенциальной пользы для больного и каждый раз выбирая для него наилучший, на наш взгляд, вариант лечения. К сожалению, аналогичных работ нам известно очень немного, широкого обсуждения вопросов базисной терапии миокардита ни в литературе, ни на европейских конгрессах и специальных совещаниях по болезням миокарда и перикарда по-прежнему нет в связи с очевидным отсутствием необходимых для этого фактических данных. Мы надеемся, что предлагаемый далее анализ нашего опыта лечения будет воспринят специалистами по данной проблеме и станет основой для обсуждения.

Весь спектр проводившегося у пациентов с синдромом ДКМП медикаментозного, интервенционного и хирургического лечения представлен в табл. 4.17.

Таблица 4.17. Распределение пациентов с синдромом дилатационной кардиомиопатии по видам медикаментозного и хирургического лечения

Вид лечения	n	Доля больных, %
ПВТ:	66	30,0
внутривенно ганцикловир (Цимевен*) 500 мг/сут № 7-14;	11	5,0 3,2

Источник KingMed.info

валганцикловир (Вальцит*) 450 мг/сут; внутривенно ацикловир (Зовиракс*, Виролекс*) 750 мг/сут;	7	6,4 20,5
валацикловир (Валтрекс*) по 2,0/ацикловир 1,6-2,0 г/сут;	14	2,3 0,5 0,5
интерферон-α-2b (Виферон*) (по схеме);	45	
фамцикловир: (Фамвир*);	5 1	
энтекавир	1	
Антибактериальная терапия 35 15,9		
Внутривенно Ig (габриглобин) по 5-20 г 12 5,5		
ИСТ:	147	66,8
пульс-терапия метипредом 500-1000 мг № 3; метипред/преднизолон 1-12 таблеток в сутки;	3	1,4
азатиоприн 75-150 мг/сут; плаквенил 200-400 мг/сут	89	40,5
	36	16,4
	75	34,1
НПВС (мелоксикам 15 мг/сут)	8	3,6
Плазмаферез	6	2,7
Всего (ИСТ и/или ПВТ)	160	72,7
Ингибиторы АПФ	178	80,9
β-Адреноблокаторы	175	79,5
Кордарон	127	57,8
Соталол	10	4,5
Дигоксин	19	8,6
Верошпирон/инспра	182	82,7
Петлевые диуретики	169	76,8
Статины	65	29,5
Антитромботическое лечение:	178	80,9
аспирин; клопидогрель; варфарин;	42	19,1
дабигатран/ривароксабан/апиксабан; низкомолекулярный гепарин	4	1,8 50,5
	111	7,7 6,8
	17	
	15	

Окончание табл. 4.17

Вид лечения	n	Доля	больных, %
РЧА:	13	5,9	
АВ узловая тахикардия;	3		1,4
WPW-синдром;	1		0,5
МА;	2		0,9
ТП;	3		1,4
ПЖЭ	2		0,9
ЖТ;	1		0,5
неконтролируемая мерцательная тахиаритмия	1		0,5
Имплантация устройств:	82	37,3	
VVIR/DDD/DDDR;	1/10		4,6
ИКД;	37		16,8
CRT;	2		0,9
CRT-D;	29		13,2
вспомогательное кровообращение (PulsCath, ECMO)	3		1,4
Хирургическое лечение (другие виды):	40	18,2	
операция обратного ремоделирования (+ МКШ);	17 (2)		8,2

Источник KingMed.info

протезирование/пластика митрального клапана;	2/1	0,9
протезирование аортального (и митрального) клапана;	4 (2)	1,8
протезирование трикуспидального клапана;	1	0,5
аорто-/маммарокоронарное шунтирование;	2	0,9
стентирование коронарных артерий;	6	2,7
трансплантация сердца	7	3,2

ПВТ назначалась при наличии вирусного генома в крови, высоких (в 10 и более раз выше нормы) титрах противовирусных АТ, особенно IgG к ЦМВ, и пациентам, у которых проводилась агрессивная ИСТ. Лечение проводилось в основном антигерпетическими препаратами: ганцикловиром внутривенно 500 мг/сут и/или *per os* 450-900 мг/сут при обнаружении в крови или миокарде генома ЦМВ, резистентной к лечению инфекции ВЭБ, HHV6 либо при наличии 10-кратного и более повышения титра IgG к ЦМВ. Ацикловир назначался внутривенно при наличии в крови генома ВЭБ или HHV6 (750 мг/сут в течение 7-10 дней с последующим переходом на прием *per os* 2 г/сут); у части вирусопозитивных пациентов сразу было начато лечение *per os*. Лечение продолжалось до отрицательной ПЦР (и далее не менее 3 недель либо на все время приема высоких доз иммунодепрессантов).

При сохранении положительной ПЦР ПВТ проводилась длительно с контролем ПЦР 1 раз в месяц. На фоне активной ИСТ ПЦР проводилась повторно 1 раз в 2-3 месяца. При рецидивах или новой инфекции курсы ПВТ повторялись. В случае выявления генома парвовируса В19 в миокарде (в крови он отсутствовал) по возможности было проведено внутривенное вливание Ig. Пациенту с активным гепатитом В проведена длительная терапия энтекави-ром под наблюдением гепатолога клиники им. Е.М. Тареева с достижением стойкой элиминации вируса.

Антибактериальная терапия амоксициклавом, фторхинолонами и кларитро-мицином *per os* и парентерально препаратами цефалоспоринового, фторхи-нолонового, пенициллинового ряда, меропенемом (Меронемом*) и линезо-лидом проводилась при бактериальном миокардите, у остальных - в связи с сопутствующей инфекцией, главным образом бронхолегочной. При этом у части больных нельзя было исключить патогенетическую роль данной инфекции в развитии или обострении основного заболевания.

Из побочных реакций на ПВТ отмечены по одному случаю умеренной цитопении на 7-й день вливаний ганцикловира (постепенно купировалась после отмены), крапивницы на ацикловир внутривенно (заменен ганцикло-виrom) и кожного зуда на прием ацикловира *per os* (полностью купировался на фоне временной отмены препарата). Вливание габриглобина у трех пациентов из 12 (25%) сопровождалось покраснением лица и умеренной гипотонией, что потребовало замедления темпа вливания. Внутривенные вливания фторхино-лонов сопровождались нарастанием гипотонии и тошнотой у двух пациентов с тяжелой систолической дисфункцией; данные побочные эффекты потребовали полной отмены препаратов. Терапия *per os* переносилась удовлетворительно.

Различные режимы базисной терапии были назначены большинству пациентов с миокардитом, а также некоторой части больных без диагноза миокардита, но с высокими титрами антикардиальных АТ (в первую очередь, к антигенам кардиомиоцитов), что рассматривалось как вторичная иммунная реакция, требующая подавления; в этих случаях назначался почти исключительно плаквенил. Кроме того, части вирусопозитивных пациентов без миокардита проведена ПВТ.

Основные показания к ИСТ миокардита были следующими:

Источник KingMed.info

1) резистентность к стандартной кардиотропной терапии в течение 1-2 месяцев; у пациентов с тяжелым острым миокардитом базисная терапия могла быть начата раньше;

2) повышенные в 3-4 раза титры антикардиальных АТ, особенно АНФ. Решение о назначении ИСТ и выборе ее конкретного режима принималось с учетом:

- активности миокардита по данным морфологического исследования миокарда и других морфологических особенностей (наличие эозино-филов в инфильтратах, васкулита и др.);
- достоверности диагноза миокардита (при отсутствии биопсии);
- наличия или отсутствия активной вирусной и иной инфекции (в крови и/или миокарде), эффективности ее подавления в результате ПВТ;
- тяжести течения (быстроты развития и выраженности дисфункции ЛЖ);
- наличия и характера генетической КМП (в сочетании с миокардитом);
- наличия системных иммунных проявлений;
- возраста больного и других факторов, повышающих риск развития побочных эффектов терапии (наличие ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, признаков печеночной или почечной недостаточности, тромбозов и эрозивно-язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта в анамнезе);
- наличия показаний к тому или иному виду оперативного лечения (необходимость безотлагательной операции, с одной стороны, делала нежелательной активную ИСТ, но, с другой стороны, могла требовать предварительного подавления активности миокардита - в том случае, если планировалась реконструктивная операция);
- динамики состояния больного на фоне оптимальной кардиотропной терапии;
- сведений об эффективности и переносимости ИСТ в анамнезе;
- отношения пациента и его родственников к предлагаемому виду терапии и их готовности выполнять все рекомендации в процессе лечения (при этом учитывалась также удаленность места жительства от Москвы и крупных медицинских центров).

Противопоказания к ИСТ были общепринятыми и включали, в первую очередь, наличие очагов острой либо хронической инфекции любой локализации (чаще всего препятствием к назначению иммунодепрессантов становилась бронхолегочная инфекция). Группа пациентов с миокардитом, которым по разным причинам не назначалась ИСТ, составила группу контроля.

Из иммуносупрессивных препаратов наиболее часто назначались глюко-кортикоиды (у шести больных - преднизолон, который в одном случае был заменен дексаметазоном в связи с выраженным чувством жара и непереносимостью метипреда в анамнезе, у остальных - метипред). В трех случаях лечение было начато с пульс-терапии метипредом (по 500, 750 и 1000 мг № 3), в остальных сразу назначалось *per os* в средней стартовой дозе 30 [20; 40] мг/сут в пересчете на преднизолон, от 5 до 60 мг/сут.

После приема стартовой дозы в течение 1-2 месяцев начиналось ее плановое снижение со скоростью 1,25-2,5 мг в неделю (в пересчете на преднизолон) до поддерживающей дозы, которая в среднем составляла от 2,5 до 10 мг/сут, или до полной отмены препарата. Причинами относительно быстрой полной отмены препарата (без периода поддерживающей терапии) у 18

Источник KingMed.info

больных (20,2%) явились развитие побочных эффектов, нежелание пациента продолжать терапию или необходимость выполнения операции.

Скорость снижения дозы была выше при больших стартовых дозах (50- 60 мг/сут): дозу начинали снижать не позднее чем через месяц от начала терапии до уровня 30-40 мг/сут за 2-3 недели, в дальнейшем темп снижения замедляли до обычного. При удовлетворительной переносимости и наличии положительного эффекта стероидная терапия проводилась не менее полугода-года, однако чаще продлевалась до 2-3 лет и более. Различные режимы стероидной терапии и побочные эффекты при их применении охарактеризованы ниже.

Вторым по частоте применения иммуносупрессивным препаратом был плаквенил) в стандартной дозе 200 мг/сут (у единичных больных она была увеличена до 400 мг/сут); 46 больных (61,3%) получали его в виде монотерапии, остальные в комбинации с глюкокортикоидами. Препарат назначался на срок не менее 6 месяцев, у пяти больных (8,5%) он был отменен досрочно в связи с появлением диспепсических явлений (у одного), кожной сыпи (у одного) и по настоятельной рекомендации офтальмолога (у трех пациентов). Случаев серьезной цитопении не отмечено.

Азатиоприн в средней дозе 150 [75; 150] мг/сут был назначен 36 больным с учетом высокой активности болезни. В большинстве случаев он назначался в сочетании со средними и высокими дозами глюкокортикоидов, однако у части больных был основным препаратом ввиду нежелательности назначения больших доз метипреда либо назначался в виде монотерапии. У части больных азатиоприн со временем был заменен плаквенилом. У трех пациентов препарат полностью отменен (в связи с развитием легочной инфекции и рецидивирующих обострений хронического панкреатита), у остальных терапия азатиоприном приостанавливалась при развитии инфекций. Умеренная цитопения, в том числе нейтропения или лимфопения, которая потребовала снижения стартовой дозы или временной отмены препарата, развилась у трех больных (8,3%).

Комбинации различных иммунодепрессантов использовались у 59 пациентов (40,1% тех, кто получал ИСТ). НПВС (мелоксикам по 15 мг/сут) назначались на раннем этапе исследования восьми больным (3,6%) на 14-30 дней исключительно в комбинации с иммуносупрессивными препаратами, существенных побочных эффектов (включая признаки задержки жидкости) за это время отмечено не было. Назначению стероидов, а также НПВС предшествовало проведение гастроскопии; при получении нормальной эндоскопической картины начиналась базисная терапия, на все время приема глюкокортикоидов и НПВС больные получали омепразол или пантопразол по 20 мг, при наличии в анамнезе эрозивно-язвенных заболеваний по 40 мг/сут. Распределение пациентов с воспалительной природой ДКМП по различным режимам ИСТ представлено на рис. 4.34: режим 1 - отсутствие ИСТ; режим 2 - монотерапия плаквенилом; режим 3 - монотерапия малыми и средними дозами глюкокортикоидов (до 35 мг/сут в пересчете на преднизолон) либо их сочетание с плаквенилом; режим 4 - высокие дозы глюкокортикоидов (от 40 мг/сут и выше в пересчете на преднизолон) в виде монотерапии или в сочетании с плаквенилом, а также средние и высокие дозы глюкокортикоидов (от 25 мг/сут в пересчете на преднизолон) в сочетании с азатиоприном; режим 5 - азатиоприн в виде монотерапии либо в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (до 20 мг/сут в пересчете на преднизолон). Наиболее агрессивная терапия проводилась у пациентов с изолированным определенным миокардитом, далее следует группа сочетаний генетических КМП и миокардита. При вероятном диагнозе миокардита почти в половине случаев ИСТ не назначалась.

Стандартная кардиотропная терапия назначалась в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН и включала β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ с постепенным титрованием их доз,

Источник KingMed.info

верошпирон и петлевые диуретики, дигоксин. С максимальной частотой назначался верошпирон (ограничением к его назначению были почечная недостаточность с гиперкалиемией и субъективно тягостная для пациентов гинекомастия), постоянная потребность в петлевых диуретиках имела более чем у 75% больных.

Невозможность приема ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов примерно у 1/5 больных была обусловлена выраженным снижением сердечного выброса и гипотонией (в таких случаях обычно не удавалось назначить ни один из препаратов). Кроме того, ограничением к назначению ингибиторов АПФ служила выраженная почечная дисфункция, которая, как правило, регистрировалась у тех же больных, а к терапии β -адреноблокаторами - синусовая брадикардия. В связи с желудочковыми нарушениями ритма и/или МА кордарон получали почти 60% больных, в единичных случаях был назначен сота-лол; терапия другими антиаритмиками не проводилась. Частота назначения дигоксина была невысокой в первую очередь в связи с опасностью усугубления желудочковых нарушений ритма. Статины назначались по стандартным показаниям (исключительно ради плейотропного противовоспалительного эффекта они не использовались), главным образом при наличии атеросклероза.

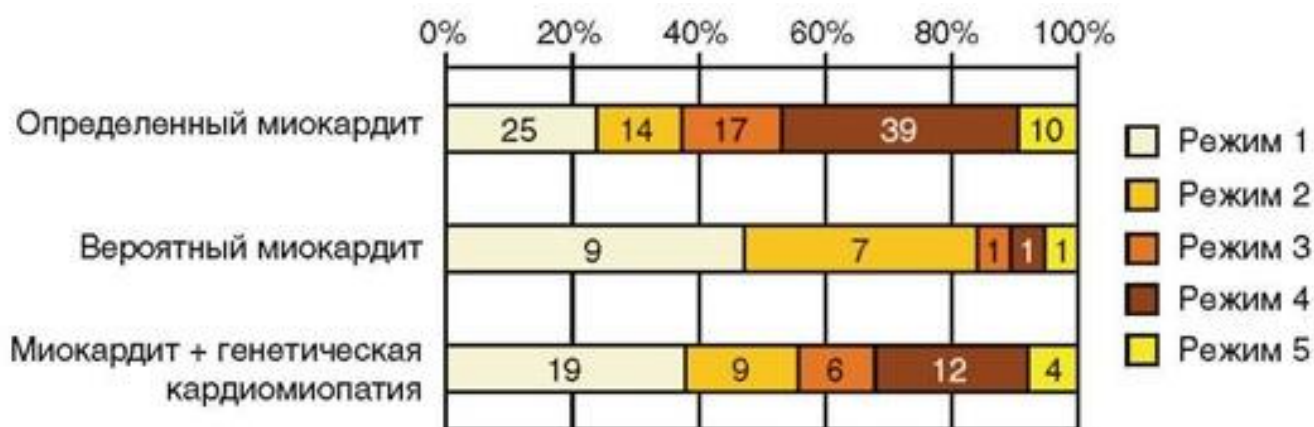


Рис. 4.34. Распределение пациентов с различными видами миокардита по режимам иммуносупрессивной терапии

Показания к антитромботической терапии, которая в том или ином объеме проводилась у 80% больных, также были общепринятыми. Аспирин назначался главным образом при наличии коронарного атеросклероза, клопидогрель был назначен четырем больным после коронарного стентирования. Основанием для назначения варфарина служили МА, наличие протезированных клапанов сердца, внутрисердечный тромбоз, синдром НКМ с выраженным снижением ФВ (см. главу 7) или ТЭЛА; в случае тромбоза или ТЭЛА приему варфарина предшествовал курс терапии низкомолекулярным гепарином. Перевод с вар-фарина на гепарин осуществлялся также на период ожидания трансплантации сердца. Отдельным малоподвижным пациентам гепарин назначался в профилактической дозе на период пребывания в стационаре.

Отметим также, что шести больным с подтвержденным биопсией вирус-негативным миокардитом, первичной ДКМП и высоким уровнем антикарди-альных АТ с лечебной целью был проведен курс плазмафереза. Применение интервенционных и хирургических методик у различных подгрупп пациентов рассмотрено ниже.

4.6. Результаты базисной терапии миокардита и комплексной терапии у пациентов с синдромом ДКМП в различных подгруппах

Учитывая достаточно большое количество больных, результаты комплексного (базисного, кардиотропного и хирургического) лечения мы рассмотрим в различных подгруппах: получавших различные режимы ИСТ, с миокардитом на фоне генетических КМП и без них и др. И начнем с наиболее актуального сопоставления - вируснегативных и вирусопозитивных пациентов, как в группе с обязательным морфологическим подтверждением диагноза миокардита, так и в более широкой когорте больных, где биопсия была выполнена не всем и принималось во внимание наличие вируса не только в миокарде, но и в крови.

4.6.1. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИРУСПОЗИТИВНЫХ И ВИРУСНЕГАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МОРФОЛОГИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ДИАГНОЗОМ МИОКАРДИТА

В эту наиболее строго (в соответствии с критериями, которые предъявляются к диагностике миокардита в европейских исследованиях) отобранную подгруппу вошли 60 больных (средний возраст - $46,7 \pm 11,8$ года, от 19 до 75 лет, 45 мужчин и 15 женщин) с синдромом ДКМП. Диагноз активного/ пограничного лимфоцитарного миокардита (согласно далласским критериям) верифицирован у всех пациентов, в том числе с помощью ЭМБ ПЖ у 38 больных, интраоперационной биопсии ЛЖ - у 10, исследования эксплантатов сердца - у трех и при аутопсии - у девяти больных.

Средний КДР составил $6,7 \pm 0,7$ см, КДО ЛЖ $205,3 \pm 82,2$, КСО $153,6 \pm 73,2$ мл, ФВ $26,2 \pm 9,1\%$, VT1 $9,2 \pm 3,3$ см, dp/dt $560,6 \pm 232,2$ мм рт.ст., ЛП $102,8 \pm 36,0$ мл, ПП $89,4 \pm 37,5$ мл, ПЖ $3,4 \pm 0,7$ см, СДЛА $49,6 \pm 14,9$ мм рт.ст., степень митральной регургитации 2 [1; 3], степень трикуспидальной регургитации 1,5 [1; 2,5], E/A 2,35 [0,9; 2,9]. Как видно по этим показателям, это была несколько более тяжелая категория больных, чем вся наша группа ДКМП в целом. Средняя давность развития симптомом составила 15,5 [6,0; 48,0] месяцев, что позволяет говорить о подостром/хроническом течении миокардита; пациенты с давностью симптомов менее 2 месяцев в данный субанализ не включались. Острое развитие симптомов отмечали 53,3% больных, четкую связь заболевания с перенесенной инфекцией - 46,7%. Контроль ЭхоКГ проводился через 2 месяца от начала наблюдения (лечения), через 6 месяцев и далее каждые полгода. Средний срок последнего контроля ЭхоКГ составил 12,0 [6,0; 30,0] месяцев, общий срок наблюдения - 19,0 [7,25; 40,25] месяцев.

По результатам морфологического исследования миокарда активный миокардит диагностирован у 43 (71,7%) больных, пограничный - у 17 (28,3%). По результатам вирусологического исследования миокарда пациенты разделились на группу вирусопозитивных ($n=32$, парвовирус В19 у 23, ВЭБ у 10, HHV6 6-го типа у 6, ВПГ 1-го, 2-го типов у 4, ЦМВ у 6 больных) и группу вируснегативных больных ($n=28$). У 8 вирус-позитивных пациентов выявлена микст-инфекция. Вирусный геном в крови выявлен у 15 больных - у 4 вирус-негативных по миокарду (ВЭБ у 2 и HBV у 2), в остальных случаях при одновременном наличии вируса в миокарде. Пациенты, у которых вирусный геном выявлялся только в крови, получали противовирусную терапию, но к группе вирусопозитивных больных (по миокарду) не относились.

Пациенты, у которых выявлен вирусный геном в миокарде, исходно были несколько тяжелее вируснегативных: они имели достоверно больший КДР ЛЖ ($6,8 \pm 0,7$ vs $6,4 \pm 0,7$ см, $p < 0,05$) и более низкую ФВ ($24,2 \pm 9,1$ vs $29,5 \pm 8,3\%$, $p > 0,05$), характеризовались несколько более выраженной сердечной недостаточностью (группа включала 10 больных с 4ФК в сравнении с 5 пациентами без вирусов в миокарде). Однако в целом группы оказались вполне сопоставимы по

демографическим и структурно-функциональным параметрам. Принципиально важно, что по степени иммунной активности (титрам анти-кардиальных АТ) у вирус-положительных и вирус-отрицательных больных никаких достоверных различий не выявлено (рис. 4.35): наличие вируса в миокарде сопровождалось даже несколько большими титрами АТ к антигенам эндотелия и специфического АНФ. При этом не было отмечено прямой корреляции степени гистологической активности с наличием вирусного генома и/или уровнем антикардиальных АТ: каждый из этих факторов влиял на выбор базисной терапии миокардита.

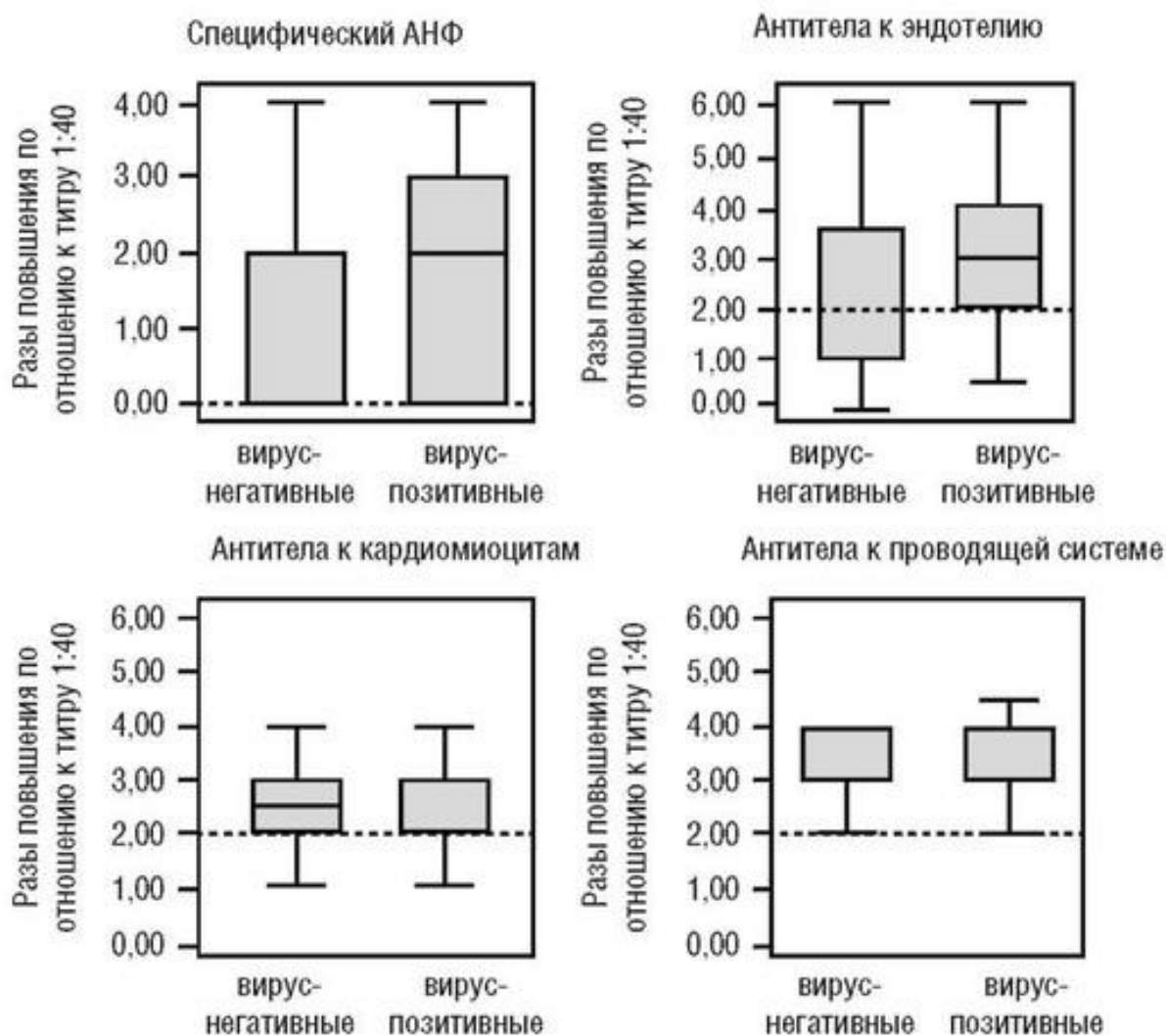


Рис. 4.35. Сравнение степени иммунной активности у вируснегативных и вирусположительных больных с морфологически подтвержденным лимфоцитарным миокардитом

ПВТ проводилась по приведенным выше показаниям; она не назначалась большинству пациентов с моноинфекцией парвовирусом В19 (в связи с недоступностью лечения), контроль наличия вирусного генома в миокарде не проводился по этическим соображениям. Элиминация вирусов из крови достигнута в 80% случаев (включая HBV и HHV6).

ИСТ проводилась 22 вирусположительным больным (группа 1) и 24 вируснегативным (группа 2), не проводилась 10 вирусположительным больным (группа 3) и 4 вируснегативным (группа 4). Кортикостероиды (метипред) были назначены 21 вирусположительному больному в средней дозе 24 [20; 32] мг/сут и 20 вируснегативным больным в средней дозе 24 [16; 28] мг/сут, плаквенил в дозе 200 мг/сут получали по 9 пациентов каждой группы, азатиоприн получали 8 вирусположительных и 13 вируснегативных пациентов в средней дозе 150 [75; 150] мг/сут. Четверым больным

проводилась монотерапия плаквенилом, одной вируснегативной пациентке - монотерапия азатиоприном, в остальных случаях ИСТ включала стероиды (монотерапия, комбинация с плаквенилом или азатиоприном).

В первую очередь проведена оценка эффективности ИСТ в целом, вне зависимости от наличия вирусного генома в миокарде (рис 4.36, верхний ряд). **Только при использовании ИСТ** (n=46) нами получено достоверное возрастание ФВ (с $26,5 \pm 9,3\%$ до $36,0 \pm 10,8\%$, $p < 0,001$), уменьшение ФК по NYHA (с 3 [3;3] до 2 [1;2], $p < 0,001$), КДР ЛЖ (с $6,7 \pm 0,7$ до $6,4 \pm 0,8$ см, $p < 0,01$), СДЛА (с $48,9 \pm 15,5$ до $39,4 \pm 11,5$ мм рт.ст., $p < 0,01$), степени митральной регургитации (с 2 [1; 3] до 1,5 [1;2], $p = 0,05$). В небольшой группе пациентов, не получавших ИСТ (n=14), достоверной динамики ни одного из показателей получено не было, тенденция к их улучшению была слабой, а по ФВ полностью отсутствовала (выявлено недостоверное снижение ФВ). Исходно пациенты без ИСТ отличались несколько большим ФК, у 71,4% из них выявлен вирус в миокарде (в сравнении с 47,8% в группе ИСТ).

Смерть в обеих группах была связана с прогрессированием сердечной и полиорганной недостаточности (8 и 5), в т. ч. после трансплантации (0 и 1), реже развивалась внезапно (1 и 2), вследствие эмболии (2 и 0) или после экстренных хирургических вмешательств на других органах (0 и 1). Летальность в группе ИСТ оказалась достоверно меньше в сравнении с группой без ИСТ (23,9 и 64,3%, $p < 0,01$; OR=0,37, 95%ДИ 0,19-0,71), рис. 4.36

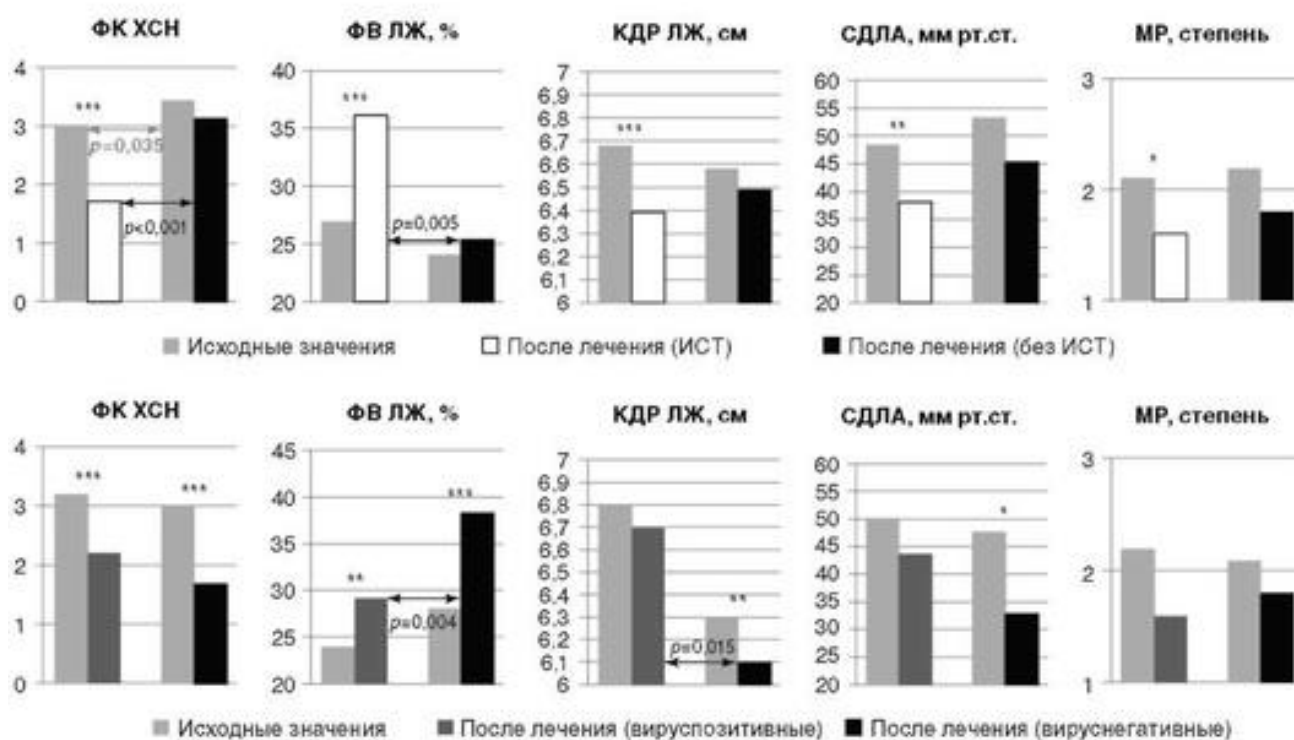


Рис. 4.36. Динамика структурно-функциональных параметров у больных лимфоцитарным миокардитом в зависимости от проведения иммуносупрессивной терапии (верхний ряд) и наличия вирусного генома в миокарде (нижний ряд). ФК ХСН - функциональный класс сердечной недостаточности; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии; МР - митральная регургитация. Достоверность различий до и после лечения с уровнем значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Выявлена также тенденция к увеличению потребности в хирургическом лечении в отсутствие ИСТ (52,2 и 64,3%, $p > 0,05$), суммарного показателя летальность + потребность в хирургическом

Источник KingMed.info

лечения (65,2 и 85,7%, $p > 0,05$). К основным видам хирургических вмешательств в группах больных, получавших и не получавших ИСТ, относились трансплантация сердца (1 и 2), операция обратного ремоделирования с протезированием митрального клапана (9 и 3), имплантация ЭКС (2 и 1), ИКД (10 и 2), CRT-D (8 и 2), коронарное шунтирование (1 и 1), стентирование (0 и 1), РЧА (3 и 0). Летальность оперированных больных также оказалась достоверно ниже в группе ИСТ (16,7 и 66,7%, $p < 0,05$; OR=0,36, 95%ДИ 0,14-0,88).

С другой стороны, проведена оценка влияния вирусного генома в миокарде на результаты лечения в целом, независимо от того, проводилась ли ИСТ (рис. 4.36, нижний ряд). В отсутствие вируса результаты комплексного лечения были лучше, однако и у вирусопозитивных больных было получено достоверное снижение ФК (с 3 [3; 4] до 2 [1,25; 2,375], $p < 0,001$) и возрастание ФВ (с $24,1 \pm 8,9\%$ до $29,2 \pm 10,9\%$, $p < 0,01$). При этом необходимо учитывать исходно бóльшую тяжесть вирусопозитивных больных (большой КДР ЛЖ и более низкую ФВ), а также больший процент вирусопозитивных больных, не получавших ИСТ, в сравнении с вируснегативными.

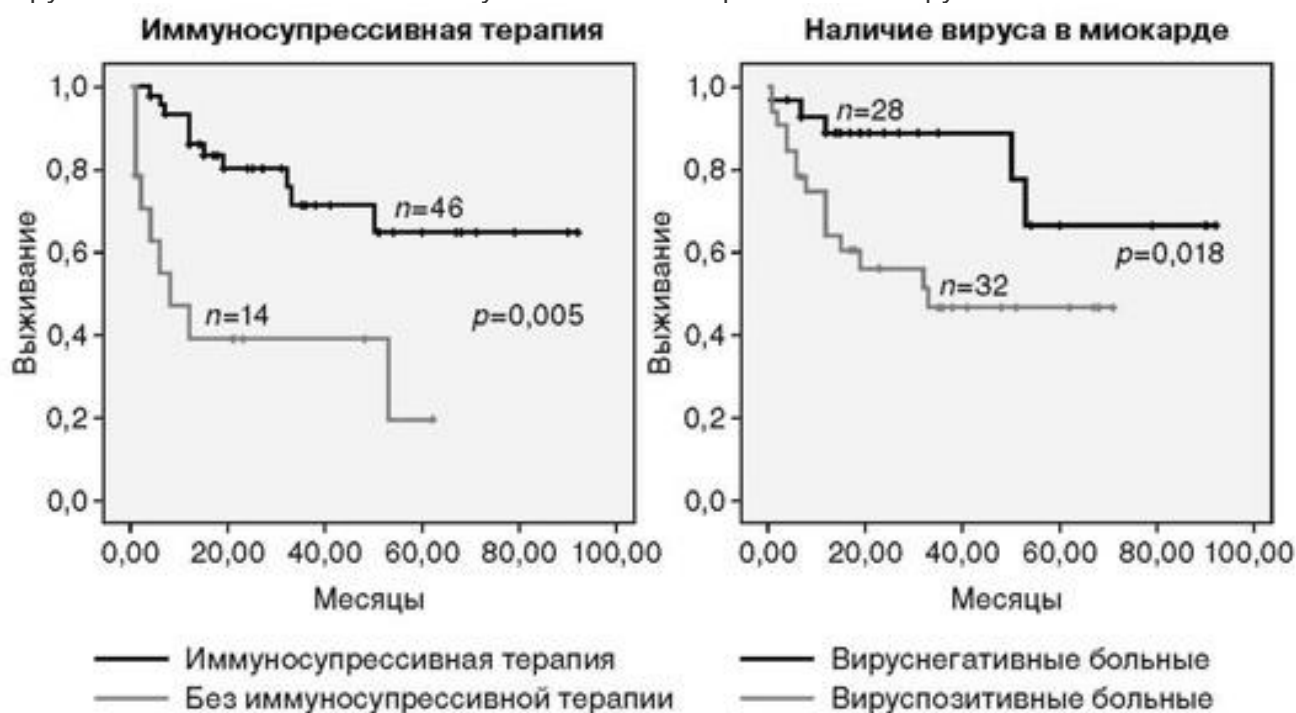


Рис. 4.37. Влияние иммуносупрессивной терапии и наличия вирусного генома в миокарде на выживаемость больных лимфоцитарным миокардитом

В группе вирусопозитивных больных в сравнении с группой вируснегативных оказалась достоверно выше летальность (46,9 и 17,9%, $p < 0,01$; OR=2,63, 95% ДИ 1,09-6,30), рис. 4.37. Потребность в хирургическом лечении была примерно одинаковой (53,1 и 57,1%, $p > 0,05$), однако показатель летальность + потребность в хирургическом лечении был недостоверно выше при наличии вирусов в миокарде (78,1 и 64,3%, $p > 0,05$), как и летальность оперированных больных (47,1 и 18,8%, $p = 0,056$). Среди причин смерти у вирус-позитивных больных фигурировали прогрессирование сердечной недостаточности, эмболии, внезапная смерть и экстренная операция (10, 2, 2 и 1 пациент), у вирус-негативных это соотношение составило 4, 0, 1 и 0 пациентов, т.е. существенных различий по структуре летальности не было.

С учетом разнонаправленного влияния ИСТ и наличия вирусного генома в миокарде на результаты комплексного лечения и прогноз мы провели *раздельный анализ эффективности ИСТ у вирусопозитивных и вируснегативных больных*. Группа 4 (вируснегативные больные без ИСТ) в этом сравнении не участвовала в связи с ее объяснимой малочисленностью - в отсутствие

Источник KingMed.info

вируса мы стремились к назначению ИСТ в большинстве случаев. При сравнении непосредственных результатов лечения в группах 1, 2 и 3 установлена достоверная положительная динамика структурно-функциональных показателей не только у вируснегативных, но и у вирусопозитивных больных, получавших ИСТ, при отсутствии такой динамики у вирусопозитивных больных без ИСТ (рис. 4.38).

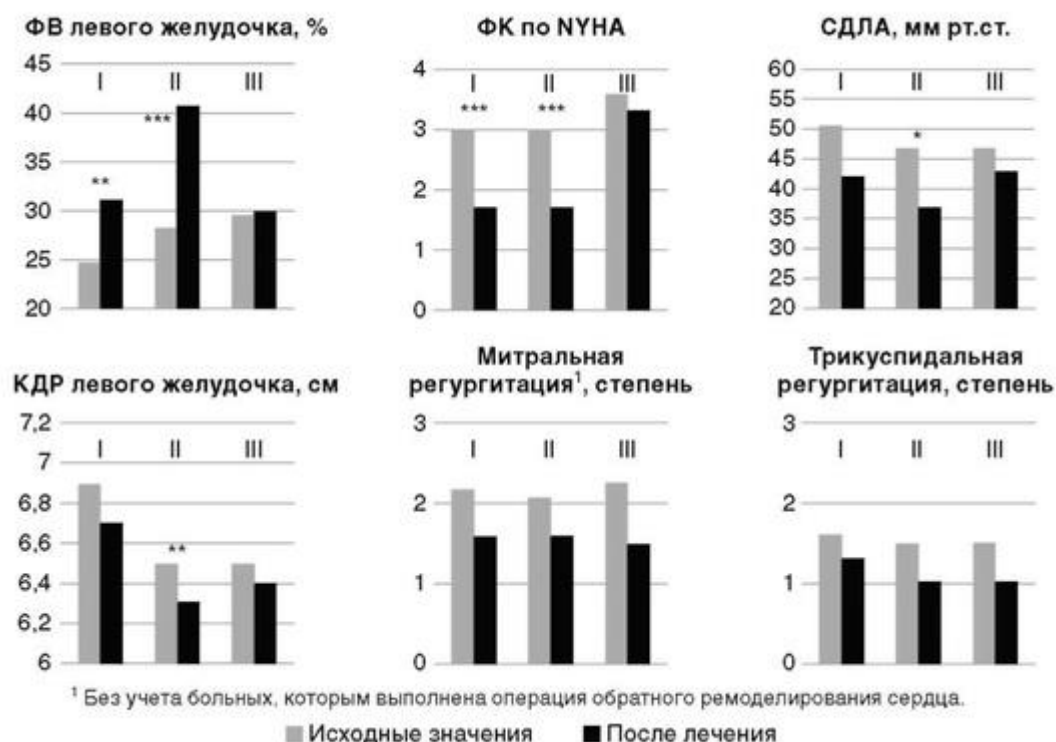


Рис. 4.38. Динамика структурно-функциональных параметров у больных лимфоцитарным миокардитом в подгруппах вирусопозитивных и вируснегативных больных, получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию. Подгруппа I - вирусопозитивные больные, получавшие ИСТ; подгруппа II - вируснегативные больные, получавшие ИСТ; подгруппа III - вирусопозитивные больные, не получавшие ИСТ; ФВ - фракция выброса; ФК - функциональный класс; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии; КДР - конечный диастолический размер. Достоверность различий до и после лечения с уровнем значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Наилучший результат закономерно получен в группе 2 (ИСТ без вирусов): ФВ возросла с $28,2 \pm 9,2$ до $40,7 \pm 9,8\%$, $p < 0,001$. Однако и в группе 1 (вирус + ИСТ) ФК снизился с 3 [3;3] до 2 [1;2] ($p < 0,001$), ФВ возросла с $24,7 \pm 9,0$ до $31,0 \pm 9,8\%$ ($p < 0,01$). Лишь в группе 3 (вирусы без ИСТ) никакой достоверной динамики не отмечено, имелась тенденция к уменьшению ФВ. Летальность и потребность в хирургическом лечении были максимальными у вирусопозитивных больных, не получавших ИСТ (табл. 4.18).

Таблица 4.18. Исходы лечения в подгруппах вирусопозитивных и вируснегативных больных, получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию

Исходы	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4
	ИСТ + вирус+	ИСТ + вирус-	ИСТ - вирус+	ИСТ - вирус-
Потребность в хирургии	45,5%	37,5%	70,0%	50,0%
Трансплантация	0	1 (4,2%)	1 (10,0%)	1 (25,0%)
Летальность	36,4%	12,5%	70,0%	50,0%
<i>n</i>	22	24	10	4

Источник KingMed.info

Тенденция к снижению летальности под действием ИСТ сохранялась как у вирус-негативных, так и у вирус-положительных больных (рис. 4.39), точно так же негативное влияние вирусного генома на прогноз прослеживалось как при проведении ИСТ, так и без нее (рис. 4.40).

Несмотря на небольшое количество пациентов в данном субанализе, летальность в целом была высокой, что позволило оценить ее зависимость от различных факторов, к анализу которых мы еще вернемся по отношению ко всей когорте пациентов с синдромом ДКМП.

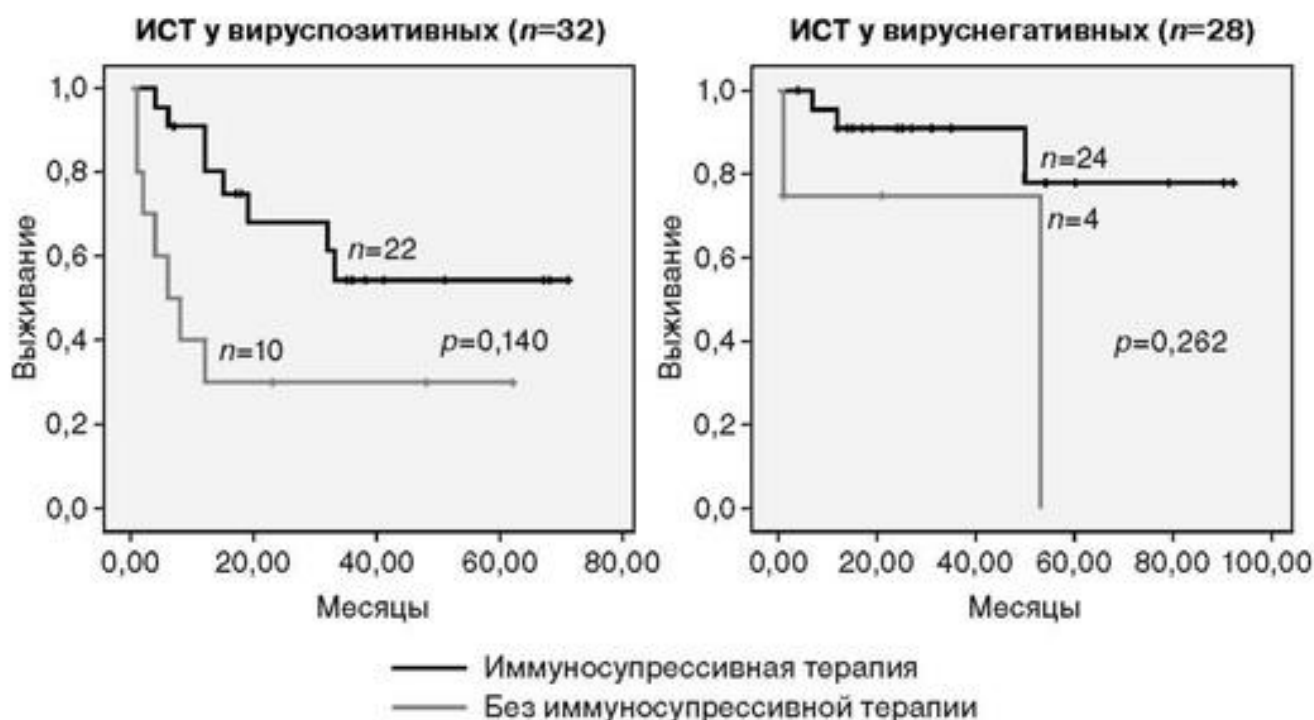


Рис. 4.39. Влияние иммуносупрессивной терапии на выживаемость вирус-положительных и вирус-негативных больных лимфоцитарным миокардитом

С плохим непосредственным ответом на комплексное лечение и неблагоприятным исходом ассоциировались следующие факторы (табл. 4.19): низкие ФВ и dp/dt , высокий ФК, E/A более 2,0, наличие полной блокады ЛНПГ или блокады ее передней ветви. Сам по себе плохой ответ на лечение (прирост ФВ в течение 2 мес менее чем на 5%) явился предиктором смерти, что должно определять показания к трансплантации сердца у таких больных в достаточно ранние сроки. Летальность за время наблюдения (в среднем 19 месяцев) составила 33,3%, показатель «смерть + трансплантация» составил 36,7%. С улучшением прогноза ассоциировались факт проведения ИСТ и отличный непосредственный ответ на лечение (прирост ФВ более чем на 10% за 2 месяца).

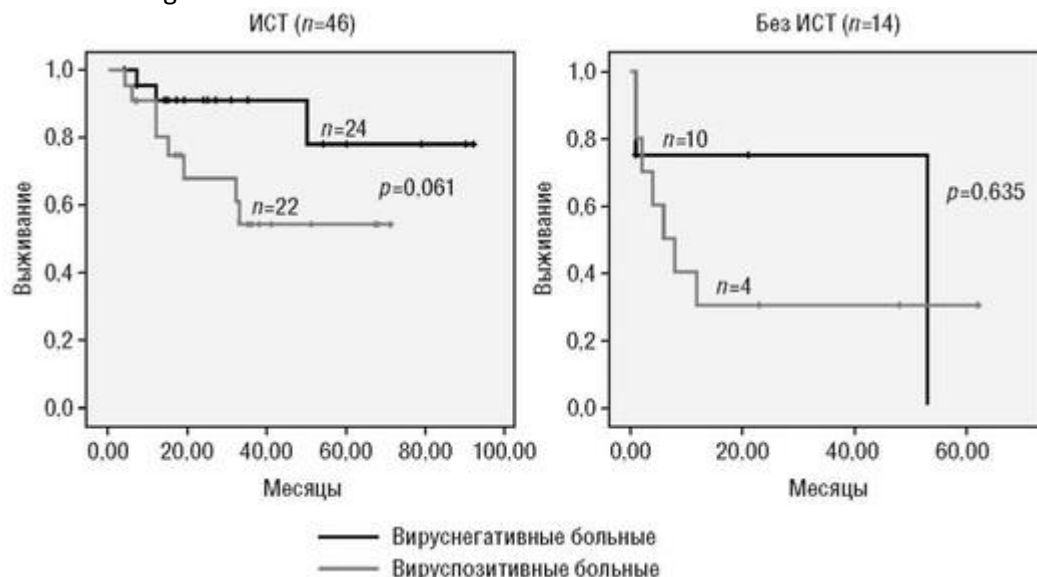


Рис. 4.40. Влияние наличия вирусного генома на выживаемость у больных лимфоцитарным миокардитом, получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию

Таблица 4.19. Сравнительная характеристика пациентов, погибших и выживших в процессе наблюдения (факторы, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом)

Выжившие	Исходные параметры	Погибшие
40	Всего больных	20
3 [3; 3]	ФК по NYHA*	3 [3; 4]
12,5%	Плохой непосредственный ответ на лечение***	65,0%
57,5%	Отличный непосредственный ответ на лечение***	15,0%
27,8±8,7%	ФВ ЛЖ*	22,8±9,1%
651,4±178,2 мм рт.ст.	dp/dt*	447,1±248,3 мм рт.ст.
25,0%	Признаки рестрикции (Е/А более 2)*	45,0%
20,0%	Полная блокада ЛНПГ	35,0%
12,5%	Блокада передней ветви ЛНПГ*	35,0%
42,5%	Вирусный геном в миокарде*	75,0%
32,5%	Парвовирус В19 в миокарде	50,0%
0	HHV6 в миокарде***	30,0%
7,5%	Вирус Эпштейна-Барр в миокарде**	35,0%
87,5%	Проведение ИСТ**	55,0%

Примечание. Достоверность различий с уровнем значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Интересно, что достоверно ассоциировалось с неблагоприятным исходом наличие в миокарде генома HHV6 или ВЭБ, но не парвовируса В19. При сравнении результатов ИСТ у пациентов с моноинфекцией парвовирусом В19 и остальных вирусопозитивных больных (с герпетическими вирусами в миокарде в сочетании с парвовирусом В19 или без него) не выявлено различий по непосредственному ответу на лечение, однако летальность при наличии герпетических вирусов оказалась достоверно выше (66,7 и 15,4%; $p < 0,05$).

Объяснением этого факта могут служить обоснованные предположения о том, что парвовирус В19 не всегда играет патогенетическую роль в развитии миокардита и может быть лишь «свидетелем», поскольку он достаточно часто обнаруживается и у больных без миокардита. Если же принять за непреложный факт, что персистенция вируса в миокарде при ДКМП сама по себе сопровождается ухудшением функции ЛЖ [143], отсутствие такого ухудшения (напротив,

Источник KingMed.info

улучшение) без лечения Ig у большинства парвовирусопозитивных больных в нашей группе должно расцениваться как несомненное следствие ИСТ.

Следует отметить, что количество как вируснегативных, так и вирусопозитивных пациентов с верифицированным лимфоцитарным миокардитом, включенных в этот субанализ, было не меньше, чем количество пациентов, получавших ИСТ в исследовании TIMIC. При этом не только полностью подтверждены полученные ранее данные относительно эффективности ИСТ при хроническом лимфоцитарном миокардите при отсутствии вирусного генома в миокарде, но и установлен ряд принципиальных положений:

- эффективность ИСТ при подостром/хроническом, активном/пограничном миокардите;
- достоверное влияние ИСТ на прогноз (летальность, в том числе у оперированных больных), тенденцию к снижению потребности в хирургическом лечении в группе ИСТ;
- сохранение достоверного влияния ИСТ на функциональные показатели и тенденцию к снижению смертности в группе вирусопозитивных больных;
- зависимость результатов ИСТ от типа вируса в миокарде;
- эффективность применения средних и малых доз глюкокортикоидов в сочетании с плаквениломом или азатиоприном.

4.6.2. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИРУСПОЗИТИВНЫХ И ВИРУСНЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ (В ЦЕЛОМ)

Проанализировав результаты лечения в относительно небольшой и наиболее строго отобранной когорте пациентов с морфологически верифицированным лимфоцитарным миокардитом, распространим этот анализ на всех пациентов с миокардитом, которые имеют достаточный катамнез, сохраняя разделение по принципу наличия или отсутствия вирусного генома в крови и/или миокарде. Таких пациентов на момент проведения анализа было 127 (из 158 пациентов с миокардитом). По составу они не отличались от всей когорты пациентов с синдромом ДКМП (46 женщин и 81 мужчина, средний возраст - $46,7 \pm 12,7$ года). Средний срок наблюдения составил 18 [7; 42] месяцев.

Сразу стоит отметить, что расширение группы наблюдения лишь подтвердило изложенные выше результаты.

Среди этих 127 больных 52 были вирусопозитивны по крови и/или миокарду, диагноз миокардита морфологически верифицирован у 38 (73,1%), оставшиеся 75 пациентов отнесены к вируснегативным (биопсия миокарда, подтвердившая миокардит, проведена у 23, то есть у 30,7% из них, у остальных вирусный геном исследовался только в крови). Вирусопозитивные пациенты исходно отличались от вируснегативных достоверно большими размерами ЛЖ (КДР $6,7 \pm 0,8$ против $6,4 \pm 0,7$ см, КСО $158,4 \pm 73,8$ против $119,2 \pm 49,9$ мл; $p < 0,05$, и КДО $212,6 \pm 85,9$ против $172,9 \pm 58,8$ мл; $p < 0,01$), более низкой ФВ ЛЖ ($25,9 \pm 11,2$ против $31,5 \pm 9,8\%$; $p < 0,01$) и более выраженной легочной гипертензией (СДЛА - $47,5 \pm 16,3$ против $40,7 \pm 15,9$ мм рт.ст.; $p < 0,01$). При сравнении степени иммунной активности у вируснегативных и вирусопозитивных больных миокардитом вновь не получено никаких достоверных различий по уровню различных антикардиальных АТ (рис. 4.41). Этот крайне важный для выбора терапии факт говорит о том, что обнаружение или необнаружение вируса свидетельствует об определенной фазе единого, во многих случаях индуцированного вирусами иммунного процесса, который участвует в поддержании активного миокардита.

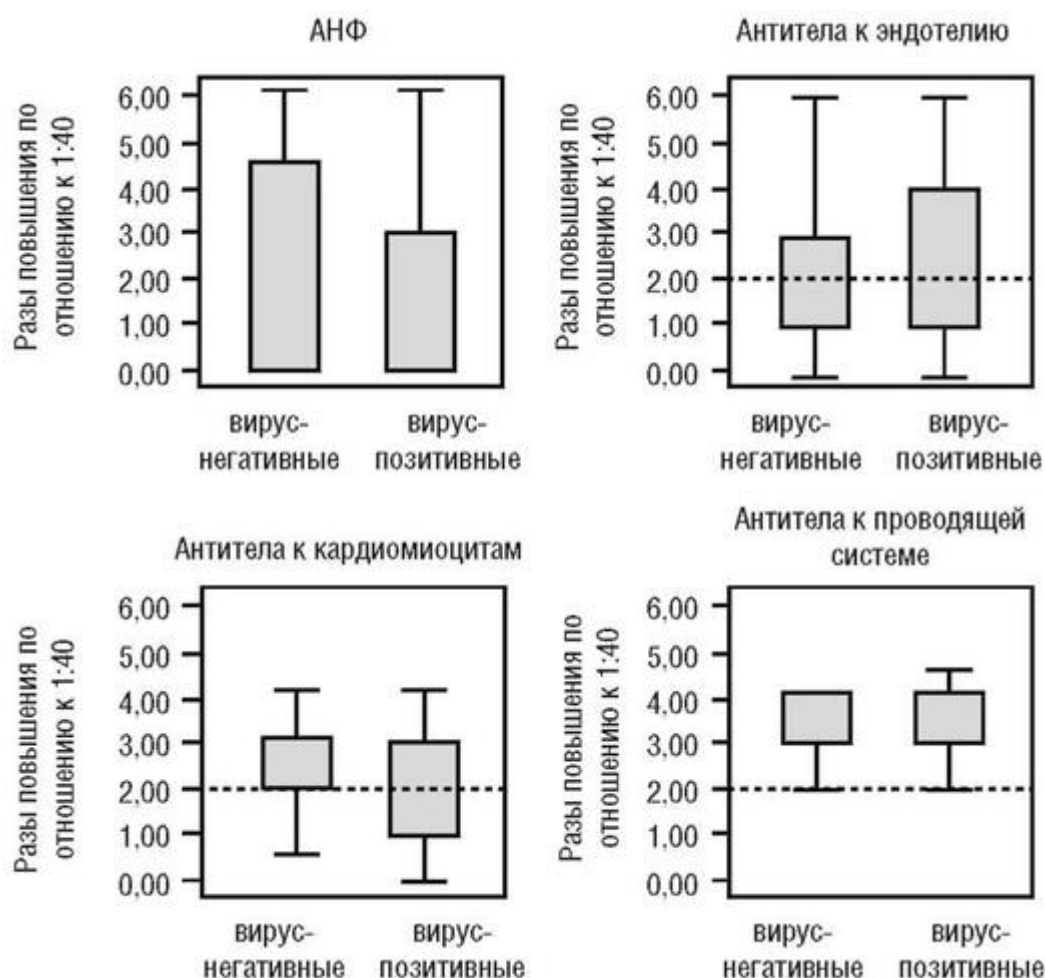


Рис. 4.41. Спектр повышения уровня различных антикардиальных антител в крови у вирусопозитивных и вируснегативных пациентов с миокардитом

Лишь у 7% пациентов с воспалительной природой ДКМП можно было говорить об изолированном вирусном миокардите (без значимого повышения титров АТ к миокарду), еще у 34% - о вирусно-иммунном, у остальных 59% - об иммунном миокардите, хотя и в данном случае роль вирусов в запуске воспаления нельзя исключить (рис. 4.42). При пересчете на всех 158 пациентов с синдромом ДКМП, у которых диагностирован миокардит, соотношение остается принципиально таким же: 6, 30 и 64%.

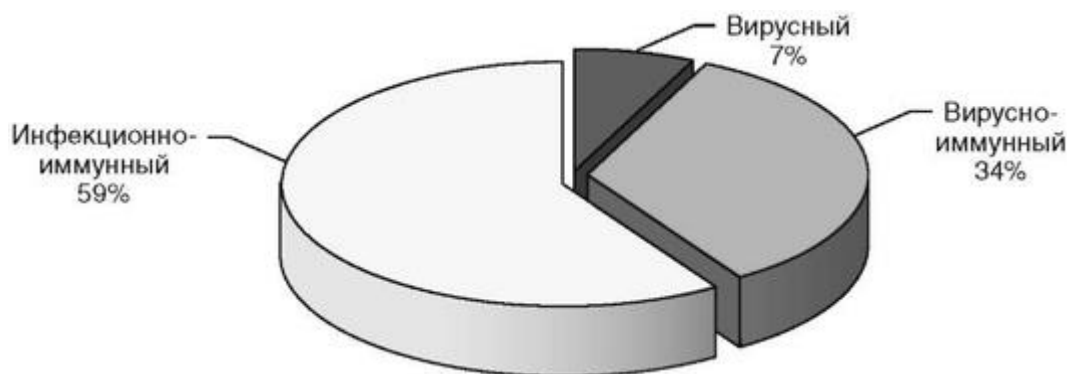


Рис. 4.42. Соотношение основных механизмов миокардита у 127 пациентов с синдромом ДКМП

Напомним, что в программной работе А. Frustaci и соавт. (2003), в которой были проанализированы факторы эффективности и неэффективности ИСТ у пациентов с

Источник KingMed.info

лимфоцитарным миокардитом, антикардиальные АТ были выявлены почти исключительно в группе «ответчиков», а вирусный геном - в группе «неответчиков» [86]. И в последующих работах внимание на уровень антикардиальных АТ уже не обращалось - наличие или отсутствие персистенции вируса стало единственным фактором, определяющим неназначение или назначение ИСТ.

Наши данные свидетельствуют о том, что в структуре миокардита, с которым сталкиваются терапевты-кардиологи, чистых вирусных форм практически не бывает, чем, вероятно, и объясняется хронизация такого миокардита (в отличие от острого инфекционного, с которым сталкиваются преимущественно инфекционисты): у абсолютного большинства пациентов в поддержании воспалительного процесса участвуют иммунные механизмы. Вопрос лишь в методах выявления этой иммунной активности, которые до сих пор не стандартизированы в Европе и в мире; возможно, А. Frustaci и соавт. либо не владели достаточно чувствительным методом определения АТ, либо их популяция действительно отличалась от нашей.

ПВТ проводилась 36 больным, у которых был выявлен вирусный геном в крови, в том числе двум больным с гепатитом В; в одном случае достигнута его полная элиминация, во втором - снижение количества копий до минимального и нормализация уровня печеночных ферментов. Еще в трех случаях отмечено появление ЦМВ в процессе комплексной терапии, всем больным проведено лечение ганцикловиром внутривенно.

Противовирусное лечение проводилось также у 13 из 35 больных, у которых вирусный геном был выявлен в миокарде. Столь невысокий процент лечения был связан с двумя обстоятельствами: 1) при обнаружении в миокарде только парвовируса В19 возможность этиотропной терапии отсутствовала, а широкое применение габриглобина было ограничено его высокой стоимостью; 2) у части больных вирусный геном в миокарде был выявлен только посмертно (при аутопсии) и при жизни в крови не определялся.

Результаты применения противовирусных препаратов у пациентов с геномом вирусов в крови представлены в табл. 4.20.

Таблица 4.20. Эффективность противовирусной терапии у пациентов с синдромом дилатационной кардиомиопатии и геномом вирусов в крови

Тип вируса	Отрицательная ПЦР в контрольном анализе	Эффективность лечения
ВЭБ	22 из 26	85,0%
HHV6	1 из 2	50,0%
ВЭБ + HHV6	0 из 1 (HHV6+)	0
ВЭБ + ЦМВ	2 из 2	100%
ЦМВ (вторично)	3 из 3	100%
HBV	1 из 2	50,0%
Всего	29 из 36	81,0%

Наиболее тяжело протекающая ЦМВ-инфекция (в том числе развившаяся вторично на фоне ИСТ) была подавлена у всех пяти пациентов. При этом трое больных погибли в сроки 1-4 месяца после выявления ЦМВ-инфекции вследствие терминальной ХСН. Клиническая картина ЦМВ-инфекции у всех пяти пациентов была достаточно яркой и включала, помимо тяжелого миокардита, активный гепатит с цитолитическим синдромом и развитием печеночно-клеточной недостаточности - у трех, паховый лимфаденит и тромбоцитопению с лихорадкой - у одного и развитие одностороннего эндофтальмита - у одной больной.

В результате терапии ганцикловиром отмечено полное разрешение лимфаденита и тромбоцитопении (через 4 месяца больная погибла), стихание активности эндофтальмита

Источник KingMed.info

(однако зрительная функция пораженного глаза оказалась утраченной, развивался процесс атрофии глаза), разрешение гепатита у одного, прогрессирование у гепатита и миокардита - у двух (оба погибли). При аутопсии, выполненной у одного из них, геном ЦМВ выявлен только в легких (за сутки до смерти у него развилась двусторонняя пневмония).

HHV6 хуже всего поддавался терапии (ганцикловиром, ацикловиром), поскольку ни один из препаратов не обладает в отношении него достаточной активностью: из трех HHV6-положительных пациентов элиминация вируса из крови достигнута только у одного. У пациентки с микст-инфекцией ВЭБ и HHV6 длительная терапия привела лишь к стойкой элиминации ВЭБ; HHV6 сохранялся не только в крови, но и в миокарде (определялся дважды - при ЭМБ и исследовании эксплантированного сердца), в дальнейшем отмечено его появление и в трансплантированном сердце. В то же время столь ярких внекардиальных поражений, как при ЦМВ-инфекции, ни в одном случае не отмечено.

Наконец, эффективность лечения инфекции ВЭБ (преимущественно ацикловиром) составила 85%. Непосредственная эффективность курса внутривенных вливаний ацикловира или ганцикловира составила 71,5%. У четырех пациентов с достигнутой отрицательной ПЦР вновь было отмечено появление вируса в крови на фоне начатой ИСТ (в сроки 3-6 месяцев от начала лечения), подавленное с помощью повторного курса терапии ацикловиром.

Интересно также отметить, что в одном случае (на 2-м месяце после трансплантации сердца) отмечено появление в крови ДНК парвовируса В19, что сопровождалось появлением этого вируса в миокарде (с начальными признаками миокардита, который невозможно от дифференцировать от клеточной реакции отторжения I степени) и развитием умеренной цитопении (в основном тромбоцитопении). Пациенту проведено вливание высокой дозы (100 г) Ig, что привело к восстановлению нормального уровня тромбоцитов и элиминации вируса из крови, но не из миокарда.

У больных, которым ПВТ назначалась в связи с высоким уровнем IgG к герпетическим вирусам, отмечалось снижение их титров в 1,5-2,0 раза (как правило, без полной нормализации). Кроме того, ацикловир назначался при обострениях инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, или развитии опоясывающего герпеса, что во всех случаях сопровождалось полным клиническим эффектом.

Таким образом, суммарная эффективность лечения составила 81%. При этом у небольшой части больных, наряду с клиническим улучшением (купированием симптомов активной ЦМВ-инфекции, выраженной слабости у ВЭБ-положительных больных), отмечено существенное снижение титра антикардиальных АТ; радикального улучшения функциональных показателей сердца не отмечено ни разу.

Стероидная терапия была назначена 26 (51%) вирусологически положительным больным и 47 (62,7%) вирусологически отрицательным: средние дозы в пересчете на преднизолон составили соответственно 30 [22; 40] и 24 [16; 32] мг/сут. Азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг получали 8 (15,7%) и 24 больных (32,0%), плаквенил 200 мг/сут - 20 (39,2%) и 25 пациентов (33,3%). Всего ИСТ различной степени агрессивности была назначена 95 больным (61 вирусологически отрицательному и 34 вирусологически положительным) и не назначалась 32 пациентам (14 и 18 соответственно). Распределение больных по различным режимам ИСТ представлено на рис. 4.43.

При оценке лечения независимо от наличия вирусов в крови/миокарде в среднем через 12 мес [6; 20] вновь оказалось, что лишь в группе ИСТ (при исходно несколько большей тяжести пациентов, ее не получавших) отмечены не только выраженное достоверное уменьшение ФК ХСН, но и достоверное уменьшение размеров ЛЖ, СДЛА и возрастание ФВ ЛЖ с $30,3 \pm 10,6$ до

Источник KingMed.info

39,2±11,9% (рис. 4.44, верхний ряд). При отсутствии ИСТ такой динамики выявлено не было. Наличие вирусного генома в крови/миокарде приводило к некоторому ослаблению эффекта ИСТ, но не к его отсутствию - достоверная динамика сохранялась и у вирусопозитивных больных (рис. 4.44, нижний ряд).

Отдельно проведено сравнение результатов комплексного лечения в четырех группах: I - вируснегативные больные, получавшие ИСТ ($n=61$); II - вирусопозитивные больные, получавшие ИСТ ($n=34$); III - вируснегативные, не получавшие ИСТ ($n=14$) и IV - вирусопозитивные больные, не получавшие ИСТ ($n=18$). Положительные эффекты лечения убывали от I к IV группе (рис. 4.45).

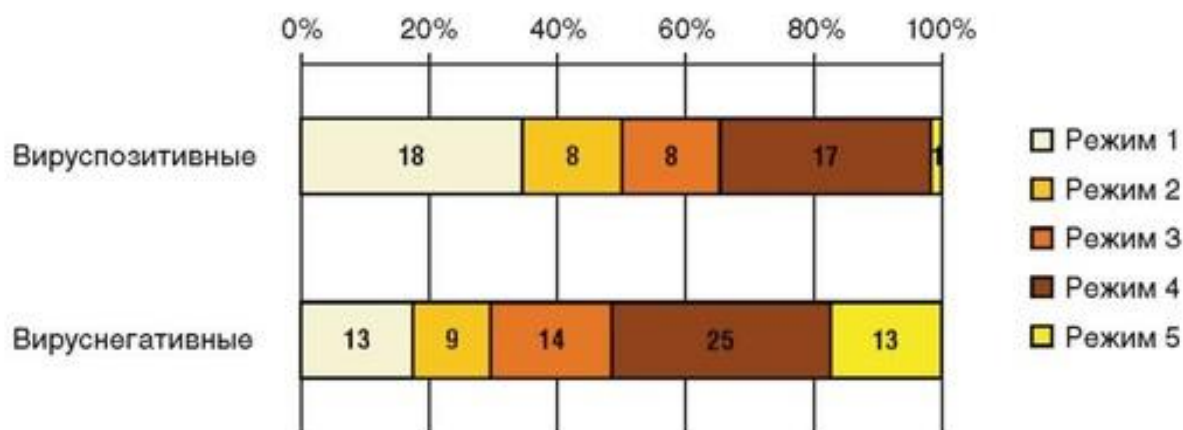


Рис. 4.43. Распределение по режимам иммуносупрессивной терапии в подгруппах вирусопозитивных и вируснегативных больных

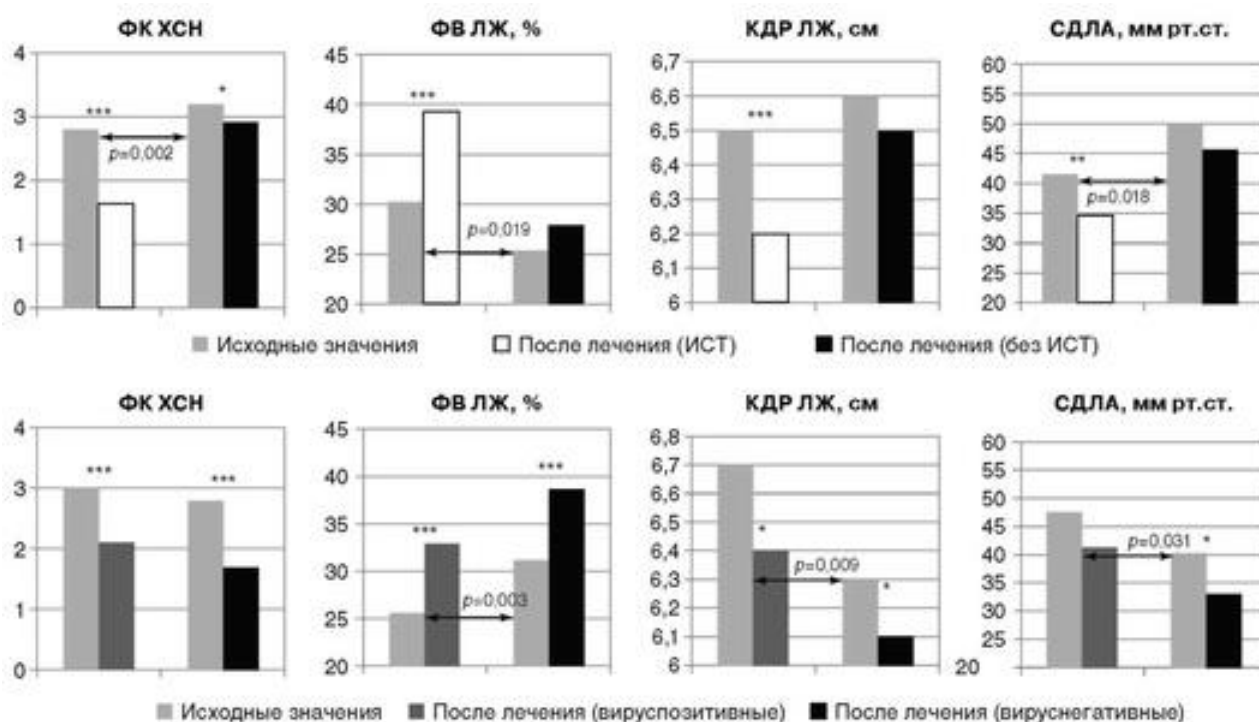


Рис. 4.44. Динамика основных структурно-функциональных параметров у пациентов с миокардитом в зависимости от применения иммуносупрессивной терапии (верхний ряд), наличия или отсутствия вирусного генома в крови/миокарде (нижний ряд). Достоверность различий до и после лечения с уровнем значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

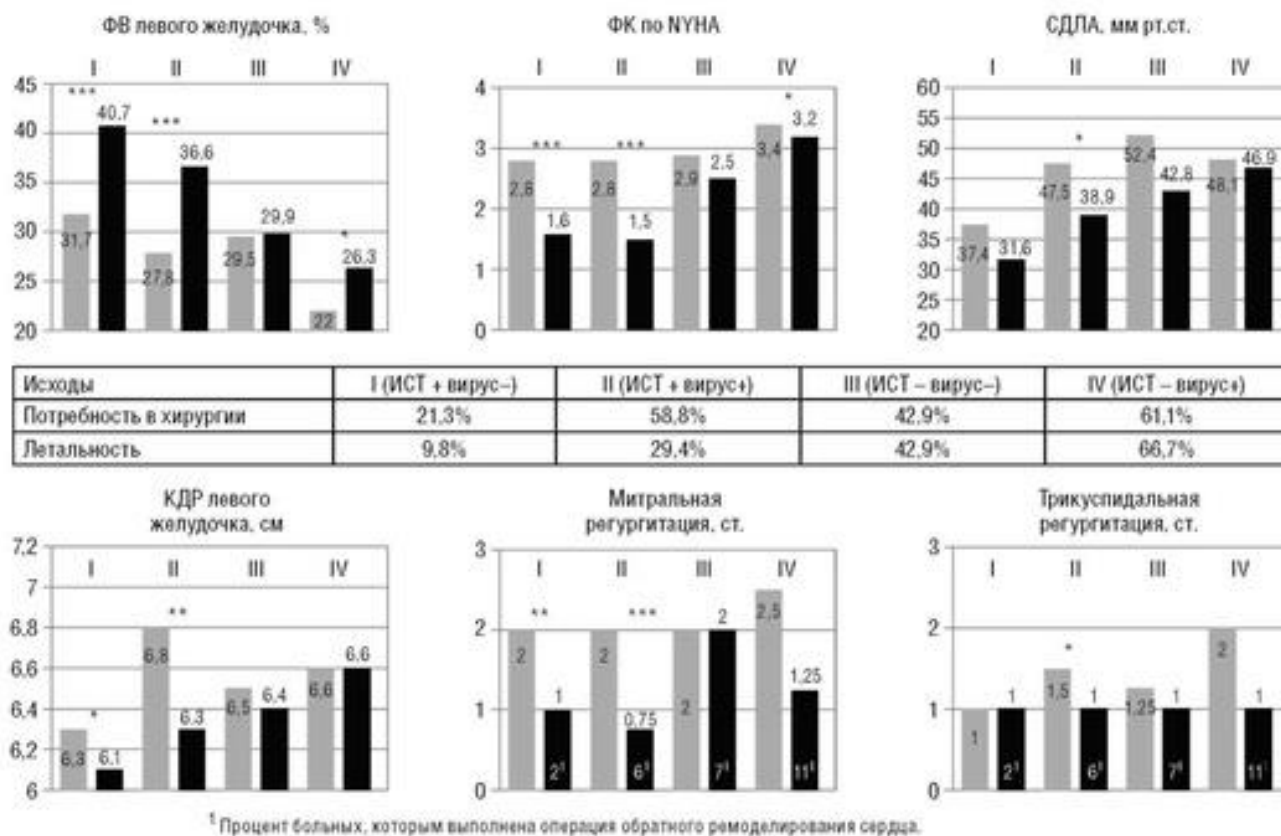


Рис. 4.45. Сравнение динамики основных структурно-функциональных параметров, летальности и потребности в кардиохирургическом лечении у 127 пациентов с миокардитом в зависимости от наличия вирусного генома и проведения иммуносупрессивной терапии. Достоверность различий до и после лечения с уровнем значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Наилучшие результаты лечения отмечены у вируснегативных больных, получавших ИСТ, наихудшие - у вирусопозитивных, ее не получавших.

Это касается и конечных точек исследования - летальности и потребности в кардиохирургическом лечении. Таким образом, результаты лечения (как непосредственные, так и конечные) у вирусопозитивных больных, получавших ИСТ, в целом оказались лучше в сравнении со всеми не получавшими ИСТ пациентами - не только вирусопозитивными, но и вируснегативными.

Противоположное влияние ИСТ и наличия вирусного генома на исходы комплексной терапии представлены в табл. 4.21 и 4.22: взаимодействием этих двух факторов во многом определялся успех лечения. Однако еще раз подчеркнем, что достоверное положительное влияние ИСТ на функциональные показатели и исходы лечения сохранялось и у вирусопозитивных больных.

Таблица 4.21. Потребность в хирургическом лечении и исходы заболевания в результате комплексной терапии у 127 вирусопозитивных и вируснегативных пациентов с миокардитом

Вирус+	Конечная точка	Вирус-
42,3%	Летальность ($p < 0,01$), ОР=2,64 (95% ДИ - 1,44-4,86)	16,0%
67,7%	Потребность в хирургии ($p < 0,01$), ОР - 1,80 (95% ДИ - 1,27-2,56)	37,3%
87,7%	Летальность + потребность в хирургии ($p < 0,001$), ОР - 1,76 (95% ДИ - 1,36-2,29)	48,0%
37,1%	Летальность у оперированных больных ($p < 0,01$), ОР - 2,16 (95% ДИ - 1,50-3,11)	14,3%

Таблица 4.22. Влияние иммуносупрессивной терапии на потребность в хирургическом лечении и исходы заболевания у пациентов с воспалительной природой ДКМП

Источник KingMed.info

ИСТ+	Некоторые сходные параметры и конечные точки	ИСТ-
3 [2, 3]	Исходный ФК ХСН ($p < 0,01$)	3 [3, 4]
30,3±10,6%	Исходная ФВ ($p < 0,05$)	25,3±9,2%
35,8%	Частота выявления вирусного генома ($p < 0,05$)	56,3%
16,8%	Летальность ($p < 0,001$), ОР - 0,55 (95%ДИ - 0,38-0,80)	56,3%
47,4%	Потребность в хирургии ($p > 0,05$), ОР - 0,91 (95%ДИ - 0,75-1,12)	56,3%
55,8%	Летальность + потребность в хирургии ($p < 0,01$), ОР - 0,74 (95% ДИ - 0,62-0,89)	84,4%
17,8%	Летальность у оперированных больных ($p < 0,01$), ОР - 0,60 (95% ДИ - 0,36-0,99)	50%

Одним из наиболее клинически значимых показателей является летальность у оперированных больных, которая была достоверно ниже в группе ИСТ: речь идет как о реконструктивной операции на сердце (операция обратного ремоделирования), так и о трансплантации сердца - у пациентов без ИСТ она не только выполнялась чаще (4:1), но и в половине случаев закончилась фатально в ранний срок. Различные хирургические вмешательства, которые были выполнены больным, несомненно, повлияли на результаты комплексного лечения. Однако сама возможность и, с другой стороны, необходимость выполнения хирургического этапа лечения зависели от результатов медикаментозной терапии. Мы не сочли целесообразным исключать таких больных из представленного анализа.

Приведенные в этом разделе данные получены на существенно большем, чем в исследовании TIMIC, количестве больных (причем число вируснегативных больных по миокарду наверняка занижено в связи с тем, что не всем проводилась ЭМБ) и свидетельствуют о том, что ИСТ оправдана и у вирусположительных пациентов с высокой иммунной активностью после максимально возможного подавления вирусной активности. Опасения, что назначение ИСТ приведет к активации вирусной инфекции и утяжелению течения заболевания, не получили подтверждения. Мы не оценивали персистенцию вируса и степень гистологической активности миокардита повторно, однако положительный клинический эффект, полученный у вирусопозитивных больных от ИСТ, не вызывает сомнений.

4.6.3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПРИРОДОЙ СИНДРОМА ДКМП

Наряду с определением показаний к ИСТ, остается нерешенным вопрос о ее агрессивности. В европейской литературе последних лет речь идет практически исключительно о назначении высоких доз глюкокортикоидов (1 мг/кг) в сочетании с азатиоприном 1-2 мг/кг, которые пришли, вероятно, из ревматологии (лечение системной красной волчанки и др.). Оценка эффективности менее агрессивных режимов лечения не проводилась, хотя отечественными авторами накоплен большой опыт применения малых и средних доз стероидов при ревматическом и неревматическом миокардите.

Мы использовали различные режимы ИСТ, что было связано в первую очередь с заметным возрастанием количества побочных эффектов глюкокортикоидов по мере увеличения их дозы, и стремились к назначению минимальной эффективной дозы каждому пациенту исходя из конкретных особенностей его заболевания.

Прежде всего, необходимо отметить, что об эффективности проводимой ИСТ можно было судить непосредственно по динамике титров антикардиальных АТ, которые в процессе лечения определялись неоднократно: обычно через 4-6 месяцев от начала терапии и далее каждые полгода, а также при развитии клинической картины обострений и после отмены ИСТ (плановой или иной) для решения вопроса о целесообразности ее возобновления. В целом у всех больных, получавших ИСТ, отмечено достоверное снижение титров специфического АНФ и всех видов

Источник KingMed.info

антикардиальных АТ, за исключением АТ к антигенам гладкой мускулатуры (исходно наименее специфичных и повышенных в меньшей степени) в первые полгода лечения. Имелась также четкая зависимость степени снижения АТ от исходного уровня и агрессивности проводимой ИСТ: наиболее выраженное и достоверное снижение титров

АТ отмечалось при использовании режимов 4 и 5. Далее, по мере ослабления ИСТ или ее отмены, отмечалась частичная утрата эффекта, однако до исходных значений в целом по группам титры АТ не поднялись (эффект ИСТ сохранялся).

Оптимальным результатом лечения были постепенная нормализация титров антикардиальных АТ (до уровня 1:40-1:80 при отсутствии АНФ) в процессе индукционного лечения (1-2 месяца приема стартовой дозы и последующие 3-4 месяца ее снижения до поддерживающей) и сохранение этого эффекта на фоне длительного непрерывного приема поддерживающих доз препаратов. Попытки отмены ИСТ при отсутствии серьезных побочных эффектов осуществлялись только после стабильного снижения титров АТ (как минимум в двух последовательных анализах) и требовали продолжения контроля за уровнем ИСТ. В случае выраженной реакции отмены решение о возврате ИСТ и ее объеме зависело от клинического состояния больного.

В то же время в подгруппе пациентов, не получавших ИСТ, не отмечено достоверной динамики ни одного из показателей, включая титр специфического АНФ, а также кластера антикардиальных АТ в целом, что подтверждает стабильность образования этих АТ и роль иммунодепрессантов в подавлении их выработки. Лишь у одного пациента из данной подгруппы, у которого был диагностирован (в том числе с применением ЭМБ) тяжелый вируснегативный миокардит подострого течения, отмечено спонтанное снижение титров анти-кардиальных АТ (от 5-го до 2-го кластера) через 5 месяцев наблюдения на фоне стандартной кардиотропной терапии, что сопровождалось отчетливым улучшением состояния (уменьшением ФК ХСН с IV до I) и сократимости ЛЖ (возрастанием ФВ с 15 до 37%). Однако в дальнейшем и у него наметилась тенденция к нарастанию титра АТ и снижению ФВ.

Интересна динамика уровня АТ у больных после курса плазмафере-за: непосредственно после курса снижение титров было весьма умеренным, что, однако, сопровождалось заметным улучшением функционального состояния (в том числе нарастанием ФВ ЛЖ). В дальнейшем (через 3-4 месяца) титры АТ продолжали снижаться (как на фоне ранее недостаточно эффективной ИСТ, так и без нее), что позволяет думать об отсроченном эффекте плазмафереза (в процессе лечения удаленные из крови АТ могут восполняться из тканей, однако со временем общий уровень АТ в организме снижается). Убедившись в эффективности метода, мы стали применять его более широко и надеемся позднее представить развернутый анализ результатов. Ниже эффективность комплексного лечения проанализирована в зависимости от конкретного режима ИСТ и в сравнении с теми больными миокардитом, которым специфическое лечение по разным причинам не проводилось, а также пациентами с невоспалительной этиологией ДКМП.

Поскольку при выборе метода лечения учитывались многие факторы, в том числе активность болезни и тяжесть состояния пациента, группы с различными режимами терапии оказались не вполне однородными по исходным параметрам (табл. 4.23). Эти различия касаются в первую очередь пациентов с миокардитом, которым вообще не назначалась ИСТ, и всех других.

Таблица 4.23. Сравнение некоторых исходных параметров в зависимости от наличия и вида иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом ДКМП

Параметр	Режим 1	Режим 2	Режим 3	Режим 4	Режим 5
<i>n</i>	53	30	24	52	15
Возраст	49,0±13,0	47,5±11,4	48,0 ±15,0	46,2±9,8	46,6±11,0

Женский пол	32,1%	30,0%	25,0%	34,6%	53,3%
Срок наблюдения	6,0 [2; 12]	8,0 [5,25;15,0]	17,5 [5,5;26,0]	12,5 [6,0;19,8]	12,0 [4,0; 18,0]
Выраженность ХСН (ФК) исходно	3,1 3 [3; 4]	2,6 3 [2; 3]	2,8 3,0 [2,125; 3,0]	2,7 3,0 [2,0; 3,0]	2,7 3,0 [2,0; 3,0]
СРБ	1,33 [0; 4,1]	0 [0; 0]	0 [0; 1,63]	0 [0; 1,05]	0 [0; 0]
Общевоспалительные изменения в крови	49,1%	30,0%	41,7%	38,5%	33,3%
Общеиммунные изменения	17,0%	20,0%	41,7%	19,2%	20,0%
Полная блокада ЛНПП	22,6%	28,6%	12,5%	26,9%	20,0%
Морфологическая верификация	43,4%	30,3%	50,0%	44,2%	40,0%
Вирус в крови	28,3%	20,0%	12,5%	26,9%	6,7%
Вирус в миокарде	26,4% (66,7% биоптатов)	13,3% (40,0% биоптатов)	33,3% (66,7% биоптатов)	23,1% (54,5% биоптатов)	0
Вирус в крови/миокарде	43,4%	26,7%	33,3%	38,5%	6,7%
Титр специфического анф	0 [0; 1:80]	0 [0; 1:80]	0 [0; 1:80-1:160]	1:40 0 [0; 1:160]	0 [0; 1:80]
Исходный кластер антител	4,6±1,9	5,1±1,8	5,5 ±1,4	5,7±1,5	5,1±2,1
ФВ ЛЖ	26,8±9,7	32,8±10,7	32,8±10,6	30,5±10,4	32,9±10,1
КДР ЛЖ	6,8±1,0	6,6±0,8	6,4±0,7	6,5±0,8	6,1±0,4
КДО ЛЖ	216,3±96,2	201,2±94,1	179,5±71,8	191,2±74,4	166,7±53,8
КСО ЛЖ	161,8±84,0	131,1±68,8	126,0±60,4	136,1±67,4	110,9±47,2
ЛП	108,8±52,3	101,2±37,8	105,0±31,3	94,2±32,4	96,9±43,6
ПЖ	3,4±0,8	3,1±0,89	2,9±0,5	3,2±0,8	3,2±0,8
МР	2,0 [1,1; 3,0]	1,0 [0,5; 2,0]	1,0 [1,0; 2,5]	2,0 [1,0; 2,9]	2,0 [1,0; 2,0]
ТР	1,25 [1; 2,3]	1,0 [0,5; 2,0]	1,0 [0,5; 2,0]	1,0 [0,5; 2,0]	1,0 [0,5; 1,0]
СДЛА	46,0±16,0	40,0±18,6	42,7±14,9	42,4±14,8	34,3±14,1

В частности, у пациентов с миокардитом без лечения (подгруппа 1) был максимальным ФК ХСН, срок наблюдения оказался наиболее коротким за счет высокой летальности (30%).

Неблагоприятным было и соотношение вирусных и иммунных механизмов: вирус в крови и/или миокарде был выявлен у 43,4% больных, в то время как средний титр АНФ и кластер антикардиальных АТ были относительно невысокими. Причины неназначения ИСТ у больных подгруппы 1 суммированы в табл. 4.24 (они могли сочетаться): преобладали сохранение активной инфекции, полиорганная недостаточность и наличие выраженного необратимого ремоделирования сердца, которое не оставляло надежд ни на существенный эффект медикаментозного лечения, ни на его удовлетворительную переносимость.

Таблица 4.24. Причины неназначения иммуносупрессивной терапии у пациентов с воспалительной ДКМП

Причина	n	Доля больных в подгруппе, %
Верифицированный бактериальный миокардит	1	1,9
Активная внесердечная инфекция (бронхолегочная, ротовой полости)	6	11,3
Врожденный иммунодефицит	2	3,8
Сохранение активной вирусной инфекции (ДНК в крови)	7	13,2
Удовлетворительный эффект изолированной ПВТ	4	7,5
Невысокая морфологическая активность болезни (преобладание фиброза)	6	11,3
Невысокая иммунная активность + удовлетворительный эффект терапии	5	9,4
Наличие тяжелой генетической миопатии	1	1,9
Тяжесть ХСН и сопутствующей патологии (печени, почек)	15	28,3
Выраженное ожирение	3	5,7

Источник KingMed.info

Трудность регулярного наблюдения за пациентом	9	17,0
Неэффективность стероидной терапии в анамнезе	2	3,8
Необходимость оперативного лечения по поводу опухоли	2	3,8
Бесперспективность (наличие показаний к трансплантации сердца)	8	15,1
Отказ пациента	3	5,7
Всего	53	100

У некоторой части больных данной подгруппы отмечены улучшение и стабилизация состояния в результате стандартной кардиотропной терапии, а также в результате эффективного противовирусного лечения. Правда, необходимо отметить, что эта стабилизация в ряде случаев была обманчива (сохранялась до следующего обострения). Так, у одного из стабильных пациентов после нетяжелой ОРВИ было отмечено бурное нарастание явлений ХСН со снижением ФВ ЛЖ до 9%, по жизненным показаниям была успешно выполнена трансплантация сердца. По подгруппе в целом ни один из структурно-функциональных параметров достоверно не улучшился, то есть результаты лечения были хуже, чем при любом варианте ИСТ (рис. 4.46).

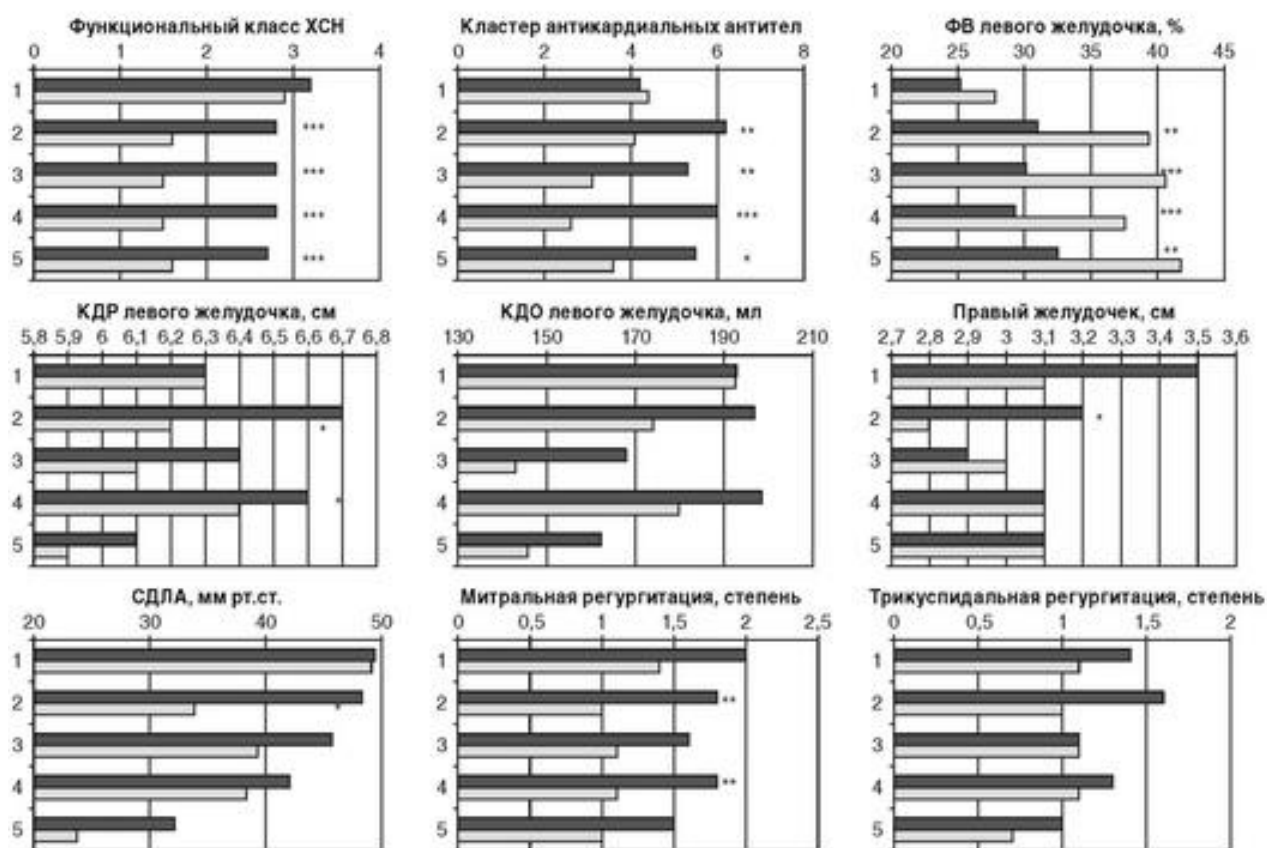


Рис. 4.46. Динамика основных структурно-функциональных параметров у пациентов с воспалительной природой синдрома ДКМП в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии (1-5). Достоверность различий до и после лечения с уровнем значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Далеко не всем пациентам данной подгруппы могли быть назначены (даже в минимальных дозах) ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы (табл. 4.25). Их неназначение можно считать как показателем исходной тяжести заболевания, так и одним из дополнительных факторов неблагоприятного прогноза. Проводились активные попытки хирургического лечения, включая имплантацию CRT/CRT-D/ИКД и четыре трансплантации сердца (два пациента были в терминальном состоянии и в раннем послеоперационном периоде погибли от полиорганной недостаточности), у двух больных отмечалось оправданное срабатывание ИКД. Тем не менее летальность именно в подгруппе 1 оказалась максимальной.

Таблица 4.25. Медикаментозное, хирургическое лечение и исходы в подгруппах с различными видами иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом ДКМП.

Параметр	Режим 1	Режим 2	Режим 3	Режим 4	Режим 5	Невосполнимая ДКМП
<i>n</i>	53	30	24	52	15	46
Ингибиторы АПФ	69,8%	90,0%	87,5%	86,5%	93,3%	73,9%
β-адреноблокаторы	71,7%	90,0%	79,2%	82,7%	86,7%	76,1%
Спиронолактон	75,5%	86,7%	83,3%	92,3%	100%	71,7%
Амиодарон	62,3%	46,7%	75,0%	63,5%	60,05	43,5%
Антикоагулянты	50,9%	56,7%	75,0%	65,4%	46,7%	54,3%
Имплантация ЭКС	5,7%	3,3%	8,3%	-	6,7%	8,7%
Имплантация CRT	1,9%	-	8,3%	-	-	-
Имплантация ИКД	17,0%	23,3%	4,2%	13,5%	20,0%	19,7%
Имплантация CRT-D	9,4%	20,0%	4,2%	11,5%	13,3%	10,9%
Реконструктивная операция на сердце	11,3%	16,7%	16,7%	9,6%		10,9%
Стентирование/АКШ	7,5%	-	4,2%	1,9%	6,7%	1,8%
РЧА	5,7%	6,7%	12,5%	1,9%	-	5,4%
Трансплантация	4 (7,5%)	1 (3,3%)	-	1 (1,9%)	-	1 (1,8%)
Потребность в хирургии	23 (43,4%)	10 (33,3%)	11 (45,8%)	12 (23,1%)	2 (13,3%)	16 (34,8%)
Летальность	16 (30,2%)	0	4 (16,7%)	11 (21,2%)	1 (6,7%)	7 (15,2%)
Суммарная конечная точка	31 (58,5%)	10 (33,3%)	13 (54,2%)	20 (38,5%)	3 (20,0%)	18 (39,1%)

Если говорить об исходных различиях больных, получавших различную по агрессивности ИСТ, то закономерным является менее тяжелое исходное состояние *пациентов с миокардитом, получавших только плаквенил* (подгруппа 2). Они отличались от других пациентов с миокардитом самым низким ФК ХСН, наименьшим уровнем СРБ, умеренной иммунной и морфологической активностью заболевания. В то же время и частота обнаружения у них вирусного генома в крови и/или миокарде была одной из самых низких.

Исходно эта подгруппа была одной из двух наиболее благополучных среди всех подгрупп с миокардитом, с чем в значительной степени и связан выбор наименее агрессивного иммунодепрессанта. В среднем к началу лечения у них отмечены наименьший уровень СДЛА, наилучшие показатели сократимости ЛЖ (ФВ - почти 33%). В сочетании с существенным увеличением камер сердца это могло отражать определенную степень адаптации сердца к снижению сократимости.

Однако в данную подгруппу вошли также пять пациентов с достаточно тяжелым исходным состоянием, у которых удалось добиться хорошего эффекта (в том числе снижения уровня иммунной активности) за счет карди-отропной терапии, а также ПВТ. В одном случае (у пациента с вирусным миокардитом) назначению стероидной терапии препятствовал инфекционный эндокардит в анамнезе, у двух пациентов имелись показания к реконструктивной клапанной операции в сочетании с невысокой активностью миокардита и необходимостью его интраоперационной морфологической верификации.

В результате монотерапии плаквенилом удалось достичь достоверного снижения титра антикардиальных АТ (см. рис. 4.46), кластер их в целом понизился, но оставался на достаточно высоком уровне. При этом отмечено достоверное улучшение большинства структурно-функциональных показателей, включая ФВ ЛЖ, размеры желудочков и СДЛА (см. рис. 4.46).

Безусловно, эти результаты были обеспечены не только мягкой ИСТ, но и комплексной терапией и в значительной степени были связаны с умеренной тяжестью исходной дисфункции.

Ни у кого из больных этой подгруппы за время наблюдения не отмечено выраженной декомпенсации, что в сочетании с отсутствием летальности подтверждает правильность избранной относительно пассивной тактики лечения. Правда, вызывает некоторые опасения судьба упомянутого выше исходно тяжелого пациента с подострым миокардитом, у которого отмечено отчетливое клиническое улучшение в сочетании со спонтанным снижением уровня антикардиальных АТ. В случае сохранения тенденции к нарастанию титров и снижению сократимости ЛЖ тактика его лечения будет пересмотрена.

Несомненный вклад в эффект лечения внесли успешно выполненные 16,7% больных реконструктивные операции на сердце; с другой стороны, умеренная исходная активность болезни создавала благоприятный фон для хирургического лечения. Кроме того, в данной подгруппе был максимальным процент назначения ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов. У одной из больных (с сочетанием миокардита и синдрома НКМ) неоднократно отмечалось эффективное срабатывание ИКД по поводу устойчивой ЖТ, которую не удавалось подавить при повторных попытках РЧА.

В подгруппу 3 (*лечение миокардита малыми и средними дозами стероидов*) вошли пациенты, которых в целом отличали средняя степень ремоделирования сердца и довольно выраженная сердечная недостаточность в сочетании с высокой иммунной активностью болезни (выявление неспецифических иммунных маркеров более чем у половины больных, высокий титр специфического АНФ), при этом у трети больных исходно обнаруживался вирусный геном в крови или в миокарде, что затрудняло проведение необходимой ИСТ.

В эту подгруппу вошли 10 пациентов с системными иммунными проявлениями (41,7% группы), два пациента с верифицированным и предполагаемым саркоидозом, чем в значительной степени и был обусловлен хороший эффект средних доз глюкокортикоидов. С другой стороны, у шести пациентов с тяжелым миокардитом имелась фоновая генетическая КМП, которая ограничивала агрессивность нашего лечения. Основанием для выбора низких и средних (чаще) доз глюкокортикоидов были также умеренная тяжесть болезни либо нежелательность назначения высоких доз с учетом пожилого возраста, предстоящей операции на сердце или раннего послеоперационного периода (пациент с постперикардитом синдромом, который требовал немедленного начала лечения), наличия генетической миопатии, избыточной массы тела.

До начала стероидной терапии достигнута элиминация вируса из крови у обоих ВЭБ-положительных больных (без рецидивов в последующем). У пациента с гепатитом В его маркеры были выявлены одновременно с началом стероидной терапии, что потребовало ее досрочной отмены. В результате комплексной терапии получено не только достоверное снижение ФК ХСН, но и кластера антикардиальных АТ, возрастание ФВ и уменьшение КСР ЛЖ (см. рис. 4.46). У шести больных группы (25%) отмечена практически полная нормализация сократимости ЛЖ (ФВ от 50% и более), причем этот эффект оставался стабильным на фоне постепенного снижения дозы и последующей полной отмены метипреда.

Лишь у одного из больных с «полным выздоровлением» сохранялась необходимость в постоянном приеме поддерживающей дозы метипреда (4 мг/сут) - его быстрая самостоятельная отмена привела к рецидиву исходного состояния (см. клинический пример 21). Еще у одного из пациентов рецидив миокардита умеренной тяжести развился более чем через 5 лет после полной отмены всех препаратов и был успешно подавлен. Четверым больным успешно

выполнена операция обратного ремоделирования (одной из них - с последующей имплантацией CRT-D). Погибли четыре пациента с сочетанием тяжелой генетической патологии и миокардита (см. клинические примеры 19, 20), в том числе один пациент в ожидании имплантации ИКД (внезапная смерть).

Клинический пример 21. Больной В., 42 лет, впервые поступил в отделение кардиологии ФТК 03.11.2009 г. с жалобами на одышку при малой физической нагрузке, давящие, ноющие, колющие боли в области сердца без четкой связи с физической нагрузкой, повышение АД до 230/130 мм рт.ст. при рабочих показателях 130/80 мм рт.ст., сопровождающееся головными болями, на кашель с выделением скудной мокроты желтого цвета.

Из анамнеза: с 18 лет курит по две пачки в сутки, употребляет до 1 л пива в день. В 18 лет впервые зафиксирован подъем АД. Зимой 2006 г. перенес ОРВИ с фебрильной лихорадкой, принимал антибиотики. С весны 2007 г. отметил появление и нарастание одышки, отечность нижних конечностей, кровохарканье, был госпитализирован в терапевтическое отделение ФТК. Выявлены расширение ЛЖ (КДР 6,2 см), ФВ 30-32%, данных о ТЭЛА не получено, в крови IgG к миокардиальной ткани 1:300 (N 1:100), антигиалуронидаза 1:300, IgG к *herpes zoster* 1:2400 (N 1:800). Состояние расценено как подострый инфекционно-иммунный миокардит тяжелого течения, хронический обструктивный бронхит среднетяжелого течения. Проводилась терапия престариумом, конко-ром, верошпироном, фуросемидом - состояние улучшилось. В дальнейшем больной самостоятельно отменил прием конкора и престариума. В течение полугода отметил появление давящих, колющих болей в области сердца, усиление одышки.

При поступлении: состояние средней тяжести. Рост 176 см, масса тела 85 кг. Кожные покровы обычной окраски. Отеков нет. В легких дыхание жесткое, выслушиваются диффузные сухие, свистящие хрипы. ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, ЧСС 110 в минуту. АД 230/130 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень увеличена в размерах (+3 см из-под края реберной дуги).

В анализах крови: лейкоциты $5,57 \times 10^9$ /л, эозинофилы 8,2%, мочевиная кислота 618,3 мкмоль/л, ШФ 230 ЕД/л, γ -ГТ 43 ЕД/л, АСЛО 715 МЕ/мл (N до 125). АТ к нативной ДНК 22,57 МЕ/мл (N до 20), IgE 255,42 мг/дл (N до 100); остальные показатели в пределах нормы. ДНК кардиотропных вирусов в крови не выявлено, обнаружены IgG к парвовирусу В19. Антикардиальные АТ: АНФ 1:160, АТ к антигенам эндотелия 1:20, кардиомиоцитов 1:160, гладкой мускулатуры 1:160, ВПС 1:160. В анализе мокроты: лейкоциты 6-12-20 в поле зрения, эозинофилы 3-8-12 в поле зрения, при посеве получен рост *Strept. B-haemolyticus* не группы А (10^6), при посеве из зева - *Strept. viridans* (10^5). По данным ФВД: ЖЕЛ 80%, ОФВ₁ 70% [после ингаляции ипратропия бромида + фенотерола (Беродуала*) - 79%], МОС₂₅ - 85% (99%), МОС₅₀ - 43% (51%), МОС₇₅ - 30% (39%), ОФВ₁/ЖЕЛ - 69% (74%).

На ЭКГ: ритм синусовый, отклонение ЭОС влево, ЧСС 110 в минуту. Признаки гипертрофии ЛЖ и ЛП с нарушением реполяризации. Практически отсутствует зубец R в отведениях III и aVF. При ХМ: пробежка ЖТ (7 RR) с ЧСС 110 в минуту, углубление фоновой депрессии сегмента ST до -0,15 мВ. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,3 см (индекс - 2,9 см/м²), КДО 146 мл, КСО 99 мл, ФВ 32%, ЛП 4,7 см, объем 161 мл (75 мл/м²), ПП 78 (36 мл/м²), МЖП и ЗС 1,2 см, VTI 17 см, митральная регургитация 0-I степени, Е/А 1,3. При сцинтиграфии миокарда: включение индикатора в миокард ЛЖ с диффузным, неравномерным распределением, ФВ 32%, дефекты перфузии не выявлены. При МСКТ: кальцинаты в проекции проксимального, среднего сегментов ПМЖА, проксимального отдела правой коронарной артерии, суммарный кальциевый индекс - 131 ЕД (выше возрастной нормы); в проксимальном и среднем сегментах ПМЖА определяются диффузные изменения за

Источник KingMed.info

счет смешанных бляшек, стенозирование до 60%, в среднем сегменте ОА определяется стеноз около 30-40%; участки накопления контрастного препарата миокардом ЛЖ в отсроченную фазу не выявлены.

Состояние расценено как хронический инфекционно-иммунный миокардит среднетяжелого течения. ИБС: безболевая ишемия миокарда. Гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени повышения АД, риск 3. ХСН IIA стадии, II ФК. Бронхиальная астма, атопическая, легкая персистирующая, в фазе обострения. Аллергическая риносинусопатия, отечная форма.

Поливалентная аллергия. В развитии поражения миокарда имеет также значение воздействие алкоголя. Проводилась терапия метипредом 16 мг/сут, кордароном, метопрололом, лизиноприлом, тромбоАССом, верошпироном, фуросемидом, фенспиридом (Эреспалом*), беродуалом, омезом. Значительно уменьшилась одышка, АД стабилизировалось в рамках 120-130/70-80 мм рт.ст.

Через 2 месяца начато снижение дозы метипреда, к марту самостоятельно отменил прием подобранных в клинике препаратов. От пива практически отказался, употреблял красное вино 1 раз в неделю, количество сигарет снизил до 5-7 в день. С июля (на фоне жары и смога) отметил появление сухого кашля, заметное нарастание одышки. Периодически пользовался сальбутамолом.

В сентябре госпитализирован в ФТК. При поступлении: ЧДД до 24 в минуту в покое, умеренное количество свистящих и незвонкие мелкопузырчатые хрипы в базальных отделах легких, ЧСС 130 в минуту, АД 220/100 мм рт.ст. В анализе крови АНФ, АТ к антигенам эндотелия, гладкой мускулатуры и проводящей системы - 1:320, к антигенам кардиомиоцитов - 1:80. При ХМ: 4900 ЖЭ, восемь эпизодов ЖТ от четырех до пяти комплексов QRS с максимальной ЧСС 175 в минуту. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,1 см, ФВ 33%. При МСКТ - гетерогенные эксцентрические бляшки в ПМЖА со стенозированием до 70%.

С учетом отсутствия стрессиндуцированной ишемии коронарография не проводилась. Возобновлена терапия метипредом 24 мг/сут, другими подобранными ранее препаратами, добавлены диувер, аллопуринол, аторвастатин. Состояние заметно улучшилось, лечение продолжал в полном объеме. Через 3 месяца в связи с лихорадкой до 38 °С и влажным кашлем начал амбулаторный прием таваника, однако при КТ легких выявлена парапневмоническая эмпиема плевры с бронхоплевральным свищом. Проводились ее дренирование, видеоторакоскопия, временная эндобронхиальная окклюзия нижнедолевого бронха, длительная антибактериальная терапия; полость эмпиемы санирована с исходом в плевропневмофиброз. Доза метипреда снижена до поддерживающей (4 мг/сут).

При контрольных обследованиях в ФТК в сентябре 2011 и 2012 гг.: одышка на уровне I ФК, в анализе крови АНФ и АТ к антигенам эндотелия - 1:80, к антигенам гладкой мускулатуры и ВПС - 1:160, кардиомиоцитов - 1:40. При ЭхоКГ на протяжении последних 2 лет: ФВ 50-56%, КДР ЛЖ 5,4 см, ЖЭ и пробежек ЖТ нет. Несмотря на недостаточное снижение уровня антикардиальных АТ, доза метипреда не увеличивалась с учетом стойкого клинического эффекта и инфекционных осложнений в анамнезе. Периодически проводилась коррекция гипотензивной терапии.

Подгруппу 4 (*агрессивной ИСТ*) составили преимущественно пациенты с миокардитом тяжелого течения и/или высокой степени иммунной активности, у которых не было выявлено серьезных противопоказаний к такому лечению. От больных предыдущей подгруппы их отличали бóльшая острота и меньшая давность развития болезни в сочетании с низкой эффективностью стандартной кардиотропной терапии. Среди всех больных миокардитом, получавших ИСТ, в этой подгруппе отмечены самый молодой возраст, наименьшая исходная ФВ и наибольшая степень

Источник KingMed.info

иммунной активности (кластер антикардиальных АТ), а также высокая гистологическая активность по данным биопсии, чем и определялся выбор лечебной тактики (см. табл. 4.24). Частота обнаружения вирусов также была высокой, однако к началу ИСТ геном ВЭБ сохранился в крови только у двух больных.

В результате лечения получено наиболее выраженное и достоверное снижение титров антикардиальных АТ (см. рис. 4.46), а также значимое возрастание ФВ и сокращение левых камер сердца; показателем обратного развития тяжелой исходной дисфункции был и регресс митральной регургитации (оперативное лечение потребовалось лишь четырем подобным больным, что как минимум у половины из них было связано не с плохим ответом на медикаментозную терапию, а с выраженной дисплазией митрального клапана, которая была подтверждена в ходе интраоперационного исследования и не могла подвергнуться регрессу). У 21 больного (40,4%) ФВ в результате лечения превысила 40% при среднем сроке наблюдения 12,5 месяцев, причем результат этот был достигнут именно за счет ИСТ.

Так, у восьми больных ФВ ЛЖ на фоне стандартной терапии не превышала 20%, что формально уже само по себе являлось показанием к трансплантации сердца. Назначение ИСТ было попыткой уйти от пересадки либо улучшить состояние пациентов на период ее ожидания. Сразу необходимо отметить, что пять пациентов на разных сроках лечения погибли, в то время как трое живы (одному из них через год от начала лечения успешно выполнена трансплантация сердца). У шести из них (2/3) был получен непосредственный эффект лечения в виде существенного возрастания ФВ и толерантности к физическим нагрузкам.

У одного пациента с выраженным первоначальным эффектом отмечен рецидив, который был связан с повторной, неадекватно леченной респираторной инфекцией, сопровождался развитием активной ЦМВ-инфекции и привел к смерти (см. клинический пример 22). Пример демонстрирует неустойчивость равновесия, которое достигается у пациентов с тяжелым миокардитом. Еще у шести пациентов с исходно тяжелым течением миокардита и низкой ФВ существенного положительного эффекта от стероидной терапии получено не было. В целом можно говорить о том, что в данной подгруппе быстрее всего становилось ясно, кому агрессивная ИСТ безусловно помогает и имеет смысл ее продолжать, а у кого следует возвращаться к вопросу о включении в лист ожидания на трансплантацию сердца.

Клинический пример 22. Больной Г., 37 лет, впервые поступил в ФТК с 17.02.2011 г. с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках (ходьба на расстояние до 5 м), сухой кашель, которые заметно усиливаются в горизонтальном положении, ощущение дискомфорта в эпигастрии, тошноту, эпизодическую рвоту на фоне выраженной гипотонии (до 80/50 мм рт.ст.), общую слабость.

Из анамнеза: семейный анамнез не отягощен. В детстве частыми ангинами не страдал. Является сотрудником ОМОНа, регулярно выезжал в длительные командировки в Чечню, где принимал участие в боевых действиях. В 1999 г. перенес острый вирусный гепатит В без хронизации, в 2002 г. - вирусный гепатит А. В 2007 г. на фоне полного здоровья отметил внезапное развитие неврологической симптоматики (правостороннего гемипареза, афазии), был госпитализирован. При МРТ выявлен ишемический очаг в бассейне левой среднечерепной артерии, в результате терапии через полгода отмечено полное восстановление, вернулся в ОМОН.

В начале ноября 2010 г. перенес ОРВИ с лихорадкой до 39 °С, нагрузок не прерывал. Через 2-3 недели отметил появление одышки при небольших физических нагрузках, был госпитализирован в МСЧ УВД по Ярославской области.

Источник KingMed.info

При ЭхоКГ - клиническая картина ДКМП (КДР ЛЖ 6,9 см, КДО 247 мл, ЛП 4,2-5,6 см, ФВ 16% с последующим снижением до 10-11%), множественные тромбы в обоих желудочках. Терапия диуретиками, ингибиторами АПФ, β -адреноблокаторами, гастропротекторами привела к некоторому улучшению самочувствия. В начале февраля 2011 г. консультирован в РНЦХ: показаний к имплантации CRT не выявлено, ФВ ЛЖ 25%. Тогда же консультирован в клинике кардиологии и в ФТК: в крови методом ПЦР обнаружен геном ВЭБ; ЦМВ и HHV6 не выявлено. При переезде из Москвы в Ярославль отмечен эпизод выраженного усиления одышки, кашля, которые сохранялись и в последующем. С 11 февраля в стационаре в Ярославле начато лечение ацикловиром по 1000 мг/сут внутривенно, через неделю переведен в ФТК.

При поступлении: состояние тяжелое, астенического телосложения. Рост 172 см, масса тела 64 кг. Акроцианоз. Отеков нет. Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, слабый систолический шум с эпицентром на верхушке. ЧСС 66 в минуту, АД 100/65 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень +3 см из-под края правой реберной дуги, плотноэластической консистенции, чувствительная при пальпации. Селезенка не увеличена. В анализах крови: общий анализ без отклонений от нормы, общий белок 65,0 г/л, альбумин 39,1 г/л, креатинин 1,25 мг/дл, общий билирубин 14,9 мкмоль/л, мочевая кислота 563,9 мкмоль/л, γ -ГТ 106 ЕД/л, триглицериды I, 58 ммоль/л, общий холестерин 3,06 ммоль/л. При электрофорезе белков - снижение γ -глобулинов до 11,8 отн. %. IgG 840 мг/дл. СРБ отрицательный, АСЛО 195 МЕ/мл (N менее 125). Остальные иммунологические показатели не изменены, АТ к кардиолипину нет, фибриноген 3,48 г/л, гомоцистеин 11,4 мкмоль/л (6,26-15,01).

С учетом ишемического инсульта в анамнезе (до развития заболевания сердца?) и внутрисердечного тромбоза проведен анализ полиморфизма генов свертывания крови: выявлены гетерозиготные мутации в генах тромбоцит-тарного рецептора фибриногена, метионин-синтазы, ингибитора активатора фибриногена, гомозиготная мутация в гене метионин-синтазы редуктазы, что расценено как полигенная тромбофилия. При контрольном исследовании крови, проведенном через 2 недели от начала внутривенного вливания ацикловира, генома ВЭБ не выявлено, IgG к HHV6 и парвовирусу B19, IgM к ЦМВ и к раннему антигену ВЭБ также не выявлены, IgG к ЦМВ обнаружены в низком титре (17,34 при N менее 11). Антикардальные АТ: АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия 1:320, кардиомиоцитов - 1:40, гладкой мускулатуры - 1:80, ВПС- 1:320.

На ЭКГ: ритм синусовый, выраженные признаки гипертрофии ЛЖ ($RV_5 + SV_2$ 70 мм) с нарушением реполяризации, ЛП, QRS 110 мс. При ХМ: 184 политопные ЖЭ, эпизод ЖТ (восемь комплексов QRS, ЧСС 107 в минуту).

При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 7,1 см (индекс 4,0 см/м²), КДО 225 мл, КСО 210 мл, ФВ 7%, ЛП 4,9 см (2,8), объем 109 мл, ПП 40 мл, ПЖ 3,9 см. VT1 4,7 см, dp/dt 412 мм рт.ст., E/A 2,7. Митральная и трикуспидальная регургитация III степени, СДЛА 42 мм рт.ст., время ускорения потока 42 мс. Синдром малого выброса в аорту. В верхушке ЛЖ определяется тромб размером 2,3×1,0 см, в ПЖ - 2,9×1,4 см. Тромбы плотные, малоподвижные, фиксированы к стенке желудочка. При МСКТ: коронарные артерии интактны, в полости ЛЖ в области верхушки определяется тромб размером 25×17 мм, в ушке ЛП - тромб размером 12×10 мм. В ветвях легочной артерии в сегментарной ветви средней доли справа определяется дефект контрастирования (ТЭЛА). В отсроченную фазу определяются зоны накопления контрастного препарата в миокарде ЛЖ боковой стенки, верхушки, передней стенки.

Источник KingMed.info

Состояние расценено как подострый вирусно-иммунный миокардит тяжелого течения. С учетом тяжести болезни, отсутствия эффекта от проводимой в течение 2,5 мес терапии (у больного сохранялся III-IV класс ФК) и подавления активной вирусной инфекции, а также полной эпителизации эрозий в двенадцатиперстной кишке была начата терапия метипредом в суточной дозе 48 мг (из расчета 1 мг/кг в пересчете на преднизолон), к которому через 2 недели добавлен азатиоприн 75 мг/сут. Продолжена также терапия ацикловиром 1,6 г/сут *per os*, клексаном (далее варфарином), престариумом 1,25-2,5 мг/сут (с временной отменой в связи с гипотонией), конкором 2,5-1,25 мг/сут, верошпироном, лазиксом (далее диувером), аллопуринолом, омезом, панкреатином.

В течение 2 недель состояние заметно улучшилось: значительно уменьшились одышка, слабость, прекратились эпизоды гипотонии, повысилась толерантность к нагрузкам (пациент ходил на расстояние до 500 м и поднимался на 1-2 этажа без одышки, тест с 6-минутной ходьбой составил 410 м), сократилась до нормальных размеров печень, перестали беспокоить диспепсические явления, по данным контрольной ЭхоКГ ФВ увеличилась с 7 до 23-27%, dp/dt - с 412 до 924 мм рт.ст., уменьшилась степень митральной (до I-II) и трикуспидальной (до I) регургитации, лизировались тромбы в ЛЖ и ПЖ, эпизоды ТЭЛА не рецидивировали. На фоне приема метипреда отмечены гиперемия лица и слабость в проксимальных мышцах тазового пояса, которая прогрессивно нарастала к апрелю вплоть до невозможности ходить (в этот период находился в Ярославле под наблюдением врачей) и стала уменьшаться после достижения дозы метипреда 28 мг/сут (темп снижения был увеличен до 2 мг каждые 4-5 дней).

Ежемесячно выполнялись контрольные анализы крови (генома ВЭБ на фоне приема максимальных доз метипреда не было), при ЭхоКГ в клинике (май и конец августа 2011 г.) отмечалась стабилизация ФВ на уровне 28%, тромбов в полостях сердца (по данным трансторакальной ЭхоКГ) не было, клинически - дальнейшее увеличение толерантности к физическим нагрузкам (в августе поднимался на 5-й этаж без одышки, при необходимости поднимал тяжести до 20 кг); сохранялась лишь умеренная слабость в мышцах конечностей. В контрольном иммунологическом анализе крови (май) отмечена нормализация титров антикардиальных АТ (АНФ отрицательный, остальные титры - 1:40-1:80), генома ВЭБ в крови по-прежнему не выявлено. Международное нормализованное отношение (МНО) поддерживалось в терапевтическом диапазоне. Сохранялась митральная недостаточность II-III степени, в связи с чем на конец года планировалась консультация кардиохирурга.

Ухудшение состояния - с начала октября 2011 г. (на дозе метипреда 8 мг/сут), когда были отмечены повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кашель, иногда с отхождением мокроты с прожилками крови. Две недели в клинику не звонил, лечился амбулаторно. Азатиоприн отменен. В дальнейшем стала беспокоить выраженная одышка при незначительных физических нагрузках (ходьба менее чем на 10 м), появились отеки стоп. В течение 2 недель находился в стационаре Ярославля, где проводилась терапия цефотаксимом, сердечными гликозидами. При ЭхоКГ: ФВ 16%, вновь выявлен внутрисердечный тромбоз. Переведен в ФТК 14 ноября. Генома ВЭБ в крови не выявлено, титры антикардиальных АТ практически вернулись к исходным (АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия и гладкой мускулатуры 1:80, кардиомиоцитов - 1:40, ВПС - 1:320). При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 7,6 см, КДО 202 мл, КСО 177 мл, ФВ 12%, митральная и трикуспидальная регургитация III степени, СДЛА 51 мм рт.ст., подвижные тромбы в ЛЖ (0,7×1,7 см) и ПЖ. При МСКТ данных за пневмонию, ТЭЛА нет.

С учетом выраженной миопатии в анамнезе было принято решение о проведении пульс-терапии (750 мг № 3) с последующим назначением сниженной дозы метипреда (24 мг/сут). Однако клинического эффекта не отмечено (ФВ сохранялась на уровне 14-16%), что, наряду с

появлением признаков цито-литического синдрома и не вполне объяснимой лимфопенией, потребовало повторного исключения активной вирусной инфекции. При ПЦР-диагностике в крови выявлен геном ЦМВ. Были начаты внутривенные вливания ганцикло-вира, через неделю достигнута элиминация вируса из крови, однако гепатит с цитолитическим (АСТ и АЛТ - до 2000 ЕД/л) и холестатическим синдромами быстро прогрессировал и привел к развитию печеночно-клеточной недостаточности. С вечера 6 декабря отмечено выраженное нарастание общей слабости, усиление одышки до 24-26 в минуту в покое, повышение температуры тела до 38 °С, появление признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (синюшные пятна на коже груди и конечностей). Утром 7 декабря при КТ легких выявлена свежая двусторонняя нижнедолевая пневмония; через час отмечена остановка дыхания, реанимационные мероприятия эффекта не имели.

При аутопсии в крови, миокарде и печени выявлен только геном HHV6, в легких - вирусы герпеса 1-го, 2-го, 6-го типов, ВЭБ и ЦМВ. Миокард дряблый, пестрый, имеет вид вареного мяса, при микроскопическом исследовании - резкий склероз и утолщение эндокарда, тяжелая дистрофия с участками некроза кардиомиоцитов, их неравномерная гипертрофия, диффузный периваскулярный и перимускулярный кардиосклероз, небольшая лимфоги-стиоцитарная инфильтрация в интерстиции. Печень мускатная, выявлены центрлобулярные некрозы и массивные кровоизлияния, островки сохранных гепатоцитов с гидропической дистрофией, единичные ЦМВ-клетки («совиный глаз»).

Следует сказать и том, что стероидная терапия оказывалась эффективной не только у пациентов с относительно недавним началом заболевания: об обратном свидетельствуют хотя бы клинические примеры 17, 25, 28 и многие другие случаи, оставшиеся за рамками подробного описания. Не выявлено какой-либо корреляции между непосредственным ответом на лечение и давностью заболевания, хотя в целом складывалось впечатление о лучших, более очевидных результатах активной ИСТ у пациентов с небольшой давностью миокардита.

Пациенты, которым проводилась агрессивная ИСТ, по количеству и исходным параметрам были наиболее сопоставимы с не получавшей ИСТ подгруппой больных миокардитом, при этом летальность в группе агрессивной терапии и потребность в хирургии оказались существенно меньше (см. табл. 4.25), успешная трансплантация была выполнена всего одному пациенту в сравнении с четырьмя в группе не получавших ИСТ.

Наконец, подгруппа 5 (*азатиоприн в виде монотерапии либо в сочетании с малыми дозами стероидов*) выделялась среди других пациентов с миокардитом большей долей (более 50%) женщин, низкой частотой обнаружения вирусного генома в крови (в миокарде вирус не был выявлен ни разу) и существенно меньшей степенью ремоделирования камер сердца, несмотря на выраженное снижение ФВ. Тем не менее выбор терапии без адекватных доз стероидов в большинстве случаев происходил «не от хорошей жизни» - противопоказаниями к активной стероидной терапии послужили сахарный диабет, ожирение, плохая переносимость даже умеренных доз метипреда, невозможность адекватного контроля и нежелание пациенток принимать большие дозы глюко-кортикоидов. С другой стороны, активность миокардита была высокой, что не позволяло ограничиться плаквенилом.

В результате получена достоверная положительная динамика по ФК ХСН, уровню антикардиальных АТ и ФВ; исходно небольшие размеры камер сердца достоверно не сокращались (см. рис. 4.46). Лишь одна пациентка из этой подгруппы, страдавшая, наряду с морфологически подтвержденным активным миокардитом, ожирением и тяжелым сахарным диабетом, погибла от прогрессирующей ХСН; функциональный статус всех остальных оставался

Источник KingMed.info

вполне удовлетворительным. Это касается и двух пациентов с исходной ФВ менее 20% (см. клинический пример 23). Азатиоприн можно рассматривать не только как второй препарат (в добавление к высоким и средним дозам стероидов), но и как альтернативу высоким дозам стероидов. Однако делать из этого правило, вероятно, не следует: пока мы не имеем опыта применения данного режима ИСТ у достаточного количества тяжелых больных.

Клинический пример 23. Больной К., 49 лет, поступил в ФТК 15.05.2012 г. с жалобами на одышку при подъеме на 1-2 этажа, ощущение учащенного сердцебиения, потерю в массе тела 10 кг, общую слабость.

Из анамнеза: семейный анамнез не отягощен, на протяжении жизни переносил интенсивные физические нагрузки (военнослужащий, частые командировки). В 2009 г. проходил медицинское освидетельствование при увольнении из армии: при ЭхоКГ ФВ 64%. Год назад было выявлено нарушение толерантности к глюкозе, лечение не назначалось. В октябре 2011 г. на фоне длительного стресса (тяжелая болезнь жены) перенес ОРВИ, лечился самостоятельно. С декабря 2011 г. стала возникать одышка при физической нагрузке, появилась слабость; несмотря на это, 19 января проведена вакцинация против клещевого энцефалита. В конце января 2012 г. обратился к врачу, был поставлен диагноз хронического бронхита, получал антибиотики; одышка сохранялась. При амбулаторной ЭхоКГ выявлены ФВ 34%, дилатация всех камер сердца; госпитализирован в филиал № 2 ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. В крови выявлены ДНК ВЭБ, IgG к ЦМВ. Проводилась терапия карведилолом, престариумом, Омакормом*, ацетилсалициловой кислотой + магния гидроксидом (Кардиомагнилом*), триметазидином (Предукталом**, верошпироном). Одышка несколько уменьшилась, беспокоили приступы учащенного сердцебиения. Амбулаторно консультирован в ФТК: в крови выявлены также IgG к HHV6, парвовирусу В19. Назначен ацикловир 2 г/сут, для дальнейшего обследования и лечения госпитализирован в ФТК. При поступлении: состояние средней тяжести, рост 175 см, масса тела 91 кг. Отеков нет. Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД 17 в минуту. Тоны сердца приглушенные, ритм правильный, шумов нет. ЧСС 78 в минуту, АД 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1,5 см от края реберной дуги, селезенка не увеличена. В анализах крови: лейкоциты $8,39 \times 10^9$ /л, эозинофилы 7,2%, глюкоза 7,1 ммоль/л, общий билирубин 60,1 мкмоль/л, прямой билирубин 14,7 мкмоль/л, в остальном (включая стандартные иммунологические показатели) без отклонений от нормы. Антикардимальные АТ: АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия 1:160, кардиомиоцитов - 1:160, гладкой мускулатуры - более 1:80, ВПС - 1:320. Наличие вирусного генома в крови было установлено еще до поступления в клинику.

На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 84 в минуту. QRS 100 мс, признаки гипертрофии ЛЖ. При ХМ: более 17 000 ЖЭ в сутки, 20 пробежек неустойчивой ЖТ продолжительностью до 11 комплексов QRS (с максимальной ЧСС до 210 в минуту), депрессия сегмента ST до 0,1 мВ на всем протяжении. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,6 см, КДО 195 мл, КСО 168 мл, ФВ 14% (диффузная гипокинезия ЛЖ, наиболее выраженная в базальных отделах), Е/А 3,9, ЛП 118 мл, ПП 125 мл, ПЖ 4,2 см, митральная и трикуспидальная регургитация II степени, VTl 8,5 см, dp/dt 724 мм рт.ст., СДЛА 53 мм рт.ст. При МСКТ сердца: коронарные артерии интактны, в отсроченную фазу контрастирования нельзя исключить наличие субэндокардиальных участков накопления контрастного препарата в миокарде ЛЖ передней локализации.

С учетом относительно позднего возраста начала заболевания, отсутствия признаков поражения коронарных артерий, четкой связи дебюта заболевания с инфекцией, быстрого развития выраженной дисфункции миокарда, выявления в крови генома ВЭБ, высоких титров IgG к ЦМВ, антикардиальных АТ, признаков отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде

Источник KingMed.info

по данным МСКТ состояние расценено как подострый вирусно-иммунный миокардит тяжелого течения. В контрольном анализе крови (через 2 месяца после начала терапии ацикловиром) генома вирусов герпеса 1, 2, 6-го типов, ВЭБ, ЦМВ, *herpes zoster* и парвовируса В19 не выявлено. Проводилась терапия кордароном, верошпироном, диувером, карведилолом, престариумом, рабепразолом (Париетом*). Отмечено уменьшение одышки, возрастание ФВ до 25%, практически полностью подавлена желудочковая эктопия. В целях первичной профилактики ВСС имплантирован ИКД, после чего (с учетом подавления активной вирусной инфекции) к лечению добавлены азатиоприн 150 мг/сут и метипред 8 мг/сут (доза была выбрана с учетом избыточной массы тела, небольшой гипергликемии, недавнего обострения эрозивного гастрита и крайней нежелательности развития миопатии ввиду необходимости активной помощи пациенту жене).

В течение 6 месяцев переносимость терапии оставалась удовлетворительной, проводится регулярный лабораторный контроль, в связи с нарастанием гипергликемии до 8-10 ммоль/л к лечению добавлен глимепирид (Амарил*) с хорошим эффектом. Отметил практически полное отсутствие одышки при умеренных нагрузках. Генома ВЭБ в контрольном анализе крови (3,5 месяца от начала терапии) не выявлено, в анализе на антикардиальные АТ АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:80, кардиомиоцитов - 1:20, гладкой мускулатуры - 1:160 и ВПС - 1:320. При контрольной ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,4 см, КДО 200 мл, КСО 119 мл, ФВ 42%, Е/А 0,7, ЛП 82 мл, ПП 66 мл, ПЖ 3,5 см, митральная и трикуспидальная регургитация 0-I степени, VTI 13,4 см, легочной гипертензии нет.

Таким образом, в результате противовирусной и комбинированной ИСТ отмечена отчетливая положительная динамика клинических, лабораторных и инструментальных параметров (несмотря на тяжело пережитую за это время смерть жены). Необходимо отметить, что в отличие от пациента из клинического примера 22, также страдавшего тяжелым ВЭБ-позитивным миокардитом и имевшего крайне низкую ФВ, ФК ХСН у данного больного никогда не был выше III (в том числе в период минимальной для него ФВ 14%). В течение последующих 6 лет пациент регулярно наблюдался в клинике, состояние его оставалось стабильным, однако отмечено развитие кордарониндуцированного тиреотоксикоза 2-го типа, который потребовал короткого курса терапии преднизолоном под контролем уровня гликемии (с временным наращиванием сахароснижающей терапии). В дальнейшем кордарон был заменен соталолом, на этом фоне стали регистрироваться пароксизмы МА, которые больной субъективно не ощущал; к лечению добавлены антикоагулянты. ФВ остается на уровне не ниже 40%, не испытывает серьезных ограничений по нагрузкам и активно работает.

Осложнения стероидной терапии у больных с воспалительной ДКМП

В завершение описания различных режимов ИСТ остановимся подробно на осложнениях стероидной терапии у 89 пациентов с воспалительной природой ДКМП (табл. 4.26). Помимо четкой зависимости частоты и выраженности осложнений от дозы, имелась и некоторая специфика побочных реакций у пациентов с ДКМП.

Таблица 4.26. Частота осложнений стероидной терапии при различных режимах лечения у пациентов с воспалительной природой дилатационной кардиомиопатии

Вид осложнения/доза метипреда, мг/сут	4-12	16-28	≥32	Всего	Обратимость
<i>n</i>	13	42	34	89	
Кушингоидные изменения внешности	-	26 (61,9%)	30 (88,2%)	46 (51,7%)	8,6
Прибавка в массе тела более 5 кг	1 (7,7%)	3 (7,1%)	3 (8,8%)	6 (6,7%)	50%
Снижение массы тела более чем на 3 кг	-	1 (2,4%)	4 (11,8%)	5 (5,6%)	20%

Источник KingMed.info

Чувство жара и повышенной потливости	1 (7,7%)	5 (11,9%)	9 (26,5%)	14 (15,7%)	100%
Периферическая миопатия	-	5 (11,9%)	10 (29,4%)	15 (16,9%)	86,7%
Пневмония	-	2 (4,8%)	4 (11,8%)	6 (6,7%)	66,7% %
Эмпиема плевры	-	1 (2,4%)	-	1 (1,1%)	100%
Другие бактериальные/вирусные инфекции*	-	4 (9,5%)	5 (14,7%)	9 (10,1%)	100%
Впервые возникший сахарный диабет	-	-	2 (5,9%)	2 (2,2%)	50%
Декомпенсация сахарного диабета	1 (7,7%)	1 (2,4%)	2 (5,9%)	4 (4,5%)	100%
Панникулит	-	-	1 (2,9%)	1 (1,1%)	100%
Артериальная гипертония	-	3 (7,1%)	2 (5,9%)	5 (15,6%)	100%
ТЭЛА (связь с терапией возможна)	-	-	2 (5,9%)	2 (2,2%)	50%
Патологические переломы позвонков	-	1 (2,4%)	5 (14,7%)	6 (6,7%)	0

Окончание табл. 4.26

Вид осложнения/доза метипреда, мг/сут	4-12	16 28	≥32	Всего	Обратимость
Обострение язвенной болезни/эрозии		1 (2,4%)	2 (5,9%)	3 (3,4%)	100%
Односторонний эндофталь-мит	-	-	1 (2,9%)	1 (1,1%)	0
Двусторонняя катаракта	-	1 (2,4%)	-	1 (1,1%)	0
Госпитализации, связанные с осложнениями	-	4 (9,5%)	8 (23,5%)	12 (13,5%)	-
Летальность		1 (2,4%)	2 (5,9%)**	3 (3,4%)**	-

* В данном случае банальные ОРВИ с неустановленной этиологией, не требовавшие госпитализации, не учитывались.

** Связь фатальной ТЭЛА с приемом стероидов неясна.

У больных, получавших низкие дозы метипреда, не отмечено не только серьезных осложнений, но и появления характерных кушингоидных изменений внешности (декомпенсация сахарного диабета легкого течения у одного пациента была купирована назначением минимальной дозы сахарос-нижающего препарата). Уже при использовании следующего диапазона доз (16-28 мг/сут) кушингоидные симптомы развились более чем у 60% больных, а при лечении высокими дозами (от 32 мг/сут) этих симптомов не было только у четырех пациенток (одна из них погибла от терминальной ХСН).

Как правило, характерное перераспределение жировой ткани претерпевало полное обратное развитие по мере снижения дозы метипреда до уровня 4-8 мг/сут или на фоне его полной отмены, однако у 12 больных изменения лица сохранялись на фоне минимальной дозы. Нередко (в 28% случаев) возникало чувство жара и повышенной потливости, которое в одном случае потребовало замены метипреда дексаметазоном, но полностью не купировалось.

Заметного нарастания частоты банальных ОРВИ у большей части больных отмечено не было. Была дана настойчивая рекомендация о немедленном начале антибактериальной терапии (преимущественно полусинтетическими пенициллинами и фторхинолонами) при любых инфекционных заболеваниях, что в большинстве случаев позволяло эффективно купировать эпизоды респираторной инфекции амбулаторно. Однако у шести пациентов (четверо из них получали высокие дозы метипреда) отмечено развитие пневмонии, которое потребовало госпитализации и парентеральной антибактериальной терапии. Еще в одном случае (у курильщика со злоупотреблением алкоголем в анамнезе) на фоне антибактериальной терапии обострения хронического бронхита развилась эмпиема плевры (см. клинический пример 21). У одной больной пневмония носила двусторонний характер, сопровождалась дыхательной недостаточностью и была купирована лишь в результате длительных внутривенных вливаний

Источник KingMed.info

линезолида. Два пациента с пневмонией погибли в результате остановки сердца (один из них - с терминальной ХСН).

Из других бактериальных инфекций отмечалось развитие гайморита, бурсита, обострения хронического бронхита, постинъекционного абсцесса ягодицы, артрита. О рецидивах вирусной инфекции, появлении в крови ЦМВ *de novo* и клинических проявлениях этой инфекции было сказано при описании эффективности ПВТ. Инфекционные осложнения развивались преимущественно в первые 2-3 месяца от начала стероидной терапии, когда доза метипреда оставалась еще высокой.

В отношении других типичных осложнений стероидной терапии следует отметить, что диабет впервые развился у двух больных (один из них страдал ожирением 2-й степени), был компенсирован в результате пероральной саха-роснижающей терапии, которую в дальнейшем удалось полностью отменить. У остальных пациентов с избыточной массой тела диабета отмечено не было. В одном случае (у больного 44 лет) развилась быстро прогрессирующая двусторонняя катаракта, которая была успешно прооперирована.

Патологические переломы позвонков отмечены почти исключительно при лечении высокими дозами метипреда и развивались у пациентов без профилактической терапии остеопороза (которая не назначалась во избежание полипрагмазии у исходно тяжелых больных, находящихся на комплексном кардиотропном лечении), что следует, видимо, считать ошибкой. При этом патологические переломы с одинаковой частотой развивались у мужчин и женщин. Болевой синдром удалось купировать в результате комплексной терапии у пяти из шести больных, одной пациентке выполнены вертебропла-стика и протезирование тазобедренного сустава.

Далее отметим те особенности реакции на стероидные препараты, которые можно считать специфичными для пациентов с тяжелым миокардитом.

- При развитии серьезных инфекционных осложнений (пневмонии и др.) стероидная терапия являлась не только неблагоприятным фактором в отношении влияния на саму инфекцию, но и обеспечивала отсутствие существенного нарастания ХСН у исходно тяжелых больных, в то время как у пациентов, не получающих базисной терапии миокардита, такие инфекции неизбежно приводили к декомпенсации не только за счет нарастания нагрузки на правые отделы сердца, но и за счет обострения миокардита.
- Весьма характерным оказалось развитие не только бактериальных осложнений, но и активной инфекции кардиотропными вирусами, в том числе при их исходном отсутствии в крови и миокарде. Возможно, это связано с частым и целенаправленным мониторирующим серологическим маркерами вирусной инфекции, однако весьма вероятно также, что эти вирусы изначально участвовали в патогенезе болезни, на этапе первоначального исследования могли находиться в менее активном состоянии и не выявлялись.
- У больных с ДКМП чаще отмечалось снижение массы тела, чем ее существенная прибавка (особенно это касается пациентов с исходно нормальной или пониженной массой тела). Возможность преобладания катаболизма белка над избыточным отложением жировой ткани при лечении стероидами известна, однако для больных с ДКМП это было особенно характерно и сопрягалось со следующей их особенностью.
- Необычно часто (почти у 30% при лечении средними и высокими дозами) развивалась периферическая миопатия, которая носила практически полностью обратимый характер, но на определенный период времени (2-3 месяца) приводила к выраженному ограничению двигательной активности вплоть до невозможности самостоятельно ходить.

Это осложнение было особенно характерно для худых, как правило, молодых пациентов с тяжелым течением миокардита, что может указывать на исходную генетическую неполноценность мышечной ткани (при отсутствии явных признаков ее поражения) и единство патогенеза миокардита и миопатии. Назначение препаратов калия (у пациентов с гипоили нормокалиемией) приводило лишь к небольшому уменьшению симптомов миопатии у части больных.

- У пациентов с ДКМП практически никогда не развивалась стероидная гипертензия (в том числе у полных и при лечении высокими дозами). Повысить оттитрованные исходно дозы ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов удавалось, как правило, лишь при достижении желаемого эффекта в отношении самого миокардита. Объяснением этому служит выраженное снижение сердечного выброса, приведшего к гипотонии той или иной степени у большинства больных.
- На фоне стероидной терапии мы практически не наблюдали нарастания задержки жидкости, которая приводила бы к заметному усилению одышки, отеков или требовала бы увеличения дозы диуретиков. К моменту начала стероидной терапии большинство больных получали терапию, включавшую комбинацию диуретиков разных классов. Не отмечено также существенного прогрессирования печеночной или почечной дисфункции.
- Несмотря на высокие дозы стероидов и существенную длительность лечения, мы практически не наблюдали серьезных обострений язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, что связано, по-видимому, с обязательным проведением гастроскопии до начала стероидной терапии (независимо от доз) и обязательным профилактическим приемом ингибиторов протонного насоса на все время приема метипреда, а также с регулярным контролем гастроскопии у пациентов с отягощенным анамнезом.
- У двух мобильных пациентов без внутрисердечного тромбоза (по данным ЭхоКГ) и МА на фоне приема высоких доз метипреда отмечено развитие массивной ТЭЛА, которая в одном случае (у пациентки с тяжелым миокардитом) закончилась летально через 2 месяца от начала лечения. Ни у одного из них не было показаний к антикоагулянтной терапии. Второй пациент получал аспирин и клопидогрель, в результате начатой антикоагулянтной терапии у него отмечено практически полное лизирование тромба.

Трудно сказать, какую роль сыграло назначение стероидов в развитии ТЭЛА у этих больных. ТЭЛА была нередким осложнением и у пациентов без ИСТ. Повышение риска тромбообразования на фоне стероидной терапии само по себе не рассматривается как основание для профилактического назначения антикоагулянтов, однако у пациентов с ДКМП имеется еще один столь же неоднозначный фактор риска - застойная ХСН. Возможно, их сочетание должно ставить вопрос об антикоагулянтной терапии (у малоподвижных пациентов показания к назначению хотя бы профилактических доз антикоагулянтов не вызывают сомнений).

В заключение охарактеризуем пациентку с наиболее тяжелыми осложнениями ИСТ.

Клинический пример 24. Больная Ю., 32 лет, получала метипред в дозе 32 мг/сут по поводу тяжелого подострого, морфологически верифицированного миокардита (без вирусов в миокарде), развившегося на фоне синдрома НКМ. В течение предшествовавших 8 месяцев регулярно госпитализировалась в связи с нарастанием одышки, несмотря на комплексную кардиотропную терапию; сохранялась резистентная к кордарону частая ЖЭ. Имплантирован ИКД, также ставился вопрос о трансплантации сердца (ФВ - на уровне 23-33%).

Источник KingMed.info

Начатая в клинике стероидная терапия переносилась удовлетворительно, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, ФВ составляла 35-37%. С конца 2-го месяца лечения стала заметно нарастать мышечная слабость. Лабораторный контроль проводился по месту жительства (г. Воронеж), была выявлена умеренная утренняя гипергликемия (7-9 ммоль/л), по поводу которой консультирована эндокринологом, назначена терапия манинилом. В дневные и вечерние часы уровень гликемии не контролировался.

Через 3 месяца от начала лечения (метипредом в дозе 16 мг/сут) отмечено развитие панникулита (с поражением клетчатки конечностей) и резкое снижение зрения на один глаз (расценено по месту жительства как результат кровоизлияния). Была немедленно госпитализирована в ФТК, где выявлен тяжелый диабет (гликемия до 28-30 ммоль/л во второй половине дня). Отмечено спонтанное вскрытие пораженных участков подкожной клетчатки, при неоднократных посевах их содержимого и крови роста микрофлоры не получено, ПЦР на микобактерии туберкулеза отрицательная, но в крови выявлен генотип ВЭБ и ЦМВ.

В НИИ глазных болезней диагностирован задний увеит, который, несмотря на интенсивную местную терапию и ПВТ, трансформировался в эндофтальмит с частичной отслойкой сетчатки и стойкой утратой зрения на пораженный глаз. В связи с развитием выраженной лейкомоидной реакции проводилась дифференциальная диагностика с дебютом миелобластного лейкоза (в трепа-нобиоптате данных о лейкозе не получено, в дальнейшем уровень лейкоцитов крови нормализовался). В результате инсулинотерапии достигнута компенсация диабета, в результате вливаний ганцикловира - подавление активности вирусной инфекции. По мере снижения дозы метипреда до 4 мг/сут отмечен полный регресс миопатии, значительно снижена (до 6-8 ЕД/сут) доза инсулина, завершился процесс заживления пораженных панникулитом конечностей, хотя над сформированной грануляционной тканью сохранялись дефекты кожи, пластика которых представлялась малоперспективной. На 5-м году наблюдения больная погибла при явлениях терминальной ХСН.

Предвидеть столь тяжелые реакции не представлялось возможным (необычная тяжесть увеита отмечена и офтальмологами). По-видимому, решающую роль в развитии всех осложнений сыграл не диагностированный своевременно тяжелый сахарный диабет (у матери также был выявлен диабет 2-го типа легкого течения), осложнившийся активной вирусной инфекцией. Можно предполагать, что имеется определенная генетическая неполноценность, подтверждением чему является НКМ, однако при неоднократном генетическом консультировании конкретная патология выявлена пока не была (не исключается один из вариантов митохондриальной миопатии, в пользу которой свидетельствует небольшое повышение уровня лактата в крови).

Этот пример показывает, что в ведении подобных больных особенно важны тщательный амбулаторный контроль и возможность быстрой госпитализации в многопрофильный стационар (в узкоспециализированные стационары таких пациентов не госпитализируют в связи с тяжестью кардиальной патологии, а уровень помощи в районных и городских больницах не всегда оказывается оптимальным).

Необходимо сказать, что соотносить возможные пользу и вред стероидной терапии бывает очень непросто. Многим больным ИСТ назначалась практически по жизненным показаниям, в качестве ее альтернативы могла рассматриваться лишь трансплантация сердца. Однако хорошо известно, что вслед за трансплантацией также последовало бы назначение глюкокортикоидов в сочетании с цитостатиками, и продолжать эту терапию пришлось бы в том или ином объеме пожизненно (с сохраняющимся риском реакции отторжения и, с другой стороны, опухолей, васкулопатии и др.).

Источник KingMed.info

Правда, в случае успеха и нормализации сердечного выброса улучшаются условия функционирования всех органов и систем, но гарантии от тяжелых инфекций и других осложнений пожизненной ИСТ это не дает. Вероятно, альтернативы стероидной терапии у наших больных фактически не было (тем более что у многих из них отмечен четкий положительный эффект в отношении миокардита).

В завершение данного анализа необходимо подчеркнуть, что эффективность различных режимов ИСТ нельзя сравнивать напрямую (по этой причине мы не определяли достоверность различий между группами): каждый режим назначался соответствующим больным, и похожесть полученной в разной группе динамики структурно-функциональных параметров (рис. 4.47) подтверждает скорее адекватность выбора режима терапии в каждом отдельном случае, чем их близкую эффективность в целом. Во многом закономерно также, что в группе агрессивной терапии (режим 4) некоторые результаты оказались хуже, чем при использовании средних и малых дозах стероидов: агрессивную терапию получали более тяжелые больные.

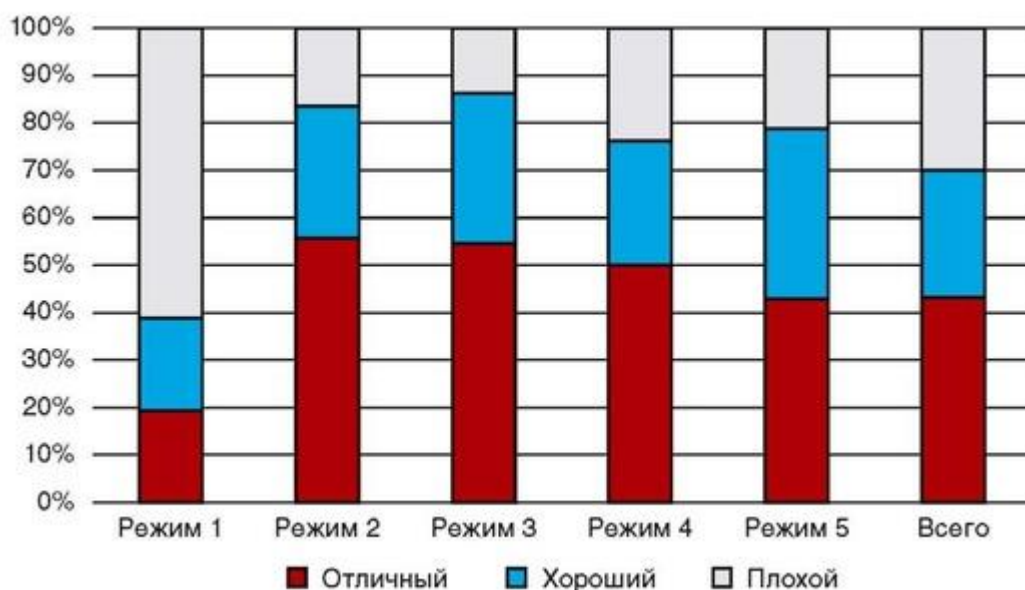


Рис. 4.47. Распределение по типам непосредственного ответа на лечение у пациентов с воспалительной природой синдрома ДКМП в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии

По нашим данным, назначение высоких доз стероидов существенно чаще сопровождается развитием серьезных побочных эффектов, что может быть связано с изначальной генетической неполноценностью мышечной ткани, полиорганной недостаточностью у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией, сохраняющими активность латентными очагами хронической инфекции, а также риском реактивации кардиотропных вирусов, включая ЦМВ. Применение сниженных доз дало результаты, сопоставимые с результатами исследования TIMIC, и существенно повысило безопасность лечения, что делает оправданным использование разных режимов ИСТ и их дальнейшее изучение.

4.6.4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДКМП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ЭТИОЛОГИИ

Наконец, проанализируем результаты комплексной терапии синдрома ДКМП в зависимости от его этиологии - миокардит, невоспалительная ДКМП (генетические и идиопатические формы) и сочетание генетических КМП и миокардита. В конечном итоге вся достаточно сложная нозологическая диагностика, описанная в первой части данной главы, была выполнена ради

Источник KingMed.info

попытки повысить эффективность лечения, направив его на борьбу с конкретными механизмами дисфункции миокарда и, где это возможно, ее причинами.

Напомним, что в группу невоспалительной ДКМП входили не только пациенты с установленными формами изолированной генетической КМП, но и больные без очевидной причины синдрома ДКМП (либо, например, со злоупотреблением алкоголем как единственным установленным патогенетическим фактором): в целом по исходным параметрам они оказались несколько легче, чем пациенты с миокардитом. Сочетание миокардита с генетическими КМП представляло собой наиболее непростую для лечения группу, практически все основные структурно-функциональные параметры, за исключением ФК и КДР ЛЖ, исходно были у них несколько хуже, чем у больных с изолированным миокардитом и тем более невоспалительной ДКМП (рис. 4.48; представлены данные лишь по тем пациентам, состояние которых отслежено в динамике).

Тем не менее в результате дифференцированного лечения достоверная положительная динамика получена и в этой группе.

Наилучшие исходы отмечены в подгруппе пациентов с невоспалительной ДКМП (рис. 4.49; табл. 4.27), наихудшие - при сочетании миокардита с генетическими КМП. Тем не менее в целом результаты лечения во всех нозологических подгруппах оказались близки, что, безусловно, следует рассматривать как достижение, поскольку без базисной терапии миокардита результаты у этих больных должны были бы быть (и были в небольшой подгруппе не получавших базисного лечения) значительно хуже.

Таблица 4.27. Частота основных исходов у пациентов с различной природой синдрома ДКМП

Исходы	Миокардит	Миокардит + генетическая КМП	Невоспалительная ДКМП
Потребность в хирургическом лечении	39 (31,5%)	19 (38,0%)	16 (34,8%)
Летальность у оперированных больных	8 (20,5%)	5 (26,4%)	2 (12,5%)
Трансплантация (летальность)	3 (1)-2,4%	3 (1)-6,0%	1-2,2%
Летальность	22 (17,7%)	8 (16,0%)	7 (15,2%)
Суммарная конечная точка	53 (42,7%)	22 (44,0%)	18 (39,1%)
Всего	124	50	46

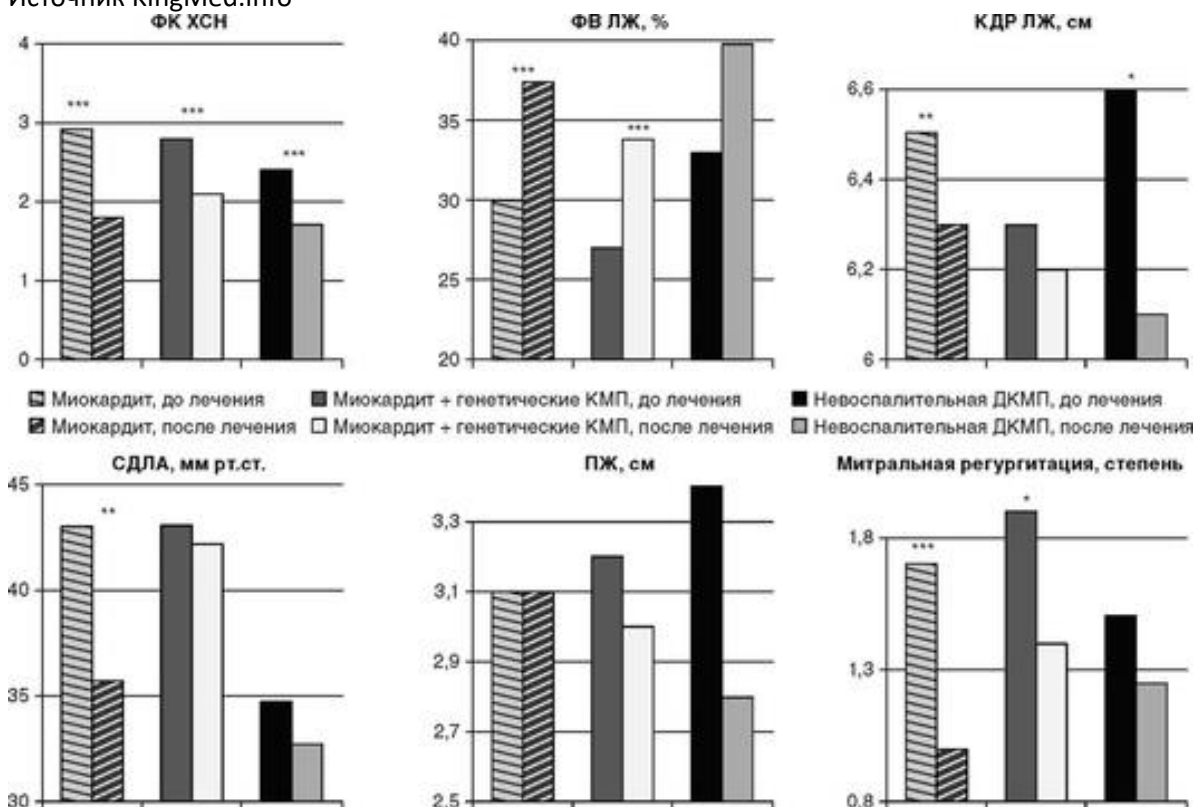


Рис. 4.48. Динамика основных структурно-функциональных параметров у больных с изолированным миокардитом, невоспалительной ДКМП и сочетанием миокардита с генетическими кардиомиопатиями. Достоверность различий до и после лечения с уровнем значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

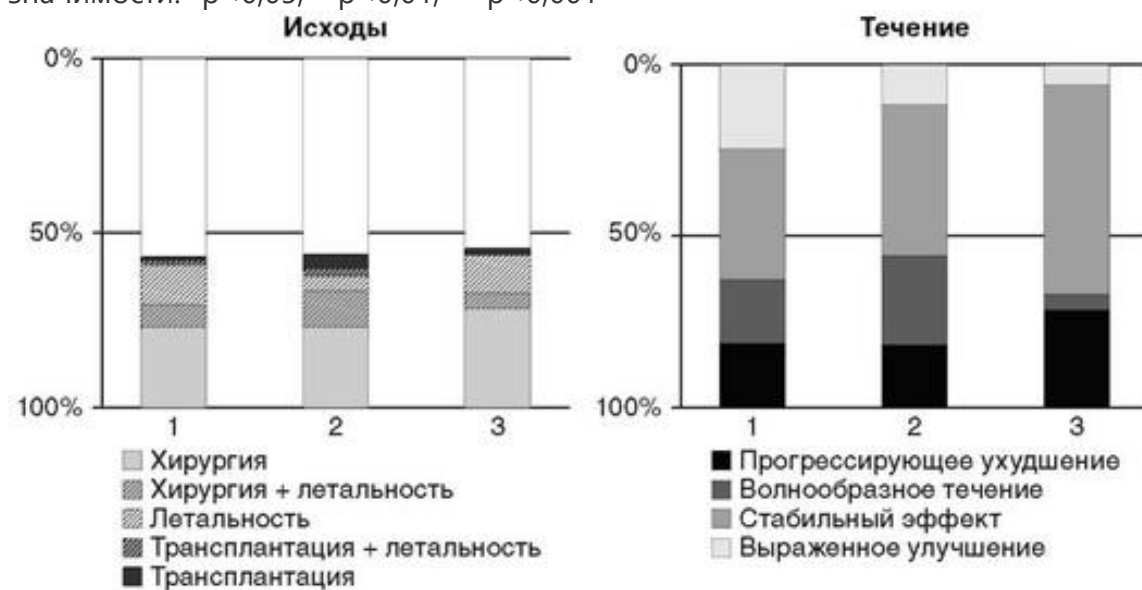


Рис. 4.49. Исходы и характер течения заболевания у больных с изолированным миокардитом, невоспалительной ДКМП и сочетанием миокардита с генетическими кардиомиопатиями

Для пациентов с миокардитом (как изолированным, так и на фоне генетических заболеваний миокарда) было весьма характерно волнообразное течение со сменой периодов ремиссий и обострений (см. рис. 4.49), частота которых также могла бы быть больше при отсутствии длительной поддерживающей базисной терапии у значительной части больных. При изолированном миокардите существенно чаще, чем в других группах, удавалось добиться выраженного улучшения в результате ИСТ. Для пациентов с невоспалительными формами ДКМП

Источник KingMed.info

преобладающими вариантами течения были стабильное улучшение (чаще при отсутствии явной генетической подоплеки) и прогрессирующее ухудшение, более или менее быстрое, с летальным исходом или трансплантацией сердца (особенно характерно для пациентов с генетическими КМП - миодистрофиями, ламинопатиями и др.).

Из семи погибших больных данной подгруппы определенный генетический диагноз пока не поставлен ни одному (в том числе по результатам аутопсии): все они, включая больную с семейной формой ДКМП неуточненного характера, характеризовались выраженной хронической декомпенсацией кровообращения, которая нарастала у них постепенно на протяжении последних месяцев и лет. Один из пациентов страдал тяжелой формой неустановленной миопатии, у двоих рассматривалась возможность реконструктивной операции, троим такая операция была выполнена (при этом двое из них погибли в раннем послеоперационном периоде, одна - через 2 года, внезапно).

Необходимо также отметить, что у пациентов с сочетанием миокардита и генетических КМП оказался наибольшим и такой показатель, как летальность у оперированных больных (операции на разных сроках, в том числе в анамнезе и до стероидной терапии). Однако проведенное предварительно лечение миокардита и здесь позволило улучшить исходы. В частности, оказалась успешной трансплантация сердца у подобного больного (см. клинический пример 25), в то время как двое из трех нелеченых больных (с изолированным миокардитом и его сочетанием с генетической КМП) погибли в течение первого месяца после трансплантации.

Клинический пример 25. Больной М., 39 лет, поступил в ФТК 16.02.2010 г. с жалобами на одышку в покое, которая усиливается при минимальных нагрузках, преходящие отеки голеней и стоп, кашель практически без отхождения мокроты, нечастые эпизоды повышения температуры тела до 37,0-37,5 °С, возникающие без четкой закономерности, периодически - повышенную потливость.

Из анамнеза: с подросткового возраста регулярно болел ангинами, в 11 лет перенес гепатит А, после 20 лет и до начала 2009 г. регулярно употреблял алкоголь (до 1 л в неделю и более), после 35 лет стали периодически отмечаться подъемы АД до 140-150/90 мм рт.ст. ОРВИ переносил редко (последний эпизод - в 2004 г.). В декабре 2008 г. (в 37 лет) почувствовал ухудшение состояния, снижение переносимости физических нагрузок, учащенное сердцебиение, слабость, головокружения в ортостазе, повышенную потливость. В ГКБ № 2 г. Астрахани при впервые выполненной ЭхоКГ выявлена картина ДКМП: КДР ЛЖ 7,2 см, КДО 276 мл, КСО 173 мл, ФВ 42%, ПЖ 3,5 см, ЛП 4,6 см, ПП 4,6 см, митральная регургитация II степени. Существенных изменений в анализах крови не было. Препаратов после выписки не принимал. В мае 2009 г. выполнена коронарография - изменений не выявлено. ФВ 27%, рекомендована трансплантация сердца. Терапию тромбоАССом и индапамидом вскоре прекратил в связи с гипотонией. Чувствовал себя относительно удовлетворительно.

В декабре 2009 г. отметил появление одышки при нагрузке, головной боли; в связи с болью в правой руке кратковременно лечился у иглотерапевта. 13 декабря, на охоте, развились слабость, головная боль, парез правой руки и дизартрия. Через час симптоматика купировалась. К врачу обратился через 2 дня - зарегистрирована синусовая тахикардия (ЧСС 108 в минуту). При ЭхоКГ: ФВ 28-30%, размеры полостей сердца прежние, не исключался тромбоз ЛП. При КТ головного мозга выявлен ишемический очаг. 19 декабря развилась интенсивная жгучая боль за грудиной, которая сопровождалась слабостью, бледностью, головокружением, выраженной одышкой. Был госпитализирован в ГКБ № 3 г. Астрахани. При поступлении: акроцианоз, застойные хрипы в легких, КФК 590 ЕД/л, МВ-КФК 120 ЕД/л. На ЭКГ - подъем сегмента ST до 3 мм в отведениях V₁-

Источник KingMed.info

V₃ (рис. 4.50, а). Состояние расценено как переднеперегородочный инфаркт миокарда без зубца Q, проведены системный тромболизис, терапия нитратами, аспирином, лазиксом, верошпироном, гликозидами. В конце января 2010 г. вновь госпитализирован в связи с декомпенсацией кровообращения, появлением субфебрильной лихорадки, кашля с прожилками крови в мокроте. При рентгенографии органов грудной клетки выявлен участок снижения прозрачности в прикорневых отделах. Сохранялась выраженная одышка. Документы заочно консультированы в НЦССХ им. А.Н. Бакулева, рекомендовано консервативное лечение. Обратился в РНЦХ им. академика Б.В. Петровского: при КТ четких данных о ТЭЛА, тромбозе вен голени не получено, выявлен внутрисердечный тромбоз, ФВ 12%. Госпитализирован в ФТК. При поступлении: состояние тяжелое, рост 191 см, масса тела 92 кг. Кожные покровы умеренно бледные, с желтушным оттенком. Скелетные мышцы истончены, крыловидные лопатки. Пастозность голеней и стоп. ЧДД в покое 22-24 в минуту, дыхание жесткое, несколько ослаблено в базальных отделах справа, хрипов нет. ЧСС 96 в минуту, на фоне правильного ритма единичные экстрасистолы. Тоны сердца глухие, во всех точках выслушивается ритм галопа, на верхушке и у основания грудины - систолический шум. АД 95/70 мм рт.ст. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в правом подреберье, печень +1,5 см, селезенка не увеличена.

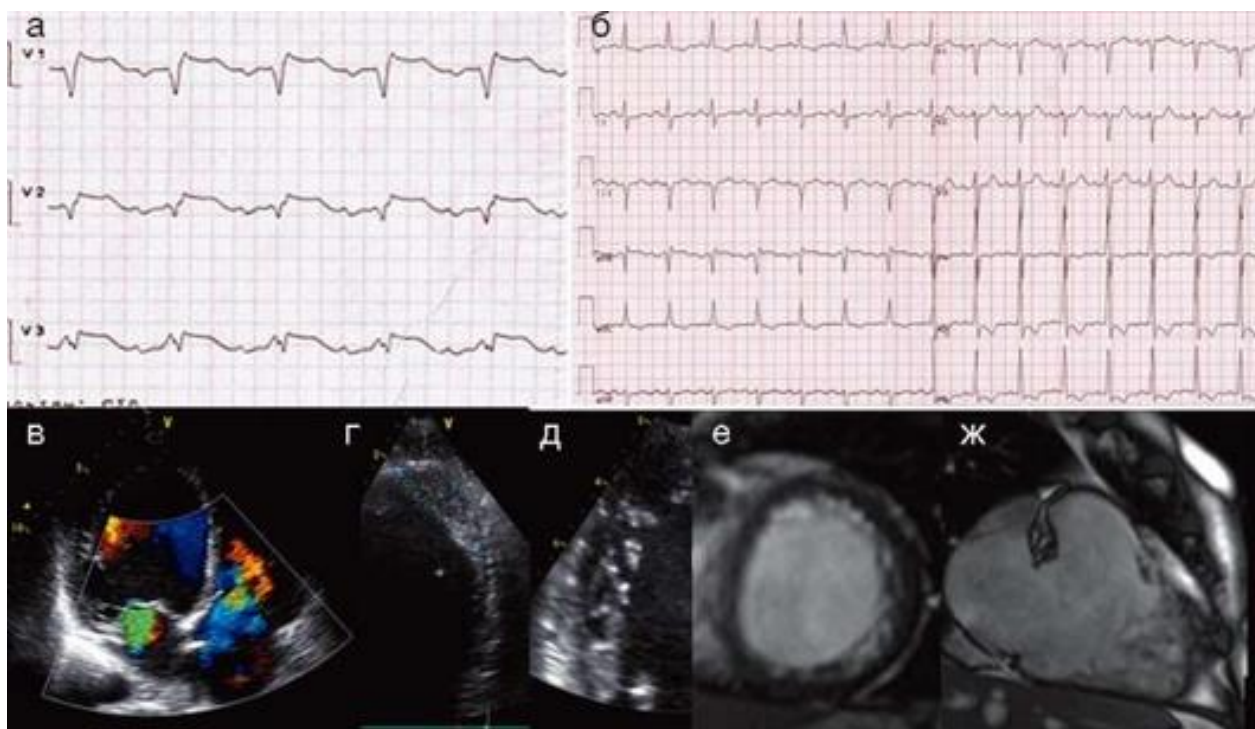


Рис. 4.50. Результаты инструментального исследования у больного М., 38 лет: а - фрагмент ЭКГ от 19.12.2009 (скорость записи - 25 мм/с): подъем сегмента ST до 3 мм; б - электрокардиограмма от февраля 2010 г. (скорость записи - 25 мм/с); в-д - эхокардиограммы (шаровидная форма левого желудочка, выраженная митральная и трикуспидальная регургитация, тромб в верхушке левого желудочка, некомпактный слой миокарда левого желудочка); е, ж - магнитно-резонансные томограммы сердца, короткая и длинная ось (некомпактный слой миокарда левого желудочка)

В анализах крови: тропонин 0,21 нг/мл, общий анализ без отклонений от нормы, общий белок 55,9 г/л (57-82), альбумин 33,8 г/л (32-48), креатинин 1,18 мг/дл, общий билирубин 40,8 мкмоль/л, прямой - 15,5 мкмоль/л, три-глицериды 0,98 ммоль/л, общий холестерин 3,05 ммоль/л, АСТ 185 ЕД/л, АЛТ 190 ЕД/л, Г-ГТ 77 ЕД/л (2-60), ЩФ 181 ЕД/л (90-360), холинэстераза 4006 ЕД/л, КФК 121,9 ЕД/л (32-294), МВ-КФК 24 ЕД/л (0-24), ЛДГ 523 ЕД/л (240-480), СРБ 1,67 мг/дл. Иммунологические анализы (включая АТ к карди-олипину) в пределах нормы. Серодиагностика вирусных инфекций:

Источник KingMed.info

IgM к ЦМВ, ВЭБ, парвовирусу В19, генома ЦМВ, ВЭБ, HHV6 и парвовируса В19 в крови не выявлено. Антикардимальные АТ: АНФ 1:160, АТ к антигенам кардиомиоцитов 1:40, эндотелия - 1:160, гладкой мускулатуры - 1:40, ВПС - 1:160.

На ЭКГ (рис. 4.50, б): синусовая тахикардия, ЧСС 98 в минуту, ЭОС резко отклонена влево. Признаки гипертрофии ЛП и ЛЖ. Комплексы **QS** в отведении III, минимальный зубец **R** в отведении aVF. Недостаточное нарастание зубца **R** в отведениях V_1 - V_2 , отрицательные зубцы **T** в отведениях V_4 - V_6 . В отведениях по Небу - отрицательные зубцы T. При ХМ: средняя ЧСС 103 (84-128) в минуту. Полиморфная ЖЭ, всего 2026, 18 эпизодов групповой (из трех и четырех комплексов), эпизод ЖТ из восьми комплексов QRS (максимальная ЧСС 188 в минуту). ЭхоКГ (рис. 4.50, в-д): КДР ЛЖ 7,8 см, КДО 277 мл, КСО 251 мл, ФВ 9-15%, ЛП 108 мл, ПП 86 мл. VT1 5,6 см, dp/dt 986 мм рт.ст., СДЛА 51 мм рт.ст. Митральная и трикуспидальная регургитация III степени. Боковая стенка ЛЖ состоит из двух слоев: компактного и некомпактного, толщиной 9 и 11 мм соответственно. В области верхушки ЛЖ определяется тромб размером 33×9 мм, в области верхушки ПЖ определяется эхопозитивное образование, похожее на тромб. В левых камерах - эффект эхоконтрастирования.

МРТ сердца (рис. 4.50, е, ж): стенка ЛЖ истончена (5-6 мм в систолу), с выраженным гипо-/акинезом во всех сегментах. После внутривенного контрастирования (гадовистом) отмечаются зоны отсроченного накопления контраста в переднеперегородочных сегментах, субэндокардиально, шириной до 3 мм. Признаки НКМ ЛЖ: соотношение некомпактного/компактного слоев в систолу по короткой оси превышает 2 (10/4 мм). МСКТ: очаговых и инфильтративных изменений в легких нет. При ангиопульмонографии данных о ТЭЛА не выявлено. В верхушке ПЖ с фиксацией в трабекулярном аппарате визуализируется тромб размером 12×11 мм, аналогичные по структуре образования выстилают переднюю стенку в средних сегментах, МЖП и верхушку ЛЖ в верхушечных сегментах, размером 21×8 и 27×10 мм соответственно. Локальное истончение коркового и мозгового вещества нижнего сегмента правой почки с формированием зоны пониженной плотности, близкой к конусовидной (постишемические изменения). МРТ головного мозга: в верхних отделах правого полушария мозжечка определяется участок измененного МР-сигнала (18×15 мм), обусловленный кистозно-глиозными изменениями. Аналогичные очаги (до 14 мм) дифференцируются в левых отделах червя мозжечка слева, в левом полушарии мозжечка (8 мм) (последствия ишемических изменений различных сроков давности).

Таким образом, природа ДКМП расценивалась как смешанная: генетическая (синдром НКМ), токсическая, воспалительная (диагноз миокардита в данном случае представлял большие сложности и основывался на выявлении высоких титров антикардимальных АТ, включая АНФ в титре 1:160, и слишком быстром для пациента с изолированным НКМ прогрессировании болезни). Противопоказанием к ЭМБ явился внутрисердечный тромбоз. Инфаркт миокарда мог быть обусловлен как эмболией в коронарные сосуды, так и массивным некрозом миокарда ЛЖ в рамках тяжелого миокардита либо синдрома НКМ. Наличие рубцовой ткани подтверждено при МРТ, что в сочетании с выраженным ремоделированием сердца, истончением его стенок, критическим снижением ФВ, наличием некомпактного слоя миокарда, внутривентрикулярным тромбозом с повторными эпизодами эмболии и отсутствием адекватного ответа на стандартную кардиотропную терапию определило показания к трансплантации сердца. Тем не менее отсутствие активной инфекции (как вирусной, так и бактериальной) позволяло начать ИСТ на период ожидания операции.

В клинике были назначены: метипред 32 мг/сут, карведилол, преста-риум (отменены в связи с выраженной гипотонией и снижением диуреза), верошпирон, лазикс 80-160 мг утром и 100-120

Источник KingMed.info

мг вечером, аллопуринол, надропарин кальция (Фраксипарин*) (далее - варфарин), кордарон, оmez, панкреатин, диабетон МВ. Состояние несколько улучшилось: незначительно повысилась толерантность к физическим нагрузкам, реже стали беспокоить эпизоды усиления одышки в покое, прекратилась тошнота, АД оставалось стабильным на уровне 90-100/60-70 мм рт.ст., снизился уровень АСТ, АЛТ, билирубина, подавлена ЖЭ. Контрольная ФВ составила 10%. Переведен в РНЦХ, где включен в лист ожидания трансплантации сердца, начато снижение дозы метипреда на 2 мг каждые 7 дней вплоть до полной его отмены. Самочувствие пациента улучшалось, был выписан и продолжал ожидать операции в амбулаторных условиях.

Через полгода ФВ составляла 25-27%, что расценивалось как результат комплексной терапии (в том числе метипредом), эпизодов выраженной декомпенсации не было. Через 1 год после включения в лист ожидания (длительность ожидания была обусловлена редкой группой крови и высоким ростом пациента), 09.03.2011 г., в РНЦХ успешно выполнена трансплантация сердца (профессор С.Л. Дземешкевич). Операция и послеоперационный период протекали без осложнений, на 2-е сутки был переведен из отделения реанимации в палату, проводилась терапия метипредом, азатиоприном и циклоспорином, признаков отторжения в контрольных биоптатах не было. Исследование эксплантационного сердца на вирусы не проведено, при морфологическом исследовании (см. рис. 4.24) диагнозы НКМ и сохраняющего активность миокардита подтверждены. В анализе крови, проведенном через 1 год после трансплантации, уровень АТ к антигенам волокон проводящей системы составил 1:160 (АНФ нет, титр АТ к остальным антигенам - 1:80). В связи с выявленным в крови и миокарде геном парвовируса В19 в сочетании с тромбоцитопенией и признаками миокардита (вирусного? в рамках нетяжелой реакции отторжения?) проведено вливание 100 г внутривенно Ig, симптомы купированы, вирусный геном из крови элиминирован. На 2018 г. продолжительность жизни после трансплантации превысила 7 лет.

4.7. Результаты хирургического лечения у пациентов с синдромом ДКМП

В продолжение изложения исходов лечения мы остановимся на непосредственных результатах различных хирургических вмешательств у пациентов с синдромом ДКМП. Частота выполнения различных видов операций была представлена в табл. 4.17. Всего на разных этапах болезни (в том числе задолго до включения в настоящее исследование) те или иные вмешательства были выполнены 1/3 пациентов с синдромом ДКМП (74 пациента, или 33,6%). Летальность у оперированных пациентов составила 15 (20,3%) - этот показатель не означает собственно послеоперационной летальности, но лишь долю погибших пациентов с тем или иным видом хирургического вмешательства в анамнезе. На эффективности лечения и причинах смерти после различных операций остановимся подробнее.

Следует сразу отметить, что практически все пациенты имели повышенный риск операции на открытом сердце, причем у погибших оперированных пациентов средняя ФВ составила $25,4 \pm 0,9\%$, у остальных - $29,6 \pm 10,1\%$, а ФК ХСН был достоверно выше, чем у выживших (в среднем $2,7 \pm 0,8$ у погибших в сравнении с $1,8 \pm 0,4$ у живых; $p < 0,001$). На отдельные виды операций пациенты были взяты в тяжелом и даже критическом состоянии. В целом летальность у оперированных больных была недостоверно выше (20,3 и 14,6%; $p = 0,069$), что ни в коей мере не означает неоправданности оперативного лечения, но лишь свидетельствует об исходной тяжести этой категории больных.

4.7.1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕФИБРИЛЯТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ И СНИЖЕНИИ ОБЩЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ: ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ОТБОРА НА ИКД-ТЕРАПИЮ

На подходах к отбору пациентов с синдромом ДКМП на ИКД-терапию мы остановимся особо, проанализировав как собственный опыт, так и данные последних исследований на эту тему. Несомненно, это один из важных путей снижения летальности пациентов с ДКМП: в работах 1990-х гг. приводятся данные о 25-30% летальности в течение 1 года, 50% летальности - в течение 5 лет и абсолютной частоте ВСС 12%, которая составляет 25-30% всех смертей от ДКМП [64]. Та же частота ВСС (12%) отмечена и в недавних исследованиях [52]. У лиц 35-49 лет ДКМП остается второй по частоте (после ИБС) причиной ВСС [171]. В последнее десятилетие летальность при ДКМП снизилась до 7-14% за 5 лет, а частота ВСС - на 87% в сравнении с 1977-1984 гг. [52, 165], что достигнуто в результате не только медикаментозной терапии ХСН, но и внедрения ИКД и ресинхронизирующих устройств.

По данным пилотного европейского регистра КМП (2016), ИКД имплантированы 36,7% пациентов с ДКМП, в том числе 28,0% - в целях первичной профилактики ВСС [74]. Показаниями к имплантации ИКД, утвержденными в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2015), на сегодня являются: 1) в рамках вторичной профилактики ВСС - ФЖ/ЖТ в анамнезе (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) и гемодинамически хорошо переносимая стабильная ЖТ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B); 2) в рамках первичной профилактики - ФВ ЛЖ менее 35% на фоне оптимальной терапии в сочетании с II-III ФК ХСН по NYHA (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) или I ФК (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C), ожидание трансплантации сердца вне клиники (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) [196]. Вместе с тем данные об эффективности ИКД/CRT-D у пациентов с ДКМП весьма противоречивы.

В исследовании SCD-HeFT у пациентов с неишемической ХСН и ФВ не более 35% установлено достоверное снижение общей смертности в результате ИКД-терапии в сравнении с плацебо и кордароном [33]. В недавнем исследовании, включавшем 853 пациента с ДКМП, ИКД-терапия явилась наиболее мощным предиктором благоприятного прогноза в отношении как смерти от ХСН/трансплантации (HR - 0,375; $p < 0,001$), так и частоты данных событий в сочетании с ВСС (HR - 0,08; $p < 0,05$) [165].

В нашумевшем исследовании DANISH (2016), к которому мы еще вернемся, достоверное влияние ИКД на общую смертность отмечено лишь у больных моложе 68 лет [129, 225], однако целая серия последующих метаанализов исследований DANISH, DEFINIT и ряда других подтвердили эффективность ИКД в снижении смертности и ВСС при ДКМП, лишь в одном из них подтверждено значение возраста [15, 53, 220, 241]. Следует отметить, что в исследование DANISH включались также пациенты с гипертонической и клапанной (неишемической!) этиологией, что никак не соответствует понятию об истинной ДКМП.

В целом польза ИКД при ДКМП доказана, однако очевидна необходимость поиска дополнительных (помимо ФВ ЛЖ) критериев отбора пациентов на ИКД-терапию. При метаанализе исследований 12 предложенных ранее предикторов ВСС на большой популяции пациентов с ДКМП (более 6000) не установлено ценности ни одного из вегетативных тестов [96]. Сообщениям о высокой прогностической значимости параметров автономной модуляции (*Deceleration Capacity* - DC) одних авторов [65] противоречат данные других об отсутствии у них преимуществ по сравнению с ФВ [11]. Очевидно, что проблемы стратификации

риска ВСС вытекают прежде всего из выраженной нозологической неоднородности неишемической ДКМП.

Уточнение этиологии синдрома ДКМП представляется одним из главных путей улучшения отбора на ИКД-терапию. Элементы этиологического подхода уже нашли отражение в рекомендациях по профилактике ВСС [196]: в качестве самостоятельных показаний к имплантации ИКД, в том числе у пациентов с синдромом ДКМП, рассматриваются мутации в гене ламина, нейротоническая (1-го типа), поясно-конечностная дистрофия 1В типа с показаниями к стимуляции и желудочковыми аритмиями (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В), саркоидоз и гигантоклеточный миокардит с нестабильной ЖТ/клинической смертью (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С); при миокардите показания к ИКД рекомендуется рассматривать после разрешения острого эпизода (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности С).

В целом мы исходили из этих (до 2015 г. - из более ранних) рекомендаций, однако старались учитывать и целый ряд дополнительных факторов. Отметим, что в предыдущей редакции как европейских, так и российских рекомендаций по ИКД-терапии в качестве самостоятельного показания к имплантации (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности С) рассматривался диагноз НКМ без каких-либо специальных факторов риска. Из редакции 2015 г. этот класс показаний исчез, остался лишь короткий описательный раздел, посвященный НКМ, что связано, вероятно, с недостатком исследований и фактических данных у этой категории больных.

Всего устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора до включения в наше исследование или в ходе его были имплантированы 66 больным (30% всех пациентов с синдромом ДКМП, 47 - мужчины, средний возраст - $48,5 \pm 12,8$ года): 37 из них имплантированы ИКД и 29 - CRT-D ($n=29$), в том числе в сочетании с операцией обратного ремоделирования либо изолированным протезированием митрального клапана. При этом 60 больным (93,9%) устройство было имплантировано в качестве первичной профилактики ВСС.

У двух больных имплантация аппарата явилась первым этапом комбинированного хирургического лечения и позволила несколько улучшить их функциональный статус к моменту операции на открытом сердце. У троих, напротив, операция предшествовала имплантации CRT-D. Необходимость в имплантации аппарата у двух из них возникла сразу ввиду развития рецидивирующих пароксизмов МА и АВ блокады II-III степени в процессе насыщения кордароном. Еще двум пациентам был имплантирован трехкамерный стимулятор (CRT), в одном случае в сочетании с попыткой аблации устьев легочных вен по поводу МА.

Решение об имплантации ИКД/CRT-D в каждом случае принималось индивидуально в зависимости от наличия основных показаний (эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ/клинической смерти в анамнезе, ФВ, ФК ХСН, продолжительность комплекса QRS), а также от ряда дополнительных факторов, которые пока не нашли отражения в рекомендациях, но усугубляли стандартные показания (подозрение на генетическую природу синдрома ДКМП, случаи КМП/ВСС в семье, молодой возраст, выраженное и стойкое снижение ФВ, обмороки, пробежки неустойчивой ЖТ на фоне оптимальной терапии, наличие показаний к постоянной стимуляции).

Отказ от имплантации в целях первичной профилактики ВСС у пациентов с исходной ФВ менее 35% был связан с перспективами регресса синдрома ДКМП/возрастанием ФВ выше 35%, отсутствием дополнительных факторов риска ВСС, наличием противопоказаний (таких как внутрисердечный тромбоз, инфекции, ожидаемая продолжительность жизни существенно меньше одного года), отказом больного, выполнением трансплантации сердца, в ряде случаев - отсутствием устройств либо квот на их имплантацию. Один пациент из группы сравнения имел показания к вторичной профилактике ВСС (пароксизмы устойчивой ЖТ на фоне терапии

Источник KingMed.info

кордароном и β-адреноблокаторами), однако от замены кардиостимулятора на ИКД отказался. Во всех остальных случаях вторичная профилактика осуществлялась с помощью устройств.

Для оценки вклада дефибрилляторов в профилактику ВСС и летальности мы объединили пациентов с синдром ДКМП без данных устройств в группу сравнения - ее составили оставшиеся 154 больных (70%), 104 мужчины, средний возраст $47,1 \pm 12,4$ лет. В результате такого индивидуализированного подхода группы наблюдения и сравнения отличались по ряду исходных параметров: прежде всего это касается этиологии синдрома ДКМП и выраженности структурно-функциональных нарушений. У пациентов с имплантированными устройствами достоверно чаще встречались первичные/генетически детерминированные формы ДКМП и их сочетания с миокардитом (62,1%), в то время как в группе сравнения преобладал изолированный миокардит (64,3%).

У больных с устройствами оказалась достоверно меньше не только исходная ФВ, но и ФВ на фоне лечения (первичная - через 6 месяцев, и конечная - к концу срока наблюдения, в среднем 16 месяцев), они имели также достоверно большие исходный КДР ЛЖ, размеры ПЖ, СДЛА и степень митральной регургитации (табл. 4.28). Кроме того, в группе наблюдения отмечены достоверно большие частота ЖЭ и количество больных, имевших эпизоды неустойчивой ЖТ. Частота назначения основных кардиотропных препаратов и базисной терапии миокардита достоверно не различалась.

Следует отметить, что исходно бóльшая выраженность структурно-функциональных изменений и желудочковых аритмий не являлась специальным критерием отбора пациентов на имплантацию устройств, различия по характеру ответа на комплексное лечение проявлялись уже в процессе наблюдения; тем не менее, эти различия (и перспективы ответа на терапию) учитывались, в итоге группы наблюдения и сравнения оказались не вполне сопоставимы по тяжести, что необходимо учитывать при сравнении исходов лечения.

Таблица 4.28. Сопоставление исходных параметров и медикаментозного лечения в группе наблюдения (в целом и в подгруппах с шоками/без) и группе сравнения.

Параметр	Группа наблюдения ^а	Оправданные шоки ^а	Без оправданных шоков ^б	Группа сравнения ^с	
Возраст, лет	48,5±12,8	44,8±14,7	49,5±12,3	47,1±12,4	НД
Срок наблюдения, месяцы	21,5 [6; 42,25]	23 [10; 42]	21 [6; 46]	14,5 [5; 35,25]	НД
Первичная/генетическая природа ДКМП	62,1%	100% ^{бс}	53,7% ^{мс}	35,7% ^{бш}	<0,001
Вирус в миокарде	33,3%	33,3% ^с	33,3% ^с	65,9% ^{бш}	0,005
ФК ХСН	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2,375; 3]	3 [2; 3]	НД
Снижение вольтажа QRS	13,6%	33,6% ^{б(0,053)}	10,6% ^{ш(0,053)}	13,6%	НД
ЭКГ-признаки ГЛЖ	43,9%	16,7% ^б	56,3% ^ш	39,6%	НД
Полная блокада ЛНПГ	45,5%	45,5% ^с	45,5% ^с	14,9% ^{бш}	<0,001
Количество желудочковых экстрасистол	1194 [200; 4777]	1265 [413; 4375]	1031 [175; 4888]	456 [92,75; 2885]	0,039
Неустойчивая ЖТ	78,8%	91,7% ^с	81,5% ^с	46,1%	<0,001
Исходная ФВ ЛЖ, %	26,3±9,2	34,3±	24,2±	30,7±10,3 ^б	0,008
Первичная ФВ ЛЖ, %	31,2±9,1	31,2±9,8 ^с	31,2±9,0 ^с	41,5±11,1 ^{бш}	<0,001
Конечная ФВ ЛЖ, %	32,1±11,0	33,3±	31,7±	39,1±13,5 ^б	0,002
Плохой ответ на терапию (прирост ФВ менее 5%)	30,2%	33,3%	22,2%	25,2%	НД
КДР ЛЖ, см	6,8±0,8	6,2±0,6 ^б	6,9±0,9 ^{мс}	6,5±0,8 ^б	0,049
ПЖ, см	3,4±0,8	3,4±0,7	3,4±0,8 ^с	3,1±0,8 ^б	0,025
Митральная регургитация, степень	2 [1,5; 3]	2 [2; 2,5]	2 [1,375; 3] ^с	1,5 [1; 2] ^б	0,001

Источник KingMed.info

СДЛА, мм рт.ст.	47,2±17,0	44,6±12,9	47,8±18,0 ^c	40,0±15,86	0,008
Ингибиторы АПФ	83,3%	91,7%	84,6%	79,9%	НД
β-адреноблокаторы	83,3%	75,0%	88,5%	77,9%	НД
Спиронолактон/эпле-ренон	81,8%	91,7%	79,6%	83,1%	НД
Амиодарон	62,1%	66,7%	62,3%	55,8%	НД
Базисная терапия миокардита	60,6%	58,3%	61,1%	63,6%	НД

Примечание. НД - недостоверно.

Влияние ИКД/CRT-D на частоту ВСС, летальность и другие конечные точки.

Сопоставление частоты достижения различных конечных точек исследования в группах наблюдения и сравнения представлено на рис. 4.51. Достоверных различий по летальности (19,7 vs 18,8%), показателю «смерть + трансплантация» (22,7 vs 20,8%) и частоте ВСС (1,5 vs 3,2%) между двумя основными группами, а также пациентами с ИКД, CRT-D и без устройств не отмечено,

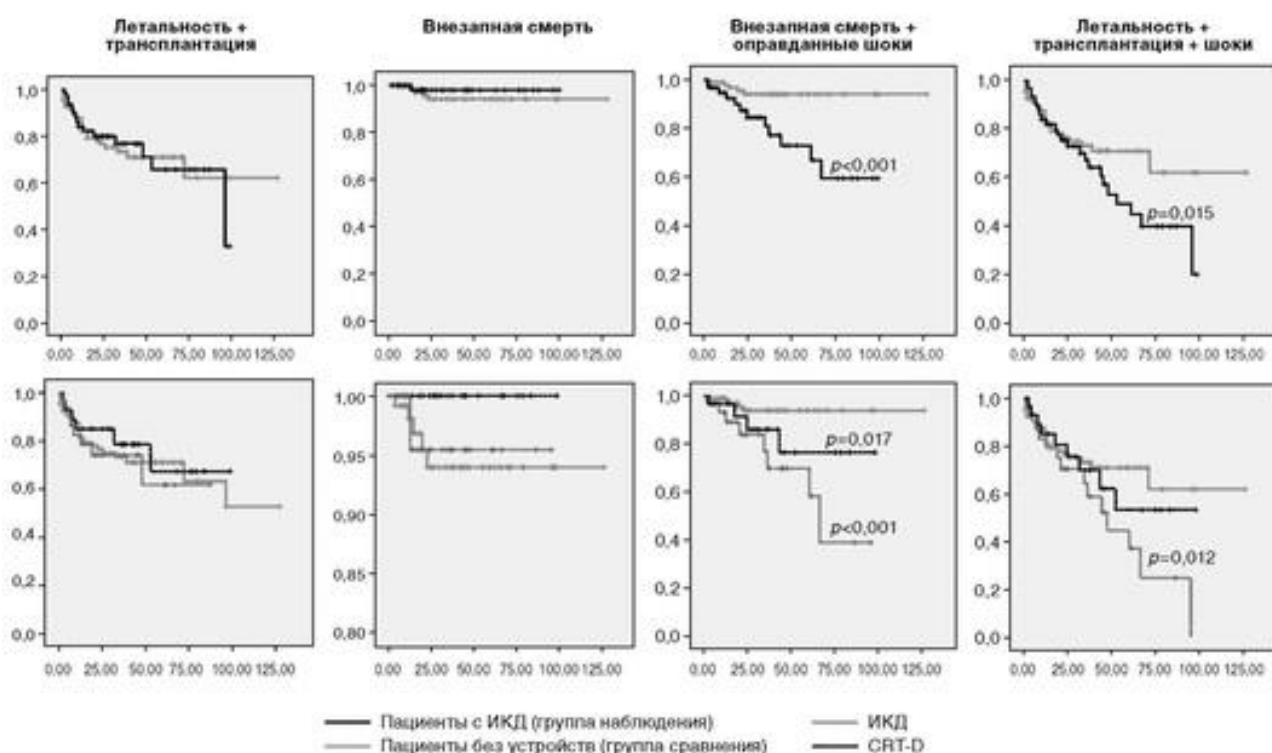


Рис. 4.51. Частота достижения конечных точек исследования в группах сравнения и наблюдения (с имплантированными устройствами)

хотя имелась тенденция к меньшей частоте ВСС у пациентов с дефибрилляторами. При отдельном анализе у пациентов от 60 лет и старше и более молодых достоверного влияния устройств на летальность, ВСС и показатель «смерть + трансплантация» также не отмечено.

В то же время при оценке показателя «ВСС + оправданные шоки дефибрилляторов» выявлена достоверно более высокая частота событий как в группе наблюдения в целом, так и в группах ИКД и CRT-D по отдельности. Безусловно, нельзя расценивать частоту оправданных срабатываний дефибрилляторов как прямой эквивалент ВСС (поскольку часть купированных аппаратами эпизодов ЖТ и даже ФЖ могла закончиться спонтанным восстановлением синусового ритма), однако в значительной степени количество шоков отражает реальный риск ВСС и является наиболее близким к истинной ВСС суррогатным показателем.

Соответственно, частота достижения суммарной конечной точки «смерть + трансплантация + оправданные шоки» оказалась достоверно больше у пациентов с дефибрилляторами (36,4 vs 20,8%). На последних (правых) графиках можно видеть, какова приблизительно была бы реальная летальность в группе наблюдения при отказе от имплантации аппаратов. Эти данные свидетельствуют о том, что устройства были имплантированы именно тем пациентам, которые в них в наибольшей степени нуждались, что и позволило выровнять показатели летальности и ВСС у исходно более тяжелых больных с более легкими пациентами из группы сравнения.

Необходимо также отметить, что расхождение кривых началось после двух лет наблюдения: это говорит о необходимости долгосрочной оценки эффективности ИКД/CRT-D. Частота оправданных срабатываний у пациентов с CRT-D оказалась ниже, чем у больных с ИКД, что может быть связано с возрастанием сердечного выброса за счет эффективной ресинхронизации.

При сопоставлении непосредственных причин смерти в группах наблюдения и сравнения отмечено более явное преобладание терминальной ХСН у пациентов с устройствами (рис. 4.52). ВСС встречалась в обеих группах в равной пропорции - однако в группе наблюдения это была единственная больная с терминальной ХСН, у которой не только ИКД, но и наружный дефибриллятор в сочетании с полным комплексом реанимационных мероприятий оказались бессильны в купировании рецидивирующей ЖТ с трансформацией в ФЖ; в данном случае смерть лишь условно может быть классифицирована как внезапная, в то время как у двух пациентов без устройств это была истинная ВСС в отсутствие врачей, реанимация не проводилась. Большая доля тромбоэмболических осложнений в группе наблюдения не была непосредственно связана с имплантированными устройствами - в одном случае это был ишемический инсульт вследствие тромбоза протезированного клапана сердца на фоне неадекватной антикоагулянтной терапии, в другом - мезентериальный тромбоз предположительно вследствие эмболии из ушка ЛП на фоне приема антикоагулянтов и в отсутствие срабатывания ИКД.

Частота, причины и предикторы оправданных срабатываний дефибрилляторов. При оценке непосредственной эффективности дефибрилляторов установлена максимальная частота развития оправданных эффективных шоков в подгруппе пациентов, которым проводилась вторичная профилактика ВСС - 50%. В подгруппе первичной профилактики ВСС частота оправданных шоков составила 15,0%, суммарная частота срабатывания у всех пациентов в группе наблюдения - 18,2% при среднем сроке наблюдения 16 [6; 37] месяцев.

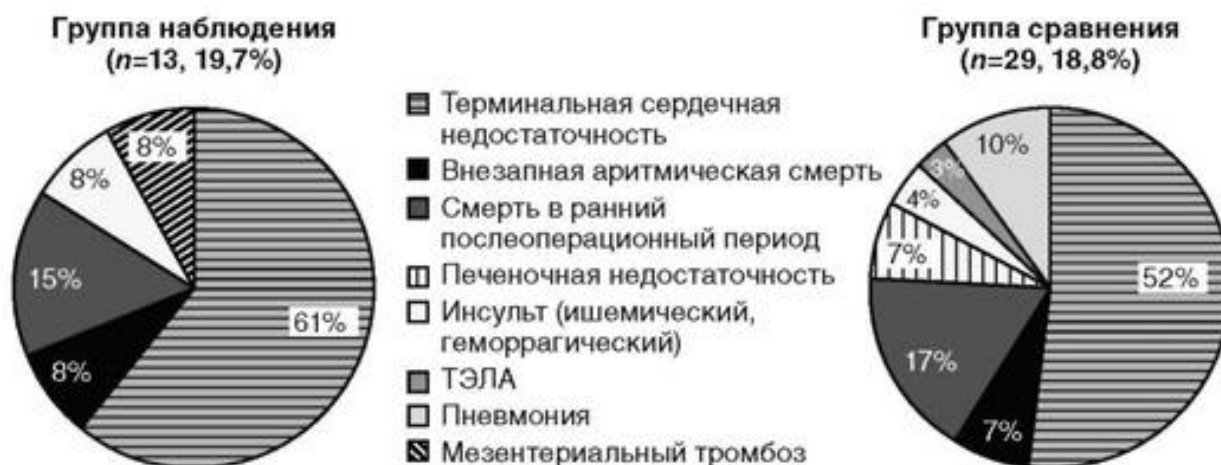


Рис. 4.52. Непосредственные причины смерти в группах наблюдения и сравнения

Нельзя исключить срабатывание аппаратов у части пациентов, погибших от терминальной ХСН (в том числе вне стационара) в агональный период, однако подобные шоки, если они и были, не

могли изменить исхода. Во всех зарегистрированных случаях отмечалось развитие ЖТ, в том числе с последующей трансформацией в ФЖ, ни разу эпизод не был эффективно устранен с помощью антитахикардической стимуляции (у части больных она вызывала нарастание частоты ЖТ и была отключена).

В большинстве случаев были установлены непосредственные причины (провокаторы) оправданных шоков: присоединение к стабильной генетической кардиомиопатии (НКМ) активного миокардита либо обострение хронического миокардита, экстренная абдоминальная операция, значительная физическая (расчистка снега) либо психоэмоциональная нагрузка, длительное пребывание в душе, неоправданная отмена амиодарона (в том числе с заменой на дигоксин), назначение препаратов с потенциальным проаритмическим действием (пропринозин). Лишь в 3-х случаях аритмическое событие возникло на фоне выраженного прогрессирования ХСН, у одного из пациентов развитие электрического шторма стало основным показанием к экстренной трансплантации сердца.

С целью выявления предикторов оправданных срабатываний дефибрилляторов проведено сравнение различных параметров у больных с шоками и без них (см. табл. 4.28, 3-й и 4-й столбцы). Вопреки возможным ожиданиям, низкая ФВ не только не являлась фактором риска развития ЖТ/ФЖ, но и оказалась достоверно выше у пациентов с оправданными шоками в сравнении с больными без таковых, причем среднее значение ФВ у больных без шоков оказалось ниже 25%. Соответственно, у больных с шоками оказались достоверно меньше КДР ЛЖ и размер ПЖ, имелась тенденция к более низкому СДЛА. Иначе говоря, по всем основным структурно-функциональным параметрам пациенты с шоками оказались существенно легче.

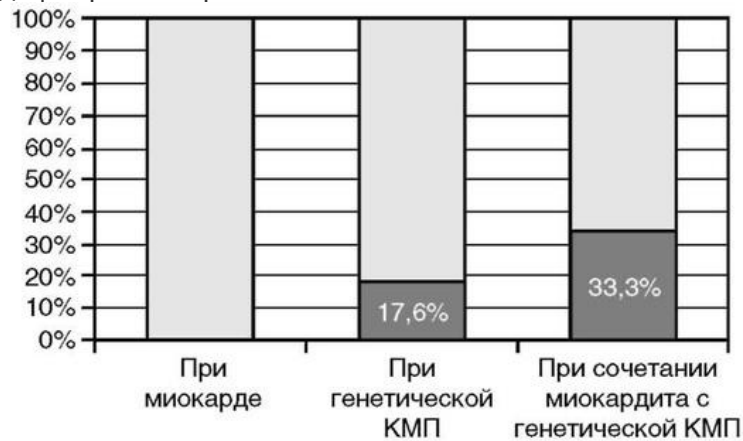
Не отмечено значимых различий по ФК ХСН, количеству ЖЭ, частоте выявления неустойчивой ЖТ, вирусного генома в миокарде, частоте назначения основных кардиотропных препаратов (включая β -блокаторы и амио-дарон). У больных, развивших ЖТ/ФЖ, несколько чаще отмечался плохой непосредственный ответ на лечение (прирост ФВ менее чем на 5%), однако различия не достигли степени достоверности. В результате исходная разница по ФВ к концу срока наблюдения практически нивелировалась, различий по конечной ФВ не было.

Фактически единственным параметром, по которому пациенты с шоками и без них достоверно отличались друг от друга, была нозологическая природа синдрома ДКМП: у пациентов, развивших ЖТ/ФЖ в процессе наблюдения, в 100% случаев регистрировалась генетическая составляющая ДКМП (изолированно или в сочетании с другими причинами), в то время как у больных без шоков она диагностирована лишь в 53,7% случаев ($p=0,002$). В качестве генетических причин ДКМП у пациентов с устройствами верифицированы МЭД ($n=1$), десминопатия ($n=2$), мутация в гене дистобревина ($n=1$), неуточненная миопатия ($n=1$), синдром НКМ ($n=23$), в том числе при АДПЖ ($n=1$), TTR-амилоидоз ($n=1$). В одном случае диагностирована неуточненная семейная ДКМП, еще у 11 больных на основании исключения известных причин - первичная ДКМП неустановленной природы.

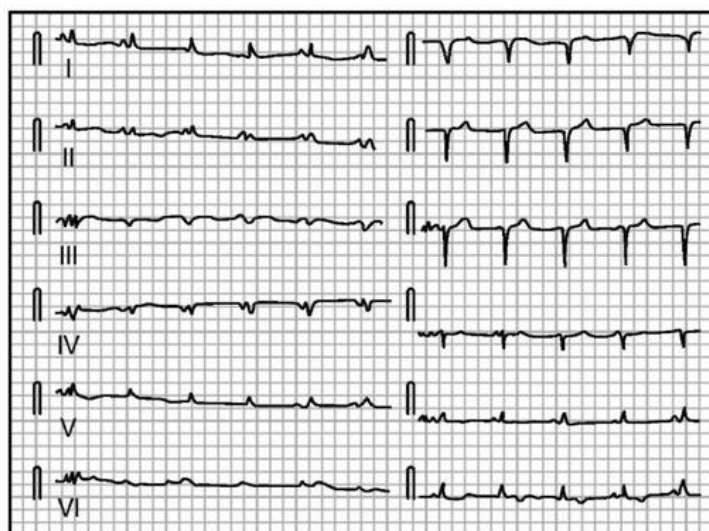
Важно подчеркнуть, что на момент принятия решения об имплантации ИКД/CRT-D точный генетический диагноз был установлен лишь у единичных больных. Тем не менее несомненная генетическая составляющая синдрома ДКМП служила дополнительным веским аргументом в пользу имплантации. У пациентов с изолированным миокардитом эпизодов оправданного срабатывания дефибрилляторов не отмечено (рис. 4.53). При изолированной генетической ДКМП шоки развились в 17,6% случаев, однако наибольшая частота срабатываний (33,3%) отмечена у пациентов с присоединением миокардита к генетической ДКМП.

При сравнении пациентов с шоками и без них выявлены также достоверные (или близкие к таковым) различия по двум ЭКГ-признакам (см. табл. 4.28): у пациентов с шоками в 3 раза чаще регистрировалось снижение вольтажа комплекса *QRS* и в 3 раза реже - признаки гипертрофии ЛЖ. Несомненно, эти признаки связаны с первичным генетическим дефектом как ведущим фактором диффузной утраты массы рабочего миокарда. Одна из типичных ЭКГ, угрожающих развитием аритмических событий, представлена в нижней части рис. 4.53. Более высокая ФВ и большие размеры желудочков у подобных больных, конечно, не являются сами по себе неблагоприятным прогностическим фактором, но лишь отражают более медленное прогрессирование систолической дисфункции у многих «генетических» больных. При этом высокая аритмогенность обусловлена первичным дефектом белков кардиомиоцитов и может бурно проявляться при одновременном развитии миокардита у такого больного.

Неоправданные срабатывания дефибрилляторов развились у 7,6% больных, ни разу - в подгруппе вторичной профилактики ВСС. В двух случаях они были связаны с переломом электродов, в остальных - с развитием мерцательной тахикардии, в том числе на фоне кордарониндуцированного тиреотоксикоза, что потребовало соответственно замены электродов, усиления антиаритмической/урежающей ритм терапии и назначения тиреостатического лечения. Ни в одном случае неоправданные шоки не стали причиной отключения дефибриллятора.



а



б

Рис. 4.53. Частота оправданных срабатываний дефибрилляторов в зависимости от этиологии синдрома ДКМП (а); ЭКГ пациентки со смешанной природой ДКМП (б)

Критерии отбора пациентов с синдромом ДКМП на имплантацию дефибрилляторов

Наши данные подтвердили целесообразность и высокую эффективность имплантации дефибрилляторов в целях вторичной профилактики ВСС. Наибольший интерес представляло выделение возможных предикторов эффективности ИКД-терапии в профилактике ВСС и летальности в целом и критериев отбора на имплантацию в качестве первичной профилактики ВСС. С этой целью определена предсказательная ценность возможных предикторов оправданного срабатывания дефибрилляторов (табл. 4.29).

Таблица 4.29. Прогностическая значимость возможных предикторов оправданного срабатывания дефибрилляторов у пациентов с синдромом ДКМП

Возможный предиктор	Чувствительность	Специфичность	Положительная предсказательная ценность	Отрицательная предсказательная ценность	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
III-IV ФК ХСН	70,6%	35,5%	8,4%	93,5%	1,09 (0,79-1,51)	1,32 (0,45-3,89)
ФВ менее 35%	58,3%	20,4%	13,7%	68,8%	0,73 (0,45-1,20)	0,36 (0,10-1,35)
ФВ менее 26%	16,7%	51,9%	7,1%	73,7%	0,35 (0,09-1,26)	0,22 (0,04-1,08)
Плохой ответ на лечение	41,2%	74,8%	14,9%	92,2%	1,64 (0,87-3,07)	2,08 (0,74-5,83)
Первичная/генетическая (в том числе смешанная) природа ДКМП	94,1%	60,6%	16,7%	99,2%	1,58 (1,36-1,84)	10,93 (1,43-83,52)
Сочетание генетической КМП и миокардита	64,7%	80,8%	22,0%	96,5%	3,37 (2,15-5,28)	7,71 (2,69-22,12)
Устойчивая ЖТ/ФЖ в анамнезе	33,3%	98,1%	80,0%	86,9%	18 (2,20-147,02)	26,5 (2,62-268,05)
Неустойчивая ЖТ	100%	22,6%	22,6%	100%	1,43 (1,24-1,66)	Бесконечность
ЖЭ более 1000 в сутки	58,3%	50,0%	25,0%	76,7%	1,17 (0,67-2,04)	1,4 (0,39-5,06)
Снижение вольтажа комплекса QRS	30,8%	86,5%	13,3%	92,8%	1,75 (0,69-4,42)	1,98 (0,60-6,53)
Отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ (ЭКГ)	76,5%	44,1%	10,7%	95,6%	1,37 (1,02-1,83)	2,56 (0,81-8,15)

Высокой достоверной предсказательной ценностью обладали первичная/генетическая природа ДКМП (максимальная чувствительность и отрицательная предсказательная ценность; отношение

Источник KingMed.info

шансов (ОШ) - более 10), сочетание генетической КМП и миокардита (специфичность - более 80%; ОШ - более 7) и желудочковые нарушения ритма: не только устойчивая ЖТ/ФЖ в анамнезе, но и наличие неустойчивой ЖТ (100% чувствительность и отрицательная предсказательная ценность). Частая ЖЭ как предиктор не имела больших преимуществ, однако подтверждены высокая отрицательная предсказательная ценность снижения вольтажа комплекса QRS и отсутствия признаков гипертрофии ЛЖ на ЭКГ. При этом даже выраженное (менее 26%) снижение ФВ само по себе не играло существенной роли в предсказании оправданных шоков.

Следует отметить, что все пациенты с устойчивой ЖТ или ФЖ в анамнезе имели генетическую составляющую синдрома ДКМП, которая у 80% из них сочеталась с миокардитом. Таким образом, оба наиболее значимых предиктора ВСС и оправданных срабатываний дефибрилляторов (первичная/генетическая природа ДКМП и устойчивая ЖТ/ФЖ в анамнезе) встречались у одних и тех же больных, однако методом логистической регрессии установлена независимая статистическая значимость обоих предикторов ($p < 0,05$). Эти данные дают основание для разработки нового алгоритма отбора на ИКД-терапию пациентов с ДКМП, вопрос о котором стал особенно актуален в 2016 г.

Проведенный анализ почти 10-летнего наблюдения за больными ДКМП с имплантируемыми устройствами оказался на волне интереса к проблеме, вызванной публикацией результатов исследования DANISH в августе 2016 г. Наши данные подтвердили, что пациенты с ДКМП умирают преимущественно от терминальной ХСН и ее осложнений, частота ВСС в группе сравнения составила у нас лишь 3,2% (в исследовании DANISH - 8,2% в группе контроля, но более чем за 5 лет наблюдения [129]). В то же время частота оправданных срабатываний ИКД/CRT-D достигла 18,2% (15,0% в группе первичной профилактики ВСС) за 16 мес наблюдения. В исследовании DANISH частота развития оправданных шоков составила 11,5%, еще у 17,4% больных эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ были купированы с помощью антитахикардической стимуляции (суммарно - 28,9%).

Трудно представить, что столь значительный процент купирования потенциально фатальных аритмий (в том числе ФЖ) не дает никакого снижения летальности. Действительно, при более детальном анализе авторы исследования DANISH выделили значительную группу больных, у которых различия по общей смертности с группой контроля оказались достоверными, - это пациенты моложе 68 лет (особенно моложе 59 лет). Кроме того, преимущества ИКД-терапии оказались более очевидны при исходном уровне NT-proBNP менее 1177 пг/мл при ФВ от 25% и выше, то есть у больных, имевших меньше шансов умереть от терминальной ХСН.

В нашей работе возраст не сыграл такой роли (возможно, потому, что большинство пациентов было значительно моложе 68 и даже 59 лет), однако имелись существенные исходные различия: пациенты из группы дефибрилляторов были достоверно тяжелее по всем основным структурно-функциональным параметрам. Тем не менее по летальности они не отличались от группы сравнения. Мы не считали этичным вслепую создавать группу контроля, имеющую показания к имплантации ИКД класса IA, и с самого начала отбирали на имплантацию пациентов, имевших, на наш взгляд, дополнительные (к ФВ менее 35%) факторы риска ВСС. Высокая (в сравнении с ВСС) частота срабатываний свидетельствует о правильности проведенного отбора и позволяет нам проанализировать дополнительные предикторы ВСС.

В публикациях последних лет делаются попытки выделить не только факторы риска ВСС, но и новые предикторы успешности ИКД-терапии. Напрашивалась необходимость установить значение возрастания ФВ (единственный утвержденный критерий отбора на ИКД!) на эффективность устройств, однако в нескольких независимых исследованиях, в том числе

Источник KingMed.info

DEFINITE (449 больных) и марбургском исследовании (123 больных), показано, что частота срабатываний ИКД не снижается даже при возрастании ФВ, хотя летальность при этом уменьшается [99, 212]. В совсем недавней работе также показано, что, несмотря на возрастание ФВ (более 35%), пациенты с ИКД продолжают оставаться в группе высокого риска (частота оправданных срабатываний в год составляет у них 5%) [152].

Все эти данные свидетельствуют о том, что ФВ не является единственным предиктором шоковой терапии, и представляют собой оборотную сторону исследования DANISH - как прогрессирование ХСН, так и ее успешное лечение существенно не влияют на аритмогенез при ДКМП и делают оправданным продолжение ИКД-профилактики в том числе и у пациентов с хорошим ответом на терапию ХСН. В нашей работе непосредственный ответ на лечение также не имел высокой значимости в предсказании оправданных срабатываний дефибрилляторов.

Другим кандидатом на роль предиктора ИКД стало LGE в миокарде желудочков при МРТ. Группой D. Corrado установлена четкая и независимая от ФВ ассоциация феномена LGE с развитием серьезных аритмических событий (устойчивая ЖТ, ФЖ, прерванная и состоявшаяся ВСС) у пациентов с неише-мической ДКМП (ОШ - 4,17; 95% ДИ - 1,56-11,2; $p=0,005$) [191]. У 87 пациентов с последующей имплантацией ИКД установлена предсказательная ценность LGE в отношении мономорфной ЖТ, особенно при трансмураль-ном контрастировании базальных отделов [192]. Показано прогностическое значение LGE не только в отношении общей летальности при ДКМП [93], но именно в отношении ВСС, а также оправданных срабатываний дефибриллятора [161], причем значимость LGE сохраняется и у пациентов с умеренно сниженной ФВ (более 35%) [107]. Мы оценивали отсроченное накопление контрастного препарата с помощью МСКТ лишь у 17 человек, различий по частоте шоков не выявлено, необходим анализ у большего числа пациентов.

Авторы метаанализа 2017 г. по LGE при ДКМП справедливо ставят два вопроса [68]: может ли наличие LGE быть критерием отбора на ИКД-терапию независимо от ФВ и может ли отсутствие LGE быть основанием для отказа от ИКД у пациентов с ФВ менее 35%? Группа европейских экспертов по болезням миокарда под руководством E. Arbustini склоняется к тому, чтобы дать положительный ответ как минимум на первый вопрос [29]: детально анализируя существующие рекомендации по профилактике ВСС при ДКМП, они «превышают показания» по двум направлениям - рассматривают в качестве самостоятельного критерия отбора на ИКД выявление феномена LGE, а также отягощенного по ВСС семейного анамнеза, семейной формы ДКМП либо патогенной мутации. Однако исследований, подтверждающих этот выбор, пока нет.

Главным выводом нашего анализа представляется выделение генетической природы ДКМП (изолированной или в сочетании с миокардитом), а также первичной ДКМП (когда все возможные причины исключены и убедительных данных в пользу генетической природы также нет, хотя она предполагается) в качестве независимого, в том числе от величины ФВ, и достоверного предиктора оправданных срабатываний дефибрилляторов и, соответственно, возможного критерия отбора на ИКД-терапию. Лишь для немногих генетических форм ДКМП сегодня существуют специальные рекомендации по отбору на ИКД - наши данные свидетельствуют о том, что важен сам факт наличия генетической составляющей (хотя, несомненно, при выявлении патогенной мутации прогноз в отношении ВСС может стать более точным). Из наиболее очевидных указаний на генетическую (хотя бы и неустановленную) природу ДКМП следует назвать случаи ВСС/КМП в семье, выявление НКМ, периферической (скелетной) миопатии и/или повышенного уровня КФК в крови.

Источник KingMed.info

Основную сложность представляет верификация первичной/генетической природы ДКМП у больных без этих указаний. Даже у пациентов с верифицированным с помощью биопсии миокардитом очень непросто бывает исключить наличие генетической неполноценности миокарда. Особенно это касается пациентов с НКМ, толщина которого может не достигать диагностически значимой величины. В этом случае оправдан диагноз «повышенная трабекулярность ЛЖ», которая может свидетельствовать как о первичном генетическом дефекте, так и о вторичной гипертрофии трабекул у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией.

Сомнения в подобном случае должны, на наш взгляд, решаться в пользу потенциально более опасной первичной природы некомпактности, которую на сегодня может окончательно подтвердить лишь выявление патогенной мутации. Эффективность генетической диагностики при синдроме НКМ достаточно высока, однако отрицательный результат ни в коей мере не исключает диагноза. Гораздо в большей степени это касается ДКМП в целом, при которой лишь наличие определенных «красных флагов» (зацепок для генетика) дает основания для проведения ДНК-диагностики, поскольку потенциально за развитие синдрома ДКМП могут быть ответственны мутации более чем в 100 генах. NGS также не решает этой проблемы в связи с трудно непреодолимой сложностью интерпретации результатов.

Алгоритм отбора на ИКД-терапию в целях первичной профилактики внезапной сердечной смерти

На сегодня подход к отбору пациентов с ДКМП на первичную ИКД-про-филактику ВСС представляется нам следующим (рис. 4.54). Первичным критерием, за исключением случаев верифицированных генетических КМП, остается исходная ФВ менее 35%. Следующим шагом является нозологическая диагностика. Генетическая КМП либо ее сочетания требуют имплантации устройств, при постановке диагноза «первичная ДКМП» (отсутствии четких данных, указывающих на генетическую природу, миокардит и другие причины) учитывается наличие неустойчивой ЖТ, снижения вольтажа, гипертрофии ЛЖ (а также обмороков неясного генеза и отсроченного накопления в миокарде по данным МРТ/МСКТ?); те же факторы рассматриваются у пациентов с изолированным миокардитом, при их отсутствии состояние оценивается в динамике на фоне оптимальной терапии, при сохранении низкой ФВ показана имплантация устройств. Уже когда данная глава была полностью готова к печати, появился текст еще неопубликованной статьи группы Н.-Р. Schultheiss относительно предикторов оправданных срабатываний дефибрилляторов у 240 пациентов с ИКД: частота шоков за средний срок наблюдения 39 месяцев составила 29,2% (при том, что 44% больных устройства имплантированы в целях вторичной профилактики) [206]; в группе первичной профилактики частота оправданных срабатываний была закономерно ниже (14,7%), чем в группе вторичной профилактики (48,1%). Отметим, что у наших больных эта частота была чуть выше в обеих группах при втрое меньшем сроке наблюдения, что еще раз

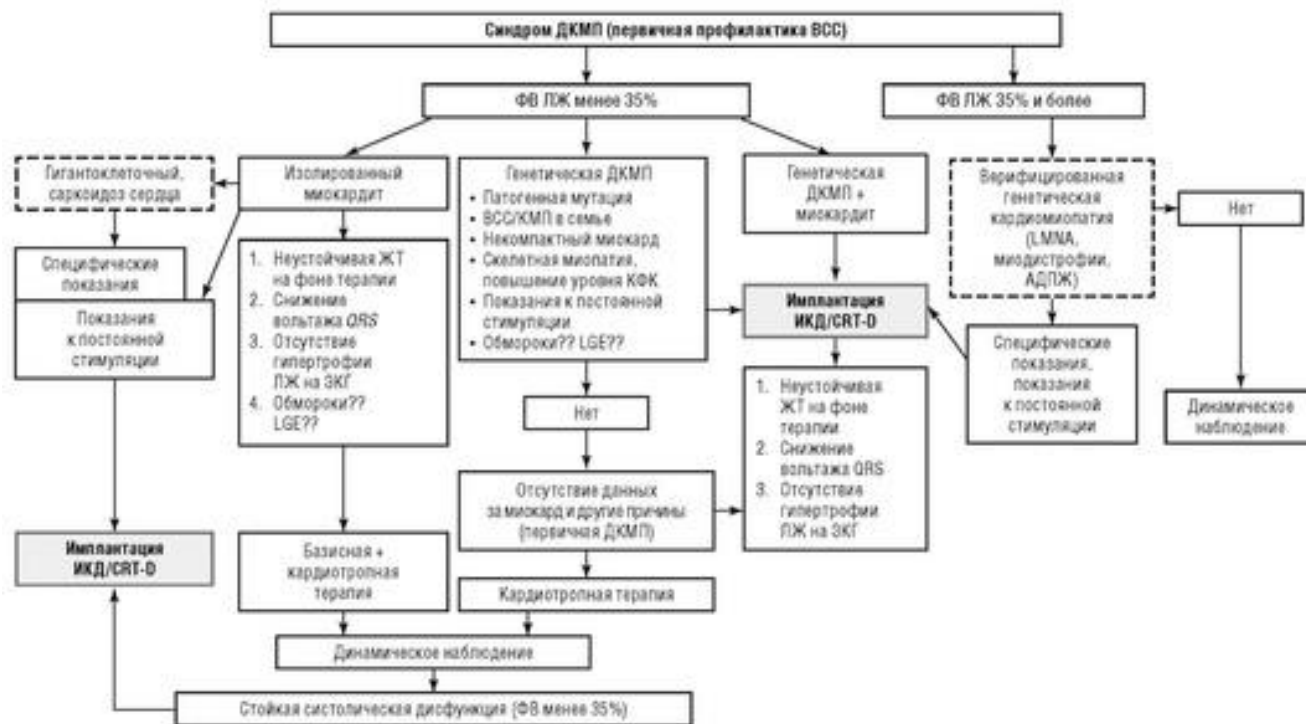


Рис. 4.54. Алгоритм отбора пациентов с синдромом ДКМП на имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов в целях первичной профилактики внезапной сердечной смерти

подтверждает эффективность наших критериев отбора на ИКД. Но главный результат этой работы - у пациентов с признаками активного миокардита по данным ЭМБ (выполнена всем больным) частота оправданных срабатываний оказалась достоверно меньше, чем при его отсутствии ($p=0,04$; ОР 0,4; 95% ДИ 0,1-0,9). И особенно показательно, что ФВ в группе шоков у немецких коллег также оказалась несколько выше (32 в сравнении с 29%), хотя в процессе наблюдения это соотношение изменилось за счет меньшей динамики в группе шоков (37 и 41%). Такое совпадение с нашими данными не может не радовать и лишний раз свидетельствует о том, что торопиться с имплантацией ИКД в острый период миокардита у большинства пациентов не стоит.

4.7.2. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДКМП

Среди 29 пациентов с CRT-D зарегистрировано пять смертей от терминальной ХСН, в том числе у больного, перенесшего также операцию обратного ремоделирования и имевшего крайнюю степень дилатации камер сердца (КДО ЛЖ в терминальной стадии более 600 мл) в сочетании со снижением ФВ до 10-15% (рис. 4.55). Эффективность ресинхронизации была у него невысокой (VTI в лучший период не превышала 8-10 см). От трансплантации сердца больной отказывался как на момент выполнения операции, так и в течение последующих 2,7 лет. Аритмических смертей у больных с CRT-D не было. Оба пациента с CRT живы.

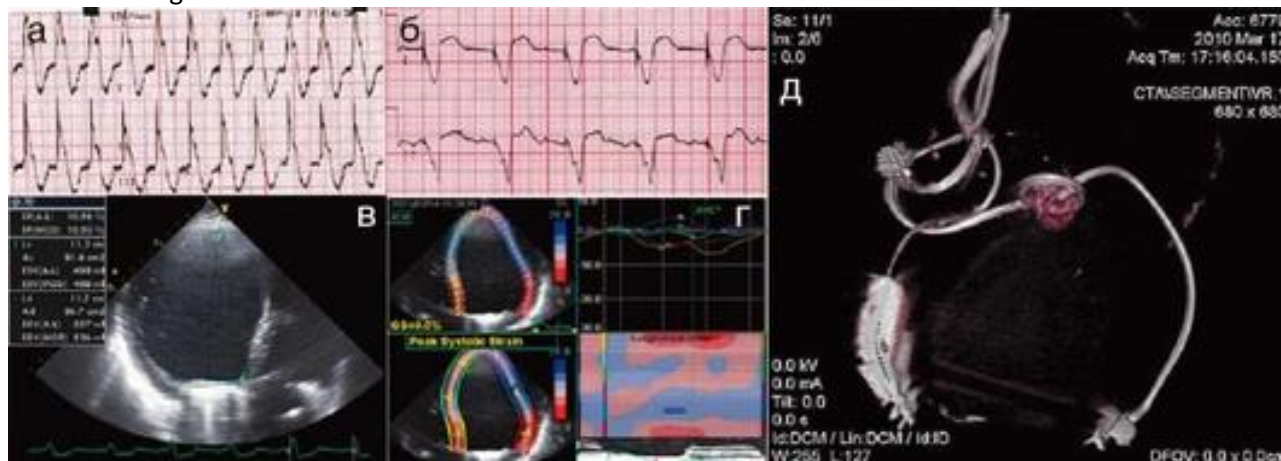


Рис. 4.55. Результаты оперативного лечения у пациента Л., 50 лет: а, б - фрагменты ЭКГ больного при поступлении в ФТК после операции обратного ремоделирования и имплантации CRT-D (трепетание предсердий с коэффициентом проведения 2:1) и после урезания ритма (скорость записи - 25 мм/с); в, г - эхокардиограммы (увеличение КДО левого желудочка до 536 мл со снижением фракции выброса до 11%, выраженная внутривентрикулярная диссинхрония при оценке методом *speckle-tracking*); д - трехмерная реконструкция компьютерных томограмм сердца (видны искусственный клапан в митральной позиции и три электрода кардиостимулятора)

У 17 из 25 пациентов с CRT/CRT-D (68%) отмечена эффективная ресинхронизация, восемь (32%) могут быть отнесены к категории больных с недостаточным эффектом процедуры или полным его отсутствием. У четверых пациентов с плохим ответом на ресинхронизирующую терапию МА протекала в устойчивой форме, еще у троих отмечались ее пароксизмы. При этом в большинстве случаев удалось подавить АВ проведение медикаментозно. У больного с CRT назначению дигоксина препятствовали желудочковые нарушения ритма, кордарон в комбинации с максимально переносимой дозой β -адреноблокатора (30 мг локрена), а также монотерапия локреном достаточного урежающего эффекта не оказывали. Была выполнена радиочастотная деструкция АВ узла с созданием полной АВ блокады, после чего отмечено уменьшение продолжительности комплекса QRS до 0,12 с и возрастание ФВ ЛЖ до 40% (при исходной ФВ 25-30%).

Другими причинами недостаточного ответа на ресинхронизирующую терапию следует считать неоптимальное положение левожелудочкового электрода (у двоих), но в первую очередь тяжелую степень исходной миокардиальной дисфункции, которая не устранялась даже при нормализации возбуждения желудочков. Один из пациентов с неполным эффектом CRT-D страдал тяжелой формой генетической миопатии. По жизненным показаниям ему был имплантирован ИКД (более 50 000 ЖЭ в сутки, более 1000 пробежек ЖТ в сочетании с признаками CCCУ): сразу после имплантации было начато насыщение кордароном, который практически полностью подавил желудочковые аритмии. Однако на фоне постоянной стимуляции ПЖ отмечено нарастание межжелудочковой диссинхронии, проведена реимплантация CRT-D, также не оказавшая существенного клинического эффекта. Пациентам с МЭД в одном случае был имплантирован ИКД (не исключаем, что это стало одной из причин быстрого нарастания дисфункции миокарда, приведшей к трансплантации, однако аппарат неоднократно спас больному жизнь), в другом - сразу CRT-D, однако также без эффекта (трансплантация сердца успешно выполнена спустя 4 месяца). Вероятно, первичные миодистрофии являются неблагоприятным фоном для развития положительного эффекта ресинхронизирующей терапии и могут сопровождаться развитием пейсмейкерзависимой дисфункции миокарда, однако исключать эффект у некоторых пациентов все же нельзя (как мы

Источник KingMed.info

видели это у третьей нашей пациентки с миопатией), большие исследования на эту тему не проводились.

Тем не менее есть результаты наблюдения за достаточно большими для данной патологии когортами пациентов с ИКД: среди 47 пациентов с различными мутациями в гене ламина аппараты были имплантированы 21 (45%), причем основным показанием была АВ блокада, тем не менее за 5 лет частота оправданных срабатываний (по поводу желудочковых тахикардий) превысила 50%, не умер внезапно ни один больной [24]. Есть также интересное описание пациента с МЭД: в 36 лет ему был имплантирован однокамерный стимулятор, который затем последовательно пришлось заменить двухкамерным, систему CRT и ИКД в связи с развитием желудочковых аритмий [845]. Вероятно, выбор у этих больных сразу должен проводиться между ИКД (при отсутствии показаний к собственно стимуляции) и CRT-D (в случаях, когда ожидаемый процент стимуляции высок).

Мы имеем также опыт имплантации ИКД с последующей реимплантацией CRT-D у пациента с транстиретиновым амилоидом сердца. Срабатываний у него пока не было (больной продолжает прием кордарона и β -адреноблокаторов), можно говорить о том, что имплантация устройств не усугубила его состояния, эффект ресинхронизации может быть оценен как удовлетворительный. В литературе подобные описания также немногочисленны. Так, имеется сообщение о больном 70 лет с амилоидозом сердца, которому пришлось заменить обычный стимулятор бивентрикулярным, несмотря на низкий процент стимуляции, в связи с развитием диссинхронии на фоне химиотерапии. Комплекс QRS сократился до 120 мс (при исходном 124 мс), диссинхрония не регистрировалась, возросла ФВ и сократились объемы камер сердца, что привело к улучшению состояния больного [257].

Особенно необходимо отметить случай выраженного положительного эффекта ресинхронизирующей терапии у пациента с первичной ДКМП и синдромом НКМ (по современной терминологии он может быть назван супер-респондером).

Клинический пример 26. Больной Я., 59 лет, впервые поступил в ФТК 12.01.2010 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке и в горизонтальном положении, резкое снижение толерантности к физической нагрузке, приступы интенсивного кашля без мокроты, которые иногда заканчиваются кратковременной потерей сознания, отеки голеней и стоп, учащенное ритмичное сердцебиение.

Из анамнеза: в детстве регулярно переносил ангины. С 20 лет до 2008 г. курил по 10-20 сигарет в день. В 1987 г. (в 37 лет) перенес пневмонию; в дальнейшем при переохлаждении (до нескольких раз в год) возникал кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, проводилась терапия метилксантинами, эре-спалом, ипратропия бромидом (Атровентом*). В начале 2000-х гг. диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких. Постоянно ингаляторами не пользовался. С 1990 г. после потери работы в течение 2-3 лет употреблял алкоголь (до 0,5 л крепких напитков в день). В дальнейшем работал водителем, алкоголем не злоупотреблял. С 1998 г. - подъемы АД до 180/100 мм рт.ст., стал отмечать отеки на ногах. Обследован в центре интервенционной кардиологии: на ЭКГ регистрировались отрицательные зубцы T в отведениях III, aVF, V₁-V₄. При велоэргометрии на нагрузке 50 Вт возникла полная блокада ЛНПГ. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,9 см, небольшая гипокинезия верхушки, ФВ 62%, МЖП и ЗС 14 мм. При коронарографии изменений в коронарных артериях не выявлено, состояние расценено как постмиокардитический кардиосклероз. Нерегулярно принимал эналаприл, хинаприл, верапамил, теofilлин (Теопэк*), тромбо АСС.

Источник KingMed.info

В последующие годы на ЭКГ отмечались лабильность зубцов Т, постепенное снижение амплитуды зубцов R, признаки гипертрофии обоих предсердий, преходящая блокада ЛНПГ. С 2006 г. отметил появление одышки (расценивалась как проявление хронической обструктивной болезни легких). При ЭхоКГ: все камеры сердца умеренно расширены, ФВ - 36%. К лечению добавлен фуросемид. Продолжал активно работать, занимался автоспортом, охотой. Около 2 лет назад стали возникать эпизоды потери сознания на высоте приступа кашля. При ЭЭГ отмечена повышенная судорожная готовность. Весной 2009 г. в ГКБ № 45 Москвы при ХМ зафиксированы около 800 ЖЭ, эпизод ЖТ длительностью 4,5 с. При бронхоскопии выявлен пролапс трахеи. Проводилась терапия атровентом через небулайзер, беклометазоном (Беклазоном[®], 800 мкг/сут без существенного улучшения. С сентября 2009 г. отмечал значительное нарастание одышки, эпизоды сердцебиения до 120 в минуту. Практически перестал ходить, не мог спать и находиться в положении лежа. Принимал предуктал, фуросемид 40 мг через день. Поступил в ФТК.

При поступлении: состояние тяжелое. Положение ортопноэ. Гиперстеник [индекс массы тела (ИМТ) - 35,7 кг/м²]. Выраженная гиперемия лица, при частом «лающем» кашле - интенсивный цианоз. Гинекомастия. Умеренные отеки стоп и голеней до верхней трети. В легких дыхание жесткое, единичные рассеянные свистящие хрипы на форсированном выдохе, незвонкие мелкопузырчатые хрипы в базальных отделах с обеих сторон. ЧДД 24 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, шумов нет. ЧСС 110 в минуту, АД 100/70 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень плотная, выступает из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка не пальпируется.

В анализах крови: Hb 155,8 г/л, эритроциты 5,9 млн, ЦП 0,79, лейкоциты 9,91 тыс., нейтрофилы 82,8%, эозинофилы 0,58%, лимфоциты 10,1%, моноциты 6,28%, тромбоциты 221,6 тыс., СОЭ 7 мм/ч, мочевая кислота 890,3 мкмоль/л, общий билирубин 34,1 мкмоль/л, прямой билирубин 11,9 мкмоль/л, ЩФ 171 ЕД/л, γ-ГТ 43 ЕД/л, ЛДГ 601 ЕД/л, железо 37 мкг/дл, доля насыщения железом 8,7%; фибриноген 5,04 г/л; СРБ 0,99 мг/дл; остальные показатели в пределах нормы.

Общий анализ мочи: рН 5,0, удельный вес 1012, прозрачность неполная, белок 1,400?, сахара, ацетона нет, уробилин в пределах нормы, лейкоциты 1-3 в препарате, эритроциты 1-4 в препарате, цилиндры гиалиновые 0-1-3 в поле зрения, цилиндры зернистые - пять в поле зрения. В суточной моче 54 мг белка. Общий анализ мокроты: характер слизисто-гнойный, лейкоциты 80-100-400 или густо в поле зрения, эритроциты 1-3-5 в поле зрения, макрофагов много, элементов бронхиальной астмы не выявлено, атипичных клеток и бацилл Коха (БК) не найдено.

На ЭКГ (рис. 4.56, а): синусовая тахикардия, зубец P накладывается на Т, ЧСС 124 в минуту. Замедление внутрижелудочковой проводимости, комплекс QRS 0,12-0,14 с. Зубцы R отсутствуют или не более 1 мм практически во всех отведениях. ЭОС не определяется. При ХМ - блокада ЛНПГ. Эпизоды разблокированных комплексов (?), ЖТ (?). Вариабельность ритма резко снижена (SDNN 36 мс, PNN50 17%), турбулентность резко нарушена: ТО 0,0, TS 1,53. ЧСС днем 126-188 в минуту (в среднем 134 в минуту), ночью 115-134 в минуту (в среднем 122 в минуту). НЖЭ - около 1300, политопные ЖЭ (более четырех морфологий) - более 3000, около 150 парных, 5 триплетов, 5 пробежек поли-топной ЖТ из 4 комплексов.

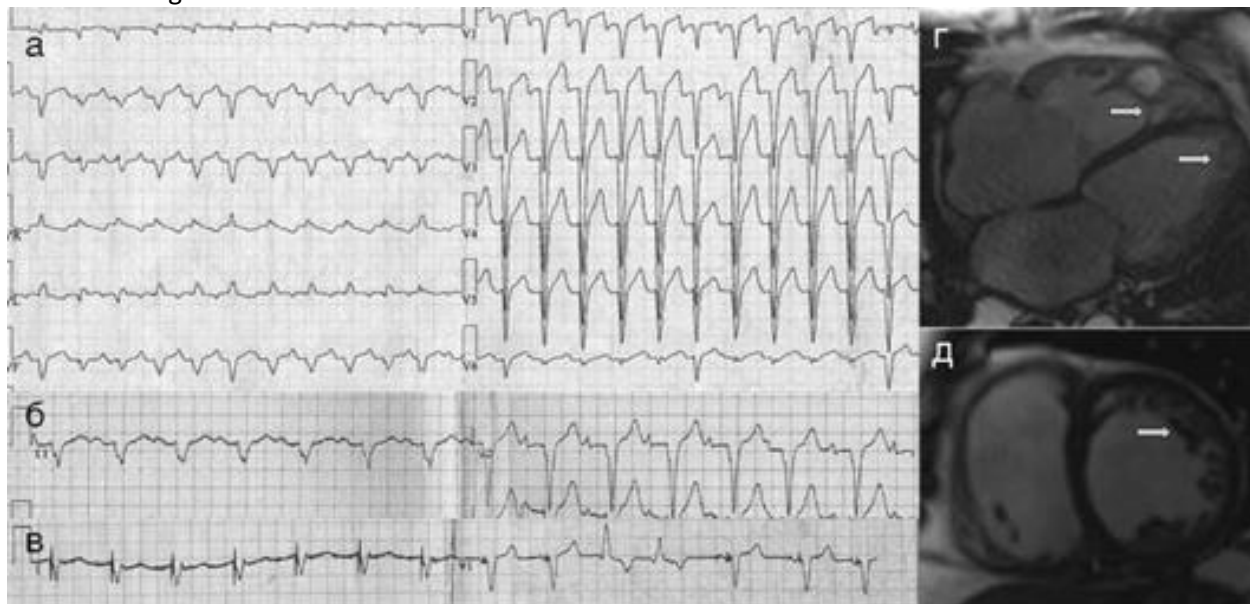


Рис. 4.56. Результаты инструментального исследования у больного Я., 59 лет: а-в - фрагменты ЭКГ (скорость записи - 25 мм/с): а - январь 2010 г. ($QRS - 0,12$ с); б - декабрь 2010 г. ($QRS - 0,18$ с); в - февраль 2011 г. (после имплантации CRT-D, $QRS - 0,14$ с); г, д - магнитно-резонансные томограммы сердца (по длинной и короткой оси). Стрелками указан некомпактный слой миокарда

При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,4 см (индекс 3,3 см/м²), КДО 127 мл, КСО 100 мл, ФВ 20%, МЖП и ЗСЛЖ - 0,9 см, нарушений локальной сократимости нет, ПЖ 4,5 см, ЛП 4,9 см, объем 129 мл, ПП 120 мл, VTI 8,7 см, Е/А 3,6, трику-спидальная регургитация II степени, легочная I-II степени, СДЛА 50 мм рт.ст. Заключение: эхопризнаки РКМП с признаками диссинхронии ЛЖ и нарастающей перегрузки правых отделов.

При рентгенографии: обогащение сосудистого рисунка, двусторонний гидроторакс. При рентгеноскопии трахеи - пролапс мембранозной части трахеи II степени. При КТ: в плевральных полостях определяется жидкость с толщиной слоя до 44 мм справа и до 21 мм слева; дефекты контрастирования в легочных артериях и их ветвях до субсегментарного уровня не выявлены. Листки перикарда тонкие, миокард ЛЖ и ПЖ неоднороден, в области верхушки ЛЖ, ПЖ и нижней трети МЖП определяются небольшие зоны пониженного накопления контрастного препарата. ФВД: ЖЕЛ - 1520 мл (43%), ОФВ₁ - 34%, ОФВ₁/ФЖЕЛ - 66%. Проба с атровентом положительная.

Нозологический диагноз оставался неясным. Постепенное прогрессирование болезни, ЭКГ-картина, рестриктивный тип нарушения гемодинамики в первую очередь требовали исключения различных вариантов РКМП. Не получено данных в пользу констриктивного перикардита, эозинофильных болезней сердца, гемохроматоза, саркоидоза, лимфопролиферативных заболеваний, системной склеродермии. Несмотря на отсутствие псевдогипертрофии миокарда и его характерного свечения при ЭхоКГ, в качестве наиболее вероятного рассматривался диагноз первичного амилоидоза сердца, не исключался идиопатический миокардиальный васкулит. Проведение ЭМБ признано опасным в связи с наличием стойкой спонтанной гипокоагуляции (МНО - 2,5).

Однако лабораторных данных об амилоидозе получено не было. В биоптатах подкожного жира и слизистой оболочки десны амилоида не найдено. При электрофорезе белков сыворотки крови и мочи патологических градиентов, белка Бенс-Джонса, в том числе в иммунофиксации, не выявлено, уровни Ig в пределах нормы. Клубочковая протеинурия. При ДНК-диагностике

Источник KingMed.info

типичной мутации в гене транстиретина (*Val30Met*) не найдено, при исследовании гена-предшественника амилоида *SAA1* выявлен генотип *alfa/alfa*. Консультирован генетиком: возраст пациента и отсутствие признаков доминантного наследования делают диагноз первичной (идиопатической) РКМП маловероятным. Необходимо исключение атипичных вариантов болезней накопления, а также наследственных нарушений пуринового обмена. У сына и дочери не выявлено отклонений при ЭКГ и ЭхоКГ.

Лечение больного также было сопряжено с существенными сложностями. Попытки назначения карведилола и престариума сопровождались критическим падением АД с переводом в отделение реанимации (где прогнозировалась продолжительность жизни пациента не более 2 недель). Ингаляции бронхоли-тиков (в том числе через небулайзер) сопровождались интенсивным кашлем, иногда рвотой и не приносили облегчения. Проводилась терапия кордароном, верошпироном, лазиксом 60-120 мг (далее фуросемидом 40 мг по 3 таблетки утром), аллопуринолом, кодеином + натрия гидрокарбонатом + терпингида-том (Кодтерпином[®], моксифлоксацином (Авелоксом[®]) внутривенно капельно, эреспалом, а также кислородотерапия, тренировка трахеи.

Состояние несколько улучшилось: уменьшилась одышка (отеки голеней сохранялись), реже стали беспокоить приступы непродуктивного кашля, мокроты нет, улучшился ночной сон, уменьшилась выраженность тахикардии (в покое - 80 в минуту), подавлены желудочковые нарушения ритма, нормализовались уровни мочевины, билирубина, печеночных ферментов. Амбулаторно лечение продолжалось в полном объеме, состояние оставалось относительно стабильным. В связи с развитием аллергического дерматита, а затем трофических язв голеней временно отменялся кордарон, проводилась длительная местная терапия с полным заживлением язв.

В декабре 2011 г. госпитализирован в ФТК повторно в связи с нарастанием одышки. На ЭКГ отмечено расширение комплекса *QRS* до 0,18-0,19 с (рис. 4.56, б), при ХМ более 5000 ЖЭ, 4 пробежки ЖТ, ЭхоКГ без существенной динамики (ФВ 19%), возросла межжелудочковая диссинхрония (56 мс). Для уточнения основного диагноза выполнена МРТ сердца с гадолинием: выявлены повышенная трабекулярность миокарда задней стенки ЛЖ (толщина компактного слоя 6 мм, некомпактного - 12 мм, что удовлетворяет критериям некомпактности) (рис. 4.56, г, д), линейный участок контрастирования в толще МЖП протяженностью до 3 см, не характерный для амилоидоза, ишемического или воспалительного поражения, мощный поток митральной регургитации III степени. Заключение: данных, указывающих на амилоидоз, не получено. МР-картина соответствует ДКМП.

Таким образом, впервые получены данные о НКМ. В крови выявлены IgG к парвовирусу В19 и вирусу герпеса 6-го типа, к ЦМВ в титре 172,8 (при норме менее 11), к раннему антигену ВЭБ при отсутствии вирусного генома в крови. Антикардимальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов и проводящей системы - 1:160, гладкой мускулатуры - 1:40. В связи с этим проведен курс внутривенных вливаний ганцикловира. Кроме того, при сомно-графии выявлен синдром обструктивного ночного апноэ тяжелого течения (индекс апноэ-гипопноэ - 48, минимальная SatO₂ - 73% при средней 90%, максимальная продолжительность апноэ - 48 с, средняя - 25 с), однако от проведения SPAP-терапии больной категорически отказался. В связи с сохраняющимся пролапсом трахеи и интенсивным кашлем консультирован торакальным хирургом в РНЦХ: показаний к операции нет.

Медикаментозная терапия состояла в назначении четырех диуретиков [верошпирона 50 мг, фуросемида 80-120 мг, ацетазоламида (Диакарба[®]) и гидрохлоротиазида (Гипотиазида[®])], аллопуринола и кордарона; отеки и одышка (на уровне III ФК) сохранялись. С учетом стабилизации состояния, нарастания степени межжелудочковой диссинхронии и сохранения

Источник KingMed.info

угрожающих нарушений ритма в феврале 2011 г. имплантирован CRT-D, что привело к уменьшению продолжительности комплекса QRS до 0,14 с (рис. 4.56, в) и заметному клиническому улучшению: уже через 2 недели пациент заменил фуросемид, гипотиазид и диакарб диурвером 10 мг, отметил постепенное возрастание толерантности к нагрузкам. С лета в течение 4 месяцев жил один в деревне, выполнял все необходимые работы по дому, вернулся к вождению автомобиля. При контрольном обследовании в феврале 2012 г. отмечено практически полное отсутствие кашля, отеков, тахикардии, одышка на уровне I ФК, изменение спектра антикардиальных АТ (АНФ и АТ к антигенам ВПС 1:320, остальные АТ в титре 1:80). При ЭхоКГ: ФВ ЛЖ 34%, КДР ЛЖ 6,0 см, митральная и трикуспидальная регургитация I степени, СДЛА 23 мм рт.ст. Диурвер полностью отменен, доза верошпирона снижена до 25 мг, к лечению добавлен карведилол по 6,25 мг/сут. До 2018 г. состояние пациента остается стабильно удовлетворительным, две госпитализации за это время была связана с необходимостью замены CRT-D и обострением обструктивной болезни легких. Таким образом, пример демонстрирует выраженный клинический эффект имплантации CRT-D у крайне тяжелого пациента с необычным вариантом первичной КМП.

4.7.3. ДРУГИЕ ВИДЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДКМП

Двухкамерные стимуляторы были имплантированы 10 больным по поводу CCCY, его сочетания с АВ блокадой II-III степени и АВ блокады, осложнившей РЧА-модификацию АВ соединения у пациентки с АВ узловой тахикардией. Среди этих больных - мать одного из пациентов с МЭД, у которой по-прежнему нет необходимости в замене стимулятора на ИКД или CRT-D. Однако такая необходимость возникла у двух пациентов с НКМ: у одной из них в процессе насыщения кордароном регистрировались эпизоды устойчивой ширококомплексной тахикардии, у другого - рецидивирующая устойчивая ЖТ. В период подготовки к реимплантации ИКД больной погиб внезапно (см. клинический пример 19), при аутопсии диагностирована также АДПЖ.

РЧА была выполнена, помимо пациента с CRT, еще 12 больным по поводу различных нарушений ритма, была неэффективна у пациента с МА на фоне НКМ и у больной с множественными пучками Кента и недостаточно эффективна у пациентов с НКМ, рецидивирующей ЖТ и частой ЖЭ, у больного с МЭД. Одна из двух процедур по поводу АВ узловой тахикардии осложнилась развитием полной АВ блокады. Из этого небольшого перечня видно, что в целом процедура РЧА оказалась не очень эффективна у наших пациентов с синдромом ДКМП.

Основным видом оперативного вмешательства на открытом сердце была так называемая *операция обратного ремоделирования* (РНЦХ, профессор С.Л. Дземешкевич), которая была выполнена в изолированном виде или в сочетании с имплантацией ИКД/CRT-D 17 больным. Исходно все они могли рассматриваться как кандидаты на трансплантацию сердца (табл. 4.30): средняя ФВ составила у них $26,6 \pm 9,4\%$, средний ФК ХСН - $3,0 \pm 0,5$. Обязательным показанием к операции (ее основным субстратом) являлась митральная недостаточность III степени.

Таблица 4.30. Дооперационные характеристики пациентов с синдромом ДКМП, которым выполнена операция обратного ремоделирования, и исходы операции

Параметр	Миокардит	Генетическая ДКМП	Миокардит + генетическая КМП
n	13	2	2
Возраст, годы	51,3±11,6	20 и 55	38 и 53
Мужчины/женщины	9/4	1/1	1/1
Лечение миокардита до операции	4 (30,8%)	-	1 (50,0%)

Источник KingMed.info

Исходный ФК ХСН	2,9±0,5	3,75 [2,6; 3,0]	3
Исходная ФВ	26,7±10,5%	21,5±4,9%	27%
Исходный КДР ЛЖ, см	7,1±0,8	7,2±0,3	6,5
Исходный КДО ЛЖ, мл	243,4±115,2	308,5±24,7	278
Исходный размер ЛП, мл	100,4±32,11	5,5±0,2	4,5
ИКД/CRT-D	2/4	0	0/2
Летальность	4 (30,8%)	2 (100%)	0

Одномоментная операция включала протезирование митрального клапана механическим протезом, пластику трикуспидального клапана по де Вега, пластику ЛЖ (главным образом сближение папиллярных мышц без ушивания объема ЛЖ) и так называемую мерседес-пластику ЛП (с уменьшением его объема). В двух случаях также проведено аорто-/маммарокоронарное шунтирование. В качестве предоперационной подготовки всем больным проводилась инфузия левосимендана.

У пациента с сочетанием НКМ и вирусного миокардита в раннем послеоперационном периоде было использовано устройство вспомогательного кровообращения PulsCath, остальным при необходимости проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация. Ранняя послеоперационная летальность составила 5,9% (один пациент с вирусопозитивной генетической КМП погиб от кардиогенного шока).

Из таблицы видно, что результаты оказались заметно хуже у немногочисленных пациентов с генетической природой ДКМП (которые составили меньшинство, причем природа болезни у обоих погибших остается неустановленной). Вторая смерть была внезапной аритмической (пациентке не был имплантирован ИКД), хотя и функциональные результаты операции не были особенно хорошими.

Основной нишей для данной операции являются пациенты с миокардитом, у которых сочетание базисного медикаментозного лечения и органосохраняющей операции, устраняющей необратимые расстройства гемодинамики, позволяет рассчитывать на результат, по крайней мере сопоставимый с трансплантацией сердца. Вместе с тем основная часть больных, перенесших данную операцию, попала в поле зрения терапевтов уже после хирургического вмешательства.

Причиной достаточно высокой летальности у пациентов с миокардитом, как представляется, стала поздняя постановка диагноза (у 8 из 14 больных после операции, по данным интраоперационной биопсии) и, соответственно, отсутствие предоперационной базисной терапии. У трех из четырех погибших больных высокоактивный вирусный миокардит был выявлен во время операции, у четвертой - по данным ЭМБ (но в связи с низкой активностью и далеко зашедшими склеротическими процессами ИСТ не проводилась).

Один из них, пациент с выраженной кардиомегалией, описанный выше (см. рис. 4.55), находился после операции в тяжелом состоянии, выйти из которого, безусловно, помогла немедленно начатая ПВТ (ганцикловиром и габриглобином). Второму ПВТ не проводилась (он погиб через 4 месяца после операции от терминальной ХСН), третьему она была начата поздно (в связи с развитием ОНМК) и не имела достаточно эффекта; от повторного инсульта пациент погиб.

В то же время из четырех больных, которым до операции поставлен диагноз миокардита и проведено лечение (ацикловиром у одного и глюкокортикоида-ми у трех больных), никто не погиб, отмечаются удовлетворительные функциональные и отдаленные результаты. В целом можно говорить об определенной стабильности у тех, кто остался жив, особенно у пациентов с миокардитом, которым проведено базисное медикаментозное лечение. Следующий пример

Источник KingMed.info

демонстрирует выраженный эффект операции, выполненный после исходного курса базисной терапии тяжелого миокардита.

Клинический пример 27. Больная Б., 43 лет, впервые поступила в ФТК 30.08.2010 г. с жалобами на одышку при небольших физических нагрузках и в горизонтальном положении (уменьшается в положении ортопноэ), сухой кашель, чувство тяжести за грудиной длительностью до нескольких часов, преходящие отеки голеней, приступы тошноты, рвоты, опоясывающих болей в эпигастрии и учащенного сердцебиения.

Из анамнеза: в раннем детстве переносила ангины, у ревматолога не наблюдалась. В детстве ставился диагноз астматического бронхита. Физические нагрузки переносила хорошо, беременности (в возрасте 20 и 38 лет) протекали без осложнений, на ЭКГ отклонений от нормы не было. В мае 2009 г. появился кашель, принимала азитромицин (Сумамед*), затем проводились инъекции антибиотиков - без эффекта. Через 2 недели развился интенсивный приступ удушья, на ЭКГ впервые зарегистрированы полная блокада ЛНПГ, признаки гипертрофии ЛЖ. В дальнейшем периодически возникали приступы нехватки воздуха, кашель; бригадой СМП вводился преднизолон. Зимой 2009-2010 гг. перенесла гнойную ангину (лечилась антибиотиками амбулаторно) и серию ОРВИ; не обследовалась, на свое состояние внимания не обращала. Отмечала периодическую одышку.

Заметное ухудшение самочувствия - с середины лета 2010 г., когда приступы нехватки воздуха несколько участились; стала спать с приподнятым головным концом, появилась отечность лица. Бригадой СМП вновь зафиксирована блокада ЛНПГ, рекомендована госпитализация. В августе обратилась к кардиологу по месту жительства: при ЭхоКГ выявлены расширение всех камер, ФВ 30%, митральная и трикуспидальная недостаточность III степени. Состояние расценено как ДКМП, назначена терапия гипотиазидом 12,5 мг, фуросемидом 40 мг по 1 таблетке 1 раз в 3 дня, калия аспарагинатом + магния аспарагинатом (Панангином*), этилметилгидроксипиридина сукцинатом (Мексикором*). Обратилась в поликлинику ФТК.

При поступлении: состояние средней тяжести, акроцианоз, пастозность голеней и стоп. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца глухие, систолический шум на верхушке, ЧСС 90 в минуту, ритм правильный. АД 100/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень +1,5 см.

В анализах крови: лейкоциты $10,2 \times 10^9/\text{л}$, формула не изменена, мочевая кислота 462 мкмоль/л (N 148,75-416,5), γ -глобулин 12,0 отн. %, ТТГ 8,22 мкМЕ/л (N 0,3-4,0), АТ к ТПО 861,0 МЕ/мл (0-30), в остальном без отклонений от нормы. Выявлены IgG к парвовирусу В19 и HHV6, вирусного генома в крови не обнаружено. Антикардимальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:20, кардиомиоцитов - 1:160, гладкой мускулатуры - 1:80, ВПС - более 1:320.

На ЭКГ: полная блокада ЛНПГ, комплекс QRS 0,15 с, признаки гипертрофии ЛЖ. При ХМ: ЧСС днем 86-136 в минуту (в среднем около 103 в минуту), ночью 73-100 в минуту (в среднем 80 в минуту). ЖЭ - всего 45, желудочковый куплет. При рентгенографии-жидкость в правой плевральной полости с толщиной слоя до 6 см. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,6 см, КДО 145 мл, КСО 130 мл, ФВ 11% (парадоксальное движение МЖП), ПЖ 3,6 см, ЛП 70 мл, ПП 72 мл, диаметр фиброзного кольца митрального клапана 3,8 см, митральная и трикуспидальная регургитация III степени, dp/dt 542 мм рт.ст., E/A 3,8, VTI 9,4 см, СДЛА 62 мм рт.ст., межжелудочковая диссинхрония 84 мс, внутрижелудочковая - 0,11 с (N до 0,04). При МСКТ: коронарные артерии интактны, истончение миокарда ЛЖ, наиболее выраженное в области перегородки (5-7 мм), ФВ ЛЖ 13%, в отсроченную фазу контрастирования определяются мелкие трансмуральные участки накопления контрастного препарата в области нижней трети перегородки, боковой стенки.

Источник KingMed.info

Состояние расценено как хронический инфекционно-иммунный миокардит тяжелого течения с развитием дилатации всех полостей сердца. С учетом критических расстройств гемодинамики консультирована кардиохирургом: показано выполнение операции обратного ремоделирования в сочетании с имплантацией CRT-D. Проводилась терапия метипредом 24 мг/сут (доза выбрана с учетом предстоящей операции), габриглобином 10 г на курс, верошпироном, диувером, ивабрадином (Кораксаном*), карведилолом, престари-умом, L-тироксином). Состояние улучшилось: уменьшилась одышка, ФВ увеличилась до 23%. В остальном ЭхоКГ-картина прежняя. В анализе крови (через 4 месяца) АТ к ВПС 1:320, остальные в пределах нормы.

В январе 2011 г. (после снижения дозы метипреда до 4 мг/сут) в РНЦХ выполнена операция обратного ремоделирования; ранний послеоперационный период осложнился клинической смертью и нарушением сознания в течение 2 суток после успешной реанимации, а также рецидивирующими пароксизмами МА. Начато насыщение кордароном, через 2 недели имплантирован CRT-D, что привело к уменьшению продолжительности комплекса QRS до 0,12 с. В биоптатах ЛЖ - геном парвовируса В19, признаки миокардита умеренной степени активности, преимущественно периваскулярные инфильтраты. При ЭхоКГ через 2 месяца: КДР ЛЖ 5,5 см, ЛП 3,5 см, объем 56 мл, ПП 28 мл, ФВ 30-35%, СДЛА 35 мм рт.ст.

В дальнейшем одышка при обычных нагрузках практически не беспокоила, с учетом данных биопсии доза метипреда была временно увеличена до 16 мг/сут и корректировалась с учетом контрольных анализов крови на анти-кардиальные АТ. Лечение осложнилось развитием компрессионного перелома грудных позвонков (успешно выполнена вертебропластика) и через 1 год, на фоне наступления менопаузы и умеренной прибавки массы тела, переломом шейки бедра при падении, по поводу чего проведено протезирование тазобедренного сустава. В остальном состояние остается на 2018 г. стабильным, ФВ возросла до 40-45%, размеры камер сердца не превышают нормы, функция протеза не нарушена. При умеренном повышении титров антикардиальных АТ (отдельных показателей - до 1:160, без АНФ) проводится терапия плаквенилом.

Еще восьми больным были выполнены изолированные операции протезирования, в одном случае - пластика клапанов (одна пациентка с первичной ДКМП погибла в ранние сроки после протезирования митрального клапана в НЦССХ им. А.Н. Бакулева от острой сердечной недостаточности). Экстраординарным является больной, которому было выполнено протезирование трехстворчатого клапана (см. главу 7, клинический пример 50). Двоим проведено коронарное шунтирование (в одном случае потребовалось также стентирование), четверым больным имплантированы коронарные стенты. Смерть одной из стентированных пациенток была связана с онкологическим заболеванием.

Наконец, семи больным была выполнена трансплантация сердца (двум пациентам с исходом тяжелого миокардита, одному - с активным длительно текущим миокардитом, двум - с МЭД и двум - с сочетанием миокардита и НКМ, а также МУВРСЗ-кардиомиопатией). Четверо из них нуждались в постоянной кардиотонической поддержке и были взяты на операцию в критическом состоянии по жизненным показаниям. Диагноз подтвержден при исследовании эксплантированного сердца у всех больных (уточнялась лишь степень активности миокардита).

Два пациента с пересаженным сердцем погибли в первые 2 месяца после операции: в первом случае причиной послужила тяжелая полиорганная (в первую очередь, печеночная) недостаточность, осложнившаяся сепсисом; во втором также полиорганная недостаточность в сочетании с геморрагическим инсультом на фоне панцитопении. Еще пятеро пациентов живы (сроки после пересадки - от 3 до 8 лет), в том числе больной, которому в период ожидания проводилась стероидная терапия.

Источник KingMed.info

Целый ряд пациентов, которые рассматривались как кандидаты на операцию обратного ремоделирования или трансплантацию сердца, до операции не дожили. В одном случае - у молодой пациентки с подострым миокардитом крайне тяжелого течения, резистентным к стероидной терапии и кардиото-никам (включая левосимендан), - была предпринята попытка длительного вспомогательного кровообращения (ЕСМО). Однако через неделю развился тромбоз отводящей канюли, что потребовало удаления аппарата и в сочетании с нараставшей острой почечной недостаточностью привело к смерти больной.

4.8. Исходы синдрома ДКМП, предикторы эффективности и неэффективности комплексного лечения

4.8.1. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ СИНДРОМЕ ДКМП (ДААННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ)

Большой интерес представляет вопрос о предикторах эффективности лечения у пациентов с синдромом ДКМП в целом и миокардитом в частности. Прежде чем провести анализ наших собственных данных, остановимся на данных литературы, которые касаются этого вопроса. Основная часть работ посвящена оценке различных прогностических факторов у пациентов с синдромом ДКМП в целом и лишь небольшая - прогнозу при воспалительной ДКМП и прогнозу эффективности медикаментозной (в том числе иммуносу-прессивной) терапии.

Необходимо сразу подчеркнуть, что прогноз при ДКМП существенно улучшился в последние десятилетия, когда в практику лечения этих больных были внедрены наиболее эффективные в лечении ХСН классы препаратов (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты альдостерона): в период 1978-1987 гг. показатель «смерть + трансплантация» составил 45%, в 1988-1997 гг. - 29%, а в 1998-2007 - лишь 15% при 8-летнем наблюдении [165]. По данным норвежских авторов, после 13 месяцев наблюдения отмечено только 13 смертей/трансплантаций у 102 пациентов с идиопатической ДКМП [45].

Обратимость морфофункциональных изменений, свойственных ДКМП (практически полную нормализацию ФВ и размера ЛЖ), отмечают в течение 5 лет у 30% с последующим развитием рецидива у 17% [252]. По данным других авторов, частота полного восстановления в течение в среднем 9 лет составила 15% [164]. Недостатком этих оценок является очевидная «гетерогенность популяции»: доля миокардита среди всех причин синдрома ДКМП в этих работах не изучалась.

Работ по оценке прогноза при синдроме ДКМП в зависимости от его этиологии очень немного. В частности, при более чем 10-летнем наблюдении показано более благоприятное течение поствоспалительной ДКМП (пограничный миокардит по данным ЭМБ либо сохранение систолической дисфункции в течение 1 года после биопсии у пациентов с активным миокардитом) в сравнении с идиопатической (суммарно у 175 больных) при отсутствии исходных различий: различия по показателю «смерть + трансплантация» оказались достоверными (25 и 48%; $p < 0,05$), что выявилось после 40-месячного периода. Интересно, что в более ранние сроки достоверные различия отсутствовали:

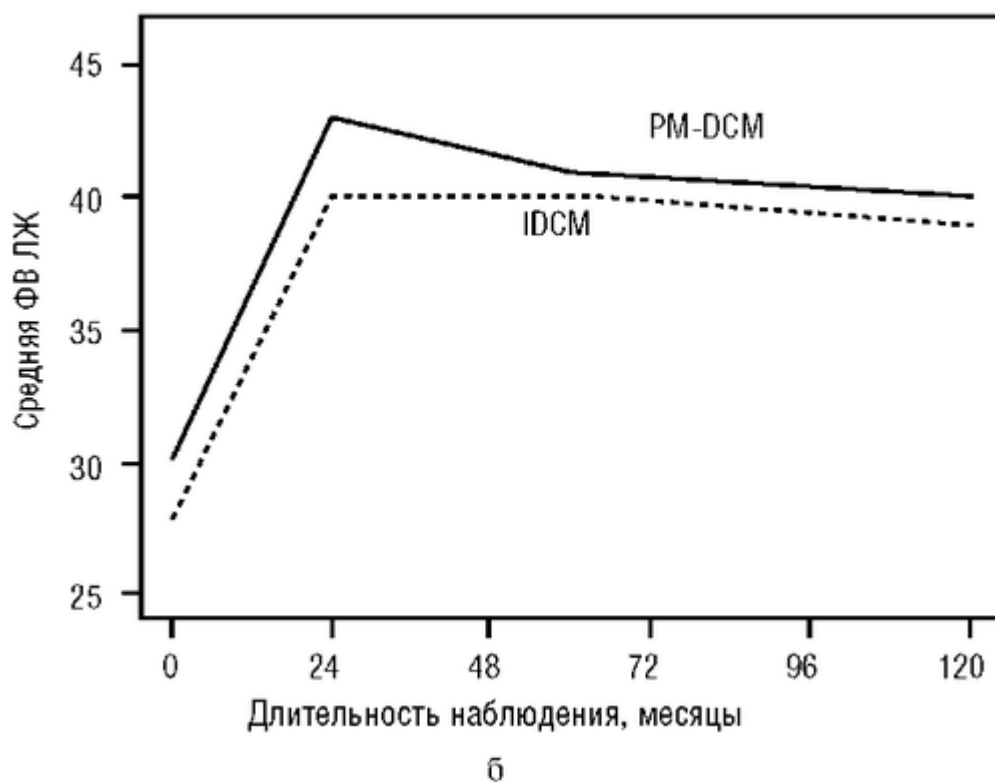
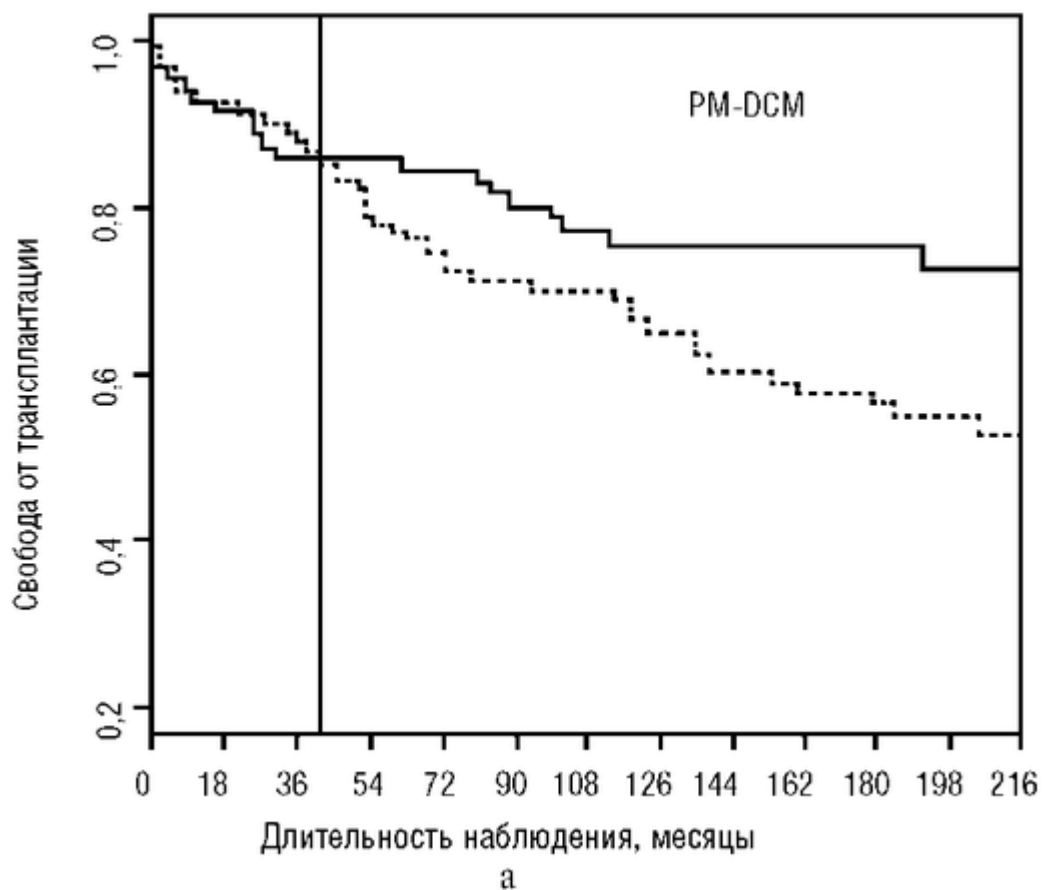


Рис. 4.57. Отдельные исходы у пациентов с различной этиологией синдрома ДКМП (по данным Merlo M. et al., 2016 [162]): а - выживаемость (при отсутствии трансплантации сердца) у пациентов с постмиокардитической и идиопатической дилатационной кардиомиопатией (PM-DCM и IDCM соответственно); б - динамика фракции выброса в тех же подгруппах

Источник KingMed.info

вероятно, исходы в большей степени определялись выраженностью структурно-функциональных изменений (рис. 4.57) [162].

Особенно интересно, что никаких достоверных различий по ФВ (см. рис. 4.57) и размерам ЛЖ в процессе длительного наблюдения отмечено не было: как и в случае оправданных срабатываний ИКД (см. рис. 4.53), этиология синдрома ДКМП оказывалась важнее. К сожалению, авторы не сообщают о проведении базисной терапии миокардита у наблюдавшихся больных, сравнивая лишь «оптимальную медикаментозную терапию» - по всей вероятности, базисная терапия не проводилась даже при наличии морфологически подтвержденного активного миокардита. В этом случае лучший прогноз пациентов с миокардитом говорит исключительно о лучшем ответе этих больных на стандартную терапию и, с другой стороны, о неуклонно прогрессирующем течении первичных (генетически детерминированных) форм ДКМП.

Сразу подчеркнем, что в большинстве работ, которые будут процитированы далее, влияние тех или иных факторов оценивалось лишь ретроспективно, что не позволяет говорить о разработке полноценных прогностических моделей при ДКМП. На тех исследованиях, в которых проводилась проспективная проверка гипотез, мы остановимся особо. Тем не менее и ретроспективная оценка значимости различных факторов, безусловно, интересна и имеет клиническое значение. К основным факторам, для которых с той или иной степенью достоверности установлена ассоциация с худшим прогнозом (худшим ответом на лечение, как правило, стандартное кардиотропное) у пациентов с синдромом ДКМП, относятся:

- женский пол [70];
- молодой возраст - в наиболее полярном варианте дети моложе 18 лет при ДКМП различной этиологии имели достоверно худшие отдаленные результаты лечения, чем взрослые, что в значительной степени может быть обусловлено более высокой частотой семейных (генетически детерминированных) форм у детей [198];
- семейная природа ДКМП [209] - по сути, этот признак отражает этиологию синдрома;
- большая длительность заболевания [252] - давность появления симптомов менее 1 года ассоциируется с достоверно лучшим ответом на лечение (прирост ФВ на 14% за год наблюдения в сравнении с 6% у пациентов с большей давностью симптомов) как у пациентов с воспалительной/вирусной природой ДКМП, так и у остальных [185];
- III-IV ФК ХСН [21];
- более низкая ФВ ЛЖ [252];
- более высокий уровень BNP [21, 150];
- лейкоцитоз (более 11 000) при исходном обследовании [201], при этом ассоциации прогноза с более тонкими маркерами (субпопуляции лейкоцитов, количество CD3- или CD68-позитивных клеток) не отмечено;
- меньший исходный уровень микроРНК - относительно нового биомаркера, который представляет собой короткие фрагменты РНК, регулирующие экспрессию генов и циркулирующие в крови [168]; эти результаты получены у детей;
- больший размер ЛЖ [21, 252], а также ЛП [83];
- наличие блокады ЛНПГ [18, 21];
- степень митральной регургитации [188];

Источник KingMed.info

- исходная дисфункция ПЖ (показателем которой является, в частности, трикуспидальная регургитация с уровнем TAPSE, то есть систолической экскурсии основания трикуспидального клапана, менее 15 мм) - большие кардиальные осложнения в течение 1 и 2 лет отмечены при наличии ПЖ у 36 и 45% в сравнении с 15 и 21% без нее ($p=0,002$) [70, 232];
- отсутствие положительной динамики со стороны ПЖ в процессе лечения либо появление дисфункции ПЖ при ее исходном отсутствии (отмечены у 14 и 9% пациентов соответственно [163]);
- легочная гипертензия [113];
- наличие зон LGE в миокарде по данным МРТ [70, 175] - влияние этого фактора, отражающего фиброз или воспаление в миокарде, разнообразно и реализуется не только через большую выраженность ХСН, но и через более высокую частоту опасных аритмий и внезапных смертей [191];
- наличие признаков острого воспаления (отека) по данным МРТ было жестким предиктором обратного развития дисфункции миокарда [233], в то же время LGE остается неблагоприятным прогностическим фактором и у пациентов с воспалительной природой синдрома ДКМП (миокардитом) [100];
- исходное большее количество клеток в воспалительных инфильтратах, то есть более высокая гистологическая активность миокардита ассоциировалась с лучшим прогнозом [134];
- миокардит с преобладанием лимфоцитов в инфильтратах-ассоциировался с достоверно худшими исходами, чем эозинофильный; худший прогноз был отмечен также при пограничном миокардите с признаками фиброза [250]; при этом различные ИГХ-маркеры (включая CD3-позитивные клетки и TLR 2-го и 4-го типа) связи с исходами лечения не имели;
- наличие субклинического и манифестного гипотиреоза [238]. Особенно хочется отметить данные о худших исходах (включая достоверно

большую частоту смертей в процессе наблюдения) у тех пациентов, у которых симптомы острой сердечной недостаточности развились летом [245], что мы не раз отмечали и у наших больных. Объяснением этому факту японские авторы считают как влияние температуры и других неблагоприятных метеорологических условий, так и большую подверженность заболеванием летом исходно более слабых пациентов. К этому можно добавить (по крайней мере, в нашей практике) очевидное негативное влияние отпускного периода на возможность быстрой госпитализации в подготовленные медицинские центры и оказания там полноценной помощи, а также, вероятно, большую подверженность экзотическим инфекциям летом.

С лучшим прогнозом ассоциировались наличие аутофагальных вакуолей в кардиомиоцитах по данным исходной биопсии миокарда ЛЖ (у 34% из 250 пациентов с ДКМП [208]), лечение ингибиторами АПФ/антагонистами рецепторов к ангиотензину, особенно в высоких дозах, а также исходная артериальная гипертензия - вероятно, за счет того, что она является благоприятным условием для назначения этих препаратов [21, 252]. Безусловно благоприятным прогностическим фактором являлось само по себе обратное развитие дисфункции ЛЖ [101, 115]. Очевидно, что основная часть перечисленных факторов отражает степень исходных структурно-функциональных нарушений: чем они более выражены, тем хуже исходы заболевания. Сохраняют значение при ДКМП и общие для всех пациентов с ХСН предикторы неблагоприятных исходов (анемия, почечная дисфункция и др.). Однако такие признаки, как молодой возраст, более высокая частота семейных форм у пациентов с неблагоприятным прогнозом и отчасти

Источник KingMed.info

давность болезни, а также, возможно, лейкоцитоз отражают влияние этиологии на течение синдрома ДКМП и весьма специфичны для этой категории больных.

У пациентов собственно с миокардитом оценка прогностической значимости различных видов медикаментозного лечения (в том числе базисной терапии) должна проводиться с учетом того, что улучшение наблюдается у значительной части больных (50-65%, по некоторым данным [134]), по крайней мере у некоторых из них носит спонтанный характер, при этом практически все больные получают как минимум терапию, направленную на лечение ХСН.

На этом мы пока поставим точку в характеристике основных факторов, которые могут претендовать на роль прогностически значимых как у всех пациентов с синдромом ДКМП, так и у пациентов с воспалительной его природой, и перейдем к анализу собственных данных.

4.8.2. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ДКМП (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Для выявления возможных предикторов эффективности терапии среди всех больных нами были выделены пациенты с отличным ответом на комплексное лечение (о чем судили по возрастанию ФВ более чем на 10%) и с плохим ответом (ФВ возрастала менее чем на 5% либо снижалась). У остальных непосредственный эффект лечения (по возрастанию ФВ на 5-10%) оценивался как средний. В целом отличный ответ на лечение преобладал (рис. 4.58), однако у пациентов с миокардитом (как изолированным, так и в сочетании с различными генетически детерминированными КМП) он отмечался существенно чаще, чем при невоспалительных формах ДКМП, что закономерно с учетом дополнительного применения при миокардите активной ИСТ. У трети пациентов с невоспалительной ДКМП никакого ответа на лечение добиться не удалось, отмечалось прогрессирующее ухудшение состояния.



Рис. 4.58. Непосредственный ответ на лечение у пациентов с различной этиологией синдрома ДКМП

Таблица 4.31. Предикторы отличного/плохого ответа на комплексную терапию у больных с синдромом ДКМП

Фактор	Отличный ответ	Плохой ответ	p
Возраст	46,8±11,6 лет	42,6±14, лет	0,070
Женский пол	26,4%	44,7%	p<0,05
Миокардит	87,5%	76,6%	НД
Давность	13 [4; 46,5] месяцев	27 [10; 84] месяцев	p<0,05
Острое начало	79,2%	65,2%	p<0,01
Анамнестический индекс	2 [1; 3]	1 [0; 2]	p<0,01
Проведение ИСТ	80,6%	53,2%	p<0,01

Источник KingMed.info

Доза кортикостероидов	30 [20; 40] мг/сут	35 [20; 45] мг/сут	НД
Противовирусная терапия	29,2%	34,0%	НД
Морфологическая верификация	37,5%	53,2%	НД
Уровень употребления алкоголя	1 [0; 1]	0 [0;1]	0,061
Стадия ХСН (2=IIA, 2,5=IIB)	2,25 [2; 2,5]	2,5 [2; 2,5]	p<0,01
Функциональный класс ХСН	3 [2; 3]	3 [3; 4]	p<0,01
Специфический АНФ	0 [0; 1:80]	0 [0; 1:80]	НД
Исходный кластер антител	5,0±1,9	4,7±1,9	НД
Вирусный геном в крови	16,7%	19,1%	НД
Вирусный геном в миокарде	44,0%	62,5%	НД
Геном HHV6 в миокарде	8,7%	30,4%	0,066
Вирусный геном (кровь/миокард)	30,2%	43,9%	НД
Полная блокада ЛНПП	13,9%	37,2%	p<0,01
Полная блокада ПНПП	0	40,0%	p<0,001
ФВ ЛЖ исходно	28,4±10,5%	28,7±10,6%	НД
ФВ ЛЖ (ответ на лечение)	43,0±10,6%	27,8±8,3%	p<0,001
КДР ЛЖ исходно, см	6,4±0,6	6,7±0,9	НД
ПЖ, см	3,3±0,7	3,3±0,9	НД
Митральная регургитация	2 [1; 2,5]	2 [1; 3]	p<0,01
Трикуспидальная регургитация	1 [0,5; 2,0]	1,75 [1; 3]	p<0,05
Е/А	1,9 [0,955; 2,65]	2,55 [2,075; 3,05]	p<0,05
СДЛА, мм рт.ст.	41,2±16,8	49,1±15,6	p<0,05
Ингибиторы АПФ	88,9%	66,7%	p<0,01
β-адреноблокаторы	75,0%	70,2%	НД
Летальность	6,9%	55,3%	p<0,001

Примечание. НД - недостоверно.

В результате сравнения пациентов с отличным и плохим ответом на терапию оказалось (табл. 4.31), что худшие результаты лечения были получены у женщин, а также у более молодых пациентов (в среднем моложе 43 лет),

у которых была выше доля генетически детерминированной ДКМП и, соответственно, ниже процент выявления миокардита. С лучшим ответом на лечение ассоциировалось относительно недавнее появление симптомов заболевания (в среднем немногим более 1 года назад в сравнении с более чем 2 годами в подгруппе с плохим ответом), его острое начало (хотя оно встретилось и более чем у половины больных в группе плохого ответа), а также достоверно более высокий анамнестический индекс (оценка в баллах остроты начала, давности симптомов и связи дебюта заболевания с перенесенной инфекцией), то есть анамнестические признаки, в наибольшей степени свойственные миокардиту.

Сам факт проведения ИСТ достоверно чаще отмечен в подгруппе с отличным ответом на комплексное лечение, при этом достоверных различий по дозировке глюкокортикоидов не было (у пациентов с плохим ответом она была даже несколько выше). Также несколько чаще проводилась ПВТ у пациентов с плохим ответом, что обусловлено недостоверно более частым обнаружением у них вирусного генома (как в крови, так и в миокарде). Факт наличия вируса оказал недостоверное неблагоприятное влияние на непосредственный ответ на терапию, однако при обнаружении в миокарде генома HHV6 эти различия приближались к достоверным. Исходная степень иммунной активности (титр специфического АНФ, кластер антикардиальных АТ в целом) сама по себе не определяла успех комплексного лечения, как и степень достоверности (морфологической верификации) диагноза миокардита: более чем у половины пациентов с

Источник KingMed.info

плохим ответом на лечение диагноз был верифицирован морфологически, в группе хорошего ответа эта доля составила 37%.

Более высокий уровень употребления алкоголя в подгруппе пациентов с отличным ответом на терапию свидетельствует о том, что при наличии повышенного употребления алкоголя как одного из факторов развития синдрома ДКМП можно рассчитывать на положительный результат лечения при условии полной абстиненции. Помимо природы синдрома ДКМП и базисной терапии миокардита, ответ на комплексное лечение определялся также степенью исходных структурно-функциональных нарушений. Так, при исходно более тяжелой сердечной недостаточности (как стадии, так и ФК) у пациентов с плохим ответом пациенты обеих групп совершенно не отличались по исходной ФВ: и у тех и у других она была ниже 30%. Не было отмечено также достоверных различий по размерам ЛЖ и ПЖ. Иными словами, при исходно низкой ФВ можно было ожидать как выраженной положительной динамики, так и полного отсутствия эффекта.

Однако у пациентов с плохим ответом на лечение можно говорить все же о большей степени исходного ремоделирования сердца: наряду с тенденцией к большему диаметру ЛЖ, у них выявлена достоверно более тяжелая митральная и трикуспидальная регургитация, которая во многих случаях плохо подвергалась обратной динамике (хотя у части пациентов из подгруппы с отличным ответом отмечено ее практически полное исчезновение). Кроме того, у больных с плохим ответом на лечение достоверно чаще встречалась полная блокада не только ЛНПГ, но и ПНПГ, имелись достоверно более выраженная диа-столическая дисфункция по рестриктивному типу и легочная гипертензия, что коррелировало с более высоким ФК ХСН (при отсутствии различий по ФВ). Отмечены четкие различия по частоте неназначения (в связи с гипотонией и/или почечной недостаточностью) ингибиторов АПФ: в подгруппе с плохим ответом на лечение она была достоверно выше и, в свою очередь, сама оказывала неблагоприятное воздействие на результаты терапии.

Необходимо отметить, что достижение хорошего непосредственного эффекта на лечение (выраженного возрастания ФВ) не было гарантией дальнейшего благоприятного течения заболевания: пятеро больных из группы хорошего ответа в дальнейшем погибли; одна из них страдала генетической миопатией, трое других - тяжелым миокардитом (пациенты с пневмонией и рецидивом вирусной инфекции), еще в одном случае непосредственной причиной смерти стало развитие инфекционного эндокардита в сочетании с тиреотоксикозом.

В то же время отсутствие прироста ФВ либо ее снижение было одним из самых жестких предикторов неблагоприятного исхода: при отсутствии исходных различий по ФВ риск смерти у таких больных был в 3,5 раза выше, чем у пациентов с отличным непосредственным ответом на комплексную терапию (ОР 3,51; 95% ДИ 2,35-5,26). Динамика размеров левых камер сердца коррелировала с динамикой ФВ.

Таким образом, в качестве более или менее определенных предикторов плохого ответа на комплексную терапию могут быть названы следующие:

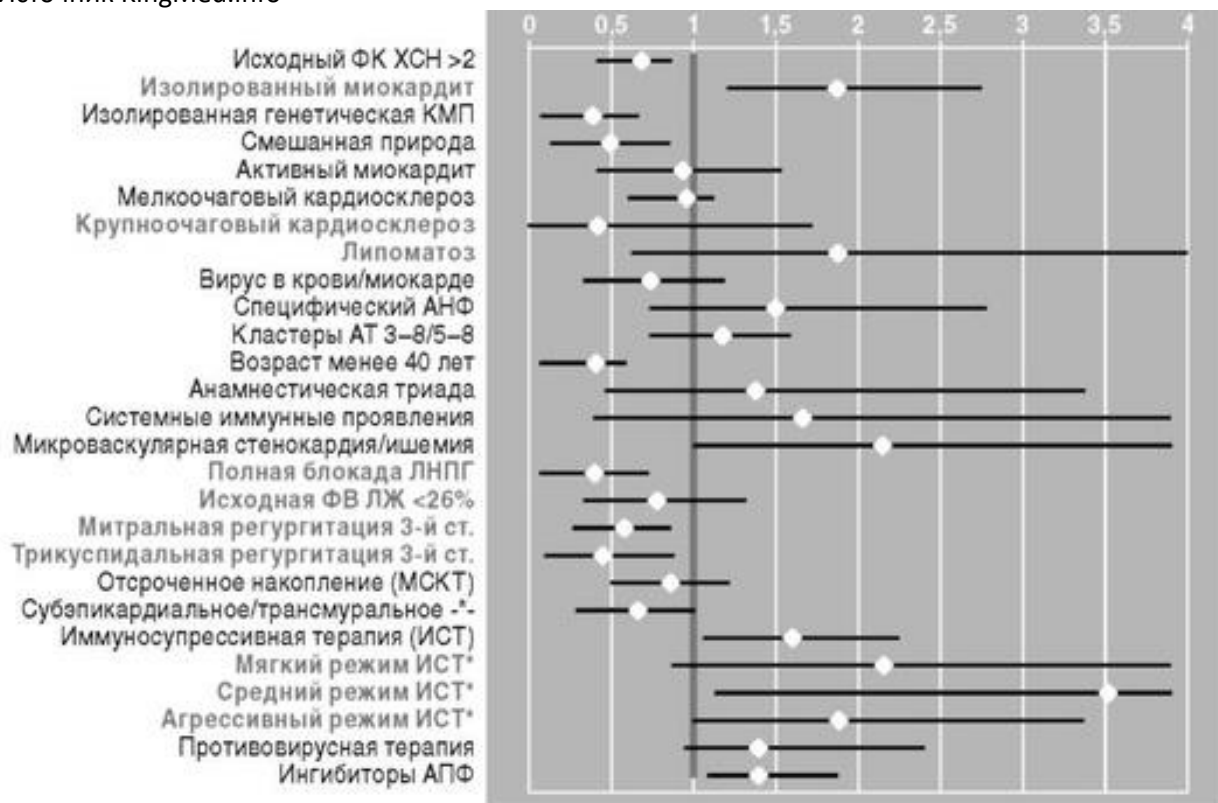
- женский пол;
- молодой возраст;
- высокий (III-IV) ФК ХСН и IIБ стадия;
- отсутствие острого начала заболевания;
- давность симптомов более 1,5-2 лет;

Источник KingMed.info

- низкий (менее 2 баллов) анамнестический индекс;
- отсутствие миокардита и непроведение его базисной терапии (ИСТ);
- наличие вирусного генома в миокарде (особенно вируса HHV6);
- наличие полной блокады ЛНПГ;
- наличие полной блокады ПНПГ;
- митральная регургитация II и особенно III степени;
- трикуспидальная регургитация II и особенно III степени;
- выраженная диастолическая дисфункция по рестриктивному типу (Е/А более 2,5);
- выраженная легочная гипертензия (СДЛА более 45 мм рт.ст.);
- невозможность назначения ингибиторов АПФ (в меньшей степени β -адреноблокаторов).

На рис. 4.59 представлен различный (как положительный, так и отрицательный) вклад основного спектра анамнестических, функциональных и морфологических признаков в достижение хорошего или отличного непосредственного ответа на комплексное лечение у пациентов с синдромом ДКМП (то есть с приростом ФВ хотя бы на 5%).

Необходимо еще раз подчеркнуть, что данные различия были выявлены для пациентов с исходно низкой ФВ, которые оказались наиболее поляризованы по непосредственному ответу на лечение. У пациентов с исходно более высокой ФВ динамика в процессе лечения может быть не столь выражена, и в ее предсказании могут играть роль и другие факторы. Кроме того, мы пока не оценивали значимость выявленных прогностических факторов на независимой выборке больных, поэтому в строгом смысле они не могут считаться предикторами прогноза. Тем не менее выявление установленных в результате ретроспективного анализа признаков, ассоциирующихся с недостаточным ответом на комплексную терапию у пациентов с синдромом ДКМП, безусловно, помогает в избрании дальнейшей тактики лечения.



* По сравнению с больными, не получавшими иммуносупрессивной терапии.

Рис. 4.59. Влияние различных факторов на достижение хорошего или отличного непосредственного ответа на лечение (прироста фракции выброса на 5% и более) у пациентов с различной этиологией синдрома ДКМП

В качестве примера отличного ответа на комплексное (кардиотропное и иммуносупрессивное) лечение приведем историю болезни пациента, который по многим своим исходным данным мог быть отнесен к категории больных, плохо отвечающих на лечение, однако и у него удалось добиться существенного улучшения без использования хирургических методов благодаря верификации активного миокардита и его базисному лечению.

Клинический пример 28. Больной К., 54 лет, поступил в отделение кардиологии ФТК 25.10.2013 г. с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке и в положении лежа, увеличение живота в объеме, периодически возникающие отеки ног, сыпь на коже голеней, общую слабость и утомляемость.

Из анамнеза: в 2009 г. при ЭхоКГ выявлена минимальная дилатация левых камер сердца, ФВ более 45%. Жалоб на тот момент не предъявлял, лечение не назначалось. Считает себя больным с мая 2013 г., когда после перенесенной простуды стал отмечать одышку при умеренной физической нагрузке, а также в положении лежа. Появились также увеличение живота, отеки ног, был вынужден оставить работу. В мае 2013 г. находился на лечении в больнице г. Раменское, зафиксирована устойчивая МА. Проводилась терапия эплереноном (Инспрой*), диувером, дигоксином, дабигатрана этексилатом (Прадаксой*) по 220 мг/сут, однако состояние оставалось без существенной динамики: сохранялись одышка при умеренной физической нагрузке, общая слабость и утомляемость. С 19 сентября по 1 октября находился на лечении и обследовании в ГКБ № 70: сохранялась аритмия, при ЭхоКГ ФВ 38%, при суточном мониторинге ЭКГ пробежки ЖТ. Подобрана терапия: диувер 20-10 мг, инспра, кордарон 200 мг 2 раза в сутки (чреспищеводная ЭхоКГ не проводилась), карведилол 6,25 мг, престариум 2,5 мг, прадакса 110 мг 2 раза в сутки. Был поставлен диагноз вторичной КМП после острого миокардита от мая 2013 г.

Источник KingMed.info

Состояние несколько улучшилось, однако одышка и общая слабость сохранялись. На ЭКГ отмечалась трансформация мерцания в ТП. За 3 дня до госпитализации отметил улучшение самочувствия, что связал с отменой кордарона (в тот же день). ЭКГ повторно не регистрировалась. Кроме того, за месяц до госпитализации отметил появление мелкоточечной сыпи на коже голени, которую также расценил как побочный эффект кордарона. Поступил в ФТК.

При поступлении: состояние средней тяжести, кожные покровы и склеры субиктеричны. На коже обеих голени - мелкоточечная слабопальпируемая геморрагическая сыпь. Умеренный экзофтальм. Периферических отеков нет. В легких дыхание жесткое, в базальных отделах выслушиваются незвонкие мелкопузырчатые хрипы. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 76 в минуту, АД 105/70 мм рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме. Печень +1,5 см, селезенка не увеличена. Щитовидная железа при пальпации не увеличена. В анализах крови: Hb 151 г/л, лейкоциты $8,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 4 мм/ч, креатинин 1,35 мг/дл, мочевая кислота 615 мкмоль/л, общий билирубин 45,6 мкмоль/л, прямой - 27,4 мкмоль/л, общий холестерин 3,87 ммоль/л, гормоны щитовидной железы в пределах нормы.

Антикардиальные АТ: АНФ 1:160, АТ к антигенам эндотелия 1:160, кардиомиоцитов - 1:80, гладкой мускулатуры - 1:80, ВПС - 1:160. Генома кардио-тропных вирусов в крови не выявлено. На ЭКГ (рис. 4.60, а): синусовый ритм, ЖЭ, ЧСС 77 в минуту, комплекс QRS 110 мс, сглаженный зубец T во всех отведениях. При ХМ (на фоне возобновления терапии кордароном 300 мг/сут): ритм синусовый, ЧСС днем 65-98 в минуту (в среднем 73 в минуту), ночью 59-82 в минуту (в среднем 65 в минуту), 37 НЖЭ, 71 ЖЭ. ST-T без диагностически значимой динамики. При ЭхоКГ (рис. 4.60, б-г): дилатация всех камер (КДР ЛЖ 5,9 см, ЛП 134 мл, ПЖ 4,8 см, ПП 130 мл), МЖП 0,8 см, ЗСЛЖ 0,8 см, ФВ 23%, VTИ 7,8 см, глобальная деформация 7,7%, dp/dt 659 мм рт.ст. Зон асинергии нет. Диастолическая функция: Е/А 3,8. Фиброзное кольцо митрального клапана 3,6 см, митральная регургитация II-III степени. Фиброзное кольцо трикуспидального клапана 4,5 см, трикуспидальная регургитация II-III степени. СДЛА 45 мм рт.ст. В полости перикарда выпота нет. При сцинтиграфии миокарда отмечено диффузно неравномерное распределение индикатора, признаков очагового (рубцового) поражения миокарда не выявлено. При МСКТ сердца визуализируются кальцинаты в проекции ствола левой коронарной артерии объемом 521 мм³, КИ 394 ЕД; в проекции проксимального, среднего и дистального отделов огибающей артерии объемом 538 мм³ КИ 457 ЕД; в проекции проксимального, среднего и дистального отделов правой коронарной артерии объемом 172 мм³ КИ 164 ЕД. Суммарный КИ 1015 ЕД. На фоне кальциноза отмечаются диффузные стенотические изменения ПМЖА и огибающей артерии около 50% и более 75% в среднем сегменте правой коронарной артерии. Убедительных данных об отсроченном накоплении контрастного препарата не получено. При коронарографии подтверждено наличие 60% стеноза средней трети ПМЖА, 30% стеноза огибающей артерии и 60% - в дистальной трети правой коронарной артерии.

Таким образом, с учетом четкой связи дебюта заболевания с перенесенной инфекцией, небольшой давности болезни, острого начала с быстрым развитием бивентрикулярной сердечной недостаточности, высоких титров антикардиальных АТ (включая специфический АНФ в титре 1:160), системных иммунных проявлений (геморрагический васкулит), отсутствия данных в пользу ИБС (рубцовых изменений миокарда по данным сцинтиграфии миокарда и ишемической депрессии сегмента ST, а также каких-либо клинических проявлений ишемии) состояние расценено как подострый инфекционно-иммунный миокардит. Выявленные в 2009 г. минимальные расширение левых камер и снижение ФВ не сопровождалось симптомами и могли

Источник KingMed.info

рассматриваться как проявление токсической миокардиодистрофии (к настоящему времени алкоголь практически не употребляет).

Для верификации диагноза миокардита и уточнения его вида проведена ЭМБ (рис. 4.60, д, е): кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, с дистрофическими изменениями в цитоплазме, разделены фиброзными септами с очаговыми лимфогистиоцитарными инфильтратами (более 14 клеток в поле зрения при большом увеличении). Сосуды Тебезия единичные, с набухшим эндотелием. Относительная площадь фиброзной ткани в препарате - около 25%. Вирусного генома в миокарде не обнаружено. Заключение: подострый миокардит с дистрофией кардиомиоцитов и развитием выраженного интерстициального склероза.

Основной клинический диагноз сформулирован следующим образом: подострый инфекционно-иммунный миокардит, морфологически верифицированный, вируснегативный, тяжелого течения, высокой степени активности, с развитием дилатации всех камер сердца. Назначено лечение: метипред 24 мг/сут с 18.11.2013, азатиоприн 75 мг/сут, кордарон 300 мг/сут, карведилол, престариум, прадакса 220 мг/сут, оmez, инспра, лазикс 80 мг внутривенно, аллопуринол, урсодезоксихолевая кислота (Урдокса*). Следует подчеркнуть, что проводившаяся в течение предшествующего полугодия оптимальная кардиотропная терапия не приводила к существенному улучшению самочувствия (как и отмена алкоголя), что стало основанием для проведения ИСТ. В результате отмечена положительная динамика: на фоне положительного диуреза и снижения массы тела на 8 кг - улучшение самочувствия, повышение толерантности к физическим нагрузкам, заметное уменьшение одышки, уменьшение в объеме живота, снижение признаков холестаза, уменьшение геморрагической сыпи на голенях; стабильно удерживался синусовый ритм.

В последующем пациент регулярно наблюдался в ФТК (в течение первого года ежемесячно, далее 1 раз в 2 месяца). К весне 2014 г. уровень одышки уменьшился до I ФК, полностью отсутствовали признаки застоя по большому и малому кругу кровообращения, вернулся к обычным физическим нагрузкам, сохранялся синусовый ритм, по данным контрольных ЭхоКГ через 6-12- 24 месяцев отмечены возрастание ФВ до 45%, уменьшение размеров правых камер сердца (ПЖ 3,4 см, ПП 45 мл) и ЛП (94 мл), нормализация СДЛА, снижение митральной и трикуспидальной регургитации до I степени, отсутствие признаков холестаза, почечной недостаточности, гиперурикемии. Уже через полгода отмечена нормализация титров антикардиальных АТ (включая исчезновение АНФ), начато снижение дозы метипреда через 2 месяца от начала лечения (на 1/2 таблетки каждые 2 недели) до поддерживающей 4 мг/сут, прием азатиоприна продолжался в прежней дозе, на этом фоне титры АТ оставались нормальными.

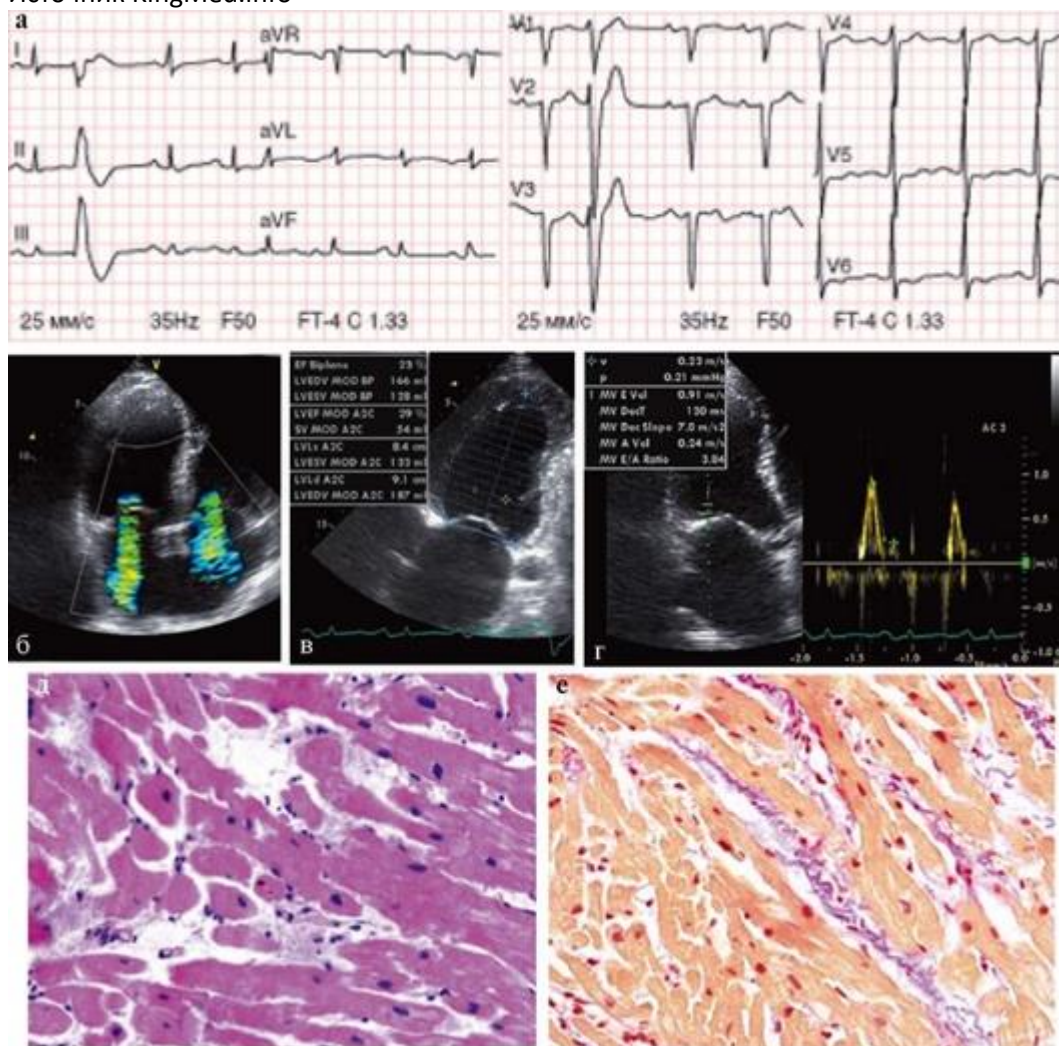


Рис. 4.60. Результаты инструментального исследования у больного К., 54 лет: а - ЭКГ при поступлении в ФТК в ноябре 2013 г. (скорость записи - 25 мм/с); б-г - эхокардиограммы от ноября 2013 г. (тяжелая митральная и трикуспидальная регургитация, дилатация всех камер сердца со снижением фракции выброса до 23%, выраженная диастолическая дисфункция по рестриктивному типу: E/A - 3,84); д, г - эндомикардиальные биоптаты правого желудочка, окраска гематоксилин-эозином и по Ван Гизону (более 14 инфильтрирующих лимфоцитов в интерстиции, выраженная дистрофия кардиомиоцитов, фиброзные септы в миокарде)

С весны 2015 г. сделана попытка постепенного уменьшения дозы и полной отмены азатиоприна, однако к декабрю (более 2 лет от начала ИСТ) зафиксировано появление АНФ в титре 1:160, что не сопровождалось ухудшением состояния, но потребовало возобновления приема азатиоприна. Самочувствие пациента оставалось хорошим до лета 2016 г., когда в течение 2 месяцев находился на строительстве дома у друга, без контроля со стороны жены препараты [включая кордарон и ривароксабан (Ксарелто*)] принимал непостоянно, регулярно употреблял алкоголь. С начала сентября отметил возобновление и нарастание одышки, отеков голеней и стоп, по данным электронного тонометра - появление аритмии. При госпитализации в ФТК зарегистрированы мерцательная тахикардия, снижение ФВ до 23%, митральная и трикуспидальная регургитация II степени. Титр АНФ составил 1:40, АТ к антигенам ВПС - 1:160, остальных антикардиальных АТ - 1:80. Проведен курс плазма-фереза из пяти сеансов с полным замещением объема крови, на фоне увеличения дозы кордарона до 400 мг/сут после исключения внутрисердечного тромбоза; методом ЭИТ восстановлен синусовый ритм. В результате внутривенных вливаний 80-120 мг лазикса достигнуто полное устранение отеков. Заметно

Источник KingMed.info

уменьшилась одышка, ФВ к концу госпитализации составила 28%. Доза метипреда была увеличена до 8 мг, азатиоприна - до 150 мг/сут.

Однако вскоре после этого диагностирован амиодарониндуцированный тиреотоксикоз II типа (деструктивный); совместно с эндокринологами принято решение о продолжении приема кордарона 200 мг/сут, эутиреоз достигнут в результате временного увеличения дозы метипреда до 24 мг/сут с последующим быстрым ее снижением до поддерживающей (4 мг/сут). На фоне эутиреоза и стабильного синусового ритма ФК ХСН снизился до II, купировались явления застоя по большому кругу кровообращения, ФВ возросла до 40%, приблизились к норме титры антикардиальных АТ. Однократно на фоне значительной нагрузки (расчищал дорогу от поваленных ураганом деревьев) развился рецидив МА, синусовый ритм восстановлен методом ЭИТ, дозы кордарона и метипреда оставлены без изменений. Вернулся к обычной физической активности.

4.8.3. ЛЕТАЛЬНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДКМП И ФАКТОРЫ, С НЕЙ АССОЦИИРОВАННЫЕ

От анализа непосредственного ответа на лечение у пациентов с синдромом ДКМП перейдем к летальности, ее основным причинам и ассоциированным с ней факторам, которые оказались во многом сходны с теми, что определяли непосредственный ответ на лечение, но требуют специального рассмотрения. Литературные сведения об уровне летальности при ДКМП приводились в начале данного раздела, однако и здесь необходимо дифференцированно оценивать синдром ДКМП в зависимости от его этиологии.

Средняя продолжительность наблюдения за пациентами с синдромом ДКМП составила 10 [4; 18] месяцев. За это время умерли 39 больных, что составило 17,7% всех наблюдаемых пациентов. В первые годы наблюдения летальность была несколько выше, со временем нами отмечена тенденция к ее снижению, что можно расценивать как результат улучшения и ускорения нозологической диагностики, а также усовершенствования подходов к дифференцированному лечению. Средний срок от начала наблюдения за больным до наступления летального исхода составил в нашем регистре 8 [2; 15] месяцев, хотя 12 больных (почти 1/3) умерли в первые 3 месяца наблюдения, что свидетельствовало о тяжести болезни.

Среди умерших пациентов доля больных изолированным миокардитом составила 61,5%, у остальных была диагностирована генетическая или первичная (возможная генетическая) природа ДКМП - изолированная (у 17,9%) или в сочетании с миокардитом (20,5%). Летальность среди пациентов с изолированным миокардитом составила 19,4%, с невоспалительной ДКМП - 15,2% и со смешанной (генетической и воспалительной) природой ДКМП - 16,0%. Таким образом, существенных различий в этиологических подгруппах не было, хотя изолированный (нередко тяжелый) миокардит давал несколько большую летальность.

Причины смерти пациентов с синдромом ДКМП представлены в табл. 4.32. Тяжелая сердечная недостаточность была не только основной самостоятельной причиной смерти, но и фоном для действия остальных причин. У больных миокардитом терминальная ХСН стала непосредственной причиной смерти более чем в половине случаев (13 из 24, или 54,2%), в то время как из пациентов с генетическими формами ДКМП и их сочетанием с миокардитом непосредственно от прогрессирования ХСН погибли 40% (6 из 15).

Таблица 4.32. Причины смерти пациентов с синдромом ДКМП

Причина смерти	Диагноз	n	Доля среди смертей, %
Терминальная сердечная недостаточность	Миокардит (13). Семейная ДКМП (1). Первичная или генетическая ДКМП (2). Генетическая КМП + миокардит (3)	19	46,2
Внезапная/аритмическая смерть	Генетическая ДКМП (1). Генетическая КМП + миокардит (2). Первичная ДКМП (1)	4	10,3
Инфаркт миокарда	Миокардит	2	5,1
Смерть в ранний послеоперационный период.	Миокардит. Первичная ДКМП. Миокардит. Миокардит + НКМ	4	12,8
Трансплантация сердца. Протезирование митрального клапана. Операция обратного ремоделирования. Ушивание острой язвы желудка (кровотечение)		1 1 1	1
Печеночная недостаточность	Вирусный миокардит	2	5,1
Инсульт (ишемический/геморрагиче-ский)	Миокардит. Генетическая КМП + миокардит	1/1	5,1
Тромбоэмболия мезентериальных сосудов	Миокардит	1	2,6
ТЭЛА	Миокардит	1	2,6
Пневмония	Миокардит. Генетическая миопатия + иммунодефицит	3	7,7
Рак желудка	Миокардит	1	2,6
Всего	-	39	100

Примечания. КМП - кардиомиопатия; НКМ - некомпактный миокард; ИДС - иммунодефицитное состояние; ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии.

Внезапно умерли четверо пациентов с тяжелой систолической дисфункцией: упомянутый выше пациент с АДПЖ, НКМ и миокардитом, молодая женщина с генетической ДКМП, успешно перенесшая операцию обратного ремоделирования, и пациент с миокардитом и повышенной трабекулярно-стью ЛЖ, имевший низкую ФВ в качестве фактора риска ВСС и сомневавшийся в необходимости имплантации ИКД. Троице из погибших внезапно больных не был имплантирован ИКД (процедура планировалась у двоих), еще одна смерть от устойчивой ЖТ отмечена у пациентки с ИКД. Все пациенты с аритмическим механизмом смерти страдали той или иной формой первичной (или генетически детерминированной) ДКМП, что представляется весьма характерным.

В целом частота внезапной смерти у наших пациентов с синдромом ДКМП оказалась не столь высокой (4 из 220 пациентов, или 1,8%), однако вместе с частотой оправданных срабатываний ИКД этот показатель составил уже 13 (5,9%) при среднем сроке наблюдения 1 год: если проводить аналогии с ГКМП, такой риск расценивается как высокий даже для 5-летнего срока наблюдения и, безусловно, подтверждает необходимость применения наиболее эффективной профилактики (имплантации дефибриллятора), особенно у пациентов с генетической составляющей синдрома ДКМП (см. выше).

Прямое отношение к основному заболеванию имели летальные исходы, непосредственно связанные с развитием инсультов и ТЭЛА. Повторный ише-мический инсульт, как уже сказано, развился у пациента с МА и протезом митрального клапана, на время отменявшим варфарин (по данным чреспи-щеводной ЭхоКГ в результате терапии низкомолекулярным гепарином удалось

Источник KingMed.info

добиться лизирования внутрисердечного тромба, однако последующего инсульта это не предотвратило). Геморрагический инсульт развился у больной после трансплантации сердца на фоне панцитопении. Массивная ТЭЛА стала причиной смерти молодой пациентки с изолированным миокардитом, получавшей комбинированную ИСТ (стероидами, азатиоприном) и не имевшей дополнительных факторов риска тромбоэмболии. К сожалению, вопрос о более активной (антикоагулянтной) профилактике тромботических событий у пациентов с ХСН и синусовым ритмом остается открытым, преимущества применения антиагрегантов тоже не доказаны.

Эмболический механизм лежал в основе фатального мезентериального тромбоза у пациента с миокардитом, МА и внутрисердечным тромбозом, устойчивым к длительной антикоагулянтной терапии различными препаратами. Еще у двух больных с миокардитом причиной смерти стал инфаркт миокарда: в одном случае коронарные артерии были интактны, при аутопсии тромб обнаружен в стволе левой коронарной артерии (можно предполагать, что, несмотря на постоянную терапию варфарином с оптимальным уровнем МНО, развились эмболия из левых камер сердца либо тромбоз *in situ*). У второго пациента имело место сочетание гемодинамически значимого коронарного атеросклероза и верифицированного при жизни тяжелого миокардита, однако при аутопсии тромбоз выявлен не был.

Смерть четырех больных была непосредственно связана с оперативным вмешательством - у трех это была операция на открытом сердце по поводу основного заболевания (протезирование митрального клапана, операция обратного ремоделирования, трансплантация сердца) и у одного - экстренная операция по поводу внекардиальной патологии (желудочно-кишечное кровотечение). Непосредственной причиной смерти у троих оперированных больных послужил кардиогенный шок, пациент после трансплантации сердца был взят на операцию в критическом состоянии и погиб от полиорганной недостаточности.

Терминальная печеночная недостаточность в сочетании с тяжелой ХСН развилась у двух пациентов с тяжелым вирусным миокардитом и гепатитом в рамках генерализованной микст-инфекции ЦМВ и ВЭБ, по поводу которой проводилась парентеральная ПВТ. Поражение сердца (миокардит) и печени у обоих больных было одинаково тяжелым, что определило неблагоприятный исход заболевания. Наконец, у двух пациентов с тяжелым миокардитом, по поводу которого проводилась ИСТ, и еще у одной - с генетической миопатией в сочетании с иммунодефицитным состоянием и вирусным миокардитом - непосредственной причиной смерти послужила пневмония.

Лишь в одном случае - у пациента с метастазирующим раком желудка - паранеопластический миокардит хорошо поддавался лечению и не внес существенного вклада в развитие летального исхода. Основная часть пациентов (30 человек, или 76,9%) погибла в условиях стационара, 11 из них проведена аутопсия на базе патологоанатомического отделения Первого МГМУ, результаты которой точно известны. В целом диагноз был подтвержден морфологически (как при жизни, так и по результатам аутопсии) у 27 (69,2%) погибших больных. Случаев существенного расхождения результатов аутопсии и прижизненной морфологической диагностики не отмечено.

Анализ смертей у пациентов с синдромом ДКМП говорит о том, что в большинстве случаев это были тяжелые больные, у которых, к сожалению, подобный исход заболевания был ожидаемым. Однако и в отношении этих больных ретроспективно можно говорить о том, что иная лечебная тактика могла бы в отдельных случаях позволить избежать смерти. В частности, это касается трех основных моментов.

• *Профилактика внезапной смерти.* У трех из четырех погибших внезапно больных не был имплантирован ИКД, причем двоим планировалось это вмешательство (в обоих случаях ожидание затянулось главным образом из-за сомнений самих пациентов). К сожалению, когорта пациентов с синдромом ДКМП и ФВ менее 35% (что считается сегодня показанием к имплантации ИКД) достаточно велика и неоднородна, чтобы сделать решение в каждом конкретном случае довольно трудным. В частности, наши сомнения касались возможной обратимости тяжелой систолической дисфункции у пациентов с миокардитом; мы имеем опыт как преждевременной имплантации ИКД (когда в процессе лечения ФВ возрастала до нормальных значений и аппарат ни разу не срабатывал), так и недооценки генетической составляющей у пациентов с активным миокардитом (значения других предикторов ЖТ/ФЖ все еще не определены у данной категории больных). Пациентам с генетической природой ДКМП, особенно при наличии НКМ или верифицированной мутации, мы бы рекомендовали безотлагательную имплантацию ИКД, тем более при наличии дополнительных факторов риска (пробежки неустойчивой ЖТ, отягощенный семейный анамнез, обмороки). Тем не менее даже наличие дефибриллятора не спасло одну из наших больных от аритмической смерти (не говоря уже о смертях пациентов с ИКД/CRTD от терминальной ХСН).

• *Профилактика тромбоэмболических осложнений.* У большинства погибших пациентов фатальные тромбозы и эмболии развились несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию; стоит отметить, что все они имели МА. Однако у ряда пациентов, переживших тромбоэмболические осложнения или погибших от них, общепринятых показаний к назначению антикоагулянтов и антиагрегантов не было; в качестве дополнительных факторов риска, которые должны учитываться у пациентов с воспалительной и генетической ДКМП, следует рассматривать наличие НКМ (см. главу 7), проведение терапии средними и высокими дозами глюкокортикоидов, наличие имплантированных устройств, ограничение подвижности вследствие ХСН, а также активность воспалительного процесса, как общую (особенно иммунную), так и тканевую (миоэндокардит). Мы получили слабые (на уровне 0,1-0,4) достоверные корреляции тромбоэмболических осложнений (13,2%) с более молодым возрастом, выраженностью ХСН, степенью систолической и диастолической дисфункции, размерами левых и правых камер сердца, СДЛА, степенью митральной и трикуспидальной регургитации, однако трансформировать эти данные в конкретные рекомендации по назначению антикоагулянтов, по-видимому, невозможно без проспективных исследований. Отметим также, что фатальные геморрагические осложнения развились лишь у двух больных (0,9%), один из которых получал тромбоАСС и пережил ряд urgentных ситуаций (включая острую почечную недостаточность), а вторая получала антикоагулянты и цитостатики с развитием панцитопении после трансплантации сердца. Очевидно, что риск тромбоэмболий в целом намного превышает риск кровотечений, что требует изменения подходов к проведению антикоагулянтной терапии при синдроме ДКМП.

• *Решение о передаче больного на трансплантацию сердца.* У пациентов с миокардитом это решение может приниматься одновременно с отказом от попыток проведения ИСТ, когда ожидаемая польза от ИСТ не столь высока, сколь высок риск получить необратимые внекардиальные осложнения, которые сделают невозможным или менее успешным проведение трансплантации, хотя во многих случаях полный отказ от попыток ИСТ также будет неоправданным. При этом приходится учитывать, что своевременная трансплантация не гарантирована, а сама операция не избавляет пациентов от необходимости пожизненной агрессивной ИСТ (тогда как при миокардите от нее со временем можно отказаться). Эта грань очень тонка и требует очень взвешенного подхода в каждом случае, при этом, безусловно, должны приниматься в расчет предикторы неблагоприятного исхода, о которых пойдет речь в завершении главы, и особенно - непосредственный ответ на лечение.

Источник KingMed.info

При сравнении живых и умерших пациентов с синдромом ДКМП были выявлены достоверные и близкие к достоверным различия по целому ряду параметров (табл. 4.33, 4.34). Эти параметры достаточно разнородны, по преимущественному механизму влияния на прогноз можно разделить их на три неравные по своему значению группы.

Таблица 4.33. Достоверные и возможные предикторы смерти у больных с синдромом ДКМП

Фактор	Умершие	Живые	p
n	39	181	
Возраст	41,9±13,9 лет	48,7±11,9 лет	<0,01
Женский пол	38,5%	29,8%	НД
Миокардит	82,1%	78,5%	НД
Иммуносупрессивная терапия	51,3%	65,2%	НД
Стероидная терапия	41,0%	42,0%	НД
Доза кортикостероидов	35 [22,5; 50] мг/сут	30 [20; 40] мг/сут	НД
Противовирусная терапия	41,0%	27,6%	НД
Плохой непосредственный ответ на лечение	66,7%	15,2%)	<0,001
Острое начало			<0,05
Давность	25 [6; 62] месяца	21,5 [7; 64,25] месяца	НД
Связь дебюта заболевания с инфекцией	56,4%	41,4%	0,053
Анамнестический индекс	1 [0; 3]	1 [0; 2]	НД
Уровень употребления алкоголя	0 [0; 1]	1 [0; 1]	0,070
Стадия ХСН (2=IIА, 2,5=IIБ)	2,5 [2,5; 2,5]	2 [2; 2,5]	<0,001
Функциональный класс ХСН	3,4-3 [3; 4]	2,6-3 [2; 3]	<0,001
Степень артериальной гипертонии	0 [0; 1]	1 [0; 2]	<0,05
Эмболии	23,1%	11,0%	<0,05
Вирусный геном в крови	41,2%	20,2%	<0,01
Вирусный геном в миокарде	69,2%	43,1%	<0,05
Парвовирус В19 в миокарде	38,5%	29,4%	НД
Геном вируса герпеса 6-го типа в миокарде	38,5%	3,9%	<0,001
Вирус Эпштейна-Барр в миокарде	30,8%	5,9%	<0,01
Вирусный геном в крови и/или миокарде	62,9%	26,5%	0,001
Крупноочаговый кардиосклероз (биопсия)	7 (70%)	1 (4%)	0,003
Отек интерстиция	11 (64,7%)	7 (28,0%)	0,020
Титр специфического АНФ	0 [0; 1:40]	0 [0; 1:80]	0,071
Кластер антикардиальных антител	4,6±1,7	5,0±1,9	НД
Уровень лейкоцитов крови	7,9±1,3	7,0±1,8	<0,05
СРБ	0,97 [0; 2,26]	0 [0; 0,546]	<0,001

Окончание табл. 4.33

Фактор	Умершие	Живые	p
Общевоспалительные изменения	52,6%	33,0%	<0,05
BNP	945,5 [596,25; 1918,0]	138,0 [37,15; 1038,0]	<0,05
Уровень γ-глобулинов в крови	15,2±4,6	16,7±4,2	НД
Полная блокада ЛНПП	36,1%	22,6%	0,088
Полная блокада ПНПП	12,8%	2,8%	<0,001
КДР левого желудочка, см	6,7±0,9	6,6±0,8	НД
ФВ левого желудочка, %	23,6±10,1	31,9±9,5	<0,001
Индекс дисфункции миокарда	90,7±11,9	97,7±9,0	<0,001
Коэффициент дисфункции миокарда	3,6±1,8	5,0±1,8	<0,001
dp/dt, мм рт.ст.	547 [403,5; 681,5]	684 [568; 803,5]	<0,01
VTI, см	8,2±2,3	11,7±3,9	<0,01

Источник KingMed.info

Е/А	2,8±0,7	1,6±1,0	<0,001
Митральная регургитация	2,5 [1,875; 3]	1,5 [1; 2]	<0,001
Трикуспидальная регургитация	2 [1; 3]	1 [0,5; 2]	<0,01
СДЛА	50,9±15,7	40,0±16,0	<0,001
Тип накопления контрастного препарата (МСКТ)	3 [1,75; 4]	1 [0; 3]	<0,001
Субэпикардальное/трансмуральное накопление	68,2%	33,0%	<0,001
Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз	33,3%	16,0%	<0,05
Ингибиторы АПФ	56,4%	86,2%	<0,001
β-Адреноблокаторы	61,5%	83,4%	<0,01
Доза верошпирона	69,4±27,5 мг/сут	55,1±27,1 мг/сут	<0,01

Примечание. НД - недостоверно.

I. Факторы, отражающие прогностически неблагоприятную этиологию синдрома ДКМП (тяжелый вирусный миокардит, генетическая КМП у молодых лиц и др.):

- возраст (ОР смерти пациентов с синдромом ДКМП моложе 40 лет оказался в 3,5 раза выше, чем у более старших, что связано, очевидно, с генетической предрасположенностью к более раннему и тяжелому развитию заболевания - как миокардита, так и первичной ДКМП);
- женский пол (повышал риск смерти почти в 1,5 раза);
- тяжелый миокардит с острым началом (преобладающий вариант миокардита среди погибших; среди живых преобладал 4-й клинический вариант миокардита и была выше доля генетической ДКМП);
- связь дебюта заболевания с инфекцией (как отражение более яркого миокардита);

вирусный геном в крови и/или миокарде, особенно обнаружение в миокарде ДНК HHV6 (само по себе повышало ОР смерти в 15 раз в сравнении с негативными по этому вирусу больными); парвовирус В19 обнаруживался существенно чаще и такого значения не имел, остальные вирусы обнаруживались недостаточно часто для того, чтобы влиять на прогноз;

отек интерстиция по данным морфологического исследования (однако необходимо учитывать, что его выраженность у погибших больных могла отчасти отражать и предсмертные изменения); отсутствие специфического АНФ, особенно в высоком титре (1:160- 1:320 и выше), а также высокого (от 6-го и более) кластера антикардиальных АТ в целом; погибшим больным в целом была свойственна более низкая иммунная активность, что может отражать у них недостаточность иммунного ответа (что особенно неблагоприятно при наличии вируса) и одновременно - отсутствие субстрата для ИСТ; таково же, по-видимому, значение следующего неблагоприятного фактора; влияние этих факторов на прогноз могло быть частично нивелировано за счет проведения больным с высоким уровнем АНФ ИСТ; низкий (менее 14 отн. %) уровень γ-глобулинов в крови; более низкий уровень употребления алкоголя (в том смысле, что участие избыточного употребления алкоголя в патогенезе ДКМП позволяет рассчитывать на ее выраженный регресс в результате стойкой абстиненции);

субэпикардальное и/или трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата по данным МСКТ оказалось высокозначимым фактором прогноза (оно повышало ОР смерти в 4,3 раза - в той же мере, что снижение ФВ), отражая, главным образом, высокую степень активности воспаления.

Таблица 4.34. Влияние отдельных факторов на риск смерти у пациентов с синдромом ДКМП

Фактор	ОР смерти	95% ДИ
Е/А >2,0	16,86	3,62-78,42
Геном вируса герпеса 6-го типа в миокарде	15,71	3,07-80,44
III-IV ФК ХСН	13,09	3,06-56,0
Плохой непосредственный ответ на лечение	12,07	5,28-27,60
IV ФК ХСН (в сравнении с I-III ФК)	11,08	4,76-25,80
Отсутствие специфического АНФ в высоком титре ($\geq 1:160$)	6,93	1,60-30,0
VTI <10 см	6,72	1,70-26,58
ПБ-III стадия ХСН	5,52	2,32-13,16
Митральная регургитация III степени	4,85	2,28-10,31
Вирусный геном в крови/миокарде	4,70	2,16-10,19
Невозможность назначения ингибиторов АПФ	4,43	2,02-9,71
Субэпикардальное/трансмуральное контрастирование (МСКТ)	4,34	1,63-11,57
ФВ ЛЖ <26%	4,22	2,05-8,67
СРБ ≥ 1 мг/дл	4,15	1,84-9,38

Окончание табл. 4.34

Фактор	ОР смерти	95% ДИ
Полная блокада ПНПГ	4,14	1,06-16,22
Индекс дисфункции миокарда <90	3,93	1,91-8,10
Трикуспидальная регургитация III степени	3,79	1,60-8,96
Возраст моложе 40 лет	3,58	1,74-7,36
Тяжелый миокардит с острым началом	3,34	1,61-6,89
Невозможность назначения β -адреноблокаторов	3,15	1,46-6,81
СДЛА ≥ 50 мм рт.ст.	3,03	1,44-6,36
Крупноочаговый кардиосклероз	2,98	1,66-5,33
Коэффициент дисфункции миокарда <4	2,97	1,45-6,07
dp/dt <600 мм рт.ст.	2,95	1,06-8,17
Отек интерстиция (морфологическое исследование)	2,31	1,12-4,74
γ -Глобулины в крови ≤ 14 отн. %	2,22	0,91-5,37
Отсутствие специфического АНФ в крови	1,85	0,82-4,20
Связь дебюта заболевания с инфекцией	1,83	0,91-3,68
Отсутствие ИСТ	1,78	0,89-3,58
Полная блокада ЛНПГ	1,76	0,83-3,74
Синдром гипертрофии ЛЖ на ЭКГ	1,55	0,77-3,11
Недостаточное нарастание амплитуды зубца R	1,51	0,72-3,15
Женский пол	1,47	0,72-3,02
Кластер антикардиальных АТ <6-го	1,46	0,64-3,32

II. Факторы, отражающие непосредственно тяжесть ХСН и выраженность структурного ремоделирования сердца:

- ПБ-III стадия ХСН, ОР смерти при ее достижении составляет 5,5;
- III-IV ФК ХСН повышает ОР смерти в 13 раз (из 59 пациентов с II ФК умерли только двое) и является одним из наиболее значимых прогностических факторов;
- крупноочаговый кардиосклероз (по данным морфологического исследования миокарда); отметим, что ни один другой морфологический критерий так жестко не коррелировал с летальностью (при этом влияние предсмертных изменений исключается);

Источник KingMed.info

- более высокий уровень СРБ; по-видимому, у погибших эти изменения в большей степени отражают тяжесть ХСН, чем воспалительную этиологию процесса, хотя и последнее, несомненно, имеет место; сюда же следует отнести недостоверно более высокий уровень BNP у погибших;
- наличие полной блокады ЛНПГ;
- наличие полной блокады ПНПГ - данный признак не относится к общепризнанным предикторам неблагоприятных исходов при ДКМП, однако, по нашим данным, он оказался даже более значимым, чем блокада левой ножки, отражая, по-видимому, более тяжелое ремоделирование сердца вследствие легочной гипертензии;
- наличие на ЭКГ синдрома гипертрофии ЛЖ (как отражение его выраженной дилатации);
- недостаточное нарастание амплитуды зубцов R в грудных отведениях на ЭКГ;
- низкая ФВ ЛЖ (ее значение от 25% и ниже повышало ОР смерти в сравнении с остальными пациентами почти в 4,2 раза); индекс дисфункции миокарда менее 90 и коэффициент дисфункции менее 4 не имели существенных преимуществ перед самой ФВ; показали свое прогностическое значение также dp/dt и особенно VTI (при ее величине менее 10 см ОР смерти возрастал в 6,7 раза по сравнению с остальными; напомним, что именно этот показатель систолической функции лучше всего коррелировал с ФК ХСН);
- значение E/A более 2,0 как показатель рестриктивного типа нарушения диастолической функции оказалось наиболее значимым неблагоприятным фактором, что требует обязательной оценки диасто-лической функции у пациентов с синдромом ДКМП, в том числе в динамике;
- митральная регургитация III степени оказалась более значимым фактором неблагоприятного прогноза, чем ФВ и большинство других инструментальных показателей; трикуспидальная регургитация имела несколько меньшее значение, но и она повышала ОР смерти в 3,8 раза;
- СДЛА (его значение более 50 мм рт.ст. повышало ОР смерти в 3 раза). III. Факторы, связанные с проводимой медикаментозной терапией:
- отсутствие ИСТ (повышает риск смерти в 1,8 раза), которое оценивалось в целом у всех больных; отчасти отказ от иммунодепрессантов у пациентов с миокардитом был связан с исходной тяжестью состояния, однако ИСТ и сама по себе оказывала положительное влияние на течение воспалительной ДКМП, при этом средние дозы стероидов у тех погибших и выживших больных, кто их получал, достоверно не различались;
- невозможность назначения ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов не только сама по себе влияла на прогноз, но и в значительной степени отражала тяжесть расстройств гемодинамики (степень снижения сердечного выброса и почечной дисфункции);
- плохой непосредственный ответ на лечение (недостаточный прирост или прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ) - этот фактор с большой значимостью предсказывает неблагоприятный исход (повышает ОР смерти по сравнению с остальными пациентами в 12 раз), особенно у пациентов с исходно низкой ФВ.

ПВТ примерно с одинаковой частотой проводилась в обеих подгруппах и в целом существенного влияния на прогноз не оказывала. В сравнении с факторами, влияющими на непосредственный ответ на лечение, спектр факторов неблагоприятного отдаленного прогноза существенно расширился. В целом наиболее значимыми оказались факторы второй группы, которые тесно взаимосвязаны между собой. К сожалению, при развитии необратимых структурно-функциональных изменений сердца в значительной степени утрачивается значение как

Источник KingMed.info

этиологии ДКМП, так и возможных терапевтических воздействий, однако даже тяжелые расстройства могли регрессировать в процессе лечения и сами по себе еще не свидетельствовали о необратимом поражении сердца. В этом смысле наиболее значимым прогностическим фактором оказался непосредственный ответ на лечение.

4.8.4. НОВЫЕ (ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ) ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДКМП

Все прогностические предикторы, которые рассматривались в разделе 4.8.1, позволяют во многих случаях (особенно в совокупности) довольно точно предсказывать ход развития событий у пациентов с синдромом ДКМП, однако не дают ориентиров в отношении потенциальной эффективности ИСТ при его воспалительной природе. В качестве показаний к ИСТ европейскими экспертами рассматриваются иммунные формы миокардита (лимфоцитарный вируснегативный, гигантоклеточный, эозинофильный, в рамках системных иммунных заболеваний, саркоидоза), однако более определенных предикторов эффективности ИСТ до последнего времени установлено не было.

Наш анализ (раздел 4.8.2) выявил дополнительные предикторы эффективности комплексного лечения: изолированный характер миокардита, наличие анамнестической триады, высокую иммунную активность, наличие системных иммунных проявлений и микроваскулярной стенокардии, отсутствие вирусного генома в крови/миокарде. В то же время четких гистологических критериев эффективности ИСТ выявлено не было: положительный эффект мог быть получен у пациентов и с активным, и с пограничным миокардитом; значительно снижало эффективность лечения лишь наличие крупноочагового кардиосклероза.

В связи с этим мы (совместно Н.М. Файзулиной) продолжили поиск возможных морфологических предикторов эффективности лечения у пациентов с тяжелым миокардитом. Одним из наиболее реальных кандидатов на эту роль представлялась экспрессия так называемых toll-подобных рецепторов (Toll-Like Receptor - TLR; прямого перевода на русский язык нет, от нем. *toll* - «замечательный, классный» - эмоциональная реакция первооткрывателя на строение мушек-дрозофилл с мутациями в соответствующем гене). Под TLR понимают семейство рецепторов врожденного иммунитета, которые находятся на поверхности иммунокомпетентных клеток (макрофагов, лимфоцитов и др.), активируются под воздействием различных инфекционных агентов и участвуют в патогенезе многих инфекционно-иммунных заболеваний.

На сегодня у человека известно 10 типов TLR, которые посредством белков-адаптеров запускают синтез провоспалительных цитокинов и индукцию генов, ответственных за воспалительный ответ клетки. Генетически детерминированное строение и функция самих TLR, таким образом, могут определять характер ответа макроорганизма на инфекции (в том числе вирусные) и в какой-то степени отвечать на вечный вопрос больных миокардитом: почему после банального гриппа заболел именно я? Изучение экспрессии TLR при миокардите представляет безусловный интерес как с точки зрения генетической предрасположенности к этому заболеванию, так и с точки зрения его диагностики и, возможно, лечения.

В экспериментальных исследованиях показано, что у TLR9-дефицитных мышей воспалительный ответ в миокарде не развивается [128], в то время как под действием агониста TLR 7-го и 8-го типа резиквимода формируется картина аутоиммуноопосредованной ДКМП [109]. Можно предполагать, что наибольшую роль в развитии миокардита играют те типы TLR, которые взаимодействуют с вирусными лигандами. Подобные свойства обнаружены у TLR 9-го типа (активируются ДНК-содержащими вирусами), а также 3, 7 и 8-го типов (лигандами являются РНК-

Источник KingMed.info

содержащие вирусы) [80, 155]. Однако эти типы TLR при миокардите изучались мало, чуть больше сведений накоплено относительно TLR 2-го и 4-го типов.

Наконец, представлялось целесообразным оценить экспрессию маркеров клеточной пролиферации, поскольку имеются сведения об активизации стволовых клеток сердца в рамках миокардита [219]. Экспрессия Ki-67 традиционно используется в онкологии для определения индекса пролиферации опухолей, однако в отдельных работах ее возрастание установлено и при миокардитах в сравнении со здоровым сердцем [28, 30, 87]. Недавно в эксперименте на мышах изучена роль c-kit-позитивных прогениторных клеток в развитии Коксаки-вирусного миокардита [218]: у ювенильных мышей эти клетки активно продуцировали вирусный материал и погибали посредством апоптоза, чего не наблюдалось у взрослых и что согласуется с известной склонностью детей к развитию Коксаки-миокардита.

При очевидной значимости представленных маркеров в развитии миокардита их значение в его клинической диагностике и перспективы применения в клинической практике остаются неясными. Для уточнения этого значения нами было проведено специальное клинико-морфологическое исследование: него были включены 23 больных (16 мужчин, средний возраст $52,0 \pm 12,4$ года, от 27 до 73 лет) с различными формами некоронарогенного поражения миокарда, которым в диагностических целях проводилась биопсия миокарда.

Группу 1 составили 10 больных (9 мужчин, средний возраст $49,2 \pm 11,0$ лет, от 27 до 60 лет) с признаками ДКМП и предполагаемым миокардитом как причиной данного синдрома. Критериями включения были КДР ЛЖ $\geq 6,0$ см, ФВ $\leq 45\%$, ХСН не менее II стадии, 2 ФК, давность симптомов не менее полугод (хроническое течение болезни), более чем 2-кратное увеличение хотя бы двух видов антикардиальных антител. Средний КДР ЛЖ составил $7,2 \pm 0,9$ см, КДО ЛЖ - $267,8 \pm 105,6$ мл, КСО - $197,0 \pm 99,0$ мл, ФВ ЛЖ - $28,7 \pm 12,8\%$, объем ЛП - $122,2 \pm 26,0$ мл, ПП - $71,5 \pm 23,8$ мл, размер ПЖ - $3,2 \pm 0,8$ см.

Группу 2 составили 13 больных (7 женщин, средний возраст $49,2 \pm 11,0$ лет, от 27 до 60 лет) с пороками сердца (ревматические, дегенеративные митрально-аортальные, частичный аномальный дренаж легочных вен), ГКМП, миксомой левого предсердия и хронической ТЭЛА, предположительно без миокардита. Основным критерием включения было проведение операции на открытом сердце с возможностью забора миокарда для морфологического исследования. Не включались пациенты с КДР ЛЖ $\geq 6,0$ см и ФВ $< 50\%$. Предполагалась, что эти больные сыграют роль группы сравнения.

Пациенты с синдромом ДКМП обследованы по изложенному в данной главе алгоритму. *Морфологическое исследование миокарда* выполнено всем больным: в 1-й группе преимущественно ЭМБ ПЖ ($n=6$), а также интраопере-рационная биопсия ЛЖ в ходе операции обратного ремоделирования ($n=2$) и исследование обоих желудочков в рамках аутопсии ($n=2$). Во 2-й группе забор миокарда ЛЖ проводился интраоперационно (в ходе оперативного лечения пороков сердца, удаления миксомы, тромбэндодартерэктомии у пациентов с ТЭЛА, расширенной миозэктомии у больных ГКМП). Все операции на открытом сердце выполнялись в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (профессор С.Л. Дземешкевич). Биоптаты исследовались в световом микроскопе (окраски гематоксилином-эозином, по Ван Гизону) и методом ПЦР на вирусный геном.

По данным гистологического исследования лимфоцитарный миокардит диагностирован у всех больных 1-й группы: активный у 4 пациентов и пограничный у 6. У больных 2-й группы в 6 случаях (46,2%) также отмечены признаки миокардита - активного у 3 и пограничного у 3 больных. При анализе клинических данных на возможность миокардита у них указывало лишь

значимое повышение титров антикардиальных антител у 3 больных. Вирусный геном выявлен в миокарде у 50,0% больных в 1-й группе и у 69,2% во 2-й. Корреляции вирусного генома с активностью миокардита в обеих группах не отмечено. Таким образом, миокардит диагностирован у 16 больных обеих групп (активный у 9, пограничный у 7, вирус-позитивный по миокарду у 10). Дальнейший анализ экспрессии структурных белков, маркеров клеточной пролиферации и врожденного иммунитета проводился в соответствии с наличием и активностью миокардита у пациентов 1-й и 2-й групп одновременно.

Иммуногистохимическое исследование миокарда также проведено всем больным. Оно включало определение экспрессии виментина, десмина, с-kit (CD 117), Ki-67 (Dako, 1:100) и TLR 2-го и 9-го типов (Abbotec, 1:100). Результаты реакций оценивались полуколичественным методом с расчетом баллов по количеству окрашенных клеток одного типа: 2 балла - до 20% положительных клеток, 4 балла - более 20%, но менее 40%, 6 баллов - более и равное 40%. Для Ki-67 рассчитывался процент клеток с окрашенными ядрами. Средний срок наблюдения в 1-й группе составил 9,5 [2,75; 31] месяцев; во 2-й группе наблюдение ограничивалось ранним послеоперационным периодом (1 месяц). Основной конечной точкой была летальность. Экспрессия виментина определялась как в строме, так и в паренхиме миокарда, десмина - в кардиомиоцитах; с-kit (CD117) - в отдельных веретено-видных клетках, имеющих характеристики на светоптическом уровне фибро-бластических клеток, экспрессирующих одновременно виментин и десмин; TLR 2,4 - преимущественно в клетках воспалительных инфильтратов и стромы, а также в кардиомиоцитах; Ki-67 - в отдельных клетках воспалительных инфильтратов и стромы. Результаты определения экспрессии всех изученных маркеров представлены в табл. 4.35.

Таблица 4.35. Выраженность экспрессии изученных маркеров в миокарде в зависимости от наличия и активности миокардита

Игх-маркер	Нет миокардита	Пограничный миокардит	Активный миокардит
Виментин	3 [2; 4]	3 [3; 3]	2 [0; 3]
Десмин	3 [1,75; 3]	3 [2; 3]	3 [0; 3]
с-kit (CD 117)	1 [1; 2]	0,5 [0; 0,5]	0,5 [0; 1]
Ki-67	1 [1; 1]	0,5 [0,05; 1]	0 [0; 1]
TLR 2 типа	0 [0; 1]	0 [0; 0]	1,5 [1; 1,5]
TLR 9 типа	2 [2; 3]	2 [1,5; 2]	4 [3; 4]

Уровень экспрессии TLR2 у пациентов с пограничным миокардитом или без него составил 0 [0; 0,75], с активным миокардитом 1,5 [1; 1,5] балла, TLR9 - 2 [2; 2] и 4 [3; 4] балла соответственно ($p < 0,001$), рис. 4.62. При пограничном миокардите экспрессия TLR2 и TLR9 была ниже, чем без миокардита (0 [0; 0] v 0 [0; 1] баллов и 2 [1,5; 2] v 2 [2; 3]), что может отражать гибель/истощение кардиомиоцитов на поздних стадиях болезни. Отмечена также тесная корреляция уровней экспрессии TLR2 и TLR9 между собой ($r = 0,824$, $p < 0,001$) и с уровнем Ki-67 в строме миокарда ($r = -0,531$ и $r = -0,702$, $p < 0,01$).

Среди других изученных маркеров отмечена не достигавшая степени достоверности тенденция к уменьшению выраженности экспрессии виментина, с-kit и Ki-67 у больных с активным миокардитом в сравнении с пациентами без миокардита и с пограничным миокардитом (табл. 4.34). В частности, минимальной (близкой к 0) оказалась экспрессия Ki-67 у больных с активным миокардитом: это может свидетельствовать о снижении индекса пролиферации по мере возрастания активности болезни и требует осмысления. Низкий уровень с-kit также может отражать отсутствие пролиферации стволовых клеток в активную фазу миокардита. Снижение уровня виментина может быть связано с нарушением структуры кардиомиоцитов.

Источник KingMed.info

Обнаружена выраженная корреляция экспрессии **TLR2** и **TLR9** с наличием морфологической картины активного миокардита при отсутствии его достоверной связи с уровнем экспрессии остальных изученных маркеров (рис. 4.61).

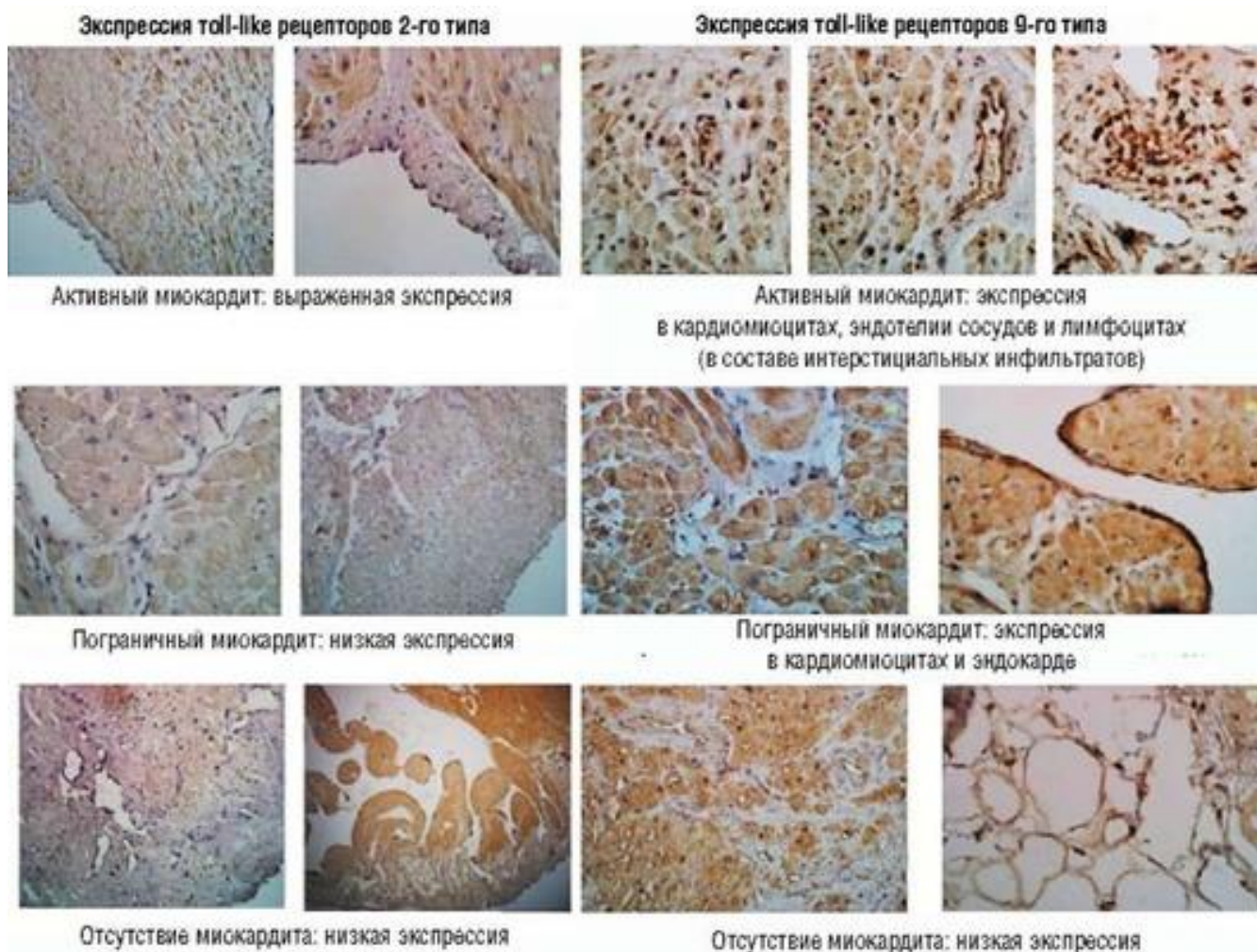


Рис. 4.61. Экспрессия toll-like-рецепторов 2-го и 9-го типа у пациентов с активным, пограничным миокардитом и без морфологических признаков миокардита. Иммуногистохимические препараты миокарда левого и правого желудочков (пояснения см. в тексте)

Интересно, что уровень десмина прямо коррелировал с наличием в миокарде или крови вирусного генома. Известно, что некоторые кардиотропные вирусы могут изменять экспрессию этого белка в миокарде, имитируя картину первичных (генетически детерминированных) десминопатий. Описано прямое воздействие вируса Коксаки В3 на структуру десмина в кардиомиоцитах [108], его ингибирование при экспериментальном вирусном миокардите [254], а также образование АТ к десмину в рамках миокардита [253]. Отмечена также корреляция наличия вирусного генома с титром АТ к антигенам кардио-миоцитов, которая может свидетельствовать о роли вирусов в повреждении миокарда и индукции аутоиммунного ответа в ответ на обнажение глубоких антигенов (собственно кардиомиоцитов).

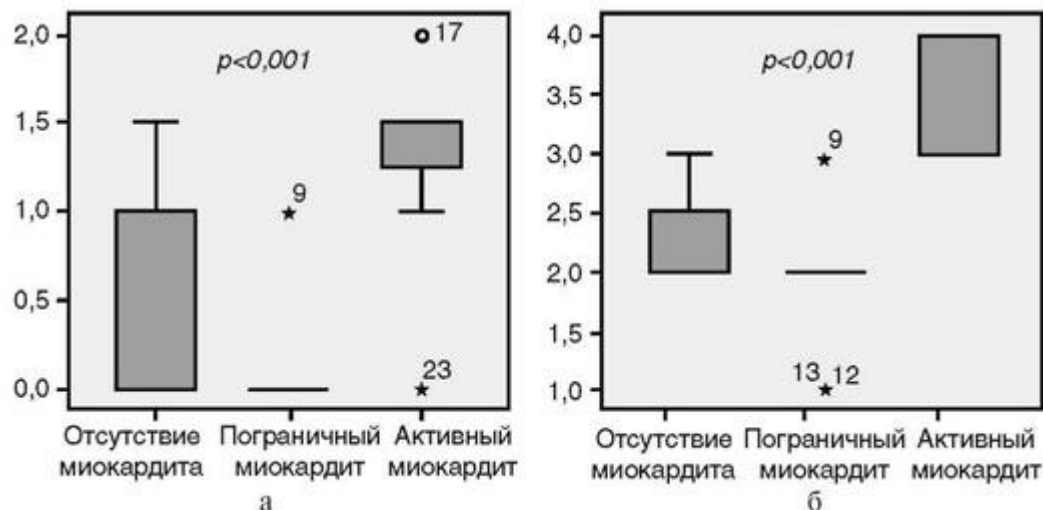


Рис. 4.62. Сравнение уровня экспрессии toll-like-рецепторов 2-го (а) и 9-го (б) типа у больных без миокардита, с пограничным и активным миокардитом. Достоверность различий отмечена для пациентов с активным миокардитом в сравнении с пациентами с пограничным миокардитом и без миокардита (пояснения см. в тексте)

Наконец, выявлена прямая связь экспрессии c-kit с выраженностью кардиосклероза (индукция стволовых клеток в ответ на замещение мышечной ткани?) и ФВ (более высокое значение ФВ при повышенной экспрессии); клиническое значение данных корреляций требует дальнейшего изучения.

Корреляции экспрессии отдельных маркеров с результатами лечения и исходами

Далее нами была предпринята попытка проанализировать прогностические возможности изученных ИГХ-маркеров (в первую очередь, TLR). Стандартную кардиотропную терапию получали все пациенты. Среди 16 пациентов с миокардитом ПВТ (ацикловир, внутривенно Ig) проведена у пяти, ИСТ - у 10 больных: она включала глюкокортикоиды у пяти больных (в комбинации с плаквенилом 200 мг/сут или азатиоприном 75-150 мг/сут), а также монотерапию плаквенилом. Средняя доза метипреда составила 24 [20; 36] мг/сут. Двум пациентам стероиды были назначены после курса терапии ацикловиром по поводу ВЭБ-инфекции.

Критерием хорошего непосредственного ответа на терапию (группа респон-деров, пять человек) служило возрастание ФВ на 10% и более в течение первых 4-6 месяцев лечения. Остальные пять пациентов, получавшие ИСТ, отнесены к группе нереспондеров. В каждой подгруппе оказалось по одному ВЭБ-позитивному больному. На этом небольшом количестве больных проведено сравнение экспрессии изученных ИГХ-маркеров у респондеров и нереспон-деров (рис. 4.63): установлены близкие к достоверным различия по уровню экспрессии TLR2 и виментина; медиана уровня экспрессии TLR9 у респон-деров была выше, но различия не достигали степени достоверности. Следует учитывать, что у двух больных экспрессия белков изучалась после курса ИСТ (исследование эксплантированного сердца и аутопсия). Летальность среди всех пациентов составила 21,7% (пять больных). Достоверных корреляций летальных исходов с экспрессией изученных ИГХ-маркеров установлено не было.

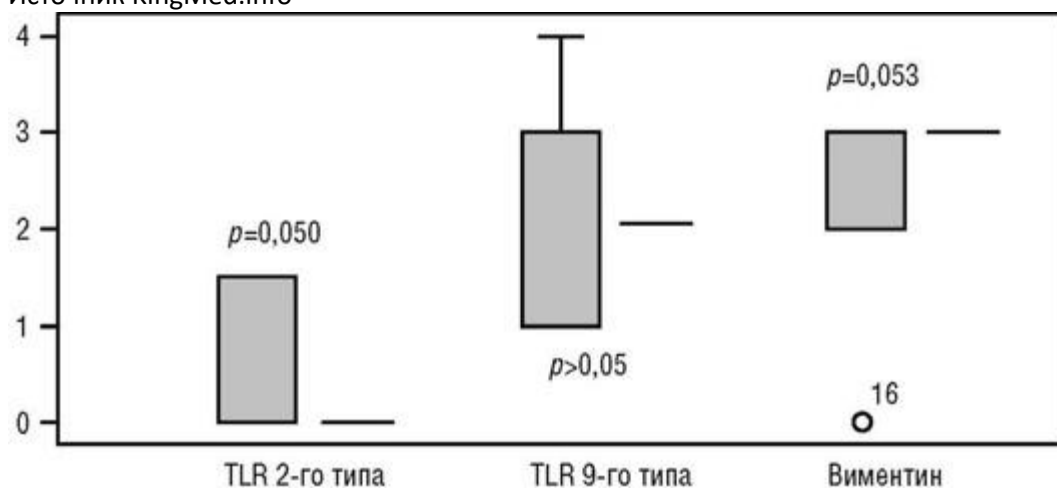


Рис. 4.63. Сравнение уровней экспрессии TLR 2-го, 9-го типа и виментина у больных миокардитом с хорошим (слева) и плохим (справа) ответом на лечение. Достоверность различий показана для групп с хорошим и плохим ответом на лечение (пояснения см. в тексте). Таким образом, среди всех изученных ИГХ-методом маркеров (виментин, десмин, c-kit, Ki-67, TLR 2-го и 9-го типа) только для TLR обоих типов (в большей степени 9-го типа) установлена достоверная корреляция с наличием миокардита и степенью его активности: максимальный уровень экспрессии отмечен у пациентов с активным миокардитом. При этом низкая экспрессия определялась не только у пациентов без миокардита, но и у пациентов с пограничным миокардитом. Оба факта представляются одинаково важными для понимания сути болезни и в то же время имеют несомненное прикладное значение (для дифференциальной диагностики различных форм миокардита, которые не всегда различимы по степени инфильтрации и некрозу). В отдельных работах показано, что экспрессия генов TLR8 особенно резко возрастает у пациентов с гигантоклеточным миокардитом и саркоидозом (наиболее тяжелыми формами иммунного воспаления) в сравнении с обычным активным миокардитом [147].

Если повышенная экспрессия может рассматриваться одновременно и как проявление генетической предрасположенности к аутоиммунному ответу (высокая активность посредников между вирусной инфекцией и генами - активаторами иммунного ответа), и как достоверный критерий самого этого ответа, то низкая экспрессия может, напротив, отражать истощение (исходную недостаточную активность?) TLR вследствие их генетически обусловленных особенностей либо гибели кардиомиоцитов в процессе болезни. В то же время генетические особенности TLR как механизм предрасположенности к миокардиту и фактор, определяющий характер его течения (активный, пограничный, острый или хронический), изучены недостаточно. В отдельных работах показано наличие доминантного негативного аллеля гена *TLR3* как причины сниженной активации интерферона и более тяжелого течения Коксаки-вирусного миокардита [97], что, однако, не получило подтверждения в недавнем экспериментальном исследовании [36]. Этот вопрос требует дальнейшего углубленного изучения.

Снижение экспрессии TLR9 однократно описано в литературе как уникальный паттерн ДКМП, который отличал ее от миокардита [204]: у пациентов с миокардитом (с сохранной ФВ) и перикардитом уровень экспрессии TLR9 был существенно выше, чем при воспалительной ДКМП и тем более ДКМП без признаков воспаления. Авторы считают такое распределение следствием прогрессирующего уменьшения числа кардиомиоцитов, в которых, по их данным, избирательно локализовались TLR9. Однако тот же процесс (убыль кардиомиоцитов) может быть следствием хронического миокардита и не свидетельствует о первичной природе ДКМП. Кроме того, по нашим данным, у пациентов с миокардитом (как активным, так и пограничным) TLR9

экспрессируются не только в кардиомиоцитах, но и в эндотелии и лимфоцитах (см. рис. 4.61), то есть степень экспрессии зависит не только от количества сохранных кардиомиоцитов.

В целом ряде работ была изучена экспрессия TLR4 у больных (либо экспериментальных животных) с миокардитом. В одном из первых таких исследований показан не только более высокий уровень экспрессии TLR4 у пациентов с Коксаки-миокардитом в сравнении с контролем, но и корреляция TLR4 с наличием вирусной РНК и репликацией вируса [210]. Это закономерно, поскольку вирусы являются одним из внешних лигандов, активирующих TLR4. Однако в данной работе отсутствовали вирусопозитивные пациенты в контрольной группе. Наши данные свидетельствуют о том, что вирусный геном (ДНК-содержащие вирусы - парвовирус B19 и герпетическая группа) выявляется и у больных без миокардита и сам по себе не является детерминантой, которая обязательно приводит к активации семейства TLR. Снова можно предполагать, что врожденные особенности самих TLR определяют ответ на вирусную инвазию. Кроме того, доказана повышенная экспрессия TLR4 у пациентов с вирус-негативным (аутоиммунным) миокардитом [59], хотя и в этих случаях полностью исключить участие вирусной инфекции в индукции хронического миокардита на основании отсутствия вирусов на момент исследования невозможно. Тем не менее установлено, что TLR4 участвуют в формировании не только патоген-ассоциированного молекулярного паттерна (так называемого ПАМП), но и ДАМП (*Danger-Associated Molecular Patterns - DAMP*), который возникает при иных (неинфекционных) механизмах повреждения миокарда, например, при инфаркте миокарда, ишемии [41, 246]. В качестве эндогенных лигандов TLR идентифицирован широкий спектр молекул, которые играют роль при различных вариантах повреждения миокарда (белки теплового шока, фибронектин, фибриноген, кальпротектин, церамид и др.) [247]. Таким образом, семейство TLR является одним из универсальных и ключевых звеньев развития и поддержания иммунного миокардита независимо от его этиологии.

Поскольку экспрессия TLR рассматривается как убедительный маркер аутоиммунного механизма миокардита, ее изучение открывает новые возможности в выборе медикаментозной терапии. Уже делаются попытки применения специфических ингибиторов TLR (ингибитора TLR2 TAK-242, антагониста TLR4 эриторана) для подавления TLR-опосредованного иммунного миокардита [41, 247]. Однако более реальным на сегодняшний день является использование TLR при отборе пациентов на стандартную ИСТ. В нашем исследовании, которое в этом плане можно рассматривать как пилотное, на небольшом количестве пролеченных больных установлена близкая к достоверной тенденция к более высокому уровню экспрессии TLR2, TLR9 и более низкому - виментина у пациентов с хорошим непосредственным ответом на комплексное лечение (включая ИСТ). Низкий уровень виментина, отражающий, вероятно, степень утраты кардиомиоцитов, свидетельствует об отсутствии резервов для улучшения. Нами не выявлено корреляции ответа на ИСТ с возрастанием маркеров пролиферации (Ki-67), что согласуется с данными литературы о возрастании их экспрессии не только у пациентов с хорошим ответом на ИСТ, но и без него, правда, в меньшей степени [87].

Наиболее интересными и перспективными в этом направлении нам представляются результаты исследования группы С. Chimenti и А. Frustaci, принятые к публикации в 2017 г. [60]: на большом клиническом материале (237 пациентов с морфологически верифицированным вируснегативным миокардитом, получавших ИСТ в течение 6 мес) установлено, что только высокий уровень экспрессии TLR4 в миокарде, измеренный тремя разными методами, высокодостоверно коррелировал с положительным ответом на ИСТ (81,4% больных). Уровень экспрессии 2 и более (по 4-балльной шкале) обладал 100% чувствительностью и 90,9% специфичностью в предсказании положительного ответа на ИСТ. С экспрессией TLR4 и ответом

Источник KingMed.info

на ИСТ коррелировала выраженность апоптоза, но не некроза кардиомиоцитов (активация апоптоза через TLR4 подтверждается и в эксперименте [246]) и позволяет предполагать преимущественные точки приложения ИСТ, дающие клинический эффект.

Несомненно, эта работа открывает реальные перспективы более точного отбора кандидатов на ИСТ, хотя существенным ограничением итальянской работы нам представляется исключение вирусопозитивных (в том числе пар-вовирус В19+) больных миокардитом, процент которых достаточно велик. На основании собственных данных мы можем предполагать, что предсказательная ценность экспрессии TLR сохранится независимо от наличия вирусов. Кроме того, большое клиническое значение с учетом невозможности выполнения ЭМБ всем пациентам с подозрением на миокардит могла бы иметь одновременная оценка экспрессии TLR в крови. В отдельных исследованиях показана корреляция уровня TLR в крови и миокарде (в частности, TLR2 при реакции отторжения трансплантата [159]), что позволяет продолжить исследования в данном направлении.

В заключение следует отметить, что по проблеме миокардита ведется интенсивный научный поиск с применением ИГХ и молекулярно-генетических методов исследования, направленный как на понимание фундаментальных механизмов болезни, так и на улучшение ее диагностики и лечения. В частности, европейские исследователи проявляют значительный интерес к изучению роли различных микроРНК (21, 133, 155, 146b, 221, 590 и др.) в патогенезе и диагностике миокардита. Однако оценка экспрессии TLR уже сегодня должна входить в клиническую практику.

В последние годы группой немецких ученых под руководством Н.-Р. Shultheiss выделен целый ряд известных и менее известных ИГХ-маркеров, которые позволяют прогнозировать неблагоприятное течение миокардита (как в отношении эффекта лечения, так и в отношении спонтанного улучшения, вероятно) и также могут стать опорой в выборе индивидуальных режимов ИСТ [77, 146]:

1) наличие в биоптатах миокарда *перфорина*, одного из ключевых медиаторов цитотоксичности и маркеров фиброза, который вырабатывают NK- и Т-клетки, ассоциировалось с худшими исходами; данные получены на почти 500 пациентах с морфологически подтвержденным миокардитом и умеренной исходной систолической дисфункцией, срок наблюдения составил в среднем 10-37 месяцев;

2) обнаружение более 30, 45 и особенно более 60 *CD45-позитивных клеток* также ассоциировалось с более высокой смертностью;

3) более 20 *CD3-позитивных клеток* в инфильтратах; авторы даже предлагают пересмотреть действующие ныне критерии диагностики миокардита, согласно которым достаточно обнаружения семи подобных клеток.

Важным выводом авторов явилось представление о перфоринпозитивно-сти и количестве CD45-позитивных клеток как о дополнительных показателях к активной и агрессивной ИСТ, хотя в проспективном исследовании такой подход к лечению еще не оценивался.

Несомненно, поиск критериев назначения и эффективности ИСТ при миокардите вышел на новый уровень. Одной констатации отсутствия вирусов для определения режима лечения явно недостаточно, да и отсутствие это как необходимое условие лечения уже опровергнуто тем же Н.-Р. Shultheiss: на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (2017) он впервые представил результаты (пока не опубликованные) дифференцированного лечения

Источник KingMed.info

морфологически верифицированного миокардита у огромного количества больных: 649 из них, позитивных по парвовирусу В19, проводилась терапия не только телбивудином, но и ИСТ, результаты которой, по словам автора, были очень хорошими у пациентов без признаков активности вируса в миокарде. Годом ранее были представлены результаты чешского исследования парвовируса В19 в миокарде на фоне ИСТ: у больных после трансплантации сердца вирусная нагрузка достоверно снизилась, при воспалительной КМП никакой достоверной динамики вирусной нагрузки отмечено не было [135].

Эти исследования открывают реальную перспективу улучшения результатов лечения миокардита как у вирусопозитивных, так и у вируснегативных больных, и наша работа, как нам представляется, находится в том же русле.

Таким образом, нозологическая диагностика с верификацией воспалительной природы синдрома ДКМП (то есть миокардита) стала основой для проведения, помимо кардиотропной, базисной терапии: по индивидуальным показаниям 30% больных проводилась ПВТ, 5,5% - внутривенные вливания Ig, 66,8% - иммуносупрессивная (в том числе 40,5% - стероидная) терапия различной степени агрессивности; 16,4% больных получали азати-оприн. Средняя доза стероидов составила 30 [20; 40] мг/сут в пересчете на преднизолон (5-60 мг/сут). Ингибиторы АПФ получали 80,9% больных, β -адреноблокаторы - 79,5%, пероральные антикоагулянты - 58,2%, имплантация различных устройств (преимущественно ИКД и CRT-D) выполнена 34,5% больных, другие виды операций на сердце - 18,2%, включая трансплантацию сердца семи пациентам.

У больных с синдромом ДКМП показана непосредственная эффективность антигерпетической терапии (элиминация вирусного генома из крови - в 81,0%, в том числе ЦМВ - в 100% случаев) и ИСТ (достоверное снижение титров специфического АНФ и основных видов антикардиальных АТ). Только в результате ИСТ у пациентов с миокардитом достоверно повысилась ФВ, уменьшились размеры ЛЖ (КДР, КДО, КСО) и СДЛА; в сравнении с больными миокардитом без терапии была достоверно ниже летальность (16,8 и 56,2%; $p < 0,001$; ОР 0,55; 95% ДИ 0,38-0,80) при исходно большей ФВ и меньшем КДО ЛЖ. При отсутствии ИСТ достоверной положительной динамики у пациентов с миокардитом получено не было, при невоспалительной ДКМП положительная динамика по ряду структурно-функциональных показателей была достоверной, но менее выраженной, чем при миокардите.

Установлено также, что ОР смерти вирусопозитивных по крови/миокарду пациентов с ДКМП в 4,7 раза выше, чем вируснегативных, при отсутствии достоверных различий по степени иммунной и гистологической активности миокардита. Наличие вирусного генома в миокарде (в первую очередь, герпетических вирусов, но не парвовируса В19) сопровождается более тяжелой исходной дисфункцией и менее выраженным эффектом ИСТ. Однако положительный эффект ИСТ сохраняется и при исходном наличии вирусного генома: в группе вирусопозитивных только по миокарду больных ФК ХСН снизился с III [3; 3] до II [1; 2] ($p < 0,001$), ФВ возросла с $24,7 \pm 9,0$ до $31,0 \pm 9,8\%$ ($p < 0,01$), в группе вирусопозитивных по крови и/или миокарду ФВ возросла еще в большей степени (с 27,8 до 36,6%). Лишь при отсутствии ИСТ у вирусопозитивных больных никакой положительной динамики не было (отмечено снижение ФВ), в этой подгруппе отмечена наибольшая летальность.

Летальность среди всех пациентов с синдромом ДКМП при среднем сроке наблюдения 10 [4; 18] месяцев составила 17,7% (39 больных). Ведущей причиной смерти была терминальная сердечная недостаточность. Выделены (помимо широко известных) такие предикторы смерти, как возраст моложе 40 лет, связь дебюта заболевания с инфекцией, вирусный геном в крови/ миокарде, геном HHV6 в миокарде, отсутствие специфического АНФ в высоком титре (от 1:160 и более), кластер антикардиальных АТ менее 6-го, γ -глобулины в крови менее 14 отн.%, полная блокада

ЛНПГ, полная блокада ПНПГ, недостаточное нарастание амплитуды зубца R, синдром гипертрофии ЛЖ на ЭКГ, E/A более 2,0, VTI менее 10 см, субэпикардальное/трансмуральное контрастирование по данным МСКТ, прирост ФВ ЛЖ на лечении менее чем на 5%.

В заключение этого раздела сформулируем те практические выводы и рекомендации, которые можно дать по результатам проведенного нами дифференцированного лечения.

Рекомендации по лечению пациентов с синдромом ДКМП

- В случае постановки диагноза миокардита (как изолированного, так и в сочетании с другими заболеваниями) больным с синдромом ДКМП должен решаться вопрос о проведении и объеме базисной терапии, целями которой являются улучшение клинического, функционального и социального статуса пациентов, преодоление резистентности к стандартной кардиотропной терапии, уменьшение потребности в хирургическом лечении (включая имплантацию устройств, реконструктивные операции, трансплантацию сердца) либо обеспечение стабильного состояния при сохранении необходимости в хирургическом этапе лечения, предотвращение обострений миокардита, улучшение отдаленных исходов, включая результаты хирургического лечения, и улучшение прогноза (предотвращение смерти).
- При выявлении генома кардиотропных вирусов в крови и/или миокарде, а также IgM к кардиотропным вирусам либо повышения уровня IgG в 5-10 раз лечение миокардита либо иных форм ДКМП следует начинать с ПВТ ацикловиrom/ганцикло-виrom (при наличии герпетической инфекции). При выявлении негерпетических вирусов возможности ПВТ ограничены: при наличии парвовируса В19 в миокарде лечение по возможности следует начинать с внутривенного вливания Ig (эффективными считаются дозы 1-2 г/кг), возможно применение интерферона-β-1b (бенефероны, дозы - 4×10 или 8×10 МЕ, длительность лечения - 24 недели), который более эффективен при наличии в миокарде энтеро-/аденовирусной инфекции.
- При сохранении генома герпетических (не ЦМВ) вирусов в крови и/или миокарде (в случае повторной биопсии, к примеру, интраоперационной) возможно продление курса терапии ацикловиrom, использование внутривенного пути введения ацикловира (250 мг 3 раза в сутки не менее 7 дней) либо назначение альтернативных противовирусных препаратов: фамци-кловира (Фамвира*) 500 мг 2 раза в сутки в течение недели, фоскарнета, а также интерферона-α-2b (Виферона*) (1-3 млн ЕД дважды в сутки от 10 дней и более), азоксимера бромид (Полиоксидония*) по 6 мг внутримышечно в течение 5-10 дней или 12 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки. Эффективность данных схем лечения не оценивалась у пациентов с миокардитом, однако они используются инфекционистами и позволяют добиться элиминации вирусов из крови, что является первой целью противовирусного лечения у пациентов с ДКМП. При резистентной к лечению HHV6-инфекции может быть использован артесу-нат[®] (единичные сообщения об эффективности в литературе; в России на сегодня препарат отсутствует).
- Достижение полной элиминации вируса из крови либо снижения титра IgG является желательным, но не обязательным условием назначения ИСТ. Проведение контрольной биопсии миокарда для оценки эффективности противовирусного лечения возможно в отдельных случаях (особенно при исходном наличии герпетических вирусов), однако не может считаться обязательным условием дальнейшего лечения. В случае моноинфекции миокарда парвовирусом В19 вопрос о назначении ИСТ у пациентов с высокой иммунной и гистологической активностью миокардита (иммуноопосредованный миокардит в терминологии европейских экспертов) может рассматриваться без противовирусного лечения (ввиду его низкой эффективности и неопределенной роли данного вируса в развитии миокардита).

- При наличии у пациента с синдромом ДКМП активной инфекции вирусами гепатита В или С (положительная ПЦР на ДНК/ РНК в крови и/или миокарде) во всех случаях должен ставиться вопрос о современной ПВТ. При наличии высокой иммунной и гистологической активности миокардита предпочтительно начинать ИСТ по завершении противовирусного лечения с достижением стойкого вирусологического ответа (отсутствием генома вируса в крови в течение 12 недель после окончания лечения), однако и одновременное проведение ИСТ возможно.
- Показаниями к ИСТ у пациентов с синдромом ДКМП являются достоверный (морфологический) или определенный диагноз миокардита, его высокая гистологическая и иммунная активность (повышение титров антикардиальных АТ до 1:160- 1:320, выявление специфического АНФ), полная или частичная резистентность (сохранение симптомов ХСН, микроваскуляр-ной стенокардии, жизнеугрожающих аритмий, структурно-функциональных изменений по данным ЭхоКГ) к стандартной кардиотропной терапии, наличие потенциально курабельных показаний к хирургическому лечению (в результате ИСТ возможно как устранение этих показаний, например, тяжелой систолической дисфункции в сочетании с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями, митральной и трикуспидальной недостаточности III степени, так и максимально полное подавление активности воспаления, которое сделает хирургическое лечение более эффективным и безопасным).
- В качестве дополнительных критериев отбора на ИСТ следует использовать новые ИГХ-предикторы хорошего ответа на лечение, в первую очередь, обнаружение высокого уровня экспрессии TLR (4-го, 2-го и 9-го типов), а также выявление более 20 CD3-позитивных клеток, более 30-60 CD45-позитивных клеток и перфорина.
- Выбор конкретного режима ИСТ определяется целым рядом факторов (см. табл. 4.36): давностью процесса, клинической тяжестью синдрома ДКМП, ответом на стандартную кардиотропную терапию, скоростью прогрессирования заболевания, степенью морфологической и иммунной активности (с одной стороны, наличие некроза кардиомиоцитов, отека, с другой - выраженность фиброза), исходным наличием вирусного генома в крови и/или миокарде, успешностью противовирусного лечения и динамикой состояния в результате этого лечения, наличием сопутствующей генетической КМП и других заболеваний сердца, необходимостью и срочностью оперативного лечения, наличием противопоказаний к назначению определенных препаратов (глюкокортикоидов, цитостатиков, аминохинолинов и др.), социальными факторами (возможность адекватного регулярного контроля за терапией и своевременной госпитализации в случае развития опасных осложнений, комплаентность больного).
- Предпочтение следует отдавать наименее агрессивному из потенциально эффективных режимов терапии, однако определить такой режим для каждого пациента не всегда легко. В большинстве случаев выбор доз глюкокортикоидов проводится в диапазоне 20-40 мг/сут (в пересчете на преднизолон), вторым препаратом является азатиоприн в стандартной дозе 1-2 мг/кг (75-200 мг/сут), назначение которого позволяет со временем перейти к приему минимальной поддерживающей дозы стероидов. У пациентов с миокардитом в сочетании с генетической КМП предпочтительны меньшие дозы стероидов (при миопатиях - отказ от них, а также осторожное применение аминохинолинов), использование монотерапии азатиоприном, альтернативных цитостатиков, Ig.
- Наиболее оправдано с точки зрения ожидания максимального эффекта назначение активной ИСТ пациентам с умеренной и небольшой давностью миокардита (предпочтительно от 3-6 месяцев до 1-2 лет), наличием некоторого положительного эффекта от неспецифической кардиотропной терапии, отсутствием активной, особенно герпетической, вирусной инфекции (не только к моменту начала ИСТ, но и в анамнезе), сопутствующей генетической патологии

миокарда, высокой гистологической и иммунологической активностью болезни. В то же время отказ от ИСТ у пациентов с большей давностью болезни, меньшей степенью активности миокардита, наличием неблагоприятного генетического фона в большинстве случаев не оправдан, поскольку при недостаточном эффекте стандартной кардиотропной терапии только ИСТ дает таким больным шанс избежать трансплантации сердца.

- У пациентов с относительными или абсолютными противопоказаниями к назначению средних и высоких доз глюко-кортикоидов, высокими (1:160-1:320) титрами двух видов и более антикардиальных АТ, доказанной ролью злоупотребления алкоголем в генезе синдрома ДКМП, невозможностью исключить персистенцию вируса в миокарде и относительно стабильным состоянием (отсутствие гипотонии, частой желудочковой эктопии, электролитных расстройств, тяжелой печеночной недостаточности и др.) базисная терапия может быть начата с курса плазмафереза или гемосорбции, что позволит назначить меньшие дозы стероидов в сочетании с цитостатиком (азатиоприном) или полностью от них отказаться (в зависимости от динамики клинического состояния, ЭхоКГ-параметров и уровня антикардиальных АТ).

- Монотерапию аминохинолинами (плаквенилом по 200- 400 мг/сут), то есть мягкий режим ИСТ, целесообразно назначать при вероятном (не достоверном) диагнозе миокардита, наличии дополнительных этиологических факторов синдрома ДКМП, умеренной иммунной активности (как правило, кластеры 3-5 без специфического АНФ либо изолированное повышение 1-2 видов АТ), умеренной клинической тяжести (ХСН IIA стадии, II ФК, ФВ не менее 40%), отсутствии прогрессирования синдрома ДКМП, а также при сохранении виремии и нежелательности назначения глюкокортикоидов. При большей тяжести болезни тем же пациентам может быть назначена монотерапия цитостатиками, однако ожидать ее эффекта приходится дольше.

- Средние дозы глюкокортикоидов (метилпредна в дозе 16- 24 мг/сут) в сочетании с азатиоприном предпочтительны при определенном или достоверном миокардите (в том числе пограничном, с наличием фиброза и липоматоза), его средней клинической тяжести (ФВ 30-40%, II-III ФК ХСН), наличии повышенных в 3-4 раза титров антикардиальных АТ, включая специфический АНФ в титре 1:40-1:80, частичной или полной устойчивости к стандартному лечению, необходимости подавления активности болезни перед выполнением хирургического этапа лечения (реконструктивные операции, РЧА), наличии безусловных противопоказаний к приему высоких доз глюко-кортикоидов, а также у пациентов с системными иммунными проявлениями, при сочетании высокой иммунной активности болезни и персистенции вируса (особенно парвовируса В19), у пациентов с сочетанием миокардита и генетических КМП.

- Агрессивный режим ИСТ (метилпредом в дозе 32-48 мг/сут в виде монотерапии или в сочетании с аминохинолинами, азатиоприном) оправдан только при определенном и достоверном изолированном миокардите (активном, с признаками иммунного цитолиза, васкулита, наличием гигантских клеток) при высокой иммунной активности (специфический АНФ в титре 1:160-1:320), особенно при давности процесса до 1 года, наличии системных иммунных проявлений, резистентности к стандартному лечению (устойчивые к амиодарону угрожающие жизни желудочковые аритмии, III-IV ФК ХСН, ФВ менее 30%), необходимости максимально возможного подавления активности болезни перед выполнением хирургического этапа лечения, когда допустимый срок ожидания операции (РЧА, реконструктивной хирургии) составляет 4-6 месяцев.

- Для достижения быстрого эффекта может использоваться пульс-терапия глюкокортикоидами (500-1000 мг № 3) с последующим их назначением *per os* в дозе 24-32 мг/сут в сочетании с азатиоприном. Однако у пациентов с тяжелым миокардитом пульс-терапия сопряжена с

дополнительным риском развития аритмий, декомпенсации вследствие транзиторной гипертонии, и в случае ее применения больших преимуществ мы пока не наблюдали.

- При начале ИСТ **per os** первый эффект можно оценить в течение 1-2 месяцев (уменьшение одышки, потребности в диуретиках, повышение толерантности к физическим нагрузкам, возрастание ФВ), однако улучшение происходит достаточно медленно и постепенно и становится действительно ощутимым к 4-6-му месяцу лечения, когда при наличии положительного ответа на терапию отмечаются не только значимое уменьшение ФК ХСН и купирование явлений застоя, но и сокращение камер сердца, степени митральной и трикуспидальной регургитации, легочной гипертензии, заметное возрастание ФВ и уменьшение (купирование) диастолической дисфункции по рестриктивно-му типу.

- При тяжелом, в том числе остром или подостром, миокардите с критическими расстройствами гемодинамики (стойкая гипотония, тахикардия, сохранение ортопноэ, полная невозможность назначения ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов, периодическая потребность в кардиотонической поддержке), с появлением и прогрессированием признаков печеночно-почечной и иной органной недостаточности необходимы безотлагательная консультация кардиохирурга и решение вопроса не только о включении в лист ожидания, но и о подключении устройств вспомогательного кровообращения либо (при отсутствии такой возможности) экстренной трансплантации. Выполнение биопсии миокарда у кандидатов на трансплантацию сердца особенно желательно для выявления наиболее агрессивных и труднокурабельных форм миокардита (гигантоклеточного, сар-коидного и др.).

- При остром или подостром течении миокардита и отсутствии в анамнезе попыток его базисной терапии может быть принято решение о параллельном проведении противовирусного, иммуномодулирующего лечения и ИСТ с максимально возможной агрессивностью в качестве моста и попытки выиграть время, которое при небольшой давности процесса может работать и на больного. В то же время следует помнить, что есть риск усугубить полиорганную недостаточность и ухудшить условия для трансплантации. Целесообразно применение повторных вливаний левосимендана (в том числе на фоне кардиотонической поддержки), который при неплохой переносимости у части больных позволяет стабилизировать АД и уменьшить проявления застоя на срок около недели (радикального эффекта нами практически ни разу отмечено не было).

- Ожидание эффекта от ИСТ у подобных больных не должно превышать 1 месяц: при отсутствии значимого улучшения (некоторая стабилизация состояния и самочувствия наступает у большинства пациентов, в том числе, по-видимому, и за счет неспецифических эффектов глюкокортикоидов) решение о трансплантации сердца становится окончательным, дозы иммуносупрессивных препаратов начинают снижать.

- Наличие признаков тяжелой и устойчивой к кардиотропной терапии дисфункции миокарда (выраженной дилатации обоих желудочков, особенно правого, с развитием митральной и трикуспидальной регургитации III степени в сочетании с ФВ менее 20% и полной блокадой ЛНПГ, зубцами Q/комплексами QS и недостаточным нарастанием амплитуды зубцов R на ЭКГ, выраженное истончение стенок ЛЖ по данным МСКТ/МРТ), особенно при давности процесса более полугода, делает предпочтительным отказ от всяких попыток ИСТ с учетом их малой перспективности, повышенного риска развития инфекционных и других осложнений в условиях тяжелой хронической гипоперфузии всех органов.

- В случае получения положительного непосредственного ответа на проводимую ИСТ дозу стероидов следует начинать снижать через 1-2 месяца (при средней и низкой стартовой дозе)

либо через 2-4 недели (при высоких стартовых дозах либо появлении серьезных побочных эффектов, которые не могут быть скор-ригированы медикаментозно - прогрессирующей скелетной миопатии, генерализованных инфекций, субъективной непереносимости и др.). Скорость снижения при удовлетворительной переносимости составляет 1/2 таблетки каждые 10-14 дней, при плохой переносимости - до 1-2 таблетки в неделю. Дозу снижают до поддерживающей (1-2 таблетки в сутки), недопустимы пропуски в приеме препарата, резкая отмена и самостоятельное изменение пациентом темпа снижения дозы.

- Доза плаквенила может быть снижена (с 400 до 200 мг/сут) либо, напротив, увеличена в зависимости от переносимости и клинико-лабораторного эффекта. Доза азатиоприна (от 50 до 200 мг/сут) определяется активностью болезни, дозой глюко-кортикоидов и наличием или отсутствием изменений в контрольных общем и биохимическом анализах крови: при снижении уровня лейкоцитов менее 4000, нейтрофилов менее 2000 лимфоцитов менее 1500, гемоглобина менее 100 г/л и тромбоцитов менее 100 000, а также при нарастании уровня печеночных ферментов в 3 раза и более, уровня креатинина доза должна быть снижена; на период инфекционных заболеваний (и неделю после выздоровления) препарат полностью отменяют.
- После перехода на поддерживающую дозу ИСТ должна продолжаться длительно (не менее 2-3 лет) и непрерывно с возможным увеличением дозы до 1/3-1/2 от стартовой в период обострений. Контроль за общим и биохимическим анализом крови проводится 1 раз в месяц, оценка эффекта ИСТ (динамика состояния, ЭхоКГ, а также титра антикардиальных АТ) - через 3-4 месяца, терапии аминохинолинами - через 4-6 месяцев и далее не реже 1 раза в полгода. Мониторинг лечения должно включать также повторную серодиагностику кардиотропной вирусной инфекции при любом обострении миокардита или появлении необъяснимых внекардиальных симптомов. При любых инфекционных осложнениях проводится антибактериальная терапия.
- При недостаточной эффективности может быть избран более активный режим ИСТ. Показания к различным видам базисной терапии и хирургического лечения должны пересматриваться на каждом этапе болезни в зависимости от эффективности и переносимости проводимой терапии. При отсутствии клинического эффекта от проведенной базисной терапии при достаточном ее сроке (не менее полугод) и адекватно избранном режиме целесообразно достижение максимально возможной лабораторной ремиссии (нормализации титров антикардиальных АТ) с последующим решением вопроса о хирургическом лечении.
- Перед любым оперативным вмешательством на сердце (а также внекардиальными операциями) оптимальным является максимально возможное подавление активности миокардита с последующим снижением доз иммуносупрессивных препаратов до поддерживающих (но без их полной отмены на весь периоперационный период).
- Решение о сроках и необходимости имплантации различных устройств принимается индивидуально: при остром миокардите с жизнеугрожающими нарушениями ритма и проводимости срок ожидания эффекта от лечения составляет 2-4 недели (при необходимости может проводиться временная стимуляция), при подостром/хроническом миокардите с выраженной дисфункцией миокарда (ФВ менее 35%) и наличии показаний к кардиостимуляции (СССУ, АВ блокада высокой степени) имплантация ИКД целесообразна немедленно (при значительном улучшении систолической функции в дальнейшем возможна замена ИКД на ЭКС).
- Постановка диагноза саркоидоза сердца позволяет учитывать специфические факторы риска внезапной смерти при решении вопроса об имплантации ИКД/CRTD - активное

Источник KingMed.info

(неконтролируемое) воспаление, несмотря на стероидную терапию, отсроченное накопление контрастного препарата при МРТ сердца, наличие неустойчивой ЖТ, индукция устойчивой ЖТ при ЭФИ, необъяснимые обмороки, показания к постоянной кардиостимуляции.

- При подостром/хроническом миокардите с выраженной дисфункцией миокарда (ФВ менее 35%), в том числе с пробежками ЖТ, решение об имплантации ИКД в целях первичной профилактики ВСС целесообразно принимать через 2-4 мес от начала кардиотропной и базисной терапии миокардита (при необходимости - амиодарона) в зависимости от ее результатов. Развитие эпизодов устойчивой ЖТ/ФЖ требует немедленного рассмотрения вопроса об имплантации ИКД. Развитие полной блокады ЛНПГ в рамках тяжелого миокардита практически всегда необратимо и делает целесообразной имплантацию CRT-D одновременно с проведением базисной терапии.
- Выявление генетической природы синдрома ДКМП, изолированной или в сочетании с миокардитом/другими факторами, генетически верифицированной (обнаружение патогенной мутации) или нет (при наличии случаев внезапной смерти и/или КМП в анамнезе, НКМ, периферической миопатии и/или стойкого повышения уровня КФК), а также исключение всех возможных причин синдрома ДКМП (постановка диагноза первичной или идиопатической ДКМП), особенно при одновременном наличии необъяснимых обмороков, показаний к постоянной стимуляции, пробежек неустойчивой ЖТ, снижения вольтажа комплексов **QRS** и отсутствии признаков гипертрофии ЛЖ на ИКД, отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде по данным МРТ, свидетельствуют в пользу имплантации ИКД/CRT-D (даже при пограничном значении ФВ). Постановка определенного генетического диагноза (АДПЖ, МЭД и др.) позволяет учитывать дополнительные факторы риска внезапной смерти, специфичные для данных заболеваний.
- При наличии стенокардии или безболевого ишемии реваскуляризация выполняется по общим показаниям: стеноз ствола, проксимальный стеноз ПМЖА более 50%, стенозы других артерий более 50%, двух-/трехсосудистое поражение (более 50%) в сочетании со снижением ФВ менее 40%, при этом ишемия может носить смешанный (отчасти микроваскулярный) характер. При выраженной дисфункции миокарда и сердечной недостаточности отсутствие стенокардии/признаков ишемии может быть обусловлено низким уровнем физических нагрузок. Тяжелые стенозы (более 50% стеноз ствола, более 70-80% ПМЖА, других артерий?) с большой вероятностью усугубляют дисфункцию миокарда и требуют индивидуального решения вопроса о стентировании.
- При менее выраженных бессимптомных стенозах вопрос о целесообразности коронарного стентирования (шунтирования одномоментно с реконструктивной операцией?) может быть отложен до получения результатов базисной терапии миокардита (улучшения систолической функции, уменьшения выраженности сердечной недостаточности через 4-6 месяцев и более), что позволит провести нагрузочные пробы.
- Условиями и показаниями к выполнению реконструктивных операций у пациентов с миокардитом являются максимально полная верификация диагноза миокардита, его этиологии и активности (биопсия), базисная терапия миокардита не менее 4-6 месяцев (лучше не менее года), максимально возможное подавление активности воспалительного процесса, сохранение митральной недостаточности III степени, при наличии стойкой полной блокады ЛНПГ - предварительная имплантация CRT-D с положительным ответом на ресинхронизацию, удовлетворительный миокардиальный резерв (ФВ не менее 30%, положительные результаты пробной инфузии левосимендана). Интраоперационно должна быть выполнена биопсия

миокарда, базисная терапия проводится не менее 6 месяцев после операции (в зависимости от признаков активности по данным биопсии).

- Задача постановки нозологического диагноза и комплексного лечения пациентов с синдромом ДКМП требует мульти-дисциплинарного подхода с привлечением различных специалистов - заниматься длительным ведением этих пациентов должен терапевт-кардиолог, имеющий опыт работы с НКЗМ, в непосредственном контакте с интервенционными аритмологами, кардиохирургами, морфологами, генетиками, инфекционистами, иммунологами, терапевтами других специальностей; предпочтительно создание центров по диагностике и лечению НКЗМ (с обязательной возможностью выполнения ЭМБ и полноценного анализа биоптатов).

Таблица 4.36. Критерии назначения базисной иммуносупрессивной терапии миокардита

Критерий	Гидроксихлорохин (Плаквенил*)	Метилпред- низолон (Метипред*)	Азатио- прин	Внутри- венно IgG
Диагноз миокардита:				
вероятный;	200-400 мг/сут.	Нет/4-8 мг/сут	-	-/+
определенный;	Возможна моно- терапия.	8-32 мг/сут	-/+	+/-
достоверный	Чаще в комбинации	24-48 мг/сут	+/-	
Морфологические особен- ности:				
активный;	Только в комбинации.	24-48 мг/сут	+/-	+
пограничный;	Чаще в комбинации.	12-24 мг/сут	-	-/+
преобладание кардиоскле- роза	Возможна моно- терапия	4-8 мг/сут	-	-
Наличие генетической КМП:				
нет;	Без ограничений.	Без ограничений.	Не важно	Не важно
есть (не миопатия);	Без ограничений.	Не более 24-32 мг/сут	+	+
есть (миопатия)	Без ограничений	Нежелательно		
Клиническая тяжесть арит- мии:				
нечастая, изолированная;	Чаще монотерапия.	4-12 мг/сут	-	-
умеренно частая, комбини- рованная;	Чаще в комбинации.	8-24 мг/сут	-/+	-/+
частая, комбинированная	Только в комбинации	24-48 мг/сут	+/-	+/-
Клиническая тяжесть ДКМП:				
I-II ФК ХСН, ФВ >40%;	Возможна моно- терапия.	4-24 мг/сут	-	-
II-III ФК ХСН, ФВ 30-40%;	Чаще в комбинации.	8-32 мг/сут	-/+	-/+
III-IV ФК ХСН, ФВ <30%	Чаще в комбинации	24-48 мг/сут*	+/-	+
Давность процесса:				
менее полугода;	Чаще в комбинации.	24-48 мг/сут	+/-	++
6-24 мес;	Возможна моно- терапия.	Любая.	Не важно	+
более 2 лет	Возможна моно- терапия	4-32 мг/сут		+/-

Критерий	Гидроксихлорохин (Плаквенил*)	Метилпред- низолон (Метипред*)	Азатио- прин	Внутри- венно IgG
Резистентность к терапии:				
нет;	Возможна моно- терапия.	4-16 мг/сут	-	-
частичная;	Чаще в комбина- ции.	8-32 мг/сут	-/+	-/+
полная	Только комбина- ция	24-48 мг/сут	+/-	+/-
Скорость прогрессиро- вания:				
высокая;	Только в комби- нации.	24-48 мг/сут	++	++
средняя;	Чаще в комбина- ции.	16-32 мг/сут	+/-	+/-
низкая	Возможна моно- терапия	4-24 мг/сут	-	-/+
Кластер антикардиальных АТ (аритмии/ДКМП):				
3 или 8/3, 4 или 5;	Возможна моно- терапия.	4-12 мг/сут	-	-/+
4 или 5/6;	Чаще в комбина- ции.	8-32 мг/сут	-/+	+/-
6, или 7/7, или 8	Только в комби- нации	24-48 мг/сут	+	+
Наличие вирусного генома:				
в крови (достигнута эли- минация);	Чаще в комбина- ции.	Доза любая	+/-	+
в крови (не достигнута элиминация);	Чаще монотерапия.	Не более 24 мг/сут	-	++
в миокарде	Моно- или комби- нация	Зависит от вируса	-/+	+

* Тяжесть сопутствующей патологии не всегда позволяет назначать такие дозы.

Глава 5. НЕИНВАЗИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МИОКАРДИТА, УСТАНОВЛЕННЫЕ ПРИ СОПОСТАВЛЕНИИ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ МИОКАРДА

5.1. Алгоритмы и критерии диагностики миокардита (данные литературы)

Несмотря на значительное совершенствование лабораторных и визуализирующих методик, абсолютного метода в неинвазивной диагностике миокардита по-прежнему нет: миокардит остается сложным диагнозом, особенно при латентном, хроническом и не очень тяжелом течении. Диагноз всегда строится на комплексе признаков, для оценки значимости которых предложен целый ряд диагностических алгоритмов.

«Единых, общепринятых критериев диагноза "миокардит" нет», - констатировал В.А. Максимов в 1979 г., и с тех пор в этом плане ничего не изменилось. Предложены разные критерии и алгоритмы, во многом дополняющие друг друга. Более ранние из них опирались больше на клинические данные, и в этом их особая привлекательность. Сохраняет значение триада: увеличение размеров сердца, появление аритмий и признаков недостаточности кровообращения [7], хоть она и недостаточно специфична.

Очень детально описывают картину доброкачественного хронического миокардита (диагностика которого особенно трудна) критерии В.А. Насоновой и соавт. (1978), включающие, помимо связи с инфекцией, наличие аллергических заболеваний в анамнезе, преимущественно средний возраст, постепенное развитие без признаков лабораторной активности, отсутствие артрита и перикардита, быструю астенизацию (уход в болезнь), медленный эффект противовоспалительной терапии [7].

Критерии NYHA (1964, 1973) не сильно изменились и включают связь с инфекцией, доказанную клинически и лабораторно (выделение возбудителя, результаты реакции нейтрализации, реакции связывания комплемента, реакцию гемагглютинации, увеличение СОЭ, появление СРБ) и признаки поражения миокарда (большие: аритмии, повышение уровня КФК, КФК-МВ, ЛДГ, тропонина Т, увеличение размеров сердца по данным рентгенографии или ЭхоКГ, застойную сердечную недостаточность, кардиогенный шок; малые: тахикардию, иногда брадикардию, ослабление I тона, ритм галопа).

Диагноз миокардита ставится при сочетании предшествующей инфекции с одним большим и двумя малыми признаками. Однако очевидно, что эти критерии хороши в диагностике острого, тяжелого миокардита и малочувствительны в выявлении латентного и хронического. Далласские критерии определили значимость биопсии как метода, которым завершается диагностика и в сопоставлении с которым оцениваются другие методы, но показания к биопсии определяются на основании клинических данных. И при выборе лечения результаты ЭМБ дополняются целым спектром клинических данных.

В первых международных рекомендациях по проведению ЭМБ (2007) сделана попытка обозначить те ситуации, в которых биопсия представляется оправданной [22]. К ним относятся случаи ХСН неясной этиологии, особенно при небольшой давности симптомов, подозрении на миокардит (в том числе эозинофильный, гигантоклеточный), появлении злокачественных нарушений ритма и проводимости и отсутствии эффекта от стандартной кардиотропной терапии, а также случаи подозрения на определенный вид КМП или опухоль сердца и в меньшей степени аритмии неясной этиологии.

Но это лишь результат анализа доступной экспертам части клинического опыта, который был накоплен к тому моменту: 11 из 14 рекомендаций имеют уровень доказательности С. Опыт

Источник KingMed.info

расширяется, но в конечном счете только лечащий врач решает вопрос о соотношении возможной пользы и риска биопсии у конкретного больного.

В клинике Марбургского университета используются достаточно простые критерии диагностики перимииокардита, за применением которых обычно следует ЭМБ [38]:

- достоверный перимииокардит - выпот в перикарде/спайки, сегментарные нарушения сократимости или кардиомегалия, связанные с гриппоподобной инфекцией;
- вероятный перимииокардит - перикардит в сочетании с нарушениями ритма или сегментарные нарушения сократимости, связанные с инфекцией;
- возможный миокардит - обратимые нарушения ритма, связанные с инфекцией.

Практически во всех алгоритмах связь дебюта заболевания с инфекцией рассматривается как важнейший признак миокардита. Однако в современных критериях неинвазивной диагностики должны также находить отражение данные вирусологической, иммунологической диагностики, ЭхоКГ, сцинти-графии, МРТ и МСКТ сердца. Как пример упомянем критерии диагностики постмиокардитического кардиосклероза у пациентов с желудочковыми аритмиями, предложенные М.В. Носковой (2003) [6]:

I. Большие критерии: связь дебюта аритмии с перенесенной инфекцией, наличие зон фиброзной ткани в миокарде желудочков по данным МРТ, выявление диагностически значимого титра антимииокардиальных АТ (IgG - более 1:200).

II. Малые критерии: многоуровневое поражение проводящей системы, уплотнение и утолщение листков перикарда, субклиническая митральная регургитация, умеренная дилатация предсердий.

Диагноз ставился при сочетании всех больших или двух больших и двух малых критериев. Латентный миокардит диагностируется при наличии IgM к миокардиальному антигену, признаков отека по данным МРТ, политопных ЖЭ в сочетании с предсердной эктопической активностью, значительной симпатикотонии, в том числе ночью, сепарации листков перикарда до 3-5 мм. Достоинство критериев в том, что они применимы к аритмическому варианту миокардита, однако они не получили морфологического подтверждения, и говорить об их чувствительности и специфичности не вполне корректно.

Наконец, наиболее современный, по-видимому, вариант критериев миокардита, включающий все достижения неинвазивных методик последних лет (в первую очередь, МРТ), изложен в первых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению миокардита (2013) [18]. Позиция авторов документа состоит в том, что все предлагаемые критерии делают диагноз миокардита лишь более или менее вероятным - за оправданным предположением о миокардите должно в обязательном порядке следовать проведение коронарографии и ЭМБ.

Дословно: «У всех пациентов с предполагаемым диагнозом "миокардит" должен решаться вопрос о проведении коронарографии и эндомиокардиальной биопсии. Неинвазивные методы (такие как МРТ) могут быть полезны в постановке диагноза и мониторинге болезни, однако мы настаиваем на том, что "золотым стандартом" в постановке достоверного (definite) диагноза миокардита остается биопсия миокарда».

Соответственно, авторы не стремятся к максимальному повышению точности неинвазивных критериев, в тексте обсуждается информативность отдельных клинических, лабораторных и инструментальных признаков, однако большинство из них не оценивалось в сопоставлении с биопсией (табл. 5.1). Речь идет даже не о критериях, а, скорее, о наиболее типичных проявлениях

миокардита, и никакого определенного алгоритма неинвазивной диагностики в этих рекомендациях не предлагается.

Таблица 5.1. Значение различных клинических, лабораторных и инструментальных признаков в диагностике миокардита (рекомендации Европейского кардиологического общества, 2013)

Группа критериев	Диагностическое значение
Клинические критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Острый коронарный синдром. 2. Впервые развившаяся или нарастающая сердечная недостаточность при отсутствии ИБС. 3. ХСН при отсутствии ИБС и других известных причин. 4. Угрожающие жизни состояния (аритмии, кардиогенный шок, резкое снижение сократительной функции ЛЖ) при отсутствии ИБС
Общие лабораторные критерии	<p>СРБ - наблюдается часто, но не подтверждает диагноз, нередко повышается при перикардите.</p> <p>Тропонин - более чувствителен в выявлении повреждения кардиомиоцитов, чем КФК, но неспецифичен, его отсутствие не исключает диагноза миокардита.</p> <p>То же относится к другим маркерам воспаления</p>
Антивирусные АТ	<p>Не позволяют подтвердить инфицирование миокарда, присутствие IgG в крови определяется у большого количества людей без вирусного поражения сердца.</p> <p>Рутинное определение не рекомендуется для диагностики миокардита, за исключением АТ к HCV, риккетсиям, боррелиям (болезнь Лайма) в эндемичных зонах</p>

Окончание табл. 5.1

Группа критериев	Диагностическое значение
Антикардиальные АТ	Отсутствуют валидизированные в Европе методы их определения. Определение специфичных для болезни аутоантител имеет значение в оценке риска заболеть у родственников, прогноза, ответа на иммуносорбцию и может быть рекомендовано при наличии у центра соответствующего опыта и возможностей
ЭКГ	<p>Должна выполняться у всех больных с подозрением на миокардит, обычно ненормальна, однако не обладает ни чувствительностью, ни специфичностью.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Q-зубцы и нарушения реполяризации не связаны с выявлением признаков воспаления при биопсии и прогнозом. • Характерны также недостаточное нарастание зубцов R и низкий вольтаж комплекса QRS
ЭхоКГ	<p>Должна проводиться у всех больных. Диагностические признаки миокардита:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нарушение глобальной и локальной сократимости; • нарушение диастолической функции без снижения ФВ; • утолщение миокарда (отек) при фульминантном миокардите; • выпот в полости перикарда при сопутствующем перикардите Роль новых методик (тканевый Допплер, <i>speckle-tracking</i>) неясна
Сцинтиграфия миокарда	<p>Различные методики (в том числе с использованием антимозиновых АТ) обладают различной чувствительностью и низкой специфичностью.</p> <p>Не должна рутинно использоваться в диагностике миокардита, за исключением подозрения на саркоидоз сердца</p>
МРТ сердца	<p>МРТ не заменяет ЭМБ и проводится у клинически стабильных пациентов.</p> <p>Оценка данных МРТ должна проводиться по Lake-Louise-критериям:</p> <ul style="list-style-type: none"> • возрастание интенсивности сигнала в режиме T2 (отек); • раннее накопление в миокарде в сравнении с мышцами в режиме T1;

	<ul style="list-style-type: none"> • неишемический тип отсроченного накопления в миокарде в режиме T1 (не различает повреждение кардиомиоцитов и фиброз вследствие воспаления). <p>Корреляция этих критериев с биопсией показана у пациентов с положительным тропонином и намного ниже при хроническом течении болезни, чем при остром</p>
Коронарография	Должна обсуждаться у всех пациентов с подозрением на миокардит

Однако для нас очевидно, что: 1) биопсию миокарда невозможно, да и не нужно выполнять всем пациентам с подозрением на миокардит; 2) данные биопсии не должны оцениваться в отрыве от клинической картины; 3) среди неинвазивных критериев могут быть выявлены наиболее диагностически значимые, однако определить эту значимость необходимо в соответствии с «золотым стандартом» - морфологическим исследованием миокарда. Именно такую задачу мы перед собой и поставили, проводя комплексное неинвазивное обследование и биопсию миокарда у пациентов с наиболее трудно диагностируемыми в клинической практике формами миокардита, преимущественно хронического.

5.2. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ НЕИНВАЗИВНЫХ МАРКЕРОВ МИОКАРДИТА

Для решения этой задачи нами (совместно с Ю.В. Осиповой) были отобраны 100 пациентов от 16 лет (35 женщин и 65 мужчин, средний возраст $44,7 \pm 12,5$ года) с «идиопатическими» аритмиями и синдромом ДКМП, которым выполнено морфологическое исследование миокарда: ЭМБ - 71 пациенту, интраоперационная биопсия - 13 (в ходе операции обратного ремоделирования у пациентов с синдромом ДКМП), исследование эксплантированного сердца - 6 и аутопсия - 11 больным с ДКМП. Таким образом, в 89% случаев исследование миокарда проведено прижизненно. Подробная характеристика 20 пациентов с аритмиями приведена в главе 3, в подгруппу ДКМП вошли 80 из тех 84 пациентов, которым выполнена биопсия (см. главу 4, 26 женщин и 54 мужчины, средний возраст $45,1 \pm 12,9$ года). Критерии включения и исключения в данные подгруппы также подробно описаны в предшествующих двух главах.

Кроме того, была набрана группа сравнения в целях оценки диагностической значимости серологических и морфологических маркеров миокардита в сопоставлении с основной группой. Группу сравнения составили 50 больных (по 25 женщин и мужчин, средний возраст $53,7 \pm 11,7$ года) с различными органическими заболеваниями сердца (ИБС, врожденными и приобретенными пороками сердца, правожелудочковой недостаточностью вследствие хронической ТЭЛА, ГКМП) без признаков его существенной дилатации и снижения сократимости (КДР ЛЖ менее 6 см, ФВ более 50%), которым проводились операция на открытом сердце ($n=47$), что позволило получить миокард для морфологического исследования, ЭМБ ($n=2$) либо аутопсия ($n=1$). Исключались пациенты с острыми формами ИБС, инфекционным эндокардитом, активным ревматическим процессом в последние полгода, тиреотоксикозом, саркоидозом, системными воспалительными и лимфо-пролиферативными заболеваниями.

Морфологическое исследование было золотым стандартом у всех пациентов с аритмиями и ДКМП (у части из них предполагался и был подтвержден диагноз миокардита), остальные исследования были выполнены у части больных (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Частота выполнения специальных лабораторно-инструментальных исследований в основной группе и группе сравнения

Метод исследования	Основная группа	Группа сравнения
Морфологическое исследование миокарда	100 (100%)	37 (74%)
Определение уровня антикардиальных АТ в крови	97 (97%)	30 (60%)
Определение вирусного генома в крови	80 (80%)	47 (94%)
Определение вирусного генома в миокарде	92 (92%)	49 (98%)

Коронарография	47 (47%)	-
МСКТ сердца	45 (45%)	-
МРТ сердца	25 (25%)	-
Сцинтиграфия миокарда	26 (26%)	-

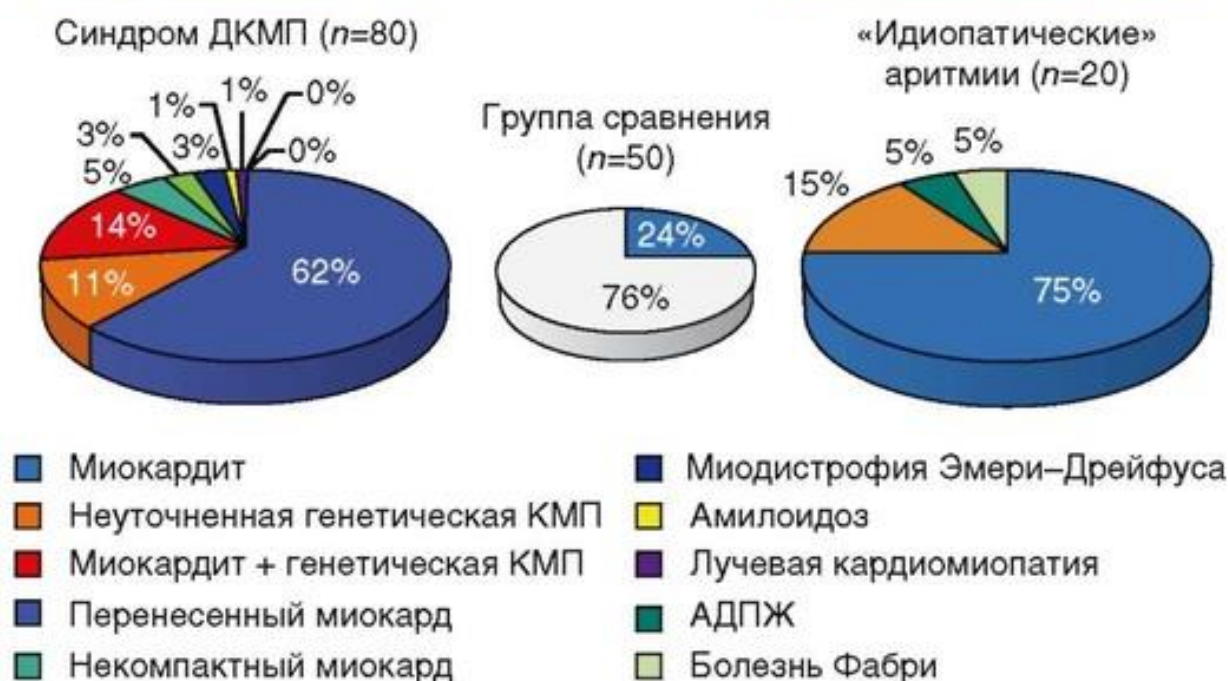
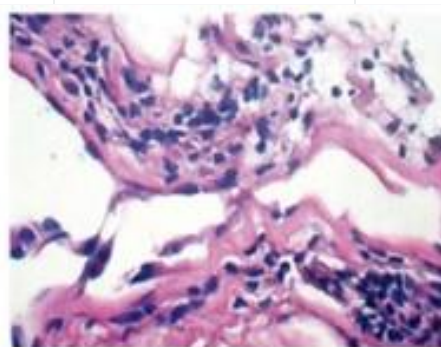
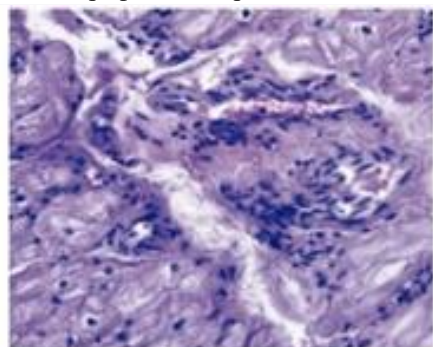


Рис. 5.1. Результаты морфологического исследования миокарда у больных основной группы и группы сравнения

По результатам **морфологического исследования миокарда** (рис. 5.1) активный/пограничный миокардит диагностирован у 76 (76%) больных основной группы (75,0% в группе аритмий и 76,3% в группе ДКМП) и у девяти больных группы сравнения (24,3% среди тех, кому выполнено морфологическое исследование); различия оказались достоверными ($p < 0,001$). Сочетания миокардита с различными генетическими КМП (синдромом НКМ, АДПЖ, миопатией и др.) отмечены у 17,5%, что наложило отпечаток как на клиническую картину миокардита, так и на результаты его инструментальной диагностики (в частности, у таких больных затруднена трактовка повышенного титра АТ к антигенам кардиомиоцитов).

Число клеток в инфильтратах от 14 и выше в поле зрения при большом увеличении свидетельствовало о сохраняющемся активном воспалительном процессе, в то время как меньшее число клеток в инфильтрате (7-10, не более 13) в сочетании с типичным для миокардита мелкоочаговым кардиосклерозом (перимускулярным, периваскулярным) позволяло ставить нозологический диагноз миокардита низкой степени активности. О сохраняющемся активном миокардите свидетельствовали также различные варианты гибели кардио-миоцитов, васкулит,

Источник KingMed.info

отек интерстиция. У части пациентов отмечено преобладание паренхиматозного компонента миокардита (некроз, отек, тяжелая дистрофия кардиомиоцитов с утратой поперечной исчерченности) над интерстициальным.

В отдельных случаях признаки активности миокардита (воспалительные инфильтраты) отсутствовали, однако выявление типичных для миокардита вариантов кардиосклероза при отсутствии морфологических маркеров генетических КМП позволяло говорить о воспалительной этиологии «идиопатиче-ских» аритмий или синдрома ДКМП (в этих случаях ставился нозологический диагноз «перенесенный миокардит»).

Нам неизвестны другие исследования, в которых результаты морфологического исследования и, в частности, морфологические особенности миокардита напрямую сопоставлялись бы у пациентов с изолированными аритмиями и синдромом ДКМП, поэтому такое сопоставления само по себе представляло для нас интерес. Результаты морфологической диагностики в обеих подгруппах совпали: с очень близкой частотой были диагностированы различные варианты миокардита и генетических КМП. Для пациентов с «идиопатиче-скими» аритмиями оказалось характерно большее разнообразие миокардита (активный люпус-миокардит, эндомиокардит, системный и миокардиальный васкулит). При ДКМП миокардит гораздо чаще имел вирусную природу, сочетался с генетическими КМП.

Однако в целом морфологическая картина миокардита была довольно сходна у пациентов обеих подгрупп: нельзя сказать, чтобы большей тяжести клинического течения (ДКМП) соответствовала существенно более выраженная клеточная инфильтрация. Отличия ДКМП видятся в другом.

- В большей частоте персистенции вирусов. По-видимому, это один из главных факторов, определяющих тяжелое течение миокардита.
- В большей степени повреждения кардиомиоцитов. При сходной частоте активного (с некрозом и миолизом) миокардита для ДКМП была характерна также гидропическая и баллонная дистрофия, ассоциированная с наличием вирусов. У части больных выявлены так называемые вирусные клетки с характерными изменениями ядер (преимущественно при герпетической инфекции).
- В большей выраженности кардиосклероза, в том числе очагового и крупноочагового, который у части больных приводил к образованию соединительнотканых муфт, запаивающих кардиомиоциты, и ячеистой перестройке миокарда.

Субэндокардиальный липоматоз, выявленный в 42%, может рассматриваться не только как характерное морфологическое проявление миокардита, ассоциированное с мелкоочаговым фиброзом и склерозом эндокарда, но и как морфологический маркер устойчивых нарушений ритма (отмечен у 73,3% пациентов с воспалительной природой «идиопатических» аритмий). Возможно, формирование жировой ткани является исходом действия АТ к антигенам эндотелия, титр которых у пациентов с липоматозом был достоверно выше, чем без него.

В норме жировые клетки под эндокардом отсутствуют: возможно, жировые включения представляют собой кардиомиоциты с крайней степенью жировой дистрофии либо на месте погибших миоцитов действительно формируется жировая ткань из стволовых клеток, присутствие которых в миокарде подтверждается данными литературы [34]. Во всяком случае жировая и фиброзная ткань являются стойкой, на сегодня инкурабельной основой аритмий, поскольку создают условия для нарушения локальной проводимости.

У меньшей части пациентов основной группы данных о миокардите различной степени активности как причину «идиопатических» аритмий или синдрома ДКМП не было, в то же время

выявлены маркеры генетических КМП, что позволило проводить сравнение не только с контрольной группой, но и с пациентами с миокардитом и без него внутри основной группы.

В группе сравнения морфологические признаки миоэндокардита выявлены, прежде всего, у пациентов с ГКМП ($n=2$), ревматическим пороком сердца ($n=3$) а также у двух пациентов с синдромом мезенхимальной дисплазии и недостаточностью клапанов, пациентов с ИБС и врожденным пороком сердца (частичным аномальным дренажом легочных вен) (рис. 5.2). Таким образом, среди обеих групп морфологические признаки миокардита имелись у 85 пациентов и отсутствовали у 65, что позволило оценить **диагностическую значимость серологических маркеров миокардита** независимо от исходного диагноза.

Вирусный геном в миокарде у больных группы сравнения определялся достоверно чаще, чем в основной (65,0 и 40,2%; $p<0,01$), причем это касается в первую очередь парвовируса В19 (59,2 и 29,8%; $p<0,01$) и HHV6 (36,7 и 15,2%; $p<0,05$). ВЭБ и вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа чаще выявлялись в основной группе (9,8 и 5,4% против 2,0 и 2,0%), а ЦМВ был выявлен исключительно в ней (5,4%). Микст-инфекция диагностирована у 35,1% вирусно-зтитивных больных основной группы и у 45,5% вирусопозитивных пациентов группы сравнения (рис. 5.3). В группе сравнения вирусного генома не отмечено только у пациентов с дисплазией. Однако при моноинфекции парвовирусом В19 у ревматических больных говорить о вирусном генезе миокардита сложно - более вероятна активность ревматического процесса, клинически не диагностированная (типичные гранулемы выявлены в эндокарде у одной из них).

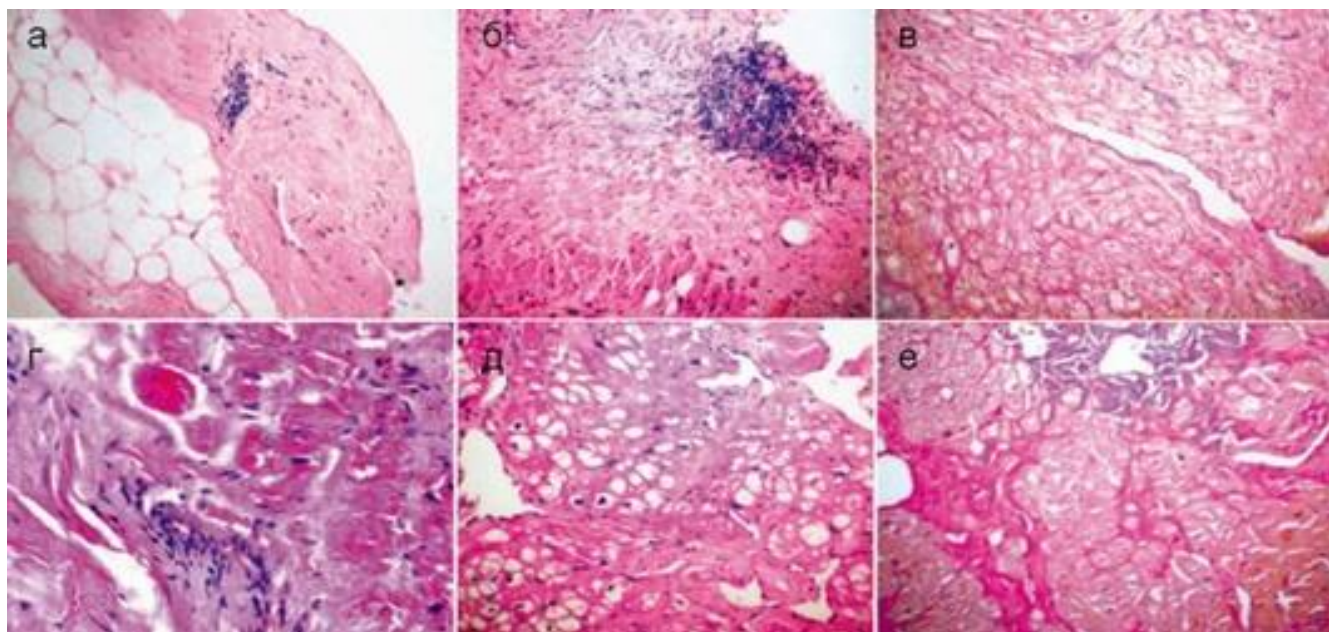


Рис. 5.2. Морфологическое исследование миокарда у больных группы сравнения. Окраска гематоксилин-эозином (а, б, г, д) и по Ван Гизону (в, е), малое (а-в, д, е) и большое (г) увеличение, препараты левого предсердия (а) и желудочка (б-е). Субэпикардальные лимфогистиоцитарные инфильтраты у пациентов с дегенеративным (?) (а) и диспластическим (б) аортальным пороком, выраженный перимускулярный фиброз и отсутствие инфильтратов в миокарде у того же больного (б, в), *disarray* и лимфогистиоцитарный инфильтрат (г), гипертрофия кардиомиоцитов, выраженная аутофагальная дегенерация (д) без признаков воспаления и фиброз (е) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

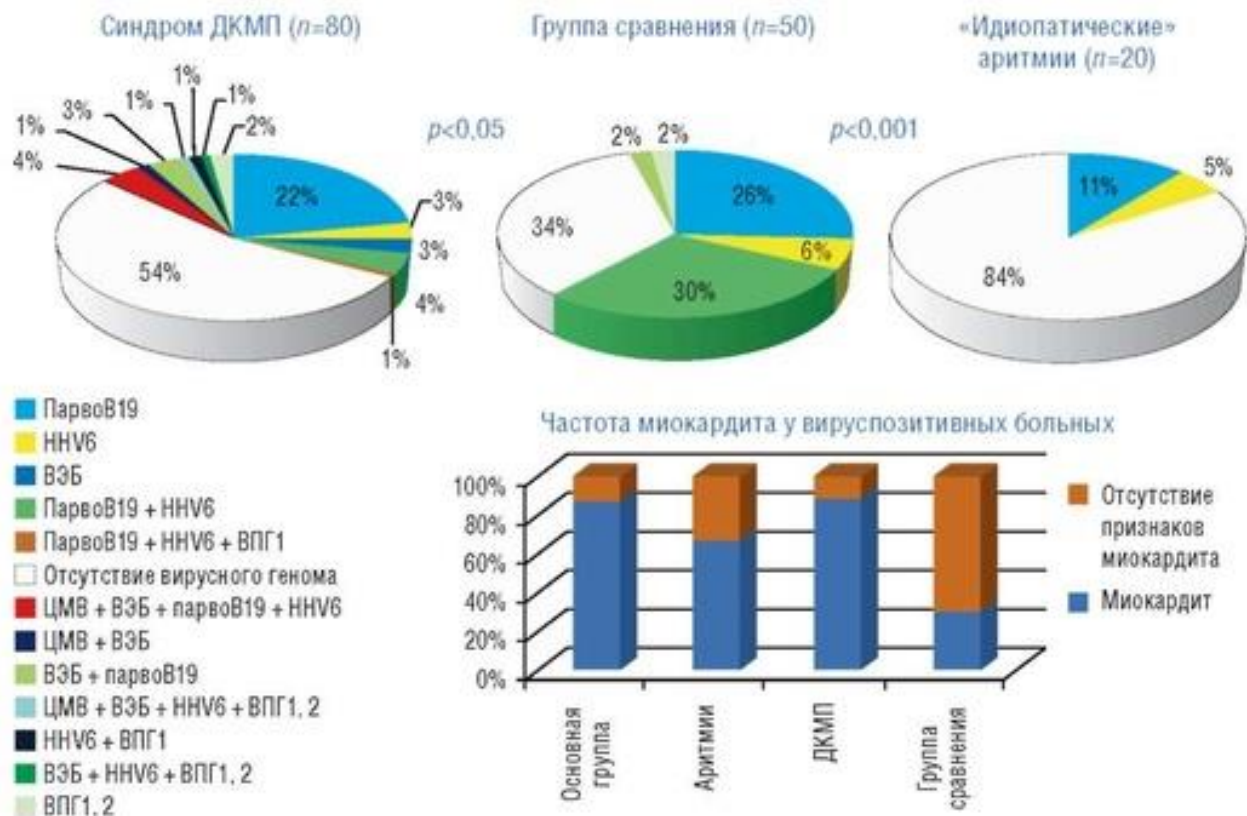


Рис. 5.3. Результаты вирусологического исследования миокарда у больных основной группы и группы сравнения

При сопоставлении группы сравнения с подгруппой пациентов с синдромом ДКМП достоверных различий не было (вирус в последней выявлен у 46,6%), но тенденция сохранялась. Наиболее редко вирусный геном обнаруживался в подгруппе пациентов с «идиопатическими» аритмиями (15,8%). Высокий процент вирусопозитивных больных в группе сравнения может объясняться большим объемом материала (он получен почти исключительно интраоперационно, из левых камер), более старшим возрастом (есть предположения, что парвовирус В19 является лишь «свидетелем» заболевания), недообследованностью пациентов хирургических стационаров, недостаточными возможностями выявления латентного ревмокардита, а также, вероятно, более высокой частотой развития миокардита на фоне генетически детерминированных заболеваний миокарда и клапанов, чем это принято считать.

По данным некоторых авторов, частота обнаружения вирусов у пациентов без ДКМП, оперированных на открытом сердце, достигает 85% [32]. Есть сведения о высокой частоте вирусного миокардита у пациентов с декомпенсированной ГКМП [29]. Складывается также впечатление о повышенной тропности вирусов и особенно HHV6 к генетически неполноценному миокарду. Так, у 11 больных группы сравнения с ГКМП вирусы выявлены в миокарде в 82% случаев (парвовирус В19 - у 63,4%, HHV6 - у 45,5%, ВЭБ - у 9,1%), в 27,3% случаев установлена вирусемия (ВЭБ и HHV6), что даже больше, чем в основной группе.

Однако частота обнаружения морфологических признаков активного/ пограничного миокардита у вирусопозитивных больных основной группы оказалась достоверно выше, чем в группе сравнения (86,5 и 30,4%; $p < 0,001$) (рис. 5.3). Этот факт доказывает определяющую роль макроорганизма в развитии миокардита с дисфункцией сердца и говорит о том, что обнаружение вируса не может являться единственным ориентиром при выборе лечения.

Источник KingMed.info

Этим же объясняются достаточно высокая специфичность, положительная предсказательная ценность и чувствительность вирусного генома в диагностике миокардита в основной группе и более низкая - в обеих сразу (табл. 5.3).

Таблица 5.3. **Диагностическая значимость обнаружения вирусного генома в крови и миокарде в различных группах**

Критерий	Аритмии	ДКМП	Основная группа	Основная + группа сравнения
<i>Вирусный геном в миокарде</i>				
Чувствительность	13,3%	52,6%	44,4%	51,3%
Специфичность	75,0%	75,0%	75,0%	59,6%
Положительная предсказательная ценность	66,7%	88,2%	86,5%	65,0%
Отрицательная предсказательная ценность	18,8%	30,8%	27,3%	45,6%
<i>Вирусный геном в крови</i>				
Чувствительность	11,1%	25,0%	23,1%	21,6%
Специфичность	50,0%	81,3%	77,8%	82,2%
Положительная предсказательная ценность	50,0%	82,4%	78,9%	66,7%
Отрицательная предсказательная ценность	11,1%	23,6%	21,9%	38,9%

Повышение уровня антикардиальных АТ в основной группе выявлено у 92,8% больных.

Подгруппа ДКМП достоверно отличалась от подгруппы аритмий только более высокими титрами АТ к антигенам гладкой мускулатуры ($p < 0,05$) (рис. 5.4). В группе сравнения реже, чем в основной, выявлялись специфический АНФ, высокие титры АТ к антигенам эндотелия, кардиомио-цитов ($p < 0,01$) и волокон проводящей системы сердца ($p < 0,01$).

При сопоставлении группы сравнения с подгруппой аритмий отмечены более низкие титры АТ к антигенам кардиомиоцитов ($p < 0,05$), при сопоставлении с подгруппой ДКМП - более низкие титры АТ к антигенам кардиомио-цитов и волокон проводящей системы ($p < 0,01$).

Пациенты с миокардитом отличались достоверно более высоким титром АТ к антигенам кардиомиоцитов и проводящей системы сердца. Диагностическая значимость антикардиальных АТ оказалась сходной как в обеих группах суммарно, так и только в основной. АНФ в любом титре обладал наибольшей среди всех АТ специфичностью (80,0-93,8%) и положительной предсказательной ценностью (80,4-97,4%) в диагностике миокардита (табл. 5.4).

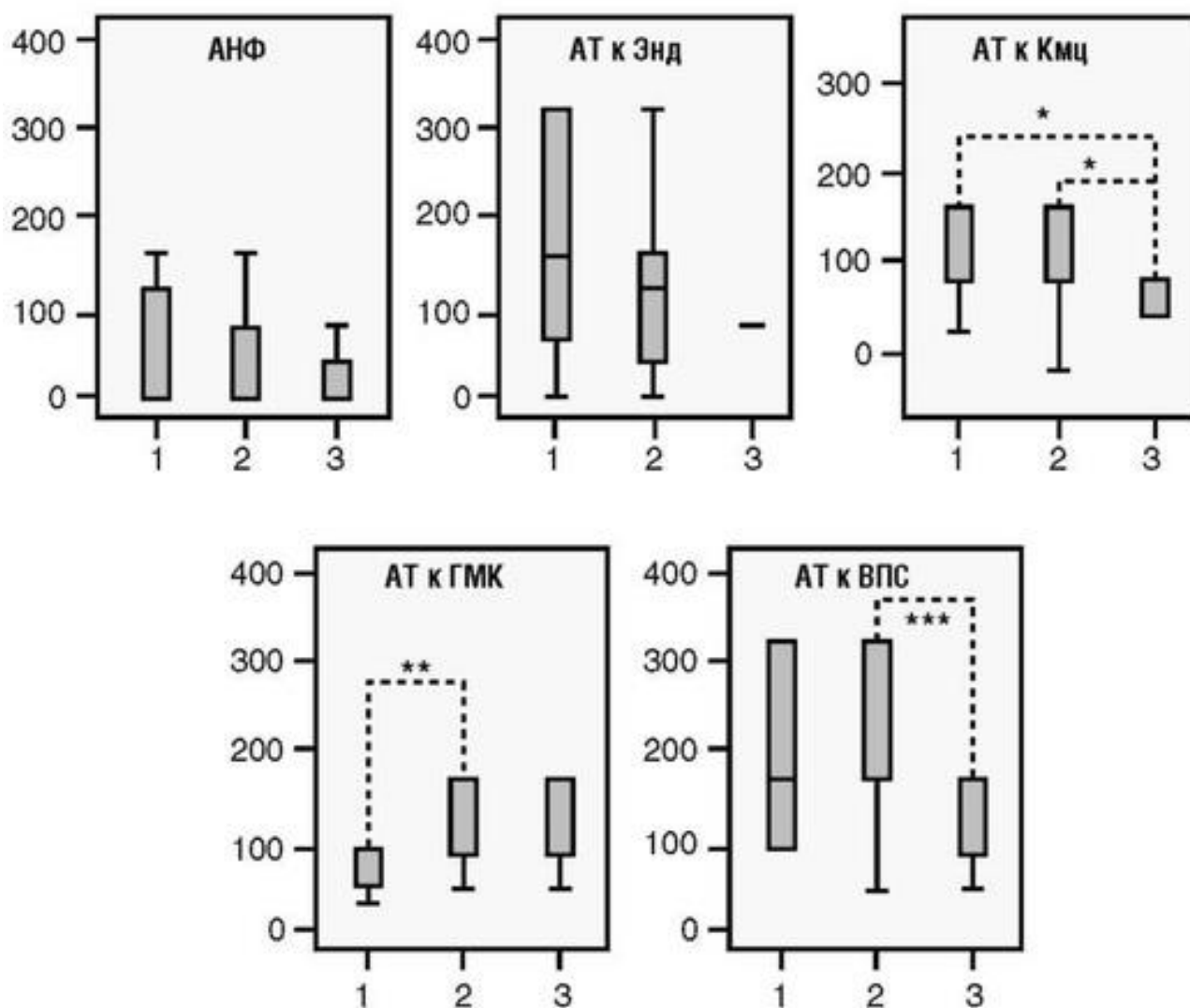


Рис. 5.4. Сравнение титров различных уровней антикардиальных антител у пациентов основной группы (с аритмиями и ДКМП) и группы сравнения: 1 - подгруппа аритмий; 2 - подгруппа дилатационной кардиомиопатии; 3 - группа сравнения. По оси ординат отложена кратность повышения титра антител в разях по отношению к норме (1:40): 2 - 1:80, 3 - 1:160, 4 - 1:320. АНФ - антинуклеарный фактор; АТ - антитела; Энд - эндотелий; Кмц - кардиомиоциты; ГМК - гладкая мускулатура; ВПС - волокна проводящей системы. Достоверность различий: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p = 0,001$

Таблица 5.4. Диагностическая значимость антикардиальных антител в выявлении миокардита в основной группе (левые столбики) / основной группе и группе сравнения (правые столбики)

Показатель	Ч, %		С, %		+, %		-, %	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Специфический АНФ	46,3	45,7	93,8	80,0	97,4	80,4	25,9	45,0
Специфический АНФ 1:160-1:320	25,0	25,9	100	93,3	100	87,5	21,1	42,2
АТ к АГ эндотелия $\geq 1:160$	48,7	50,6	42,9	66,7	75,5	73,2	18,8	42,9
АТ к АГ кардиомиоцитов $\geq 1:160$	48,8	43,2	64,7	73,3	86,7	74,5	21,2	41,8
АТ к АГ гладкой мускулатуры $\geq 1:160$	33,8	34,6	56,3	66,7	79,4	65,1	14,5	36,1
АТ к АГ проводящей системы $\geq 1:160$	80,0	81,5	41,2	51,1	86,5	75,0	30,4	60,5
Кластер 3-8	89,3	88,9	27,3	44,4	80,7	74,2	42,9	69,0

Примечания. Ч - чувствительность; С - специфичность; «+» - положительная предсказательная ценность; «-» - отрицательная предсказательная ценность.

Источник KingMed.info

Наибольшей диагностической значимостью обладала совокупность всех антикардиальных АТ. Напомним (см. главы 3 и 4), что с учетом множества различных комбинаций повышенных титров они были разбиты на восемь кластеров: 1 - абсолютная норма (1:40-1:80 без АНФ); 2 - условная норма (один из титров 1:160 без АНФ); 3 - один из титров (не к антигенам кардиомиоцитов) 1:320 без АНФ; 4 - АТ к антигенам кардиомиоцитов 1:160-1:320; 5 - типичная комбинация (АТ к антигенам эндотелия и волокон проводящей системы 1:160-1:320 без АНФ); 6 - АНФ 1:40-1:80; 7 и 8 - АНФ 1:160-1:320 с умеренным (до 1:80) или выраженным (1:160-1:320) повышением других титров. Выявление 3-8 кластеров АТ обладало максимальной чувствительностью в диагностике миокардита среди всех неинвазивных критериев (89,3- 88,9%) с хорошей положительной предсказательной ценностью (80,7-74,2%).

Доказательство высокой клинической значимости антикардиальных АТ в диагностике миокардита представляется одним из наиболее существенных выводов нашей работы. В мире до сих пор не выработано однозначное отношение к этому тесту, в широкой клинической практике он не используется (хотя и применяется у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями), что в значительной степени обусловлено отсутствием валидизированной методики их определения. Можно ожидать, что тест на антикардиальные АТ получит признание не только в эксперименте [17], но и в следующих европейских рекомендациях по миокардиту.

Специфический АНФ как маркер аутоиммунного миокардита в англоязычной литературе не встречается, все упоминания ANA и АТ к ДНК касаются случаев миокардита при системной красной волчанке. Однако отечественными авторами изучена роль абзимов - каталитических АТ, способных вызывать гидролиз и раскручивание ДНК. Показано не просто двукратное повышение их уровня у пациентов с иммунным миокардитом, но корреляция с тяжестью течения: высокий уровень при злокачественном течении миокардита, нормальный - при доброкачественном течении (с повышением каталитической активности у 1/3) и при постмиокардитическом кардиосклерозе (без повышения активности) [3,5]. Таким образом, отсутствие повышенного уровня этих АТ не исключало диагноза миокардита, что мы наблюдали и в нашем исследовании, но означало меньшую его активность.

Наши данные свидетельствуют об одновременно высокой чувствительности и специфичности спектра АТ, чего лишены практически все остальные маркеры воспаления. Наибольшая диагностическая значимость полной панели АТ (кластеры 3-8) делает этот тест скрининговым и одновременно ключевым в диагностике миокардита. Выявлены и наиболее характерные для миокардита кластеры повышения различных АТ: активному миокардиту соответствовали, помимо АНФ (особенно в титре 1:160 и выше), повышение АТ к антигенам эндотелия и проводящей системы в 3-4 раза; изолированное или преимущественное повышение АТ к кардиомиоцитам могло свидетельствовать о невоспалительной ДКМП, но в сочетании с выраженным повышением других видов АТ отражало тяжесть миокардита.

В некоторых случаях мы отмечали отсутствие отдельных видов АТ в крови при наличии ярких морфологических признаков воспаления (например, АТ к эндотелию при активном эндокардите), что может быть связано с полной адсорбцией АТ из плазмы в ткань, их активным участием в образовании иммунных комплексов [4]. Однако полностью нормальные титры всех АТ были выявлены лишь при бактериальном миокардите (несмотря на его подострое течение), что подтверждает особую роль вирусов в иммуногенезе, а также у отдельных пациентов с крайне тяжелым течением генерализованной вирусной инфекции, когда отсутствие иммунного ответа, как и низкий уровень γ -глобулинов, можно рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического признака.

Источник KingMed.info

Наиболее четкие ассоциации с отдельными морфологическими признаками выявлены при ДКМП у АТ к антигенам проводящей системы: их титр прямо коррелировал с наличием некроза, миолиза, дистрофии кардиомио-цитов. Поскольку эти АТ обладали высокой предсказательной ценностью в диагностике миокардита, их титр медленнее всего снижался на терапии, изучение конкретных антигенов, с которыми они реагируют, представляет особый интерес.

У части пациентов было отмечено преобладающее повышение титра АТ к наиболее глубоко залегающим, по-видимому, антигенам кардиомиоцитов. Обычно титр этих АТ «отставал» от других и даже у пациентов с активным миокардитом очень редко достигал уровня 1:320, а титр 1:160 расценивался уже как высокий (в отличие, скажем, от АТ к антигенам ВПС, для которых такой титр был довольно обычным).

У пациентов с синдромом ДКМП исходно представлялось, что АТ к антигенам кардиомиоцитов могут отражать вторичную аутоиммунную реакцию на повреждение кардиомиоцитов, не зависящую от этиологии процесса. Это так лишь отчасти: у больных без морфологических признаков миокардита также отмечено повышение этого вида АТ (кластер 4). Однако при отсутствии миокардита повышение АТ к кардиомиоцитам оставалось изолированной или преимущественной иммунной реакцией. Интересно, что корреляция данного вида АТ с наличием крупноочагового кардиосклероза (независимо от его этиологии) была обратной: по-видимому, при определенном сроке давности некроза вторичные иммунные реакции стихают. Одновременное выявление типичной комбинации и особенно АНФ было уже проявлением миокардита. У части пациентов с синдромом ДКМП повышения титра АТ к кардиомиоци-там не отмечено, что не всегда означало более легкое клиническое течение.

Точно так же нам пока не до конца понятно значение выраженного повышения титра АТ к кардиомиоцитам у части пациентов с аритмиями, во всяком случае оно свидетельствовало об активном миокардите (выявлено у девяти пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом). Возможно, у пациентов с аритмиями и ДКМП это АТ к разным антигенам кардиомиоцитов (к примеру, к мембранным белкам при ДКМП и каким-либо менее значимым компонентам при аритмиях); этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В целом можно говорить о том, что у большинства пациентов как с аритмиями, так и с ДКМП отмечалась корреляция между клинической и лабораторной активностью, что особенно ярко проявлялось в процессе лечения (корреляция клинического улучшения со снижением титров АТ и клинического обострения - с повышением их титров).

С точки зрения диагностики встречались и несоответствия: высокая иммунная активность у пациентов без яркой клинической картины и наоборот. Низкую иммунную активность у небольшой части пациентов с воспалительной ДКМП (в том числе морфологически подтвержденным миокардитом) мы считаем, как уже отмечено для вирусопозитивных больных, отражением полной иммунной несостоятельности (об этом свидетельствует и низкий уровень у них γ -глобулинов), что объясняет и худший прогноз у таких больных. Объяснением скудной клинической картины при высоких титрах АТ могут быть небольшая давность болезни и низкий патогенетический потенциал АТ к конкретным антигенам, которые на сегодня у наших больных не установлены. Не исключается также некоторое положительное значение иммунных механизмов у конкретных больных, о чем говорит и обратная корреляция титра кластера АТ с тяжестью ХСН.

Что касается обнаружения **вирусного генома в крови**, то этот тест, будучи недостаточно чувствительным в выявлении миокардита, оказался, тем не менее, более специфичным по

сравнению с выявлением вирусов в миокарде, в том числе после добавления к анализу пациентов группы сравнения (см. табл. 5.3). Специфичность и положительная предсказательная ценность наличия вирусов в крови и миокарде в отношении миокардита были максимально высокими в подгруппе ДКМП. Отметим, что в крови, в отличие от миокарда, геном парвовируса В19 никогда не выявлялся, что может быть подтверждением пассивной роли этого вируса, особенно у больных группы сравнения без морфологических признаков миокардита. Значение оценки виремии в постановке диагноза миокардита и выборе лечения неоднократно показано в литературе [41]. Одновременное отсутствие вируса в миокарде ставит под сомнение его прямую повреждающую роль в патогенезе миокардита [19], но и в этом случае нельзя исключить роль вируса в индукции иммунного ответа (по аналогии с системными проявлениями HCV-инфекции, например).

Кроме того, у 25 больных (как основной группы, так и группы сравнения) одновременно проведено определение IgG к парвовирусу В19 и HHV6 (как наиболее частых) в крови и ДНК в миокарде, что позволило нам рассчитать диагностическую значимость АТ в крови в выявлении генома соответствующих вирусов в миокарде. К сожалению, как и по данным литературы, эти показатели оказались недостаточно высокими (табл. 5.5). Если в отношении присутствия парвовируса В19 в миокарде еще можно до некоторой степени ориентироваться по наличию в крови АТ, то для HHV6 значимость IgG в крови неприемлема.

Таблица 5.5. Диагностическая значимость IgG к парвовирусу В19 и вирусу герпеса человека 6-го типа в крови в детекции вирусного генома в миокарде

Критерий	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная предсказательная ценность, %	Отрицательная предсказательная ценность, %
IgG к парвовирусу В19	80	70	80	70
IgG к HHV6	45,5	40	35,7	50

Далее проведена **оценка диагностической значимости развернутого спектра клинических, лабораторных и инструментальных маркеров миокардита** у пациентов основной группы (в группе сравнения такое исследование не выполнялось). Большинство признаков имеет высокую специфичность и положительную предсказательную ценность, но недостаточную чувствительность (табл. 5.6). Это означает, что их выявление существенно облегчает диагностику миокардита, но их отсутствие не позволяет отвергнуть этот диагноз.

Таблица 5.6. Диагностическая значимость клинических, лабораторных и инструментальных признаков миокардита в основной группе

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная предсказательная ценность, %	Отрицательная предсказательная ценность, %
Возраст от 40 лет	65,8	41,7	78,1	27,8
Длительность заболевания менее 1 года	32,9	87,0	89,3	28,2
Острое начало	71,1	70,0	88,5	42,1
Связь с инфекцией	55,3	65,2	84,0	30,6
Анамнестическая триада	26,3	95,7	95,2	28,2
Частые ангины	22,4	87,0	85,0	25,3
Микроваскулярная стенокардия	21,1	78,3	76,2	23,1
Системные иммунные проявления	31,6	91,3	92,3	28,8
Лейкоцитоз	18,6	76,2	72,2	21,9
Увеличение СОЭ	14,3	76,2	66,7	21,1
Повышение уровня СРБ	33,3	73,3	84,0	20,8

Источник KingMed.info

Повышение уровня АСЛО	15,7	83,3	80,0	18,9
Повышение уровня фибриногена	25,0	87,5	87,5	25,0
Общие иммунные изменения (повышение уровня γ -глобулинов, РФ, АТ к ДНК, кардиолипину, стандартный АНФ)	15,1	100,0	100,0	21,1
Зубцы О/комплексы QS на ЭКГ	18,2	83,3	80,0	21,7
Локальные гипокинезы (ЭхоКГ)	12,0	91,3	81,8	24,1
Перикардальный выпот (ЭхоКГ, МСКТ, МРТ)	20,0	87,0	83,3	25,0
Внутрисердечный тромбоз (ЭхоКГ, МСКТ, МРТ)	13,3	87,0	76,2	23,5
Отсроченное накопление (МСКТ)	54,1	62,5	87,0	22,7
Отсроченное накопление (МРТ)	50,0	62,5	75,0	35,7
Очаговые дефекты перфузии (сцинтиграфия)	41,7	100,0	100,0	12,5

К таким высокоспецифичным признакам относятся полная анамнетическая триада (острое начало, связь дебюта с инфекцией, давность симптомов менее 1 года) и ее компоненты, системные иммунные проявления (бронхиальная астма, артрит/артралгии, аутоиммунный тиреодит, дерматит, псориаз, неспецифический язвенный колит, кожный васкулит, синдром Шегрена, гломерулонефрит и др.), а также стандартный АНФ, повышение уровня АТ к ДНК, кардиолипину, РФ, гипер- γ -глобулинемия), ангины в анамнезе и повышение уровня анти-О-стрептолизина, общевоспалительные изменения, зубцы Q/комплексы QS на ЭКГ, локальные гипокинезы, выпот в полости перикарда, атриомегалия (при аритмиях).

Низкая чувствительность оказалась свойственна широко изучаемым сегодня у пациентов с нарушениями ритма и ДКМП биомаркерам воспаления, в первую очередь СРБ, уровень которого редко сопоставлялся с данными биопсии. По некоторым данным, он не коррелирует с морфологическими признаками миокардита (включая определение самого СРБ в ткани) у пациентов с ДКМП [46]. Нами получены данные о достаточно высокой специфичности основных маркеров воспаления, но еще большее значение имело выявление ряда иммунных показателей (АТ к ДНК и др.), которые могут выявляться и у больных без каких-либо системных иммунных проявлений.

Достаточно специфична для миокардита стенокардия и/или ишемия при неизменных коронарных артериях, которая отражает наличие микроваску-лита. Возможно и сочетание микроваскулита с коронарным атеросклерозом: при КТили коронароангиографии гемодинамически значимые стенозы (более 50%) были выявлены у трех больных основной группы с миокардитом, еще у 10 отмечен начальный коронарный атеросклероз. У пациентов с атеросклерозом ишемия, таким образом, также может быть проявлением миокардита.

К немногочисленным признакам с высокой чувствительностью относятся возраст старше 40 лет (заметно снижается доля генетических причин аритмий и синдрома ДКМП), острое начало и связь с инфекцией (встречаются существенно чаще полной триады), а также любые нарушения перфузии при сцинтиграфии и отсроченное накопление по данным КТ/МРТ. Поскольку эти инструментальные признаки недостаточно специфичны (значимость очаговых нарушений перфузии при сцинтиграфии требует дальнейшей проверки в связи с небольшим числом наблюдений), их активное выявление целесообразно при отсутствии других данных в пользу миокардита, когда необходимо доказать факт поражения миокарда как таковой.

Источник KingMed.info

Безусловный интерес, на наш взгляд, представляет сопоставление диагностической значимости отдельных неинвазивных критериев у пациентов с аритмическим и декомпенсационным течением миокардита (табл. 5.7, 5.8).

Таблица 5.7. Диагностическая значимость основных клинических признаков миокардита в подгруппе аритмий

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная предсказательная ценность, %	Отрицательная предсказательная ценность, %
Возраст от 40 лет	66,7	60,0	83,3	37,5
Длительность заболевания менее года	20,0	100,0	100,0	25,0

Окончание табл. 5.7

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная предсказательная ценность, %	Отрицательная предсказательная ценность, %
Острое начало заболевания	33,3	75,0	83,3	23,1
Связь с инфекцией	66,7	50,0	83,3	28,6
Полная анамнестическая триада	13,3	100,0	100,0	23,5
Частые ангины в анамнезе	33,3	100,0	100,0	33,3
Стенокардия	13,3	100,0	100,0	27,8
Лейкоцитоз	0,0	75,0	0,0	16,7
Эозинофилия	13,3	100,0	100,0	23,5
Увеличение СОЭ	0,0	100,0	0,0	21,1
Повышение уровня СРБ	6,7	75,0	50,0	17,6
Повышение уровня АСЛО	21,4	100,0	100,0	21,4
Повышение уровня РФ	0,0	100,0	0,0	25,0
Общие иммунные изменения	7,5	100,0	100,0	20,0
Локальные гипокинезы	6,7	100,0	100,0	22,2
Трикуспидальная регургитация ≥ 2 -й степени	6,7	100,0	100,0	22,2
Перикардальный выпот	13,3	50,0	50,0	13,3
Отсроченное накопление (МСКТ)	50,0	0	100,0	0
Диффузное неравномерное распределение РФП (сцинтиграфия)	33,3	0	66,7	0
Очаговые дефекты перфузии (сцинтиграфия)	50,0	100,0	100,0	25,0

Таблица 5.8. Диагностическая значимость основных клинических признаков миокардита в подгруппе ДКМП

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная предсказательная ценность, %	Отрицательная предсказательная ценность, %
Возраст от 40 лет	65,6	36,8	76,9	25,0
Длительность заболевания менее года	36,1	84,2	88,0	29,1
Острое начало заболевания	80,3	68,4	89,1	52,0
Связь с инфекцией	52,5	68,4	84,2	31,0

Источник KingMed.info

Полная анамнестическая триада	29,5	94,7	94,72	29,5
Частые ангины в анамнезе	19,7	84,2	80,0	24,6
Стенокардия	13,3	100,0	100,0	23,5
Лейкоцитоз	23,6	76,5	76,5	23,6

Окончание табл. 5.8

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная предсказательная ценность, %	Отрицательная предсказательная ценность, %
Эозинофилия	9,3	93,8	83,3	23,4
Увеличение СОЭ	18,2	70,6	66,7	21,1
Повышение уровня СРБ	41,7	72,7	87,0	22,2
Повышение уровня АСЛО	13,2	75,0	71,4	15,4
Повышение уровня фибриногена	30,2	83,3	86,7	25,0
Общие иммунные изменения	17,5	100,0	100,0	21,4
Патологические зубцы Q/QS	23,5	78,6	80,0	22,0
Локальные гипокинезы	13,8	89,5	80,0	24,6
Митральная регургитация ≥ 2 -й степени	68,3	42,1	78,8	29,6
Трикуспидальная регургитация ≥ 2 -й степени	38,3	57,9	74,2	22,9
Перикардиальный выпот	21,7	94,7	92,9	27,7
Внутрисердечный тромбоз	16,7	84,2	76,9	24,2
Отсроченное накопление (МСКТ)	54,3	62,5	86,4	23,8
Отсроченное накопление (МРТ)	56,3	57,1	75,0	36,4
Диффузное неравномерное распределение РФП (сцинтиграфия)	78,6	0	78,6	0
Очаговые дефекты перфузии (сцинтиграфия)	41,2	100,0	100,0	9,1

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ оказалась более информативной в выявлении миокардита при ДКМП, чем при «идиопатических» аритмиях. Мы не сравниваем этот метод с более чувствительной и специфичной в выявлении миокардита сцинтиграфией с мечеными аутолейкоцитами [1, 8], но полученные при использовании стандартной методики результаты представляются интересными и требующими дальнейшего изучения. Во всяком случае как один из методов неинвазивной диагностики миокардита сцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ, безусловно, должна применяться, выявление стрессиндуцированных нарушений перфузии как метод верификации ишемии при неизмененных коронарных артериях также включено нами в критерии диагностики (и у отдельных больных оказалось решающим).

Рубцовые изменения у пациентов с генетической природой ДКМП связаны с наличием электрически неактивных зон (амилоидоз, АДПЖ) либо крупноочаговым кардиосклерозом вследствие первичной гибели клеток, а при синдроме НКМ - глубоких нарушений микроциркуляции под некомпактным слоем, приводящим к некрозу. Обычный васкулит в рамках миокардита к появлению таких изменений на ЭКГ, как правило, не приводит (хотя и коррелирует с очаговыми нарушениями при сцинтиграфии). При изолированном тяжелом миокардите не было четкого соответствия массивных зон фиброза (следствие тяжелых

Источник KingMed.info

альтеративных изменений) и патологических зубцов Q/комплексов QS, что находит подтверждение и при сопоставлении ЭКГ с данными МРТ сердца [24].

Отметим также довольно высокую значимость синдрома ранней реполяризации в выявлении генетической природы идиопатических аритмий. У пациентов с синдромом ДКМП она обладала меньшей значимостью и нередко регистрировалась у пациентов с миокардитом, причем тяжелого течения, которое само по себе может свидетельствовать о генетической предрасположенности к развитию болезни. В последнее время синдрому ранней реполяризации, который долгое время считался доброкачественным, уделяется большое внимание как одному из возможных факторов риска ВСС [45], его наличие отягощает течение других каналопатий, в частности, синдрома Бругада [43], однако самостоятельного нозологического значения он пока не получил [10].

В подгруппе ДКМП появились специфичные для этого синдрома признаки: выраженная митральная и трикуспидальная регургитация, внутрисердечный (как внутривентрикулярный, так и внутривентрикулярный) тромбоз, которые на первый взгляд отражают тяжесть самого синдрома ДКМП независимо от его причины. Однако оказалось, что они были весьма чувствительны в выявлении именно воспалительной природы синдрома ДКМП, что может находить объяснение в сопутствующем эндокардите с развитием вальвулита и клапанной недостаточности, а также пристеночного тромбообразования.

В особом разделе данной главы мы остановимся на возможностях мультиспиральной КТ сердца с внутривенным контрастированием в диагностике миокардита, которая была специально изучена нами в дополнительном исследовании. В целом чувствительность визуализирующих методик (ЭхоКГ, сцинтиграфии, МРТ, а также МСКТ) в выявлении миокардита не превышала 40-55%, их роль в комплексной диагностике представляется нам несколько шире, чем это следует из европейских рекомендаций [18]: они дают возможность визуализировать диффузное и/или неравномерное повреждение миокарда у пациентов с характерным анамнезом и высокими титрами антикардиальных АТ, верифицировать субстрат болезни.

Следует отметить некоторые корреляции, выявленные между клиническими и морфологическими признаками миокардита. Отмечены достоверные корреляции кластера антикардиальных АТ с наличием лимфоидной инфильтрации миокарда, субэндокардиального липоматоза, гибелью кардиомиоцитов. Некроз чаще отмечался у пациентов с острым началом заболевания, при наличии генома ЦМВ в крови и миокарде, а также во всех случаях выявления повышенного уровня тропонина (его определение проведено единичным больным). У пациентов с некрозом миокарда достоверно чаще регистрировались пароксизмы неустойчивой и устойчивой ЖТ (68,8 и 37,8%; $p < 0,05$), а также внутрисердечный тромбоз по данным ЭхоКГ (31,3 и 10,1%; $p < 0,01$), что патогенетически вполне закономерно.

5.3. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии сердца с внутривенным контрастированием

Изучение диагностических возможностей МСКТ у пациентов с синдромом ДКМП было начато нами отчасти в связи с отсутствием возможности проведения МРТ сердца в пределах нашей клиники, однако очень быстро показало,

что МСКТ может служить не только заменой МРТ, но имеет и ряд неоспоримых преимуществ. Кроме того, напомним, что пациенты с ДКМП нередко имеют противопоказания к МРТ: имплантированные устройства (37% по данным европейского регистра [26], 34% - по данным

Источник KingMed.info

нашего регистра) либо показания к их имплантации (невозможность контроля в динамике), сложность длительного пребывания в положении лежа, клаустрофобия и др.

Когда эта работа начиналась нами, подобных исследований в мире практически не было. В 2013 г. мы опубликовали результаты первого (пилотного) исследования [13], которое не вызвало большого интереса в кругу специалистов, сам факт использования МСКТ при ДКМП долгое время вызывал определенный скепсис.

Однако начиная с 2016 г. появилась целая серия работ, авторы которых оценили возможности метода у данной категории больных, о чем мы еще скажем подробнее. Тем не менее сопоставление данных МСКТ с внутривенным контрастированием с результатами биопсии миокарда ни в одном из этих исследований не проводилось, наши данные остаются в этом плане уникальными.

Анализ проведен нами (совм. с И.Н. Алиевой, Н.В. Гагариной) у 130 больных (95 мужчин и 35 женщин, средний возраст $46,8 \pm 11,9$, от 20 до 77 лет) с синдромом ДКМП, которым выполнена МСКТ с в/в контрастированием. Была набрана также группа сравнения, в которую вошли 20 больных (14 мужчин и 6 женщин, средний возраст $69,3 \pm 9,2$, от 45 до 84 лет) с предположительно невоспалительным, коронарогенным поражением миокарда. Критериями включения в группу сравнения были наличие коронарного атеросклероза (стенозы от 40% по данным МСКТ), независимо от наличия ишемии и отсутствие признаков ДКМП (КДР ЛЖ $< 5,5$ см, ФВ ЛЖ $> 45\%$).

Дополнительно к МСКТ проведены МРТ сердца (21 больному) и коро-норография (46 больным). Кроме того, 48 пациентам выполнено морфологическое исследование миокарда (ЭМБ у 29, интраоперационная у 7, аутопсия у 9, исследование эксплантированного сердца у 3). МСКТ проводилась на аппарате Toshiba Aquilion ONE (Toshiba, Япония) с шириной детектора 16 см (320 рядов), временем оборота трубки 350 мс. Исследование выполнялось в нативную фазу (для подсчета коронарного кальция и точного определения зоны сканирования) и на фоне введения контрастного препарата. Контрастный препарат (содержание йода 350-370 мг/мл) в количестве 60-90 мл (в зависимости от массы тела пациента) вводился с помощью автоматического инъектора в кубитальную вену, затем дополнительно вводилось 30 мл физиологического раствора для уменьшения артефактов от контрастного препарата в правых отделах сердца. Томография выполнялась со следующими параметрами: питч 0, без перемещения стола, 120 KV, 150-300 mAs, зона сканирования по оси Z 10-16 см. Отсроченная фаза для оценки накопления контрастного препарата миокардом проводилась через 10 минут от артериальной фазы. Постобработка включала подсчет коронарного кальция, построение мультипланарных и трехмерных изображений, качественную оценку отсроченного накопления контрастного препарата. Доза рентгеновского облучения не превышала 10 mSv.

При МСКТ с внутривенным контрастированием у пациентов с синдромом ДКМП были выявлены 4 группы изменений, имевших значение в нозологической диагностике и выборе лечения (табл. 5.9):

Таблица 5.9. Виды отсроченного контрастирования и другие изменения по данным МСКТ сердца с внутривенным контрастированием в основной группе и группе сравнения

МСКТ с внутривенным контрастированием		Основная группа (n=130)		Группа сравнения (n=20)	
		n	%	n	%
	Нет отсроченного контрастирования	49	37,7	20	100
1-й тип	Пониженное накопление контрастного препарата	2	1,5	0	0
2-й тип	Субэндокардиальное отсроченное контрастирование	8	6,2	0	0
3-й тип	Интрамуральное отсроченное контрастирование	4	3,1	0	0

Источник KingMed.info

4-й тип	Субэпикардальное отсроченное контрастирование	52	40,0	0	0
5-й тип	Трансмуральное отсроченное контрастирование	15	11,5	0	0
Наличие стенозов коронарных артерий более 40% <i>Подтвержден по данным КАГ у n пациентов</i>		31 15	23,8 11,5	20 6	100 20,0
Синдром некомпактного миокарда ЛЖ		31	23,8	1	5,0
Внутрисердечный тромбоз (ЛП, ПП, ЛЖ)		14	10,8	0	0
Морфологическая верификация диагноза		48	36,9	0	0

1) признаки атеросклероза коронарных артерий - стенозы более 40% выявлены у 31 пациента основной группы; их наличие подтверждено данными коронарографии у 15 больных; 10 пациентам она не проводилась, у 5 степень коронарного атеросклероза оказалась менее выраженной, чем по данным МСКТ; выявление коронарного атеросклероза как такового не было критерием исключения из исследования, поскольку степень его соотносилась с выраженностью функциональных нарушений; в ряде случаев доказано сочетание возможного или достоверного ишемического поражения сердца с миокардитом и другими причинами ДКМП;

2) изменения структуры миокарда - синдром НКМ ЛЖ диагностирован согласно общепринятым визуальным критериям у 31 (23,8%) больных с синдромом ДКМП, причем у 16 из них достоверный диагноз был поставлен с помощью МСКТ впервые; у всех 6 пациентов, которым проведена МРТ, наличие НКМ подтверждено;

3) признаки внутрисердечного тромбоза - выявлены у 14 больных (10,8%), в том числе тромбоз ушка ЛП у 7 пациентов, пристеночный тромбоз ЛЖ у 9, тромбоз полости ПП у 2; обнаружение тромба стало диагностической находкой у 8 больных; в одном случае МСКТ разрешила сомнения, возникшие после чреспищеводной ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ), исключив наличие тромбоза ЛП, еще у 3 пациентов МСКТ была выполнена на фоне антикоагулянтной терапии по поводу выявленного ранее при ЧП-ЭхоКГ тромбоза ЛП и подтвердила лизирование тромба; ни разу тромбоз не был «пропущен» при МСКТ;

4) наличие участков отсроченного накопления - отмечено у 79 (60,8%) пациентов, у 2 из них отмечалось сочетание рубцовых изменений миокарда с хроническим воспалением, в одном случае подтвержденным при ЭМБ. Для удобства дальнейшего количественного анализа нами была разработана шкала оценки различных типов отсроченного контрастирования в зависимости от локализации: 1-й тип - пониженное накопление контрастного препарата; 2-й тип - субэндокардиальное отсроченное контрастирование; 3-й тип - интрамиокардиальное; 4-й тип - субэпикардальное и 5-й тип - транс-муральное отсроченное контрастирование (рис. 5.5). Наиболее часто у пациентов с ДКМП выявлялось субэпикардальное (40,0%) и трансмуральное (11,5%) отсроченное контрастирование (табл. 1), которые при МРТ считаются специфичными для некоронарогенного (воспалительного) поражения миокарда.

В то же время «ишемический» тип накопления (субэндокардиальный) выявлен у 8 пациентов, из которых лишь у 2 имелись стенозы коронарных артерий (при отсутствии данных за инфаркт миокарда); еще у 2 из этих больных выявлен НКМ, что заставляет думать о нарушениях кровоснабжения непосредственно под некомпактным слоем. Пониженное накопление контрастного препарата в сочетании с истончением стенки ЛЖ у 2 больных могло трактоваться как рубцовое поражение миокарда, однако у одного из них коронарные артерии не были изменены, при сцинтиграфии очагового поражения не выявлено, а у второй (женщины 44 лет) имелся 50% стеноз передней межжелудочковой артерии в сочетании с умеренной гипергомоцистеинемией, что не позволяет до конца исключить истинный инфаркт миокарда.

На небольшом количестве больных (21 человек) проведено сопоставление данных по различным типам отсроченного накопления при МСКТ и МРТ сердца. При этом следует отметить,

Источник KingMed.info

что МРТ сердца выполнялось в различных лабораториях и результаты исследования анализировались различными специалистами. Наличие либо отсутствие отсроченного накопления при сопоставлении данных МРТ и МСКТ совпало у 11 пациентов из 21 основной группы: в 3 случаях - отсутствие отсроченного накопления контрастного препарата при обоих исследованиях; в 8 - различные типы отсроченного накопления по предложенной нами шкале. В группе сравнения при МСКТ диагностирована различная степень коронарного атеросклероза (>40% согласно критериям включения), подтвержденная данными коронарографии у 6 пациентов; у одного больного степень коронарного атеросклероза при коронарографии оказалась менее выраженной, что может быть связано с тяжелым кальцинозом коронарных артерий. Отсроченного контрастирования в группе сравнения не выявлено ни у одного больного. У одной пациентки без признаков синдрома ДКМП выявлен НКМ ЛЖ.

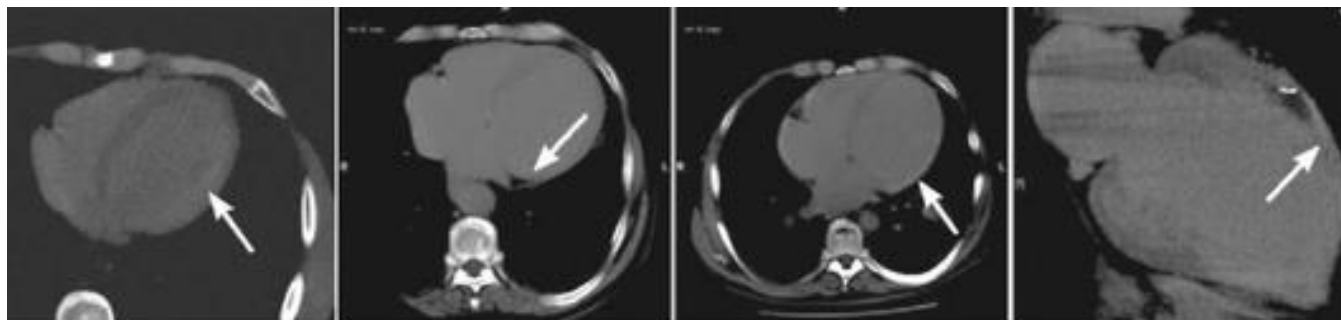


Рис. 5.5. Различные типы отсроченного контрастирования при МСКТ сердца. Слева направо - субэндокардиальный; интрамиокардиальный; субэпикардиальный; трансмуральный типы отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде ЛЖ (указаны стрелками)

Таким образом, отсутствие феномена отсроченного контрастирования миокарда у больных с коронарным атеросклерозом и без инфаркта миокарда в анамнезе позволило расценить этот феномен как специфичный для воспалительного/фиброзного поражения миокарда. Дальнейшая проверка этой гипотезы была проведена при сопоставлении результатов МСКТ с данными морфологического исследования миокарда у пациентов с синдромом ДКМП.

По данным морфологического исследования миокардит диагностирован у 34 из 48 больных с синдромом ДКМП, его сочетание с генетическими кардиомиопатиями - еще у 8 больных, у 3 пациентов выявлена картина изолированной первичной ДКМП и еще у 3 больных - постмиокардитический кардиосклероз. Вирусный геном в миокарде обнаружен у 50% больных, преобладал парвови-рус В19 (68%). Пациенты с морфологически верифицированным диагнозом миокардита имели различную степень его гистологической активности - от активного процесса до преобладания миокардитического кардиосклероза с умеренной клеточной инфильтрацией. В отдельных случаях нами был диагностирован постмиокардитический кардиосклероз, который свидетельствовал в пользу воспалительной природы синдрома ДКМП: такие пациенты выделены в особую подгруппу, но при анализе данных МСКТ учитывались как больные с миокардитом. По данным комплексного обследования, миокардит как причина синдрома ДКМП диагностирован у 82 пациентов основной группы ($n=130$), его сочетание с генетическими кардиомиопатиями - у 22, изолированная первичная ДКМП - у 17, токсическая (алкогольная) кардиомиопатия - у 4, постмиокардитический кардиосклероз - у 3; кроме того, у 2 больных, несмотря на отсутствие исходных данных, диагностирован постинфарктный кардиосклероз (рис. 5.5, а).

Диагностическая значимость МСКТ сердца в выявлении миокардита. При непосредственном сопоставлении результатов МСКТ с данными морфологического исследования миокарда установлена корреляция феномена отсроченного контрастирования миокарда с наличием в

Источник KingMed.info

первую очередь признаков активного миокардита (рис. 5.6, б): при использовании ROC-анализа AUC для всех типов отсроченного контрастирования составила 0,622, для интра-миокардиального, субэпикардиального и трансмурального (то есть 3-5-го) типов - 0,652. Диагностическая значимость МСКТ при активном миокардите (высокая чувствительность и положительная предсказательная ценность при умеренной специфичности и отрицательной предсказательной ценности) представлена в табл. 5.10.

Таблица 5.10. Диагностическая значимость различных типов отсроченного контрастирования в выявлении миокардита у больных с синдромом ДКМП

Диагностика миокардита	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная предсказательная ценность, %	Отрицательная предсказательная ценность, %
Любой тип отсроченного накопления - морфологически активный миокардит	77,4	47,1	72,7	53,3
3-5-й типы отсроченного накопления - морфологически активный миокардит	77,4	52,9	75,0	56,3
Любой тип отсроченного накопления (у всех больных основной группы)	70,6	67,9	88,9	38,8

Окончание табл. 5.10

Диагностика миокардита	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительная предсказательная ценность, %	Отрицательная предсказательная ценность, %
3-5-й типы отсроченного накопления (у всех больных основной группы)	60,8	67,9	87,3	32,2
Любой тип отсроченного накопления (у больных основной группы и группы сравнения)	68,6	81,3	88,6	55,0
3-5-й типы отсроченного накопления (у больных основной группы и группы сравнения)	60,8	81,3	87,3	49,4

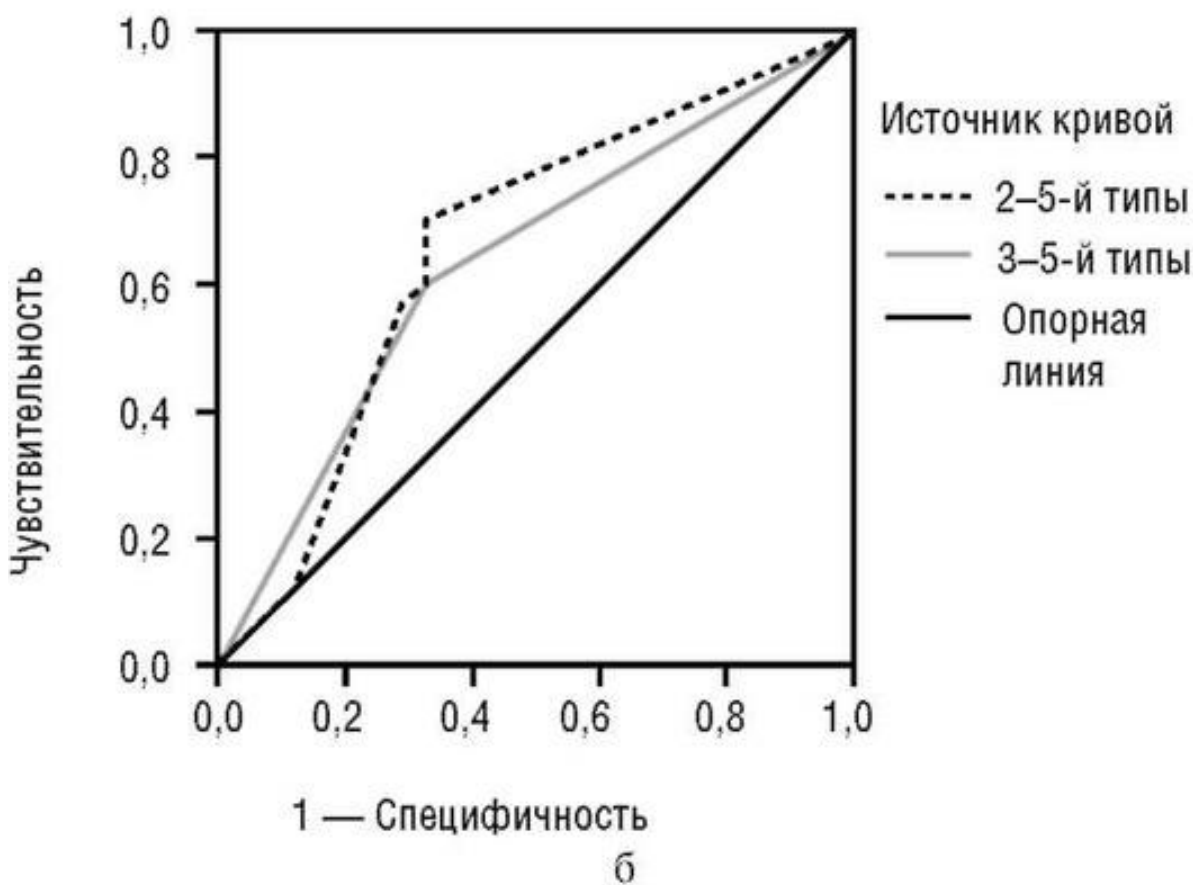
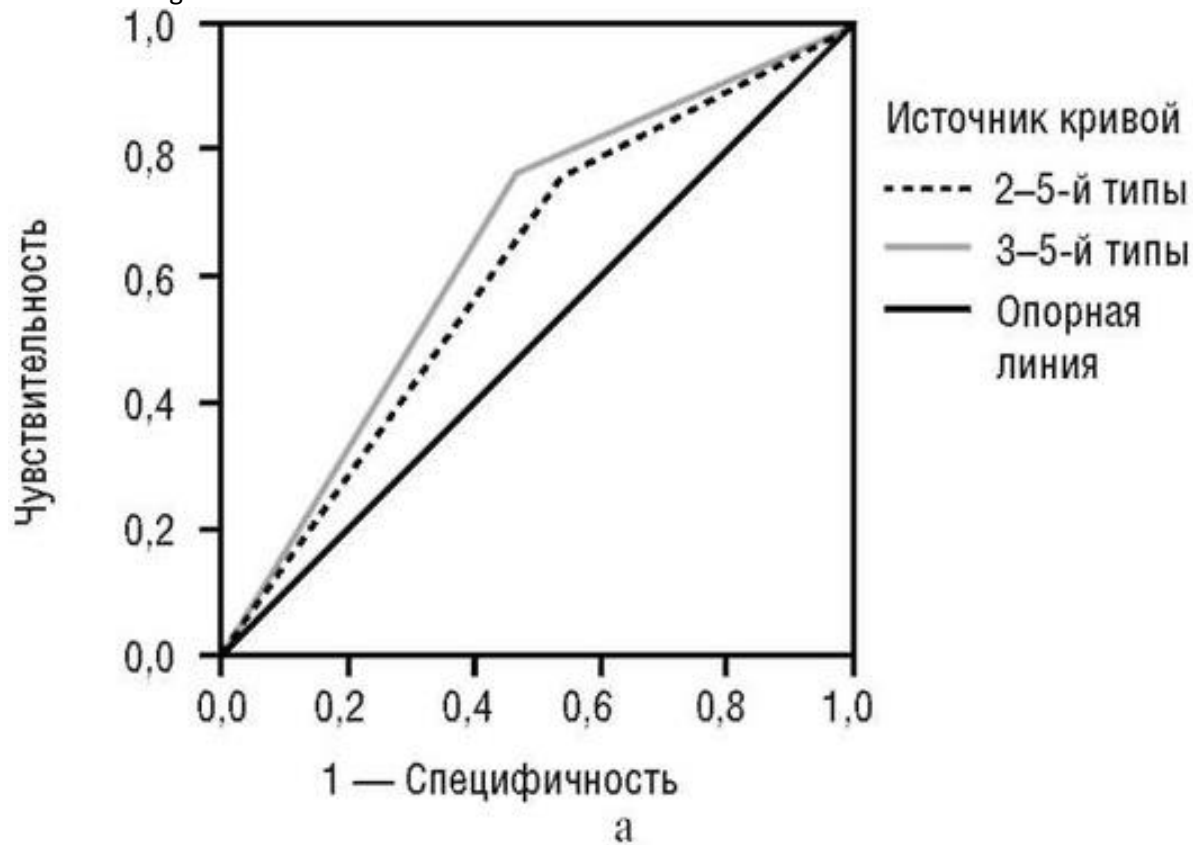


Рис. 5.6. Диагностическая значимость различных типов отсроченного контрастирования миокарда при мультиспиральной компьютерной томографии в верификации активного миокардита (а - по данным биопсии) и всех вариантов миокардита (б - по данным комплексного обследования) (пояснения см. в тексте)

Источник KingMed.info

В то же время значимость МСКТ в выявлении любого морфологического типа миокардита (не только активного) была несколько ниже, что представляется вполне закономерным: чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность всех типов отсроченного контрастирования составили 68,3; 28,6; 84,8 и 13,3%, а 3-5-го типов - 65,9; 28,6; 84,4 и 12,5% соответственно. Оценивалась также корреляция отсроченного накопления с наличием и выраженностью интерстициальных изменений (отека, мелкоочагового и крупноочагового склероза, их сочетания): ROC-анализ выявил достаточно тесную связь (AUC - 0,674), которая подтверждает двоякую природу феномена отсроченного контрастирования (не только активное воспаление, но и фиброз). Типичный пример одновременного выявления отсроченного накопления, активного миокардита и фиброза представлен на рис. 5.7.

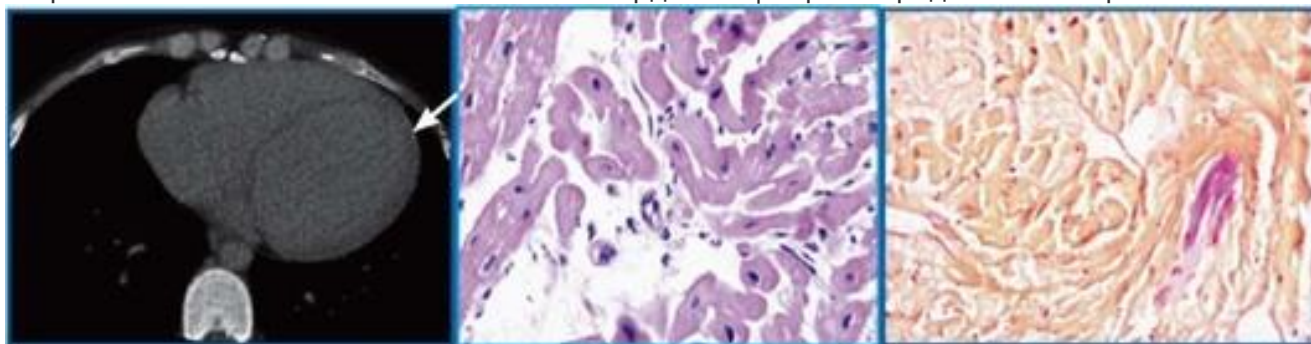


Рис. 5.7. Корреляция данных биопсии миокарда и мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием. Пациент 37 лет с клинико-морфологическим диагнозом «подострый инфекционно-иммунный миокардит тяжелого течения, вируснегативный, высокой гистологической активности». Эндомиокардиальная биопсия правого желудочка, малое увеличение: в центре (окраска гематоксилин-эозином) - гипертрофия кардиомиоцитов, потеря поперечной исчерченности, отек стромы с очаговыми скоплениями лимфогистиоцитарных элементов до 14 в поле зрения; справа (окраска по Ван Гизону) - периваскулярный склероз. Мультиспиральная компьютерная томография сердца с внутривенным контрастированием (слева) - субэпикардиальный тип отсроченного накопления контрастного вещества миокардом левого желудочка (указано стрелкой)

Прямой связи отсроченного контрастирования с наличием вирусного генома в миокарде выявлено не было.

При сопоставлении данных МСКТ с результатами комплексной нозологической диагностики у больных с синдромом ДКМП отмечена корреляция с наличием миокардита (изолированного или в сочетании с генетически детерминированными кардиомиопатиями) как всех пяти типов отсроченного контрастирования миокарда (рис. 5.6, б, AUC 0,668, $p < 0,05$), так и 3-5-го типов - интрамиокардиального, субэпикардиального и трансмурального (AUC 0,643, $p < 0,01$) (см. табл. 5.10). Таким образом, наиболее значимыми в диагностике миокардита, независимо от степени его активности, оказались именно те типы отсроченного контрастирования, которые при МРТ считаются специфичными для воспаления.

Помимо связи различных типов отсроченного контрастирования с нозологическим диагнозом, отмечена также связь наличия и характера накопления контрастного препарата с ключевыми анамнестическими и структурно-функциональными параметрами (рис. 5.8). Наличие отсроченного контрастирования 3-5-го типов («воспалительного») достоверно чаще выявлялось у пациентов с полной анамнестической триадой или ее отдельными компонентами: острым появлением симптомов болезни (в большинстве случаев - одышки), четкой связью дебюта заболевания с перенесенной инфекцией (как правило, респираторной) и давностью симптомов

менее года. Наличие данной триады является характерным анамнестическим указанием на миокардит как причину синдрома ДКМП.

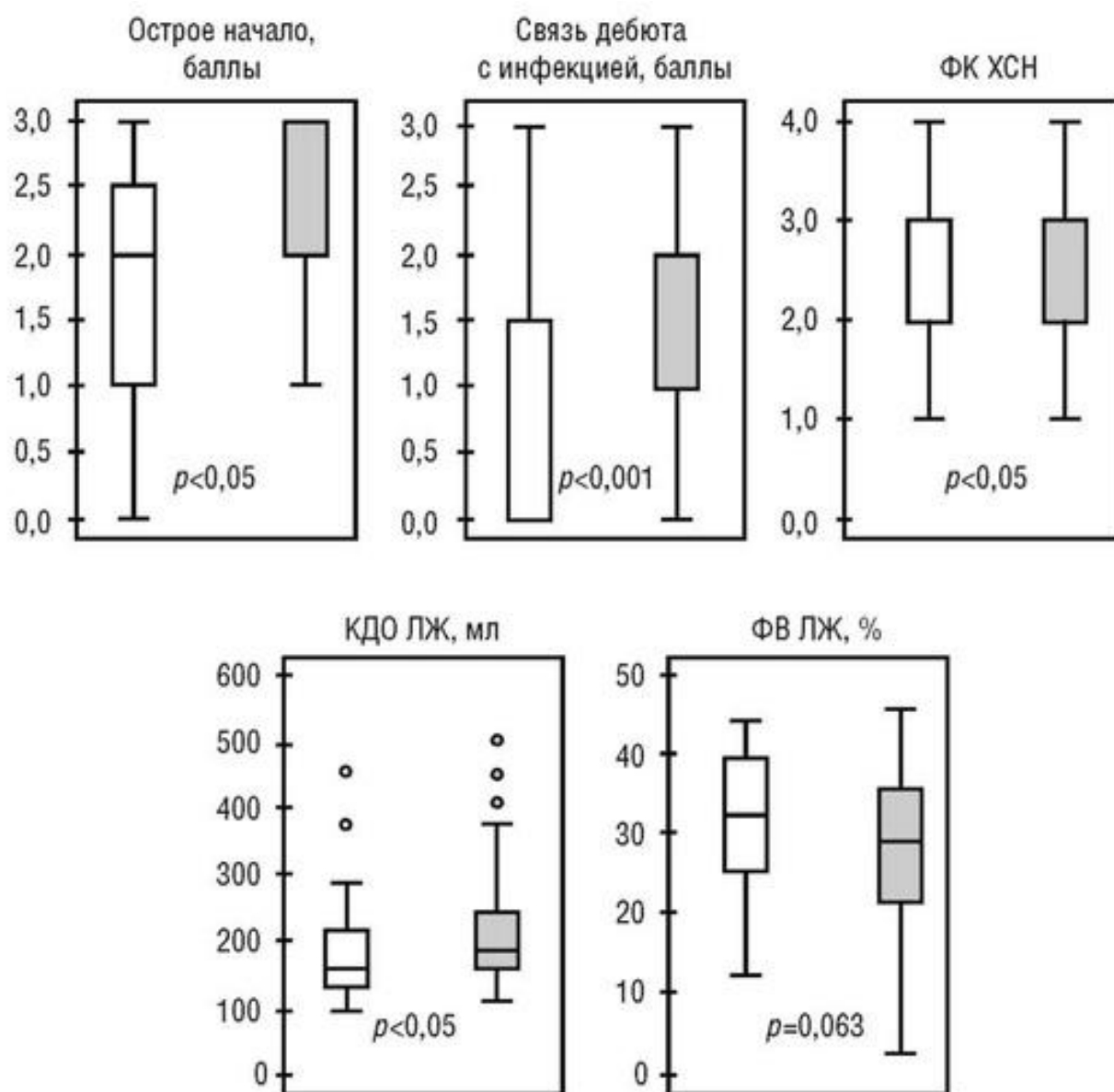


Рис. 5.8. Корреляция данных анамнеза и структурно-функциональных параметров с наличием отсроченного контрастирования миокарда 3-5-го типов при МСКТ

С другой стороны, выявление характерных видов отсроченного контрастирования коррелировало с выраженностью структурно-функциональных нарушений: достоверно более высоким функциональным классом ХСН (3 [2; 3] в сравнении с 2 [2; 3]), большими значениями КДО ЛЖ (193,5 [154,75; 239,75] мл в сравнении с 159,0 [132,0; 225,5] мл) и КСО ЛЖ (130,5 [97,0; 106,75] мл в сравнении с 115,0 [89,5; 144,0] мл), недостоверно меньшим значением ФВ ЛЖ ($28,6 \pm 9,9$ в сравнении с $31,4 \pm 8,4\%$). Эти корреляции отмечены независимо от основного нозологического диагноза, что свидетельствует о самостоятельной связи выраженности отсроченного накопления со степенью дисфункции миокарда.

Прогностическая значимость МСКТ у больных с синдромом ДКМП.

При среднем сроке наблюдения за пациентами с синдромом ДКМП один год (12 [6; 37,25] месяцев) имелись существенные различия по длительности наблюдения за отдельными больными - от минимальной (в случае гибели пациента в течение одного месяца, во время

Источник KingMed.info

первой госпитализации) до 7,5 лет максимально. Общая летальность за все время наблюдения составила 23 случая (17,7% основной группы). Не считая умерших на ранних сроках (17 человек), отметки наблюдения в один год достигли 75 больных; соответственно, летальность на этом этапе может оцениваться в 18,5%. Суммарной конечной точки «смерть + трансплантация» за весь период наблюдения достигли 26 больных (20%) - трансплантация сердца в связи с терминальной ХСН была выполнена пятерым пациентам, трое из них живы.

Ряд ключевых параметров (среди них тип контрастирования при МСКТ) имел достоверную связь с летальностью у больных с синдромом ДКМП (рис. 5.9). Достоверно более высокая летальность отмечена у больных со всеми (с 2-го по 5-й) типами отсроченного контрастирования по данным МСКТ (субэндокардиальное, интрамуральное, субэпикардиальное и трансмуральное) в сопоставлении с отсутствием контрастирования и пониженным контрастированием (типы 0-1): 7,8 в сравнении с 21,5%, $p < 0,05$. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность 2-5-го типов в предсказании смерти составили соответственно 81,0, 43,1, 21,5 и 92,3%: наличие отсроченного контрастирования высокочувствительно в предсказании смерти, его отсутствие является значимым предиктором благоприятного прогноза. Отношение шансов (ОШ) смерти при наличии 2-5-го типов контрастирования составило 3,22 (95% ДИ 1,02-10,21, $p < 0,05$).

Безусловно, все представленные на рис. 5.9 предикторы смерти у больных с синдромом ДКМП взаимосвязаны. Так, наличие вируса в миокарде в абсолютном большинстве случаев приводит к развитию миокардита, что, в свою очередь, является основой для появления феномена отсроченного контрастирования миокарда при МСКТ и сопровождается развитием более выраженной, чем в отсутствие миокардита, дисфункции миокарда с падением ФВ и развитием ХСН высокого ФК. Однако оценка отсроченного контрастирования при МСКТ заняла достойное место в ряду несомненных и хорошо изученных предикторов смерти. При многофакторном анализе (логистическая регрессия) наиболее значимым предиктором смерти оказался ФК ХСН.

Сопоставляя полученные результаты с данными литературы, отметим следующее. Первое сообщение о возможной роли МСКТ с контрастированием в диагностике миокардита опубликовано в 2007 г. [16]: характер накопления контрастного препарата был сходен с данными МРТ и отличался от картины инфаркта миокарда. В последующем описано накопление контрастного препарата в субэпикардиальных и средних отделах миокарда ЛЖ [12], установлена сопоставимость результатов МСКТ и МРТ при миокардите и в дифференциальной диагностике с инфарктом миокарда [15, 23]. Но для большинства специалистов по проблеме некоронарогенных заболеваний сердца МСКТ до последнего времени оставалась лишь методом исключения коронарного атеросклероза.

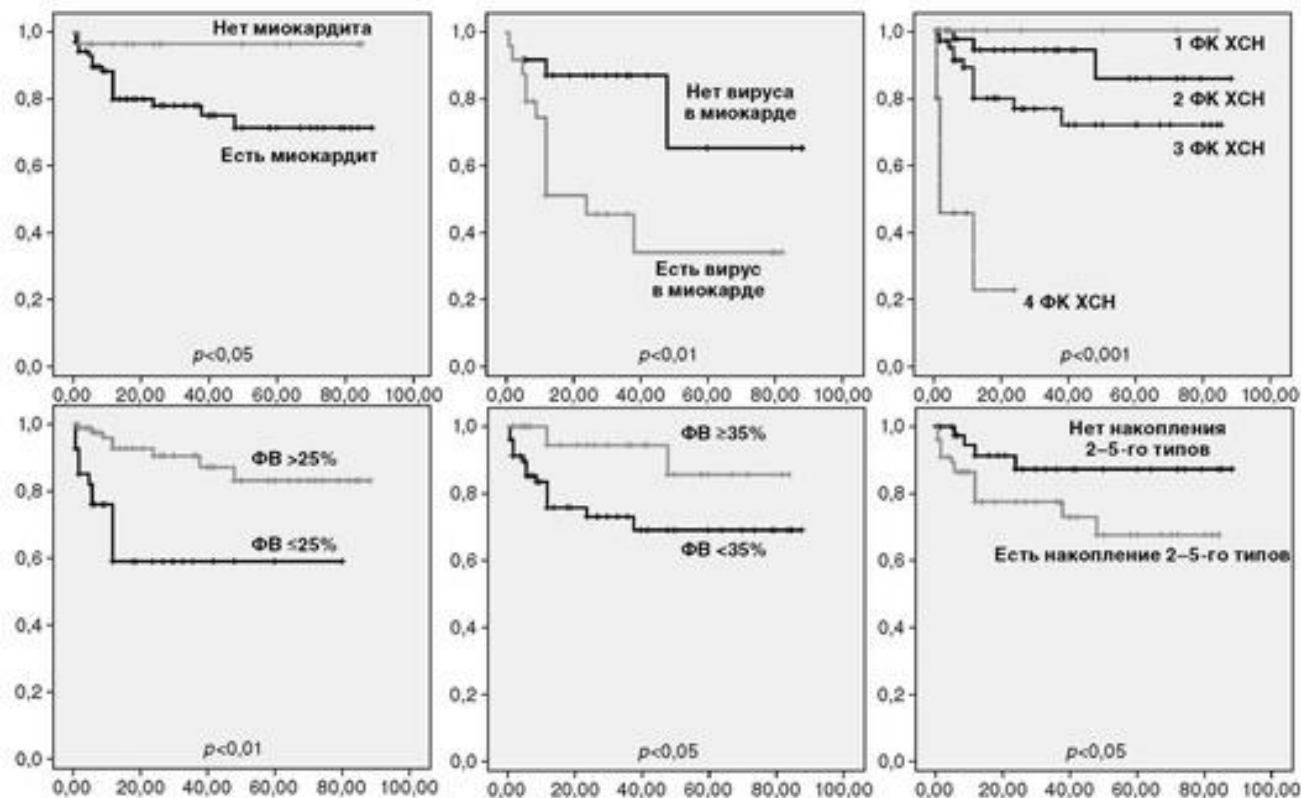


Рис. 5.9. Кривые дожития больных с синдромом ДКМП в зависимости от влияния различных факторов

В 2012 г. опубликовано первое относительно крупное исследование характера раннего и отсроченного контрастирования при МСКТ у 39 пациентов с острым миокардитом: отмечено субэпикардальное отсроченное накопление в 77% случаев в сочетании с неизменными коронарными артериями [14]. Как уже сказано, наше пилотное исследование осталось незамеченным, лишь последние 2 года отмечены выходом целой серии публикаций, которые явно свидетельствуют о возрастающем интересе к применению МСКТ при болезнях миокарда. Так, японские авторы обследовали 56 пациентов с различными заболеваниями миокарда (в том числе пять с ДКМП и перенесенным миокардитом), диагностическая значимость МСКТ в сравнении с МРТ оценена на уровне 90% [42]. Аналогичная работа выполнена в Корее на 30 субъектах (здоровых и пациентах) [33]. В специальном чешском исследовании выраженности фиброза (отсроченного накопления) при ДКМП совпадение результатов МСКТ и МРТ отмечено на уровне 80% [20]. Не вызывают сомнений морфометрические возможности МСКТ при различных вариантах КМП, в том числе ГКМП и ДКМП, также не уступающие МРТ [39].

Отчасти этот прорыв связан с усовершенствованием самих томографов, которые способны к построению спектральных изображений, причем возможна количественная оценка содержания йода в миокарде. Преимуществом КТ перед МРТ считают наличие линейной корреляции интенсивности сигнала с концентрацией контрастного препарата, так называемой экстрацеллюлярной объемной фракцией (ECV) [40]. Спектральная МСКТ позволяет получать яркие, цветные изображения [44], анализ которых даже для неспециалиста существенно облегчается в сравнении с привычными черно-белыми (скорее, черно-серыми) МР- и КТ-томограммами. Природа феномена отсроченного контрастирования при МСКТ близка к таковой при использовании МРТ: йодоконтрастное вещество накапливается в первую очередь во внеклеточном пространстве (в зонах отека и фиброза), а также проникает через поврежденные клеточные мембраны при некрозе кардиомиоцитов. Разные авторы рекомендуют оценку

Источник KingMed.info

отсроченной фазы через 5-12 минут после введения контрастного вещества, мы использовали интервал 10 минут, что оказалось оптимально. Результаты нашей работы подтверждают, что отсроченное накопление может быть обусловлено наличием как воспаления, так и фиброза в миокарде.

Аналогичные данные были недавно опубликованы относительно возможностей МРТ в различении активного воспаления и фиброза: то, что специалисты по лучевой диагностике привычно называют фиброзом, поствоспалительными изменениями у пациентов с синдромом ДКМП, при сопоставлении с данными биопсии может соответствовать как фиброзу, так и сохраняющему свою активность миокардиту [37]. Тем не менее наши данные свидетельствуют о более тесной корреляции отсроченного накопления при МСКТ с активным, нежели с пограничным миокардитом. В работе из Петербурга по сопоставлению данных МРТ и биопсии также установлена более высокая (74%) чувствительность метода в диагностике активного хронического миокардита в сравнении с пограничным (55%) [2].

Оценка диагностической значимости отсроченного накопления и различных его типов при МСКТ в выявлении латентного миокардита у пациентов с синдромом ДКМП была одной из главных задач нашего исследования. Если сравнивать полученные нами данные с возможностями МРТ, то они как минимум не хуже (чувствительность при активном миокардите 77,4%, при всех вариантах миокардита - до 70,6%), а в сравнении с данными итальянских авторов (47% при кардиомиопатическом варианте миокардита [27]) - существенно лучше. Подчеркнем, что в нашу работу вошли преимущественно пациенты с латентным, хроническим течением миокардита, который полностью соответствует итальянскому кардиомиопатическому. Сравнить наши данные с результатами МСКТ невозможно ввиду отсутствия подобных работ.

Закономерным является преобладание типичных воспалительных типов отсроченного накопления (субэпикардального и трансмурального) у наших больных, хотя и другие варианты не кажутся слишком неожиданными. Мы уже высказывали предположение о возможной связи субэндокардиального (а также интрамиокардиального) накопления с нарушением коронарного кровотока под некомпактным слоем миокарда; оно же описывается как возможное проявление миокардита [44]. Описания трансмурального накопления в рамках миокардита также не являются казуистически редкими [37], в этих случаях для разграничения воспалительного и ишемического повреждений особенно ценной оказывается возможность одновременной оценки состояния коронарных артерий при МСКТ. Мы сталкивались с трансмуральным накоплением у пациентов с генетическими КМП, а также с аритмическим вариантом миокардита, причем подобные зоны являлись источником аритмогенеза, что было подтверждено при РЧА.

Можно предполагать, что на результаты МСКТ оказывает влияние и объем пораженного миокарда (хотя специальную количественную оценку мы не проводили). Вероятно, отсюда вытекает установленная нами связь отсроченного накопления с функциональными параметрами - ФК ХСН, объемами ЛЖ и ФВ, хотя последние зависят и от этиологии процесса. Наконец, нами впервые изучены возможности МСКТ в определении прогноза у пациентов с синдромом ДКМП (независимо от его этиологии) и установлено, что наличие всех типов отсроченного контрастирования миокарда ассоциировалось с достоверно более высокой смертностью при среднем сроке наблюдения 1 год. Прогностически наиболее ценно отсутствие отсроченного накопления: его отрицательная предсказательная ценность составила более 92%.

Эти данные четко коррелируют с многочисленными исследованиями отсроченного контрастирования при МРТ как неблагоприятного прогностического фактора развития нежелательных событий (таких как развитие застойной ХСН, имплантация кардиовертеров,

Источник KingMed.info

возникновение желудочковых тахикардий, внезапная смерть) у пациентов с НКЗМ [25]. В одной из последних работ предсказательная ценность МРТ оказалась наибольшей среди всех изученных факторов прогноза - ОШ составило 4,47 (95% ДИ - 1,27-15,74) [30]. Изучение прогностических возможностей МСКТ (возможно, количественная оценка объема отсроченного накопления в миокарде), сопоставимых с возможностями МРТ, безусловно, должно быть продолжено при различных НКЗМ.

Не один год используя возможности МСКТ в диагностике некоронаро-генных заболеваний сердца (не только миокардита и ДКМП, но и ГКМП, амилоидоза, саркоидоза), мы находим все новые преимущества этого метода (например, возможности верификации тромбоза) и видим в нем нечто большее, чем просто альтернативу МРТ.

5.4. Критерии миокардита и диагностическое правило

На основании полученных данных нами выделены признаки с высокой (на уровне 90%) чувствительностью или специфичностью (им присвоено по 2 балла) и менее значимые (по 1 баллу) (табл. 5.11) в диагностике миокардита у пациентов с идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП.

Таблица 5.11. Наиболее значимые диагностические признаки миокардита

Большие критерии (2 балла)	Малые критерии (1 балл)
• Анамнестическая триада (или острое начало + связь с инфекцией).	• Возраст от 40 лет.
• Системные иммунные проявления.	• Острое начало.
• Высокие титры антикардиальных АТ (3-8-й кластеры)	• Связь с инфекцией.
	• Давность до 1 года.
	• Ангины/тонзиллит.
	• Микроваскулярная стенокардия/ишемия (может сочетаться с атеросклерозом).
	• Вирусный геном в крови.
	• Лейкоцитоз, СРБ, увеличение СОЭ, фибриногена.
	• Повышение АСЛО.
	• Общие иммунные изменения в крови.
	• Положительный тропонин.
	• Патологические Q/комплексы QS на ЭКГ.
	• Атриомегалия (для пациентов с аритмиями).
	• Локальные гипокинезы (ЭхоКГ).
	• Выпот в перикарде.
	• Нарушения перфузии (сцинтиграфия).
	• Отсроченное накопление (КТ/МРТ)

Подсчет баллов у каждого пациента и последующее применение простого диагностического правила (табл. 5.12) позволяют проводить **индивидуальную оценку вероятности миокардита и целесообразность выполнения биопсии миокарда.**

Таблица 5.12. Диагностическое правило применения критериев миокардита

Баллы	Количество критериев	Вероятность миокардита
1-2	1 большой/2 малых и менее	Низкая
3-4	2 больших/1 большой и 1-2 малых/3-4 малых	Средняя
5-7	3 больших/2 больших и 1 малый/1 большой и 3-5 малых	Высокая
8 и более	3 больших и 2 малых/2 больших и 4 малых	Очень высокая

Наличие у больного 5-7 и особенно 8 баллов и более приближало вероятность обнаружения миокардита к 100% (рис. 5.10).

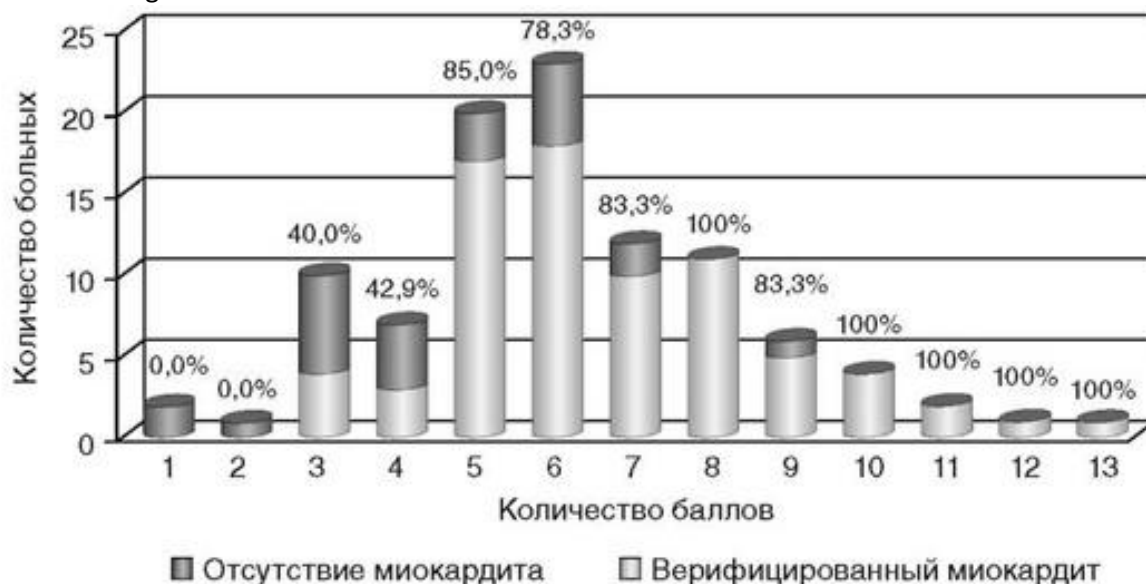


Рис. 5.10. Частота верификации диагноза «миокардит» при морфологическом исследовании миокарда в зависимости от количества неинвазивных диагностических критериев (баллов)

Соответственно, при разной вероятности миокардита была различной и потребность в выполнении биопсии миокарда. В следующем разделе мы представим те же данные в виде алгоритма, непосредственно отражающего порядок действий врача по сбору данных в пользу диагноза миокардита и принятию решения о целесообразности проведения ЭМБ.

5.5. Показания к эндомиокардиальной биопсии миокарда и возможность ее не делать

Алгоритм определения вероятности диагноза миокардита с помощью неинвазивных исследований и определения показаний к биопсии представлен на рис. 5.11.

1. Значение анамнеза при подозрении на миокардит невозможно переоценить. При наличии анамнестической триады, системных иммунных проявлений, а также отчетливого эффекта стероидной терапии в анамнезе (нашим пациентам она ранее не проводилась) вероятность миокардита сразу рассматривается как высокая, что позволяет перейти к этапу оценки уровня антикардиальных АТ: любое повышение их уровня (кластеры 3-8) следует рассматривать как подтверждение диагноза, биопсия в этом случае необязательна, но желательна для уточнения вида миокардита и наличия вирусного генома. При нормальном уровне АТ диагноз миокардита остается вероятным (возможны неиммунные механизмы), однако проведение биопсии для его верификации в этом случае, безусловно, целесообразно.

2. При отсутствии больших диагностических признаков необходим целенаправленный поиск других маркеров миокардита из разных подгрупп (анамнестических, лабораторных, инструментальных), и при обнаружении хотя бы некоторых из них имеется средняя вероятность миокардита. Выполнение биопсии целесообразно у всех больных этой подгруппы, но

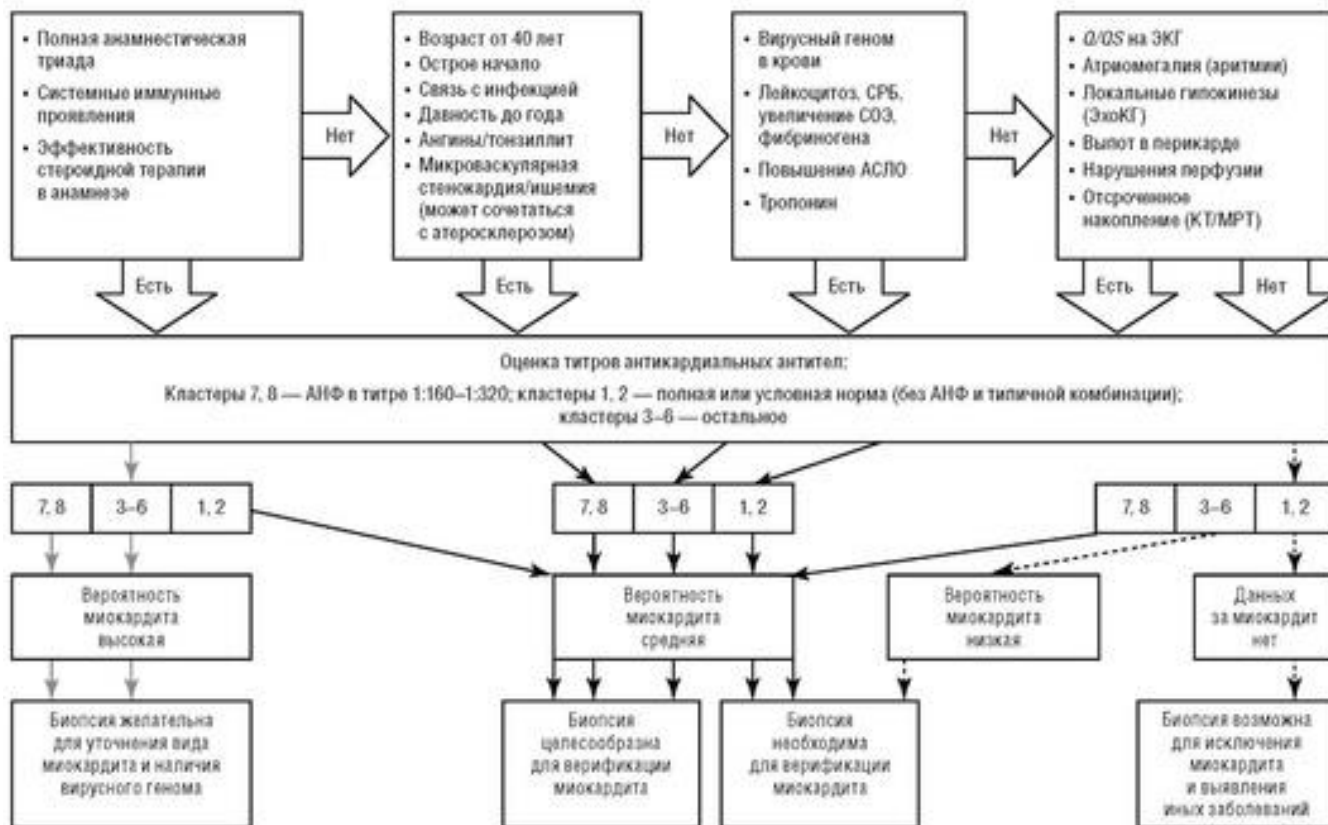


Рис. 5.11. Алгоритм клинично-лабораторно-инструментальной диагностики миокардита у пациентов с «идиопатическими» аритмиями и синдромом ДКМП

при отсутствии значимого повышения титров антикардиальных АТ диагноз миокардита (с последующим назначением терапии) не может быть поставлен без проведения биопсии. При обнаружении вирусного генома в крови проведение ЭМБ становится менее актуальным в связи с тем, что уже имеются безусловные показания к ПВТ. 3. При отсутствии не только больших, но и дополнительных критериев вероятность миокардита у пациентов с «идиопатическими» аритмиями и синдромом ДКМП должна рассматриваться как низкая до получения анализа крови на антикардиальные АТ: при нормальных титрах миокардит может быть фактически исключен, при повышенных - необходима биопсия. Оценка уровня антикардиальных АТ является завершающим этапом перед решением вопроса о биопсии не только в связи с их высокой чувствительностью и специфичностью, но и с учетом значимости степени иммунной активности для выбора режима ИСТ. Алгоритм не включает оценку симптомов, поскольку речь идет об определенных категориях больных - с «идиопатическими» аритмиями и синдромом ДКМП. У пациентов с ДКМП обязательным является исследование коронарных артерий (МСКТ или коронарография), однако выявление коронарного атеросклероза не исключает дальнейшего поиска миокардита. При подозрении на острый инфарктоподобный миокардит также обязательна оценка коронарного русла, на первый план выходит и проведение МРТ с гадолинием. У многих больных одновременно с верификацией миокардита необходима попытка выявления различных форм генетических КМП.

Предложенный алгоритм поэтапного определения вероятности миокардита отличается от последних рекомендаций (2013) тем, что построен на точном сопоставлении данных биопсии миокарда и неинвазивного обследования в едином исследовании и в качестве ключевого теста включает оценку уровня антикардиальных АТ. Алгоритм может применяться для диагностики миокардита при невозможности выполнения ЭМБ либо для уточнения показаний к ней. Безусловно, только ЭМБ дает возможность определить персистенцию вирусов в миокарде,

Источник KingMed.info

однако следует учитывать, что: 1) этот процесс меняется во времени; 2) наличие вируса не всегда требует лечения; 3) лечение вирусов далеко не всегда возможно; 4) ПВТ не исключает необходимости иммуносу-прессивной терапии. Все это позволяет во многих случаях ставить диагноз миокардита и проводить терапию без ЭМБ.

В отношении биопсии миокарда хотелось бы сказать следующее. Наш опыт внедрения ЭМБ ПЖ в стенах старейшей терапевтической клиники России показал, что этот метод незаменим в диагностической и лечебной работе. Практически во всех случаях она оказалась информативной и сыграла определяющую роль в выборе тактики лечения, хотя результативность ЭМБ ЛЖ при миокардите обычно считается более высокой [21]. Мы также наблюдали более яркие признаки миокардита в ЛЖ (в операционном, посмертном материале), что требует серьезного отношения даже к умеренным его проявлениям в ПЖ.

Главным условием высокой информативности ЭМБ ПЖ нам представляется целенаправленный отбор на процедуру, который призван еще на неинвазивном этапе максимально точно выявить круг возможных заболеваний, особенно потенциально курабельных, подтверждение которых изменит лечение. И в ряду таких заболеваний миокарда на первом месте стоит миокардит. У части больных верификация этого диагноза может радикально изменить прогноз: среди наших пациентов с синдромом ДКМП, у большинства из которых выявлен миокардит, не менее половины могли рассматриваться как кандидаты на трансплантацию сердца (она предлагалась многим из них как единственный метод лечения), однако базисная терапия миокардита позволила уйти от этой операции.

По данным канадских авторов, изучавших эксплантированные сердца после пересадки, при неишемических заболеваниях расхождение морфологического диагноза с клиническим отмечено в 30% случаев (в 100% - при АДПЖ, гемохроматозе, гигантоклеточном миокардите, в 15-25% - при других миокардитах, в 83% - при саркоидозе и в 18% - при ГКМП) [36]. У пациентов с аритмическим миокардитом показано, что отсутствие диагноза до РЧА желудочковых аритмий снижает ее эффективность [31].

Уже довольно старые данные E. Arbustini и соавт. свидетельствуют о том, что среди 601 пациента с идиопатической сердечной недостаточностью миокардит подтвержден лишь в 4,3% случаев, но уже в 42,1% - среди 38 пациентов с высокой вероятностью миокардита [11]. Высокая частота подтверждения миокардита в нашей работе показывает, что неинвазивное обследование было достаточно результативно. Возникает вопрос: а нужна ли этим и последующим больным биопсия? Безусловно, диагноз миокардита (особенно острого, тяжелого, при наличии связи кардиальных симптомов с инфекцией, высоких титров антикар-диальных АТ) может быть с большой вероятностью поставлен без ЭМБ.

Однако только биопсия дала нам возможность точно оценить его активность, обнаружить вирусный геном в миокарде, получить уверенность в диагнозе и основания для назначения достаточно агрессивной терапии, которую без такой уверенности назначать сложнее. Пока мы ни разу не столкнулись с гигантоклеточным миокардитом, который не может быть диагностирован клинически и требует крайне агрессивной терапии, но наблюдали столь же редкий хронический бактериальный миокардит (до ЭМБ диагноза и адекватного лечения у этой пациентки не было, в том числе и в нашей клинике).

У пациентов с длительным анамнезом синдрома ДКМП мы рассматривали миокардит как вероятный, он всегда требует подтверждения; у этих же пациентов оказалась максимальной частота выявления вирусов в миокарде. То же касается и случаев дифференциальной диагностики миокардита, генетических КМП, их сочетаний, верификации миокардита у

Источник KingMed.info

пациентов с ИБС и врожденными пороками сердца. Только ЭМБ позволяет ставить диагноз «постмиокардитический кардиосклероз»: без биопсии исключить сохранение активности процесса и отвергнуть лечение очень сложно.

В то же время мы не видим необходимости выполнения ЭМБ у пациентов с инфарктоподобным острым миокардитом (об отсутствии этого сценария в руководстве 2007 г. очень сожалеют авторы рекомендаций по миокардиту 2013 г.): он лучше других вариантов диагностируется по клинической картине и данным МРТ, в большинстве случаев протекает благоприятно и не требует агрессивного лечения (речь не идет о массивном некрозе в дебюте тяжелого миокардита, это иная форма, см. главу 6). Совсем недавно мы встретили полное подтверждение этого мнения в полемической статье авторов из Италии - страны, ученые которой, наряду с немцами, в большинстве своем являются активными сторонниками практически тотального проведения ЭМБ при подозрении на миокардит [9]. Гораздо важнее нам кажется морфологическое подтверждение васкулита при хронической микроваскулярной ишемии.

Наконец, без ЭМБ бывает невозможно подтверждение или исключение изолированного амилоидоза сердца. При типичной ГКМП (с асимметричной гипертрофией перегородки, обструкцией, мышечными мостиками) выполнение ЭМБ, по-видимому, нецелесообразно, однако при наличии диффузной, выраженной гипертрофии, снижении ФВ, вольтажа комплексов **QRS**, появлении патологических зубцов **Q**, системных проявлениях необходимо исключение инфильтративных заболеваний и болезней накопления. Так, при ЭМБ у 124 пациентов с ГКМП они были выявлены в 37,1% случаев [28]. Кроме того, у пациентов с декомпенсированной ГКМП обнаруживали миокардит [29].

Уточнение значимости отдельных критериев и совершенствование алгоритма неинвазивной диагностики в целом продолжают, однако ЭМБ, вне всякого сомнения, сохранит для нас свое значение.

На сегодняшний день наши **показания к проведению ЭМБ** с учетом приоритета нозологического принципа могут быть сформулированы следующим образом:

- высокая вероятность миокардита в сочетании с резистентностью клинических симптомов (в первую очередь, сердечной недостаточности) к стандартной кардиотропной терапии, в том числе при невозможности ее назначения в полном объеме;
- необходимость подтверждения или исключения миокардита при средней или низкой его вероятности, если это может существенно повлиять на лечение;
- необходимость уточнения морфологических характеристик миокардита, особенно при отсутствии генома кардиотропных вирусов в крови (активность, наличие эозинофилов, иммунного цитолиза, васкулита, липоматоза, кардиосклероза, вирусного генома), в том числе определяющих назначение агрессивного режима ИСТ;
- необходимость верификации саркоидоза сердца при невозможности подтвердить этот диагноз с помощью биопсии других органов;
- высокая вероятность миокардита у пациентов с генетическими КМП, врожденными пороками сердца, ИБС и другими установленными заболеваниями сердца;
- необходимость верификации или исключения диагноза АДПЖ, амилоидоза, болезней накопления, если это невозможно неинвазивными методами либо с помощью биопсии других органов;

Источник KingMed.info

- необходимость верификации любого другого предполагаемого заболевания миокарда, подтверждение которого существенно повлияет на лечебную тактику;
- необходимость решения вопроса о срочной трансплантации сердца при крайне тяжелом течении острого миокардита;
- уточнение показаний/противопоказаний к хирургическим вмешательствам (РЧА, имплантации различных устройств, реконструктивным операциям, трансплантации сердца) и сроков их выполнения;
- высокая значимость постановки нозологического диагноза и оценки курабельности заболевания для профессиональной карьеры пациента.

Резюмируем: ЭМБ ПЖ является высокоинформативным методом исследования при условии оправданного отбора на процедуру, данные биопсии должны интерпретироваться специалистом-морфологом в тесном контакте с клиницистами. Принцип отбора на ЭМБ должен быть нозологическим, с использованием всех возможностей неинвазивной диагностики миокардита (включая разработанный нами алгоритм) и иных, в первую очередь генетических, заболеваний миокарда. В дополнение к существующим сценариям, которые предложены в 2007 г. (L. Cooper), целесообразно выполнение ЭМБ при наличии клинически значимой ишемии у пациентов с неизменными коронарными артериями, а также при обоснованном подозрении на миокардит у пациентов с генетическими КМП, врожденными пороками сердца, ИБС и другими установленными заболеваниями сердца. Данные ЭМБ определяют не только выбор медикаментозной терапии, но и показания к интервенционным и хирургическим методам лечения.

Наконец, наиболее целесообразно выполнение ЭМБ в современной терапевтической клинике (владеющей интервенционными методами и работающей в тесном контакте с кардиохирургами), где могут быть осуществлены все этапы диагностического поиска, лечения и длительного наблюдения за пациентом терапевтами-кардиологами, специализирующимися по НКЗМ. В заключительной главе данной книги мы сформулировали свое представление о необходимости организации специальных центров по лечению болезней и миокарда с обязательной возможностью выполнения биопсии.

Глава 6. ДРУГИЕ ФОРМЫ (СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ) И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИОКАРДИТА

В предшествующих трех главах мы подробно охарактеризовали те два варианта миокардита, с которыми наиболее часто сталкиваемся в собственной клинической практике - миокардит под маской так называемых идио-патических аритмий и под маской синдрома ДКМП. Нелишним будет еще раз отметить, что эти клинические варианты существенно отличаются от того классического образа миокардита, который складывается у студентов, начинающих, а нередко и более опытных врачей из учебников и руководств по кардиологии и внутренним болезням. Однако этим все разнообразие современных клинических форм миокардита далеко не исчерпывается. В данной главе мы остановимся на других, более редких в нашей практике, но не менее своеобразных вариантах или клинических масках современного миокардита.

6.1. Острый инфарктоподобный миокардит: две формы с различным прогнозом

Именно эта форма миокардита в наибольшей степени соответствует яркому классическому образу этой болезни, относительно несложно распознается, реже всего требует подтверждения с помощью ЭМБ (в связи с высокой информативностью неинвазивных методов диагностики), хотя встречается не так уж часто. Однако наряду с хорошо известным, острым и ярким инфарктоподобным миокардитом у молодых людей с благоприятным прогнозом нами выделена и другая форма инфарктоподобного миокардита, который имеет совершенно иной прогноз. Подобное разделение представляется нам принципиальным (с точки зрения выбора лечебной тактики), хотя в литературе оно, насколько нам известно, ни разу сформулировано не было.

Многие годы остававшиеся основными нью-йоркские критерии диагноза «миокардит» подразумевали прежде всего именно тяжелый инфарктоподобный миокардит, о чем говорит включение в них повышенного уровня тропонина и кардиогенного шока. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2013) [33] к общим клиническим критериям миокардита также отнесены острая боль в грудной клетке псевдоишемического характера, необъяснимый кардиогенный шок и повышение уровня тропонина. Однако никакой более подробной характеристики этого клинического варианта в тексте рекомендаций не дается.

МРТ является основным методом диагностики, который позволяет дифференцировать инфаркт миокарда от миокардита. Именно при этой форме миокардита информативность МРТ максимальна за счет высокой частоты выявления признаков отека в режиме T2 (81% по данным группы A. Frustaci, полученным в сопоставлении с биопсией), а также раннего и позднего отсроченного контрастирования (по 71%) - чувствительность метода именно и только при остром инфарктоподобном миокардите достигает 80% [54]. Кроме того, отмечается высокая степень соответствия локализации изменений при МРТ и отведений на ЭКГ, в которых регистрируется подъем сегмента ST, причем, по данным обоих методов, изменения наиболее часто затрагивают нижнюю стенку ЛЖ (47 и 50%) [94]. Еще более информативно одновременное выполнение МРТ и МСКТ, которое позволяет исключить поражение коронарных артерий (еще раз отметим, что отсроченное накопление может успешно оцениваться и при МСКТ).

В отдельных публикациях подобные случаи миокардита встречаются регулярно, вызывая интерес авторов и читателей выраженностью и остротой симптоматики и принося и тем и другим удовлетворение успешно проведенной дифференциальной диагностикой. Встречаются и небольшие серии таких больных, в которых наиболее ценными являются результаты отсроченного наблюдения. Так, в серии из 43 больных из Франции большинство (83,7%) составили мужчины, средний возраст больных был небольшим (32 года). Не отмечено признаков

Источник KingMed.info

сердечной недостаточности, критериями диагноза были повышение уровня тропонина и субэпикардальное отсроченное накопление контрастного препарата по данным МРТ, лишь у 6% больных была несколько снижена ФВ и у 22% имелись нарушения локальной сократимости, при этом другие лабораторные и ЭхоКГ-параметры были в норме [104]. Через 3 месяца ни у кого из пациентов симптомов не было, несмотря на сохранение отсроченного контрастирования у половины из них.

В китайской серии из 18 больных срок наблюдения составил 17 месяцев, также отмечены явное преобладание мужчин (94,4%) и молодой возраст (в среднем 30 лет); у 17 больных имелся ярко выраженный инфекционный продром, воспалительные маркеры в крови были повышены у всех, отсроченное накопление в миокарде при МРТ выявлено у 13 пациентов; средняя ФВ составила 59% (лишь у троих она была менее 45%) и повысилась до 65% к концу срока наблюдения; сердечная недостаточность не сформировалась ни в одном случае [140]. Благоприятный прогноз подтвержден и в недавней публикации данных по 52 больным, причем отслежена динамика МРТ-симптомов в течение полугода: признаки отека исчезали полностью, отсроченное накопление сохранялось, но становилось менее интенсивным [51]. Лишь в отдельных случаях описывают формирование застывшей кривой (стойкого подъема сегмента *ST* через 5 лет после острого эпизода) на ЭКГ [89], гораздо чаще эти изменения бесследно уходят.

Согласно нашей классификации, во всех этих случаях речь идет о первом варианте инфарктоподобного миокардита. Вместе с тем второй вариант прогностически гораздо серьезнее. Мы назвали их *острый инфарктоподобный вариант I типа (благоприятный с выздоровлением)* и *II типа (неблагоприятный с хронизацией)*, см. главу 10.

Охарактеризуем оба варианта.

1. В первом случае речь идет о воспалительном некрозе миокарда, клинические проявления которого полностью соответствуют диагностическим критериям инфаркта миокарда (триада «ангинозные боли + подъем сегмента *ST* на ЭКГ + повышение уровня тропонина»), но при этом не формируются стойкие постинфарктные изменения на ЭКГ, отличны от инфаркта данные МРТ, отсутствуют рубцовое поражение по данным сцинтиграфии и стойкие гипо-/акинезы при ЭхоКГ. Мы проанализировали данные 10 пациентов (в настоящее время их несколько больше) с подобной клинической картиной. Их отличали молодой возраст (от 18 до 37 лет, в среднем $25,6 \pm 6,0$ лет), мужской пол (90%), развитие симптомов на высоте ОРВИ, интенсивные боли в грудной клетке, которые стали поводом для обращения к врачу, постепенный (в течение нескольких дней-недель) регресс исходных изменений на ЭКГ (подъема сегмента *ST*, отрицательных зубцов *T*) (рис. 6.1, верхний ряд). Одному из пациентов на догоспитальном этапе был даже ошибочно выполнен системный тромболизис (без клинического эффекта).

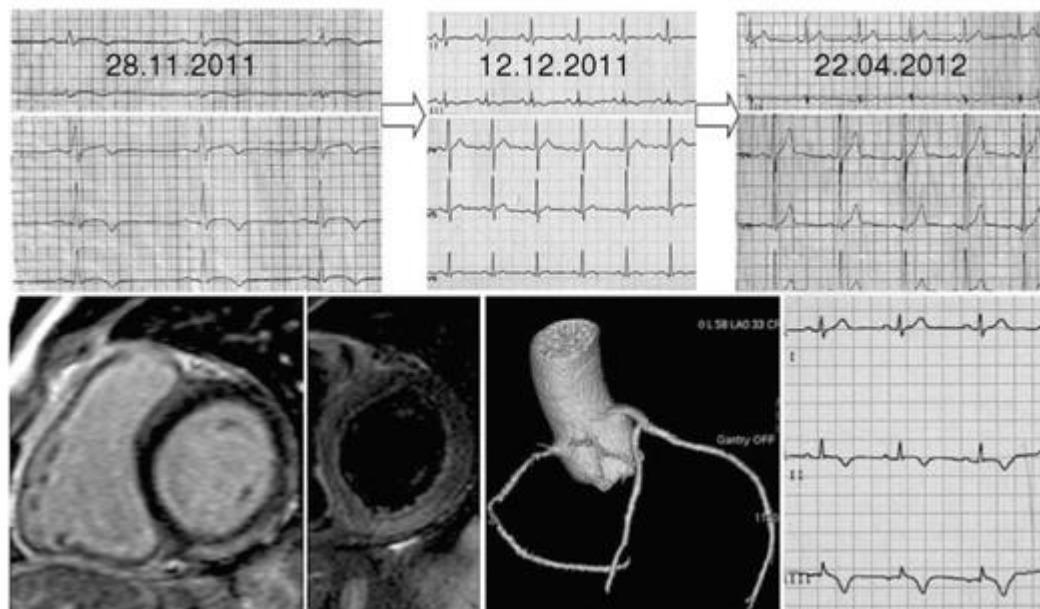


Рис. 6.1. Данные инструментального исследования у пациентов с острым инфарктоподобным миокардитом I типа (благоприятным с выздоровлением). Верхний ряд - динамика ЭКГ больного Р., 16 лет. Нижний ряд - магнитно-резонансная томография с гадолинием: субэпикардальные и трансмуральные участки отсроченного контрастирования в задненижних сегментах на 2/3 толщины и по боковой стенке левого желудочка - 60% окружности, в режиме T2 - участок повышенной интенсивности (отек) в задненижней стенке левого желудочка (фракция выброса - в пределах N). Мультиспиральная компьютерная томография сердца с внутривенным контрастированием (отсутствие изменений в коронарных артериях) (ЛРЦ, Е.А. Мершина, В.Е. Сеницын) и ЭКГ (отрицательный коронарный зубец T в нижних отведениях, что соответствует зоне поражения при магнитно-резонансной томографии)

Лишь в двух случаях отмечалось выраженное снижение ФВ, которая в течение полугода полностью нормализовалась. Геном ВЭБ в крови был выявлен у одного больного. Связь с вирусной инфекцией при этой форме миокардита часто была совершенно очевидна - типичным является практически полное отсутствие временного интервала между проявлениями ОРВИ и развитием кардиальной симптоматики, который весьма характерен для подострых и хронических форм миокардита. Вероятно, это связано с иным (немедленного типа) видом иммунной реактивности организма. Вирусный геном в большинстве случаев не удавалось выявить в крови, скорее всего, здесь играют роль другие (не герпетические) вирусы, которые либо не попадают в кровь, либо быстро из нее исчезают; можно думать, что именно к данной форме миокардита приводит инфекция вирусами гриппа, Коксаки, другими энтеровирусами (которые мы практически не встречаем при хронических формах миокардита).

Тем не менее, несмотря на остроту процесса, значимое повышение титра антикардиальных АТ уже при первом исследовании отмечено нами в половине случаев. Это означает, что у пациентов уже имелась аутосенсibilизация, которая не только способствовала разворачиванию острого миокардита, но и могла потенциально привести к его хронизации. Именно поэтому мы настаиваем на исходном определении уровня антикардиальных АТ у таких больных и на дальнейшем наблюдении за пациентами хотя бы на протяжении полугода. Наряду с динамикой клинической симптоматики, уровень антикардиальных АТ является в подобных случаях ориентиром для назначения и определения длительности мягкой ИСТ (как правило, это плаквенил на 3-6 месяцев, иногда более).

Источник KingMed.info

В литературе существуют описания острого инфарктоподобного неревматического миокардита, осложнившего стрептококковую инфекцию (фарингит). Так, приводится серия из девяти случаев за 17 лет наблюдения (89% мужчин, средний возраст 29 лет), у всех больных имелись подъем сегмента *ST*, резкое повышение КФК, МВ-КФК и тропонина, во всех случаях симптоматика полностью разрешилась [135].

Мы наблюдали единичных пациентов с острым постинфекционным (в данном случае этот термин оправдан) миокардитом, но без яркой инфарктоподобной симптоматики, а также без снижения сократимости. По всей видимости, значительная часть таких пациентов переносят заболевание на ногах, поводом для обращения к врачу могут становиться лишь неясные ощущения в области сердца (тяжесть, ноющие боли), общая слабость, а также перебои в работе сердца и обмороки/предобморочные состояния. Нередко такие пациенты имеют хронический тонзиллит в анамнезе, который является благоприятным фоном для развития миокардита. Лишь в одном случае мы имели возможность проследить всю клиническую динамику практически от начала и до благополучного конца.

Клинический пример 29. Больной М., 27 лет, поступил в ФТК 22.09.2014 г. с жалобами на эпизоды урежения пульса до 40 в минуту, перебои в работе сердца, эпизоды учащенного сердцебиения, тяжесть при подъеме по лестнице на один этаж. Из анамнеза: страдал частыми простудными заболеваниями, с детства - хронический тонзиллит (тонзиллэктомия не проводилась).

Обострения возникают регулярно, до нескольких раз в год, не сопровождаются лихорадкой, антибактериальная терапия обычно не проводится. Явных осложнений тонзиллита не было. Несколько раз отмечались эпизоды бронхоспазма на неустановленный бытовой аллерген. Около 4 лет назад в течение недели отмечались эпизоды повышения АД до 150/90 мм рт.ст. на фоне употребления алкоголя; в дальнейшем подъемов АД не было. В анамнезе - кожная аллергическая реакция на неизвестный антибиотик. Герпеса никогда не отмечал.

В августе 2014 г. прошел курс гомеопатического лечения по поводу тонзиллита. Утром 5 сентября 2014 г. (накануне принял 0,5 л пива) впервые отметил ухудшение самочувствия, урежение пульса до 40-43 в минуту, его неритмичность. Улетел на гастроли в Сочи, в самолете почувствовал себя плохо, сохранялись нарушения ритма, работать не смог. Был госпитализирован в г. Сочи. На ЭКГ (рис. 6.2, 1) - стойкое удлинение интервала **P-Q** до 0,32 с, в последующие дни - преходящая АВ блокада 2:1 (рис. 6.2, 2). При ЭхоКГ: полости сердца не расширены, ФВ более 55%, гипертрофии миокарда нет. Получал терапию эуфиллином. Существенного положительного эффекта не было. По возвращении в Москву с 16 по 17 сентября проведено ХМ - повторные эпизоды АВ блокады с паузами до 1,9 с, эпизоды наджелудочковой тахикардии. Отметил значительное снижение толерантности к физическим нагрузкам (при подъеме на один этаж - одышка). Предобморочных состояний, обмороков не было. При сердцебиении принимал корвалол с незначительным положительным эффектом. Генома кардиотропных вирусов в крови не выявлено. С 19 сентября отметил повышение температуры тела максимально до 38 °С, с 20-го начал прием таваника 500 мг/сут с эффектом: температура тела не выше 37,5 °С, самочувствие несколько улучшилось. Поступил в клинику в целях дообследования, выбора дальнейшей тактики лечения.



Рис. 6.2. ЭКГ пациента М., 27 лет, в динамике (пояснения см. в тексте)

При осмотре: тоны сердца ритмичные, ЧСС 55 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. В анализах крови СРБ + + + +, АСЛО 125 МЕ/мл, в остальном без отклонений от нормы, МВ-КФК 20 ЕД/л (норма до 25). В иммунологическом анализе: специфический АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия 1:40, кардио-миоцитов - 1:160, гладкой мускулатуры - 1:160, ВПС - 1:320. При посеве с миндалин получен рост **Streptococcus oralis** 1×10^4 КОЕ/мл, **Streptococcus salivarius** 1×10^4 КОЕ/мл (при осмотре миндалин - хронический тонзиллит, декомпенсированная форма). На ЭКГ при поступлении: синусовый ритм, ЧСС 64 в минуту, интервал **P-Q** 0,21 с. При ХМ от 22.09.2014 на чистом фоне - ритм синусовый. Синусовая аритмия. Единичные эпизоды преходящей АВ блокады I степени (**P-Q** до 0,43 с). ЧСС днем 50-115 в минуту (в среднем 67 в минуту), ночью 43-125 в минуту (в среднем 57 в минуту), 13 предсердных экстрасистол. **ST-T** без динамики. При ЭхоКГ без отклонений от нормы, при МСКТ сердца с внутривенным контрастированием коронарные артерии не изменены, в отсроченную фазу контрастирования визуализируются отчетливые участки накопления контрастного препарата субэпикардальным слоем миокарда в верхушечных сегментах передней и боковой стенок.

Состояние расценено как острый инфекционно-иммунный миокардит с нарушениями проводимости сердца: АВ блокада I степени, преходящая АВ блокада II степени (2:1 с максимальными паузами 2 с). Хронический тонзиллит, декомпенсированная форма, в фазе обострения. Проводилась терапия таваником в течение 5 дней, ибупрофеном 600 мг/сут, омезом, плаквенилом 200 мг/сут. Состояние улучшилось: перестало беспокоить ощущение неритмичного сердцебиения, повысилась толерантность к обычным нагрузкам, нормализовалась температура тела. На ежедневных ЭКГ признаков АВ блокады не было (рис. 6.2, 3). При повторном ХМ от 02-03.10.2014 эпизоды АВ блокады, в том числе I степени, не регистрировались. Периодически беспокоило учащенное ритмичное сердцебиение, однако от назначения β -адреноблокаторов при выписке решено было воздержаться.

В дальнейшем, в связи с сохранением синусовой тахикардии, к лечению добавлен конкор 2,5 мг, самочувствие заметно улучшилось, нарушения проводимости при ХМ не регистрировались. Проведена тонзиллэктомия, титры антикардиальных АТ нормализовались, плаквенил отменен. Пациент вернулся к активной творческой жизни. К миокардиту предрасполагали не только хронический неадекватно леченный тонзиллит, приведший к формированию

Источник KingMed.info

антистрептококковых АТ, но и отягощенный аллергологический анамнез (с единичными приступами бронхоспазма), эпизоды употребления алкоголя в анамнезе. Молодой возраст и высокая реактивность больного обусловили, вероятно, острый вариант течения, разрешению которого способствовали своевременно начатая противовоспалительная и мягкая ИСТ и проведенная тонзиллэктомия.

Среди наших больных с I типом инфарктоподобного миокардита мы не отметили, как и процитированные выше авторы, ни одного случая хронизации. Всем пациентам был поставлен диагноз «острый миокардит/миоперикардит», ИСТ была достаточно мягкой (аминохинолины); в последующем рецидивов не отмечено. Наш алгоритм действий в подобных ситуациях включает, помимо определения в крови общевоспалительных маркеров (чаще других повышается СРБ), антикардиальных АТ, АСЛО, ДНК кардиотропных вирусов, МВ-КФК и тропонина, проведение ЭхоКГ, ХМ, МРТ и/или МСКТ сердца, консультацию ЛОР-врача с посевом с миндалин, назначение НПВС (особенно при болях ангинозного или перикардиального характера) на срок не более 1 месяца, плаквенила, β -адреноблокаторов (при отсутствии противопоказаний) с последующим наблюдением и ограничением нагрузок не менее полугода.

Коронарографию у молодых людей считаем излишней: она оправдана только при неоднозначных данных МРТ, в большинстве случаев оптимальна ее замена МСКТ. Наш опыт показывает, что этот метод вполне эффективно заменяет и МРТ в отношении диагностики воспалительного поражения миокарда. Столь же неоправданной при данной форме миокардита в абсолютном большинстве случаев считаем ЭМБ. Европейские эксперты по болезням миокарда не раз высказывали сожаление о том, что инфарктоподобный миокардит не внесен как отдельный сценарий в рекомендации 2007 г. по проведению ЭМБ [34], однако при I типе этого миокардита ЭМБ не может добавить ничего существенного ни к диагнозу (при одновременном использовании МРТ и биопсии миокарда у 82 пациентов с острыми ангинозными болями, положительным тропонином и интактными коронарными артериями диагноз миокардита был верифицирован в 95% случаев [19]), ни тем более к лечению пациентов с учетом их благоприятного прогноза (в Европе при таком миокардите чаще всего не назначают никакой базисной терапии).

2. Во втором случае мы имеем дело с развитием тяжелого некроза миокарда, который не только клинически, но и по данным инструментальных методов практически неотличим от истинного инфаркта миокарда (у всех подобных больных нами исключена патология коронарных артерий): на ЭКГ формируются комплексы QS, при ЭхоКГ выявляются зоны гипо-/акинеза (в том числе с пристеночным тромбозом), при сцинтиграфии, МСКТ, МРТ - необратимые рубцовые изменения. При этом интерпретация отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде бывает сложна: может выявляться субэндокардиальный (коронарный) паттерн.

Инфарктоподобная симптоматика развивается в дебюте болезни и сразу приводит к тяжелой дисфункции миокарда со снижением ФВ и сердечной недостаточностью. В дальнейшем сохраняется картина ДКМП (именно на этом этапе к нам обращались подобные пациенты), хотя в результате базисного лечения миокардита и кардиотропной терапии, как правило, удается достичь положительной динамики. Подобный дебют хронического миокардита отмечен нами примерно у 8% пациентов с картиной ДКМП и чаще свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. У двух пациентов (мужчин) мы наблюдали острый инфарктоподобный дебют с формированием комплексов QS при саркоидозе сердца (у одного в сочетании с ВЭБ-инфекцией). Есть отдельные исследования, в которых установлено неблагоприятное течение инфарктоподобного миокардита и с относительно сохранной систолической функцией (развитие

Источник KingMed.info

смерти, ХСН, устойчивой ЖТ и рецидива миокардита в 29% в сравнении с 17% при обычном [44]), однако основной вклад с суммарную конечную точку вносил рецидив миокардита (25%). Дифференциальная диагностика в подобных случаях непроста. Клиническая картина в целом типична для миокардита (связь дебюта заболевания с инфекцией, высокая иммунная активность и др.), тяжесть поражения сердца (степень дилатации, снижения ФВ, поражения правых отделов) превышает объем рубцового поражения и обусловлена сочетанием очагового некроза с диффузным воспалительным поражением миокарда. Исключение поражения коронарных артерий с помощью коронарографии или МСКТ (при низкой вероятности коронарного атеросклероза) составляет лишь один, обязательный этап диагностики, дальнейшее обследование (вплоть до совершенно оправданной в данном случае ЭМБ) должно быть направлено на верификацию самого миокардита и определение его конкретного патогенетического варианта.

Клинический пример 30. Больная К., 40 лет, поступила в ФТК 17.09.2012 г. с жалобами на боли в области сердца, сердцебиение и одышку при незначительной физической нагрузке, увеличение размеров живота (асцит), отеки голеней и стоп, тяжесть в правом подреберье, повышенную утомляемость и слабость.

Из анамнеза: семейный анамнез по КМП не отягощен. В течение всей жизни физические нагрузки переносила хорошо. В 2008 г. (в возрасте 36 лет) родила здорового ребенка, беременность и послеродовой период протекали без осложнений. В возрасте 12 лет диагностирована атопическая бронхиальная астма легкого течения, периодически пользовалась сальбутамолом. Единственная госпитализация - в июне 2011 г. в связи с нарастанием одышки, расцененным как обострение бронхиальной астмы. ЭКГ (согласно выписке) - без отклонений от нормы. Проведена терапия беродуалом через небулайзер, преднизолоном внутривенно. Нормализации состояния не отмечала, тогда же впервые заметила появление отеков голеней и стоп. В январе 2012 г. после простуды (практически без лихорадки) отметила выраженное нарастание одышки, отеков, увеличение живота в объеме. При ЭхоКГ выявлена картина ДКМП, проведена терапия диуретиками с некоторым эффектом; 11 марта развился эпизод внезапной потери сознания на лестнице, была экстренно госпитализирована, отмечены выраженное снижение зрения на оба глаза (сохранялось до поступления в клинику), преходящая амнезия и нарушения речи (регрессировали через несколько часов). Со слов больной, диагноз инсульта не ставился, сосудистая терапия не назначалась.

В конце марта консультирована в Кемерово: при ЭхоКГ отмечено расширение камер сердца со снижением ФВ до 37%, подвижный тромб в полости ЛЖ, митральная (III) и трикуспидальная (III степени) регургитация. Проводилась терапия дигоксином, карведилолом, престариумом, верошпироном, фуросе-мидом, варфарином. В крови - лейкоцитоз (14,1 тыс.), анемия (93 г/л), СОЭ 6 мм/ч. При контрольной ЭхоКГ (апрель) описаны локальные нарушения сократимости (верхушка ЛЖ), в остальном без динамики. В дальнейшем каждые 2,0-2,5 месяца возобновлялись отеки ног и увеличивались размеры живота, в связи с чем была госпитализирована. Документы консультированы родственниками в НИИПК им. Н.И. Мешалкина - в трансплантации сердца отказано в связи с полиорганной недостаточностью. Госпитализирована в ФТК.

При поступлении: склеры субиктеричны, небольшие отеки голеней и стоп. В легких хрипов нет. Тоны сердца приглушенные, I тон ослаблен, выслушивается систолический шум с эпицентром у мечевидного отростка. ЧСС - 74 в минуту, ритм правильный, АД - 100/70 мм рт.ст., живот увеличен в объеме за счет асцита. В анализах крови - небольшое увеличение СОЭ (23 мм/ч) при отсутствии других общевоспалительных маркеров, признаки внутрипеченочного холестаза, печеночной и выраженной почечной недостаточности нет (СКФ 52 мл в минуту). АТ к нативной

Источник KingMed.info

ДНК 30,71 МЕ/мл (0-20), ANA положительный, АТ к кардиолипину в пределах нормы, IgE более 500 МЕ/мл (0-100), IgG 2180 мг/дл (600-2000), СРБ 2,14 ЕД/мл (0-0,8). В крови выявлены геном ВЭБ, резкое повышение титра Anti-CMV IgG - 1334,1 (N менее 6,0). Значительно повышены титры антикардиальных АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:160, кардиомиоцитов - 1:80, гладкой мускулатуры - 1:320, ВПС - 1:320.

На ЭКГ (см. рис. 6.3, слева): ритм синусовый, неопределенное положение ЭОС, полная блокада ПНПГ, признаки гипертрофии ПЖ. Комплексы QS в отведениях II, III, aVF, V₅-V₆, патологический зубец Q в отведениях V₃-V₄. При ХМ в процессе насыщения кордароном - 195 ЖЭ, 15 куплетов. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,0 см, ФВ 19%, VT1 10,1 см, тромбированная аневризма ЛЖ с максимальным нарушением сократимости МЖП и верхушки, в полости ЛЖ - тромб размером 2,5×3,5 см. ПЖ 3,7 см, ФВ ПЖ 33%, ЛП 70 мл, ПП 75 мл; митральная регургитация I степени, dp/dt 694 мм рт.ст., трикуспи-дальняя регургитация III степени, СДЛА 52 мм рт.ст., E/A 2,1. При скинти-графии массивный дефект перфузии распространенной верхушечно-пере-городочной локализации на фоне диффузной неоднородности накопления, расширение полости ЛЖ и ПЖ. При МСКТ сердца и легких с внутривенным контрастированием данных за ТЭЛА нет, ПМЖА в среднем сегменте имеет диффузные изменения, интрамиокардиальный ход, стенозирование до 50%, миокард ЛЖ диффузно истончен (МЖП, передняя стенка и верхушка - около 3 мм, боковая стенка - 6 мм). В полости ЛЖ определяются пристеночные тромбы с неровными контурами размером около 64×40×20 мм в области верхушки и передней стенки и размером 14×5 мм в верхней трети передней стенки. При МРТ головного мозга - последствия мелкого одиночного лаку-нарного инфаркта в правом зрительном бугре. При УЗИ органов брюшной полости подтверждено наличие выраженного асцита.



Рис. 6.3. ЭКГ пациентов с инфарктоподобным вариантом миокардита II типа

ЭМБ не была проведена в связи с высоким риском процедуры и бесперспективностью агрессивного медикаментозного лечения в случае подтверждения миокардита, однако диагноз его представлялся высоковероятным. Оставалась неясной природа массивного рубцового поражения ЛЖ, определившего прогноз - наряду с массивным некрозом в рамках миокардита, можно было думать и о развитии истинного инфаркта (эмболического из ЛЖ, вследствие тромбоза *in situ*), который не объясняет всей картины заболевания (тотального поражения миокарда) и должен рассматриваться в сочетании с миокардитом. Исключение генетических тромбофилий не проводилось по техническим причинам, данных об антифосфолипидном синдроме не получено. Проведен курс ПВТ цимевеном 500 мг/сут № 8 до отрицательной ПЦР с последующим переходом на ацикловир 1600 мг/сут, достигнуто некоторое улучшение в результате комплексной кардиотропной терапии. Направлена в различные хирургические стационары для трансплантации сердца, однако в операции было отказано. Через 8 месяцев больная скончалась от терминальной ХСН, аутопсии не было.

У наших пациентов с тяжелым инфарктоподобным вариантом миокардита довольно часто обнаруживался геном кардиотропных вирусов в крови и/или миокарде (ВЭБ и др.), что позволяет думать о прямом повреждающем действии вируса на миокард. По данным клиники Шарите, среди 24 пациентов с инфарктоподобной клинической картиной вирусный геном в миокарде был выявлен у 17 больных (в 71% случаев), в том числе парвовирус В19 у 12 больных, при наличии морфологических признаков миокардита лишь у одного из них [81]. Есть данные о большей агрессивности HHV6 в миокарде, наличие которого при инфарктоподобном миокардите чаще сопровождалось отсроченным накоплением в МЖП и прогрессирующей сердечной недостаточностью [88]. Объяснение может лежать в тропности обоих вирусов к эндотелию.

Однако вопрос о том, почему у части больных это повреждение приобретает столь массивный и необратимый характер, что единственным выходом является трансплантация сердца, остается открытым. Самым сложным является в таких случаях исключение истинного инфаркта, обусловленного закупоркой неизменных или малоизмененных (как в представленном клиническом примере) коронарных артерий. Об этих вариантах пойдет речь в следующем разделе данной главы.

В завершение данного раздела приведем пример промежуточного между I и II типами инфарктоподобного миокардита, который не имел яркого острого периода, оставил стойкие локальные изменения в ЛЖ, проявлявшиеся главным образом (но не только) жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма, и вызвал не только большие затруднения специалистов по лучевой диагностике в интерпретации «рубца», но и сложности в выборе методов интервенционного лечения, во многом зависевшим от того, как будет сформулирован диагноз (не может быть исключена и генетическая природа нарушений ритма). Одновременно случай ярко демонстрирует возможности комбинированной терапии миокардита (ИСТ в сочетании с плазмаферезом) как необходимого этапа перед РЧА.

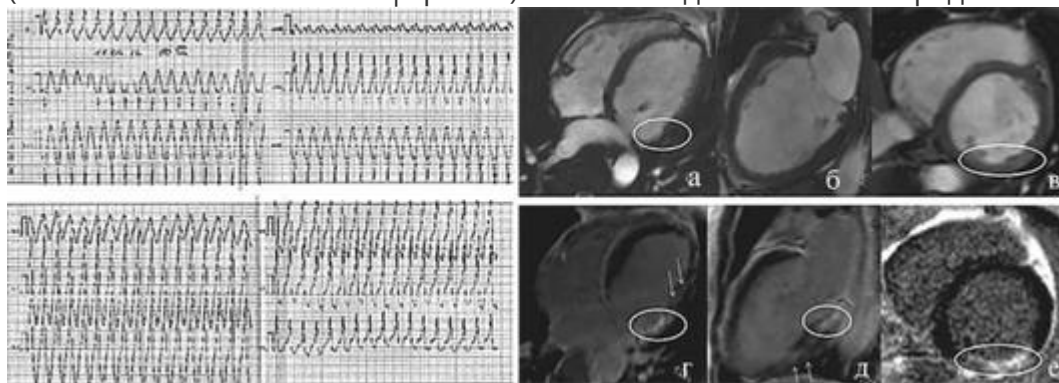


Рис. 6.4. Результаты инструментального исследования у больной С., 45 лет. Слева - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с (пароксизм желудочковой тахикардии). Справа - магнитно-резонансная томограмма сердца (канд. мед. наук Е.А. Мершина.). Стрелками указаны участки субэпикардального и интрамиокардиального контрастирования, обведен участок трансмурального рубца в базальных передне- и заднебоковых сегментах миокарда: а - киноМРТ, длинная ось левого желудочка, 4-камерная проекция; б - киноМРТ, длинная ось левого желудочка, 2-камерная проекция; в - киноМРТ, короткая ось; г-е - отсроченное контрастирование

Клинический пример 31. Больная С., 45 лет, повторно поступила в клинику 31.01.2017 г. с жалобами на ощущение дискомфорта за грудиной с иррадиацией в нижнюю челюсть,

длительностью до 1 ч, купируемыми самостоятельно, перебои в работе сердца, приступы учащенного неритмичного сердцебиения, нехватки воздуха.

Из анамнеза: с детства беспокоят перебои в работе сердца. Физические нагрузки переносила хорошо, занималась спортом. В 15-летнем возрасте при плановом медицинском осмотре зафиксировано повышение АД до 150/100 мм рт.ст., выявлена гипохромная анемия. При обследовании генез анемии установить не удалось. В дальнейшем АД регулярно не измеряла. Часто болела ангинами, шла речь о наличии порока сердца (пролапсе митрального клапана). В 19 лет выполнена тонзиллэктомия. При диспансеризации во время учебы в институте фиксировались повышение АД до 180/120 мм рт.ст., НЖЭ. Назначался соталол с положительным эффектом, в дальнейшем препарат отменила. Периодически отмечала подъемы АД до 180/100 мм рт.ст., принимала анаприлин с положительным эффектом. В ноябре 2012 г. находилась на стационарном лечении в ФХК им. Н.Н. Бурденко с подозрением на миастению. При обследовании диагноз исключен, при КТ органов средостения данных о тимоме не получено; выявлены гипохромная анемия (Hb - 96 г/л), частая НЖЭ. Направлена в ФТК.

В декабре 2012 г. находилась в отделении кардиологии ФТК. При ЭхоКГ: ФВ 53%, небольшое нарушение общей и локальной сократимости миокарда ЛЖ, умеренное расширение ЛП, небольшое аневризматическое выпячивание межпредсердной перегородки в сторону ПП без признаков сброса, митральная регургитация II степени. При ХМ: 10 000 политопных НЖЭ, 1548 полиморфных ЖЭ. В связи с исходным седловидным подъемом сегмента ST в отведениях V₁-V₂ проведена ЭКГ-проба с новокаиномидом для исключения синдрома Бругада - проба отрицательная. При сцинтиграфии миокарда признаки стрессиндуцированной ишемии и/или рубцового поражения миокарда не выявлены. Учитывая повышение титров антикардиальных АТ (АНФ нет, к антигенам эндотелия 1:320, кардиомиоцитов - 1:80, гладкой мускулатуры - 1:160, ВПС - 1:320), рекомендован прием плаквенила, который продолжался 2-3 месяца. В течение полугода принимала этализин (отменен из-за недостаточной эффективности), аллапинин (отменен в связи с выраженными головокружениями), соталол (без существенного эффекта). В дальнейшем начала прием конкора 1,25 мг/сут.

В апреле 2016 г. стали беспокоить учащение перебоев в работе сердца, предобморочных состояний, повышение АД до 180/100 мм рт.ст., головокружения, сопровождавшиеся чувством дурноты, тошнотой, предобморочные состояния, эпизоды потери сознания, снижение переносимости обычных физических нагрузок. Кроме того, стала отмечать скребущие боли, дискомфорт в грудной клетке без четкой связи с нагрузками. Была госпитализирована в ФТК. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,8 см, ФВ 48%, признаков гипертрофии ЛЖ нет, сократимость миокарда умеренно снижена без локальных зон гипокинеза, ЛП 66 мл, митральная регургитация II степени. При ХМ на фоне приема конкора: ЧСС днем 58-147 в минуту (в среднем 84 в минуту), ночью 54-100 в минуту (в среднем 64 в минуту), 9505 НЖЭ, в том числе 746 куплетов, 2 эпизода СВТ (7 комплексов QRS) с ЧСС до 118 в минуту, 6 эпизодов бигеминии, 830 - тригеминии, 511 ЖЭ, 4 куплета, 7 эпизодов бигеминии, 10 - тригеминии. Сегмент ST без динамики. ППЖ не выявлены. Наличие семейной формы эпилепсии (у самой пациентки в атипичной форме и двух ее детей от разных отцов) не позволяло исключить единое генетически детерминированное поражение Na⁺-каналов в ЦНС и миокарде. При МСКТ сердца выявлены многочисленные участки субэпикардального отсроченного контрастирования в ЛЖ, в том числе трансмуральный очаг; увеличения ПЖ и изменений коронарных артерий не отмечено. В анализе крови выявлено резкое повышение всех титров антикардиальных АТ (АНФ 1:320, к

Источник KingMed.info

антигенам эндотелия 1:320, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и ВПС - 1:160). В связи с анемией исследованы иммунологические маркеры системной красной волчанки, повышения их не отмечено. Все полученные данные свидетельствовали в пользу высокоактивного миокардита. Проведен курс плазмафереза с замещением полного объема циркулирующей крови, начата терапия метипредом по 16 мг/сут. Этацизин не имел достаточного эффекта (5000 НЖЭ), на фоне приема аллапинина 75 мг/сут число НЖЭ снизилось до 500 в сутки.

Через неделю после выписки отметила появление учащенного неритмичного сердцебиения, бригадой СМП госпитализирована в ГКБ № 29 с диагнозом «пароксизм МА» (на представленной позже ЭКГ - устойчивый пароксизм ЖТ) (рис. 6.4). Синусовый ритм был восстановлен путем ЭИТ. Аллапинин заменен кордароном в стартовой дозе 400 мг/сут. Самочувствие оставалось стабильным. С июля 2016 г. начато снижение дозы метипреда до полной отмены в ноябре. При контрольных ХМ значимых нарушений ритма не регистрировалось. Однако в декабре 2016 г. вновь отметила развитие приступа учащенного неритмичного сердцебиения, сопровождавшегося чувством нехватки воздуха, болями за грудиной. На ЭКГ (снята бригадой СМП) зарегистрирован устойчивый пароксизм ЖТ с ЧСС до 250 в минуту, после внутривенного введения кордарона отмечено восстановление синусового ритма. В дальнейшем в течение недели отмечала периодически возникающее чувство дискомфорта за грудиной, купировавшееся самостоятельно, перебои в работе сердца. Госпитализирована в ФТК. В анализе крови от 29.11.2016: АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия 1:160, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы - 1:80 (значительное снижение активности миокардита). В связи с недостаточной эффективностью и невозможностью исключить проаритмический эффект кордарона препарат предварительно отменен. При ХМ на фоне терапии конкором 2,5 мг - практически полное отсутствие НЖЭ (296 в сутки), что расценивается как результат эффективного лечения миокардита, 4094 полиморфных ЖЭ (три морфологии), эпизоды бигеминии - 354, тригеминии - 61, 5 пробежек ЖТ по 3 комплекса *QRS*. После назначения соталола 120 мг/сут число ЖЭ снизилось до 139, пробежки ЖТ исчезли. ЭхоКГ - без динамики (ФВ 47%).

Для уточнения этиологии упорных желудочковых аритмий выполнена МРТ: ЛЖ шаровидной формы, КДР 63 мм, ФВ 49%. Миокард ПЖ без особенностей. Гипертрофии нет, однако отмечаются утолщение папиллярных мышц до 10-11 мм и несколько повышенная трабекулярность миокарда верхушечной области и переднебоковой стенки, не удовлетворяющая критериям НКМ. Определяется гипокинез базальных бокового и нижнего сегментов миокарда ЛЖ с умеренным истончением до 5 мм. В раннюю и отсроченную фазы (через 10-15 минут) в этих сегментах отмечается обширная зона трансмурального и субэндокардиального контрастирования. При МСКТ - истончение и снижение плотности миокарда в области рубца, мелкий кальцинат (2-3 мм) в рубце, трансмуральное накопление контраста в отсроченную фазу. Коронарные артерии не изменены. Вид рубцовых изменений и тип контрастирования более характерен для ишемического поражения. При повторной сцинтиграфии миокарда - диффузное неравномерное нарушение перфузии. Очаговых изменений нет.

Таким образом, данные МРТ и МСКТ в совокупности с клиническими данными и результатами лечения позволяли нам расценивать очаг трансмурального контрастирования, истончения ЛЖ в сочетании с его дилатацией и умеренным снижением сократимости как проявление состоявшегося некроза в рамках миокардита и наиболее вероятную причину устойчивой ЖТ. Кроме того, не представлялось возможным до конца исключить генетически детерминированную КМП (повышенная трабекулярность миокарда свидетельствовала в ее

Источник KingMed.info

пользу). Была консультирована генетиком в РНЦХ, взята кровь для ДНК-диагностики в 11 генах, ответственных за наиболее частые каналопатии. На чистом фоне проведено также внутрисердечное ЭФИ: при программированной стимуляции ПЖ тремя экстрастимулами однократно индуцирована устойчивая левожелудочковая тахикардия с **R-R**-интервалом 260 мс. Тахикардия купирована сверхчастой стимуляцией. Проведена учащающаяся, частая и программированная стимуляция из выводного отдела ПЖ - индуцированы единичные и парные желудочковые ответы, неустойчивая ЖТ длительностью до 15 с, двух морфологических типов, с **R-R**-интервалом 260-295 мс. По результатам ЭФИ принято решение о попытке выполнения РЧА, которая успешно проведена в РНЦХ (хирург А.В. Цыганов): установлено соответствие основного аритмогенного фокуса в зоне рубца в ЛЖ. При контрольном ХМ на чистом фоне - 2000 НЖЭ и 452 ЖЭ, пробежек ЖТ нет; к лечению добавлены конкор и плаквенил. В случае возобновления ЖТ либо выявлении патогенной мутации в генах, ответственных за развитие КМП, будет решаться вопрос об имплантации ИКД.

6.2. Сочетания миокардита и ишемической болезни сердца (ишемии, истинного инфаркта миокарда)

Сама возможность такого сочетания не должна вызывать сомнений уже хотя бы потому, что ИБС встречается в популяции слишком часто. Однако имеется и ряд специфических механизмов, по которым оба заболевания (миокардит и истинный инфаркт миокарда) потенцируют друг друга. Сложности диагностики в этих случаях понятны: типичный инфаркт диагностировать гораздо проще, чем миокардит, тем более сложно верифицировать диагноз миокардита, развившегося одновременно, раньше или вслед за инфарктом. Остановимся подробнее на этих ситуациях и механизмах взаимного влияния инфаркта и миокардита.

Истинный инфаркт как осложнение миокардита. Под истинным инфарктом, в отличие от массивного некроза, о котором шла речь в предыдущем разделе, мы понимаем, как сказано выше, некроз миокарда вследствие закупорки крупной коронарной артерии (к этому вопросу мы еще вернемся при рассмотрении инфарктов у пациентов с НКМ). Соответственно, для уверенной диагностики такого инфаркта необходимо выявить гемодинамически значимые стенозы либо закупорку коронарных артерий. Однако в основе обоих процессов (стеноза и окклюзии, в том числе вследствие тромбоза) у пациентов с миокардитом могут лежать неатеросклеротические механизмы.

В первую очередь, можно предполагать возможность вовлечения в воспалительный процесс при миокардите крупных коронарных артерий. При МСКТ/коронарографии мы ни разу не наблюдали признаков коронарита, описанных при системных васкулитах (четкообразные изменения артерий), однако дважды столкнулись с осложнениями высокоактивного хронического миокардита, причиной которых при доказанном отсутствии коронарного атеросклероза мог быть васкулит. В первом случае отмечались повторные эпизоды острого коронарного синдрома, один из которых протекал с диссекцией ПМЖА, ее тромбозом и инфарктом (проведено экстренное стентирование) (см. клинический пример 15); во втором случае развился фатальный инфаркт миокарда вследствие тромбоза ствола левой коронарной артерии (на фоне приема варфарина с оптимальным уровнем МНО).

Обе пациентки были сходны по многим клиническим данным - женщины климактерического возраста (53 и 54 года) с миокардитом высокой степени иммунной активности, резистентной к лечению МА (во втором случае также с синдромом ДКМП) и неизменными по данным МСКТ коронарными артериями. В обоих случаях проводилась ИСТ (глюкокортикоидами с неполным иммунологическим и клиническим ответом), а также адекватная антикоагулянтная терапия. Тем

Источник KingMed.info

не менее в обоих случаях развился инфаркт вследствие тромбоза коронарных артерий; аутопсия во втором случае не дала убедительных данных в пользу активного коронарита, однако большая длительность времени получала ИСТ (тоже один из факторов риска тромбоза).

В литературе встречаются отдельные описания изолированных (не в рамках «больших» иммунных заболеваний) васкулитов крупных коронарных артерий, однако при жизни этот диагноз практически недоказуем. Так, в качестве причины внезапной смерти в результате диссекции коронарных артерий описан эозинофильный коронарный моноартериит ПМЖА, преимущественно у женщин [38, 127], имеются даже единичные сведения об эффективности ИСТ при диссекции вследствие васкулита [77].

В 1991 г. описан также синдром Коуниса (N.G. Kounis [78, 79]) - острый аллергический спазм (по типу анафилактической реакции) коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда. Выделено два подтипа этой реакции - возникающий у больных без предрасполагающих факторов и у пациентов с ангиографическими признаками поражения коронарных артерий (предполагается, что аллергическая реакция приводит к эрозии бляшек). В ряде случаев синдром неотличим от миокардита [73]. В целом остается неясным, каковы клинические критерии синдрома Коуниса. В качестве одного из возможных индукторов подобной реакции называют коронарные стенты - авторы ссылаются на выявление при аутопсии различных воспалительных клеток (не только эозинофилов, но и лимфоцитов, плазмочитов, макрофагов) [42].

В клинической практике поставить такие диагнозы до развития острых событий крайне сложно, кроме того, отсутствуют описания коронарных васкулитов в рамках изолированного миокардита. Лишь при перипартальной КМП описано такое сочетание [29]. Однако предполагать возможность такого варианта болезни (в том числе как недоразвернутого системного васкулита, см. ниже) у представленных нами женщин мы имеем все основания. Возможно, климактерический период является столь же уязвимым, как и беременность. Практический вывод состоит в том, что ИСТ у пациентов с подозрением на вовлечение крупных артерий должна быть, вероятно, более агрессивной (с применением мощных цитостатиков). Может обсуждаться также дополнительное назначение антиромбоцитарной терапии.

Кроме диссекции коронарных артерий, к ишемии и инфаркту могут приводить их постепенные изменения вследствие васкулита. Уникальный пример в этом плане представляет один из самых сложных и объективно тяжелых наших пациентов (больной Ф., 37 лет), история болезни которого подробно рассмотрена в разделе 6.8: постинфарктные (рубцовые) изменения были выявлены у него при первом поступлении в клинику при отсутствии изменений коронарных артерий по данным МСКТ и выполненной ранее коронарографии. В то же время через 1 год при повторной МСКТ отмечено постепенное сужение просвета ПМЖА в дистальном направлении вплоть до полной окклюзии, носившее явно не атеросклеротический характер. Такого рода диффузное сужение артерий - не частая находка, но иметь в виду эту возможность (и возможность быстрого прогрессирования процесса) необходимо.

Сочетания обычного (вследствие атеросклероза) инфаркта/ишемии и миокардита. Это, на первый взгляд, самый простой случай взаимодействия миокардита и типичного инфаркта миокарда (сочетание), но он, очевидно, сложнее всего укладывается в сознании нормального врача-кардиолога. Никакие диагностические алгоритмы и критерии в чистом виде не работают. Для диагностики обоих заболеваний нужны наиболее информативные методы - коронарография в сочетании с методами верификации рубцового поражения миокарда (ЭхоКГ, сцинтиграфия, МРТ и МСКТ с внутривенным контрастированием), с одной стороны, и ЭМБ - с другой.

Источник KingMed.info

Тот факт, что инфаркт миокарда в анамнезе не исключает последующего развития миокардита, подтверждает наш анализ интраоперационных биоптатов у пациентов с картиной ишемической КМП. Под *ишемической КМП* сегодня чаще всего понимают выраженное постинфарктное ремоделирование ЛЖ с дилатацией его полости и прогрессирующим снижением ФВ [1], однако в 1970 г. этот термин был предложен для обозначения синдрома ДКМП у пациентов с многососудистым коронарным атеросклерозом независимо от инфаркта миокарда в анамнезе [31]. При этом остаются неясными причины развития выраженной КМП лишь у небольшой части пациентов с развернутой ИБС (по некоторым данным, у 5-8% [67]). Очевидно, что, помимо хронической ишемии, должны иметь место какие-то особые факторы, которые присутствуют далеко не у всех пациентов с ИБС, возможно, генетические (недаром ишемическая КМП была включена в классификацию КМП ВОЗ). Из морфологических изменений описывают фиброз (интерстициальный и заместительный), контрактурные изменения кардиомиоцитов и их гипертрофию [9].

Наличие миокардита морфологически доказано нами у шести пациентов с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом: у одного с аритмиями (биопсия и коронарография проводились одновременно, субъективных и объективных признаков ишемии не было) и у пяти с синдромом ДКМП. Возможно, причины миокардита банальны. Эти данные свидетельствуют о том, что в основе «ишемической» КМП может лежать активный миокардит, и обнаружение коронарного атеросклероза не всегда должно ставить точку в диагностическом поиске при синдроме ДКМП. Необходима клиническая оценка соответствия времени развития ДКМП, клинической картины и тяжести ишемии. Во всех случаях быстрой и необъяснимой декомпенсации у пациентов с ИБС должен исключаться миокардит. Так, проспективное наблюдение постинфарктных пациентов, которым выполнено комплексное хирургическое лечение, показало наличие признаков миокардита в интраоперационных биоптатах и ПП, и ЛЖ у 100% пациентов с худшим прогнозом в сравнении с 63,9% у больных ишемической КМП, но лучшим прогнозом [5].

Природа миокардита у больных, перенесших инфаркт, требует особого обсуждения. Но прежде всего это может быть обычный (по терминологии некоторых авторов - первичный) миокардит - в анамнезе у таких пациентов отмечена пневмония, а в миокарде мы находили вирусы (в том числе микст-инфекцию). В литературе есть как обобщенные данные о высокой частоте обнаружения вирусов в миокарде при ишемической КМП (57,1%) [15], так и описания отдельных клинических случаев прогрессирования ХСН после инфаркта миокарда вследствие энтеровирусного миокардита с хорошим эффектом интерфероновой терапии [105].

По опубликованным в 2013 г. данным А. Frustaci и соавт., выполнивших бивентрикулярную ЭМБ за 10 лет 1229 больным с дисфункцией ЛЖ неясного генеза, у 45 из которых имелись признаки гипертонического сердца, в 62% случаев выявлена морфологическая картина миокардита (у 35,7% из них - виру-спозитивного); при отсутствии миокардита вирусов не было [59]. В продолжение этой темы интересные фактические данные получены недавно коллегами из Томска [80]: у пациентов с ИБС, не менее полугода назад перенесших стентирование либо шунтирование с оптимальным результатом, в качестве причины развившейся позднее острой декомпенсации сердечной недостаточности в 58,3% случаев (7 из 12 больных) диагностирован миокардит, а вирусный геном в миокарде (энтеровирусы в сочетании с ВЭБ или HHV6) выявлен в 81,8% случаев. Очевидно желание хирургов выяснить, почему столь различен эффект проведенных ими высокотехнологичных вмешательств у сходных, казалось бы, больных. Но для терапевтов эта задача еще более актуальна, поскольку лечение выявленного миокардита предстоит проводить им.

Источник KingMed.info

Выявление коронарного атеросклероза у пациентов с аритмиями, особенно наджелудочковыми, также еще не означает их причинно-следственной связи. ИБС как причина МА вообще ставится под сомнение [35]. Даже у пациентов с очевидной ИБС присутствует нередко целый спектр причин МА, и миокардит может оказаться одной из наиболее существенных причин. Приводим описание молодого пациента с несомненным сочетанием одинаково тяжелых инфаркта и миокардита, развившихся, по-видимому, одновременно, причем диагноз инфаркта миокарда, несмотря на его типичные проявления, заподозрен не был - настолько ярко выраженными были симптоматика и анамнез миокардита. Кроме того, нельзя исключить влияние злокачественной опухоли в анамнезе и ее лечения на развитие и течение болезни миокарда.

Клинический пример 32. Больной П., 39 лет, впервые поступил в ФТК 27.05.2014 г. с жалобами на одышку при небольших физических нагрузках (подъем на два этажа), повышенную потливость, больше в ночное время.

Из анамнеза: семейный анамнез отягощен по ИБС (инфаркт миокарда у отца), в 2001 г. был прооперирован по поводу рака правого яичка (гистологически сложное строение, представленное структурами незрелой тератомы, эмбрионального рака и семиномы) с метастазом в забрюшинный лимфатический узел (T2N1M0). Проведен курс химиотерапии цисплатином и этопози-дом, во время которого отмечал выраженную слабость, одышку (полностью регрессировали после лечения). Чувствовал себя удовлетворительно, нагрузки переносил хорошо.

В июле 2013 г. отметил появление слабости, одышки, повышение температуры до 37,0-37,2 °С. Самостоятельно принимал амоксилав на протяжении 7 дней, температура тела нормализовалась, однако сохранялась одышка. Обратился в поликлинику, при рентгенографии выявлены признаки двусторонней пневмонии. Госпитализирован в стационар г. Брянска. При поступлении беспокоила интенсивная боль в области левой лопатки, отмечена гипотония до 60/40 мм рт.ст. Получал амикацин с фторхинолонами, декстран (Реополиглюкин*). Через 3 дня инфузионной терапии отметил появление отеков голеней, которые выросли вплоть до анасарки, значительно усилилась одышка. На второй неделе госпитализации развился эпизод тахикардии с ЧСС до 140 в минуту, купированный инфузией кордарона, был переведен в кардиореанимацию. При ЭхоКГ (выполнена впервые) выявлена дилатация всех камер сердца, снижение ФВ до 41%, гипо-/акинезия МЖП, митральная регургитация II-III степени, трикуспидальная регургитация II степени, сепарация листков перикарда до 0,6 см, значительное количество жидкости в плевральных полостях. Получал кардиотропную и диуретическую терапию, дважды выполнялись плевральные пункции, на фоне чего несколько уменьшились отеки и одышка. При МСКТ легких визуализировались инфильтрат неправильной формы в верхушке левого легкого (S3), широким основанием прилежащий к костальной плевре, округлое образование в S9, S10, участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла. Изменения были расценены как метастатическое поражение легких (в последующем томограммы были проконсультированы в РОНЦ им. Блохина, наличие метастазов не подтверждено; высказано предположение об инфарктах легкого). При МСКТ брюшной полости - признаки гепатомегалии, небольшое количество жидкости в брюшной полости.

Состояние расценено как миокардит. Назначены карведилол 6,25 мг с последующим снижением дозы до 3,125 мг/сут в связи с гипотонией, диувер 10 мг/сут, верошпирон 100 мг/сут. В течение недели получал дексаметазон по 8 мг/сут и диклофенак в инъекциях, затем - преднизолон по 5 мг/сут и ибупрофен *per os* на протяжении еще нескольких недель. Состояние улучшилось: регрессировали отеки ног, уменьшилась одышка. Обратился в РНЦХ им. Б.В.Петровского, где в ноябре 2013 г. была проведена ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,5 см, КСР 5,2 см, ФВ 36%, гипокинез среднего

Источник KingMed.info

сегмента, акинез верхушечного, ПЖ 3,5 см, гипокинез свободной стенки ПЖ, ПП 4,5×5,7 см, ЛП 6,0×6,8 см, митральная регургитация III степени, трикуспидальная II степени. Диастолическая дисфункция III типа (рестрикция). Взятые анализы крови на кардиотропные вирусы (не выявлено) и антикардиальные АТ (АНФ 1:80, АТ к кардиомиоцитам 1:160-1:320, к ВПС 1:160). При МСКТ грудной клетки без контрастирования отмечено уменьшение очага в S3, количества жидкости в плевральных полостях. К лечению добавлены кораксан и варфарин. Поступил в ФТК.

При поступлении: кожные покровы нормальной окраски, пастозность голеней. Волосы с проседью. ЧД - 16 в минуту, хрипов нет. Тоны сердца приглушенные, шумов нет, ЧСС 78 в минуту, ритм правильный, АД 110/65 мм рт. ст. Печень, селезенка не увеличены, асцит нет. В анализах крови - гиперурикемия, умеренный внутрипеченочный холестаз. Триглицериды 1,48 ммоль/л, общий холестерин 6,09 ммоль/л, ЛПВП 0,98 ммоль/л, ЛПНП 4,81 ммоль/л, ЛПОНП 0,3 ммоль/л, КА 5,21. Неспецифические иммунологические и онкомаркеры в пределах нормы. На ЭКГ (рис. 6.5, а): неопределенное положение ЭОС, признаки гипертрофии ЛП, снижение амплитуды зубца **R** во всех отведениях в сочетании с патологическим зубцом Q/комплексом **QS**, застывший подъем сегмента **ST** в отведениях V_4-V_6 , сглаженные зубцы **T** во всех отведениях. При ЭКГ высокого разрешения выявлены низкоамплитудные ППЖ. При ХМ на фоне приема 2,5 мг конкора - пароксизм СВТ в течение 1 мин 27 с с ЧСС 120 в минуту, 33 ЖЭ, 1 куплет, лабильность зубца **T** (-/+). При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 7,1 см, МЖП и ЗСЛЖ 0,7 см, КДО 221 мл, КСО 160 мл, ФВ 28%, VTI 11,5 см, dp/dt 784 мм рт.ст., глобальная деформация -5,1% ($N \geq -18$), ЛП 95 мл, ПП 35 мл, ПЖ 3,0 см, E/A 2,7, DecT 90 мс. Митральная регургитация I степени.

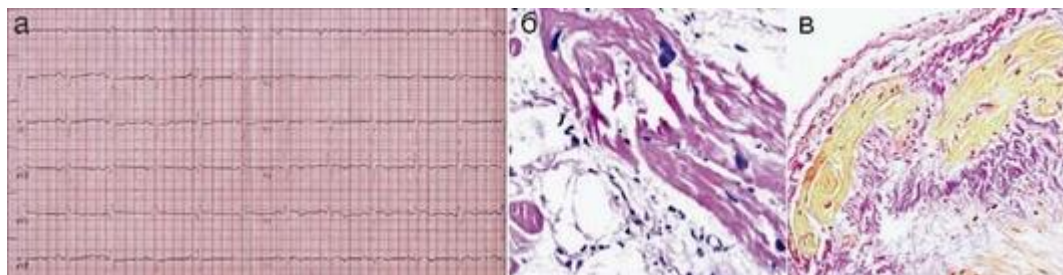


Рис. 6.5. Результаты инструментального исследования у больного П., 39 лет: а - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/ч; б, в - эндомикардиальные биоптаты правого желудочка, большое (б) и малое (в) увеличение, окраска гематоксилин-эозином (б) и по Ван Гизону (в). Выраженная дистрофия кардиомиоцитов с их лизисом и утратой ядер, лимфогистиоцитарные инфильтраты в интерстиции более 14 клеток (б); мелкоочаговый, в том числе перимускулярный, склероз (в)

При МСКТ - участки консолидации легочной ткани (фиброз), расцененные как поствоспалительные, убедительных данных о ТЭЛА нет. При МСКТ сердца выявлены массивные кальцинаты, суммарный КИ - 1102 ЕД. Ствол ЛКА имеет неровные контуры, на фоне кальциноза стенотические изменения - около 50%. ПМЖА окклюзирована, стенки в проксимальном и среднем сегментах тотально кальцинированы, дистальный отдел не заполняется контрастным препаратом. Огибающая артерия диффузно изменена, в проксимальном сегменте гемодинамически значимый стеноз (50-75%). Правая коронарная артерия диффузно изменена, неровности контуров на всем протяжении, в среднем сегменте стенозирована около 50%. Определяется расширение ЛЖ (КДР 70 мм), обширная зона рубцовых изменений миокарда распространенной передней, верхушечной, перегородочной и нижней локализации с формированием аневризмы (нормальная толщина миокарда сохранена в базальных сегментах). В отсроченную фазу выраженное отчетливое накопление контрастного препарата субэпикардальным слоем миокарда всего ЛЖ и зона пониженной плотности субэндокардиально в сегментах, соответствующих рубцовым изменениям. При сцинтиграфии -

Источник KingMed.info

дефект перфузии в области верхушки, прилежащих отделах передней стенки, в области перегородки.

Учитывая связь начала заболевания с перенесенной инфекцией, развитие синдрома ДКМП с дилатацией всех камер сердца, отчетливое накопление контрастного препарата субэпикардальным слоем миокарда всего ЛЖ при МСКТ, а также диагностически значимое повышение титров антимииокар-диальных АТ (включая АНФ), клинический эффект от проведенной ранее терапии стероидами в невысоких дозах, наиболее вероятным представлялось наличие хронического инфекционно-иммунного миокардита. В целях его верификации выполнена ЭМБ ПЖ: диагноз активного миокардита подтвержден (лимфогистиоцитарные элементы в интерстиции - более 14 в 10 поле зрения, крупные очаги склероза, перимускулярный склероз, рис. 6.5, б, в), вирусного генома не выявлено. Данных об АДПЖ не получено, изменения на ЭКГ обусловлены инфарктом в сочетании с перегрузкой правых отделов.

Имелись также убедительные признаки постинфарктного кардиосклероза: недостаточное нарастание амплитуды зубца *R* в сочетании с патологическим зубцом *Q*/комплексом *QS* на ЭКГ, гипо-/акинез верхушки и передне-боковой стенки ЛЖ с формированием аневризмы, очаговый дефект перфузии по данным сцинтиграфии, истончение миокарда и субэндокардиальное накопление контрастного препарата по данным МСКТ. При коронарографии подтверждено наличие окклюзии ПМЖА в сочетании с 30-40% стенозом огибающей артерии. Постокклюзионные отделы ПМЖА заполняются плохо, однако в перспективе возможно обсуждение вопроса об ее шунтировании. Наличие факторов риска ИБС (инфаркт миокарда у отца после 70 лет, курение, умеренная гиперлипидемия), признаков периферического атеросклероза [бра-хиоцефальных артерий без гемодинамически значимого стеноза (25-30%), стеноз общей бедренной артерии справа] позволяло расценивать окклюзию ПМЖА как преимущественно атеросклеротическую. Вместе с тем ее диффузный выраженный кальциноз, развитие картины инфаркта на фоне пневмонии, одновременное наличие верифицированного миокардита не позволяли исключить коронариит.

Оставалась не до конца ясной нозологическая природа сочетания изменений в легких (затяжная пневмония с исходом в пневмосклероз? васкулит, осложненный развитием ТЭЛА?), миокардита и инфаркта миокарда с окклюзией ПМЖА. Роль химиотерапии в анамнезе в развитии данных заболеваний представлялась маловероятной. Убедительных данных о нозологически очерченном системном васкулите не получено: несмотря на положительные маркеры инфекции HBV (IgM и суммарный HBsAg при отсутствии ДНК гепатита В), отсутствуют внекардиальные проявления узелкового периартери-ита, не выявлено повышения титра ANCA, со стороны ЛОР-органов данных за гранулематоз Вегенера не получено, в том числе при МСКТ придаточных пазух носа. Тем не менее исключить наличие системного васкулита не представлялось возможным. Низкая ФВ, сохранение высоких титров антикарди-альных АТ, выраженная дилатация правых отделов в сочетании с данными биопсии говорили о существенном вкладе миокардита в развитие дисфункции миокарда, что не позволяло на тот момент обсуждать хирургическое лечение и требовало начала базисной терапии.

Пациент консультирован фтизиатром: диагноз маловероятен, что подтверждено отрицательными результатами анализа мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) и диаскин-теста. Была начата терапия метипредом 16 мг/сут в сочетании с азатиоприном 75 мг/сут, которая субъективно хорошо переносилась, не сопровождалась появлением лихорадки, была продолжена по месту жительства. В течение последующих 4 месяцев отметил существенное улучшение самочувствия: заметное уменьшение одышки, полное отсутствие кашля, болей в

Источник KingMed.info

грудной клетке, повышение толерантности к нагрузкам. Однократно контролировал общий и биохимический анализы крови - существенных отклонений не было. С сентября начал плановое снижение дозы метипреда на 1/2 таблетки каждый 2 недели, до ноября самочувствие оставалось удовлетворительным.

К ноябрю (на фоне приема двух таблеток метипреда и азатиоприна) отметил появление и нарастание выраженной слабости в проксимальных отделах конечностей (преимущественно нижних). Кроме того, развилось острое респираторное заболевание (обострение хронического бронхита): лихорадка до 38 °С, появление интенсивного кашля с отделением мокроты; в течение недели отмечал появление сгустков алой крови в мокроте. Азатиоприн на время болезни (2 недели) отменил, провел курс терапии таваником 500 мг/сут, кашель заметно уменьшился, температура тела нормализовалась. Примерно через 1 неделю после этого стал отмечать сжимающие боли в области сердца, аналогичные болям в дебюте заболевания (июль 2013 г.). В связи с этим самостоятельно заменил тромбоАСС на 2,5 мг варфарина, принимал препарат в течение недели без контроля МНО, боли полностью купировались, вернулся к приему тромбоАССа. С декабря на фоне дальнейшего снижения дозы метипреда (вплоть до полной отмены) отметил ухудшение самочувствия в виде возобновления и нарастания одышки, появления выраженных отеков ног (слабость в мышцах при этом постепенно регрессировала). Самостоятельно увеличил дозу диуретиков с некоторым положительным эффектом, однако полностью отеки не купировались, сохранялась одышка, стал регулярно беспокоить влажный кашель, который усиливался к вечеру. Лихорадки не было. Связал ухудшение состояния с отменой метипреда и до начала января возобновил прием препарата в дозе 1 мг/сут. С января прием метипреда и азатиоприна полностью прекратил.

В феврале 2015 г. госпитализирован в ФТК. При МСКТ легких с внутривенным контрастированием данных за ТЭЛА как причину ухудшения состояния не получено, но выявлены расширение зоны консолидации в правом легком и ее появление в левом, а также тромб в ЛЖ. Титры антикардиальных АТ находились в пределах нормы (1:80), генома кардиотропных вирусов в крови не выявлено. С учетом этих данных, а также легочной инфекции ИСТ не возобновлена. При ЭхоКГ отмечены снижение ФВ до 21-23%, дилатация правых камер сердца с нарастанием клапанной недостаточности, что в сочетании с образованием тромба в полости аневризмы, эпизодом загрудинных болей в течение недели в ноябре 2014 г. и последующим нарастанием декомпенсации не позволяли исключить повторный инфаркт миокарда в той же зоне. Начата терапия варфарином. Консультация кардиохирурга на предмет возможной реваскуляризации отложена в связи с активной легочной инфекцией; вопрос о включении в лист ожидания на трансплантацию сердца не ставился по той же причине. Тромбоз ЛЖ являлся противопоказанием к имплантации ИКД, после лизирования тромба планировалось вернуться к этому вопросу.

За время пребывания в клинике на фоне вливаний таваника появилась лихорадка до 38,5 °С, заметно усилился кашель, появились рассеянные, жужжащие хрипы, на фоне повышения МНО до 8,0 отмечен эпизод кровохарканья. При эндоскопическом исследовании ЛОР-органов специфичных для гранулематоза Вегенера изменениях по-прежнему не выявлено. При МСКТ легких от 20.03.2015 отмечено появление полости распада в правом легком (в зоне консолидации), а также нарастание воспалительного инфильтрата в левом легком. Таваник был заменен линезолидом 1200 мг/сут внутривенно.

Пациент консультирован фтизиатром, диаскин-тест и исследование мокроты на кислотоустойчивые микробы трехкратно отрицательные. При МСКТ легких от 26.02.2015 отмечена положительная динамика, уменьшение воспалительной инфильтрации слева, справа сохраняется

Источник KingMed.info

небольшая полость в зоне консолидации прежних размеров. При исследовании от 16.03.2015 - дальнейшее уменьшение зоны консолидации левого легкого и размеров воздушной полости в нижней доле правого легкого; рекомендовано продолжить прием линезолида.

Из ФТК выписан 20.03.2015. В домашних условиях продолжил лечение: линезолид 600 мг по 1 таблетке в течение 5 дней, дигоксин, верошпирон, фуросемид, диакарб, гипотиазид, конкор, варфарин, оmez, урдокса, алло-пуринол, атровент. Первые 2-3 недели самочувствие немного улучшилось, одышка не усиливалась. В последующем наросли отеки ног (до середины бедра), увеличился живот в объеме, снижалась толерантность к нагрузкам. Передвигался только с поддержкой. Повторно госпитализирован в клинику в среднетяжелом состоянии 26.05.2015. При поступлении: выраженная жел-тушность кожных покровов с землистым оттенком, небольшие отеки, асцит, ЧСС 90 в минуту, АД 100/70 мм рт.ст., печень +3 см. При ЭхоКГ: ФВ 21-23%, митральная и трикуспидальная регургитация III степени, СДЛА 54 мм рт.ст. На фоне внутривенного введения 120-200 мг лазикса в сутки поддерживался положительный диурез (от 500 до 1 л), АД оставалось на уровне 90-100 мм рт.ст., однако выраженность отеков и одышки не уменьшилась; 1 июня в ванной комнате в положении стоя внезапно потерял сознание. При осмотре: акроцианоз, непроизвольное мочеиспускание, сознания нет, пульсация на периферических артериях отсутствует, над сердцем неритмичное сердцебиение с ЧСС 140-150 в минуту, по экрану монитора дефибриллятора - асистолия. Проведенные в полном объеме реанимационные мероприятия эффекта не имели, констатирована смерть больного. Состояние расценено как повторный инфаркт миокарда прежней локализации, при аутопсии клинический диагноз подтвержден.

Этот пример показывает, как сложно бывает провести временную грань и установить причинно-следственные связи истинного инфаркта и миокардита. Тем не менее в некоторых случаях можно выделить первичность инфаркта миокарда, тогда как миокардит (вторичный) развивается как его осложнение. Об этом пойдет речь в следующем разделе.

Миокардит как осложнение инфаркта (миокардиальный вариант синдрома

Дресслера). Идея о возможности аутоиммунного воспаления миокарда, индуцированного инфарктом миокарда, возникла у нас по аналогии с хорошо известным синдромом Дресслера при наблюдении за отдельными пациентами с недавним инфарктом, у которых тяжесть ХСН и объективных признаков ремоделирования сердца не находила полного объяснения в рамках самого инфаркта. Таких пациентов пока не так много, чтобы проводить полноценное сравнение с основной популяцией постинфарктных больных, однако результаты определения у них антикардиальных АТ подтверждают выраженную аутоиммунную реакцию, направленную против различных структур миокарда. Как правило, отмечается содружественное повышение титров АТ, включая специфический АНФ и АТ к антигенам кардиомиоцитов (1:160-1:320). При отсутствии терапии титры АТ долгое время остаются повышенными, при назначении мягкой ИСТ (плаквенил) они нередко нормализуются, что сопровождается и стабилизацией клинического состояния больного. В то же время контроль за уровнем антикардиальных АТ у постинфарктных пациентов без выраженной декомпенсации показывает нормальные или близкие к нормальным титры, что говорит об избирательности такой реакции.

Синдром Дресслера, напомним, описан как постинфарктная аутоиммунная реакция, которая развивается примерно через 2 недели после некроза миокарда и в типичной форме проявляется полисерозитом (перикардитом, плевритом, артритом) и пневмонитом. В качестве аутоантигена выступают продукты некроза миокарда, вступающие в контакт с перикардом. В роли патогенетических факторов синдрома Дресслера называют не только антикардиальные АТ, но и кардиотропные вирусы, хотя в основном эти данные имеют отношение к пост-

Источник KingMed.info

перикардиотомному синдрому (современному аналогу синдрома Дресслера). В последние годы частота синдрома существенно снизилась в сравнении с 3-4%, о которых сообщал W. Dressler в 1956 г., что объясняют высокой эффективностью современных методов ограничения зоны некроза [53]. Появляются даже публикации под названием «Dressler syndrome dead?» [23]. Однако сегодня можно говорить как раз о возрождении синдрома Дресслера, хотя и в не совсем привычной его форме. Развитие аутоиммунного ответа на сами миокардиальные антигены представляется не менее закономерным, отсутствие в клинике диагноза «*миокардиальный вариант синдрома Дресслера*» можно объяснить лишь сложностью его верификации (в отличие от очевидного выпотного перикардита, например). Дополнительными агентами, которые могут привести к увеличению частоты миокардиального варианта, являются широко распространенные интракоронарные стенты. Наши данные о диагностической значимости антикардиальных АТ подтверждает недавняя работа из Волгограда, в которой у пациентов с острой ЛЖ-недостаточностью, составивших примерно 15% всех больных с инфарктом миокарда, выявлены достоверно большие (в сравнении с остальными) уровни не только маркеров воспаления (IL-6), но и АТ к антигенам соединительной ткани [18].

Мы стали использовать термин «миокардиальный синдром синдрома Дресслера», еще не зная о работах A. Frustaci в этой области. Однако в 2016 г., на совещании рабочей группы по болезням миокарда и перикарда, он представлял результаты многолетнего применения ЭМБ в различных клинических ситуациях (около 5000 процедур!) и использовал очень сходный термин - Dressler-like autoimmune myocarditis, который в публикациях не встречается. Правда, материал для этой концепции составили пациенты с бессимптомной ишемией без инфаркта миокарда в анамнезе (ишемическая КМП, 2,4% пациентов с ИБС) и тяжелой бивентрикулярной ХСН, у которых не только был выявлен с помощью ЭМБ активный миокардит (у части больных отмечено также повышение антикардиальных АТ), но и проведена ИСТ по агрессивному протоколу с исчезновением признаков миокардита в повторных биоптатах (через 2 месяца) и уменьшением выраженности ХСН [57]. Тем не менее подразумевается, что ишемия приводит к появлению миокардиальных антигенов и иммунной реакции по типу синдрома Дресслера. Говорил A. Frustaci и о пациентах с повторными рестенозами стентов, в основе которых также может лежать аутоиммунная воспалительная реакция.

Эффективность относительно коротких курсов стероидной терапии (и неэффективность других методов лечения) классического синдрома Дресслера является общепризнанной [53], длительность такого лечения обычно составляет около 1 месяца. По аналогии можно предполагать, что столь же недолгая и не очень агрессивная терапия (обычно используют преднизолон в дозе 20-30 мг/сут и менее) может быть полезна при миокардиальном варианте синдрома Дресслера, однако во всех случаях необходимо предварительное исследование хотя бы крови на вирусный геном, поскольку сочетание механизмов также возможно. С учетом предполагаемой кратковременности высвобождения миокардиальных антигенов можно также ожидать высокой эффективности курса плазмафереза, особенно в ранние сроки после инфаркта миокарда.

6.3. Микроваскулярный (ишемический) вариант миокардита

Существенно чаще, чем инфарктоподобная симптоматика, у пациентов с миокардитом встречается микроваскулярная стенокардия, которая может лидировать в клинической картине. В ее основе лежит микроваскулит. В целом данные литературы относительно поражения мелких коронарных артерий немногочисленны. Описано невоспалительное их поражение у пациентов с коронарным синдромом Х и ХСН (набухание и дегенерация эндотелия, фибромышечное утолщение стенок, уменьшение просвета), что обозначено как болезнь мелких сосудов [96], в том

Источник KingMed.info

числе идиопатическая (у больных без факторов риска) [107]. Недавно показано, что при отсутствии признаков васкулита у пациентов с коронарным синдромом X геном ВЭБ, HHV6, аденовирусов в кардиомиоцитах и мелких сосудах выявляется в 69% случаев [43].

Однако чаще поражение мелких сосудов сердца носит характер васкулита (в рамках миокардита, диффузных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, в отдельных случаях изолированного). Данных о частоте васкулита как составной части миокардита немного. Н.Р. Палеев и соавт. рассматривают васкулит (в ряде случаев периваскулит) как характерное проявление инфекционно-аллергического (но не вирусного) миокардита и выделяют васкулярный вариант идиопатического миокардита [8]. Развитие васкулита специфично для миокардита при ряде инфекций (таких как сифилис, лептоспироз, скарлатина, сыпной и брюшной тифы). Для системных заболеваний более характерен продуктивно-деструктивный васкулит [8], который мы не наблюдали ни разу.

У наших пациентов с активным васкулитом вирусный геном в миокарде был выявлен почти в половине случаев: у двух из четырех вирусопозитивных пациентов с аритмиями (с геномом парвовируса В19 в миокарде и ВЭБ в крови) и у 8 из 24 вирусопозитивных пациентов с ДКМП. При наличии парво-вируса васкулит отмечен в 37,5% случаев. В одном из них можно говорить о весьма своеобразной вирусной васкулопатии с внутрисосудистым отложением фибрина (см. рис. 3.6, к). Такие отложения фибрина описаны при гуморальной реакции отторжения трансплантированного сердца и свидетельствуют о повреждении сосудистой стенки [7]. Среди вируснегативных пациентов признаки активного васкулита сопровождались системными иммунными проявлениями в 50% случаев, что позволяет рассматривать иммунное воспаление как альтернативный механизм развития васкулита. ANCA не были выявлены ни разу, системный характер васкулита подтвержден дважды (на основании клинических проявлений и данных биопсии кожи). Корреляции с уровнем АТ к эндотелию не отмечено ни в одной из подгрупп, что может быть связано со смешанным (вирусным или иммунным) механизмом васкулита.

В литературе имеются единичные упоминания об изолированном миокардиальном васкулите (без миокардита и системных проявлений) как причине РКМП [58], необъяснимых угрожающих жизни аритмий [65], идиопатической ЖЭ [46]. У наших пациентов выявлены морфологические признаки миокардита, однако нередко их выраженность была минимальной в сравнении с продуктивным васкулитом. Клинические проявления варьировали от минимальных (преходящая блокада ЛНПГ) до тяжелой стенокардии с постинфарктными изменениями на ЭКГ и прогрессирующей ХСН. Морфологически также прослеживалась стадийность - от активного васкулита к постепенному сужению просвета сосудов с выраженной ишемической дистрофией кардио-миоцитов и фиброзом. При этом можно говорить как об особом варианте течения инфекционно-иммунного миокардита с преимущественным поражением сосудов по типу продуктивного васкулита, так и об изолированном миокардиальном васкулите с минимальными явлениями миокардита.

Следует упомянуть и о возможной роли сифилитической инфекции, которая имела в анамнезе у двух пациентов с миокардиальным васкулитом, а также еще у двух пациентов с аритмиями и у одного с ДКМП, которым биопсия не проводилась. У двоих выявлен специфический АНФ в титре 1:80 и 1:160. Исключить роль специфического процесса в развитии миокардита с васкулитом мы не можем. Трудно сказать, чем определяются совершенно различные клинические проявления микроваскулита у разных больных (даже биопсия миокарда не дает на этот вопрос однозначного ответа), однако в данном разделе мы выделили тех больных, у которых на возможность микроваскулита указывает наиболее характерный симптом - объективно доказанная ишемия миокарда в сочетании с типичными приступами стенокардии.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что изолированный ишемический вариант миокардита гораздо чаще развивается у женщин, как правило, не очень молодых (старше 40-50 лет), что заставляет думать и о возможности дисгормональной (климактерической) миокардиодистрофии. Однако при этом имеются признаки, несомненно, выходящие за рамки миокардиодистрофии: высокие титры антикардиальных АТ, нарушения перфузии (в том числе при нагрузке) по данным сцинтиграфии, обнаружение вирусного генома в крови, положительный эффект противовирусной и относительно мягкой базисной терапии. Нередко стенокардии сопутствует блокада ЛНПГ - в начале болезни очень характерен ее преходящий характер, который указывает на потенциальную эффективность противовоспалительной терапии.

Отсылая читателя к клиническим примерам 9 и 17, приведем еще один, который характеризуется хорошим эффектом своевременно начатой и достаточно длительной терапии.

Клинический пример 33. Больная С., 49 лет, поступила в ФТК 09.12.2014 г. с жалобами на дискомфорт в области сердца без связи с физическими нагрузками, сохраняющийся практически постоянно, нечастые перебои в работе сердца, эпизоды головокружения.

Из анамнеза: росла и развивалась соответственно возрасту, простудными заболеваниями болела редко, ангинами не болела. Толерантность к физическим нагрузкам оставалась высокой.

Семейный анамнез отягощен (отец умер внезапно в 41 год, злоупотреблял алкоголем). Курит в течение 15 лет по 10 сигарет в день. В течение 5 лет отмечает подъемы АД до 160/90 мм рт.ст., проведен короткий курс терапии (метопролол, лозартан) с положительным эффектом. В течение 6 лет получает заместительную гормональную терапию [дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон*)]. На ЭКГ от 2012 г. - без патологии. На ЭКГ от ноября 2014 г., зарегистрированной в рамках диспансеризации, - глубокие отрицательные (коронарные) зубцы Т в отведениях V₁-V₄, преходящая блокада ЛНПГ. С этого же времени стала отмечать практически постоянный дискомфорт (ноющую боль) в области сердца, нечастые перебои в работе сердца.

Госпитализирована в ГКБ № 52, где выполнена МСКТ сердца: признаков коронарного атеросклероза не выявлено. При ЭхоКГ дилатации камер сердца и снижения ФВ, а также локальных нарушений сократимости также не отмечено. Был рекомендован постоянный прием престуриума, кар-диомагнела. Дискомфорт в области сердца сохранялся, ЭКГ оставалась без динамики. Поступила в ФТК.

При осмотре и в стандартных анализах крови - без отклонений от нормы. Общий холестерин 4,98 ммоль/л, ЛПНП 3,51 ммоль/л. СРБ отрицательный, АСЛО 36,3 МЕ/мл. Антикардиальные АТ: специфического АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:80, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы сердца - 1:160. ДНК кардиотропных вирусов в крови не выявлено. На ЭКГ картина прежняя; при ХМ на фоне приема 12,5 мг карведилола в сутки - тахизависимая преходящая блокада ЛНПГ (при ЧСС более 70 в минуту), нарушений ритма и динамики сегмента ST в нормальных комплексах нет. При ЭхоКГ отмечено некоторое снижение ФВ (43%) при отсутствии дилатации и гипертрофии камер сердца. Повторно проведена МСКТ сердца с оценкой отсроченного контрастирования: коронарные артерии интактны, в отсроченную фазу визуализируются зоны накопления контрастного препарата субэпикардially в области боковой стенки, верхушки ЛЖ и перегородки. При сцинтиграфии миокарда - неравномерное мозаичное распределение перфузии, в условиях нагрузки - гипоперфузия верхушки и примыкающих к ней передней, переднеперегородочной, нижнеперегородочной и задненижней стенок на всем протяжении до выходного отдела, восстанавливающаяся в покое. ФВ в покое и при физической нагрузке около 52%.

Состояние расценено как подострый (?) инфекционно-иммунный миокардит среднетяжелого течения, средней степени активности, с развитием умеренной систолической дисфункции ЛЖ,

Источник KingMed.info

микроваскулярная стенокардия. С учетом сохранения субъективных симптомов и признаков поражения миокарда на фоне стандартной кардиотропной терапии начата ИСТ: метипред 16 мг/сут (с последующим постепенным снижением до поддерживающей дозы 4 мг/сут) с азатиоприном 150 мг/сут. В анализе крови на антикардиальные АТ от августа 2015 г.: АТ к антигенам эндотелия 1:160, остальные показатели в пределах нормы. В течение последующих нескольких месяцев самочувствие практически нормализовалось, ощущение дискомфорта в грудной клетке беспокоить перестало. На ЭКГ и при ХМ - преходящая блокада ЛНПГ, в синусовых комплексах зубцы Т положительные. При контрольной ЭхоКГ: ФВ 57%, размеры камер сердца в пределах нормы. Азатиоприн отменен, продолжена поддерживающая терапия метипредом 4 мг/сут.

Представленный вариант является одной из ярких, но не единственных форм миокардита без нарушений ритма, дилатации камер и значимой систолической дисфункции, то есть без тех объективных признаков, которые составляют суть и почти обязательную принадлежность миокардита. Однако встречаются пациенты с очень высокой вероятностью миокардита (биопсия в таких случаях не проводится), у которых практически полностью отсутствуют объективные признаки миокардита, включая микроваскулярную ишемию и блокаду ЛНПГ (см. ниже).

6.4. Миокардит без основных миокардиальных симптомов (ишемии, нарушений ритма и систолической дисфункции)

Во многих классификациях, особенно старых и более клиничных, присутствует латентная форма миокардита, однако никакие современные руководства не дают конкретных рекомендаций по поставке такого диагноза и тем более лечению этой формы миокардита. По-видимому, предполагается, что это легкая форма миокардита, которая при отсутствии объективных симптомов не требует специального лечения. Однако пациенты с этой формой отнюдь не чувствуют себя здоровыми, нередко их жалобы расцениваются как психовегетативные (и такой элемент действительно может присутствовать), что заставляет их искать врача, который поверит в реальность их ощущений и, самое главное, поможет.

Действительно, отдифференцировать латентный миокардит от психосоматического расстройства бывает непросто - в таких случаях мы всегда обращаемся к помощи психиатров (психосоматическая группа под руководством профессора Л.В. Ромасенко), однако и от них получаем встречный вопрос: а есть ли тут все-таки миокардит? Иногда бывает полезно дождаться эффекта назначенной психотропной терапии, который наступает через 1-2 месяца или быстрее, и посмотреть, «что останется». Но очень нередко мы сталкивались с ситуациями, когда пациент с очевидными проявлениями миокардита месяцами и годами проводил монотерапию антидепрессантами, получив объяснение доктора, что все проблемы у него «от нервов».

Именно поэтому диагностику (или исключение, насколько это возможно) миокардита мы начинаем одновременно с направлением к психиатру либо независимо от него (далеко не все подобные пациенты требуют психиатрического осмотра). К основным жалобам, с которыми приходят такие больные, относятся выраженная общая слабость, повышенная утомляемость, невозможность выполнять привычные ранее физические нагрузки. Эти симптомы могут появляться как остро, так и подспудно и совершенно необъяснимо для пациента. На мысль о возможном миокардите наводят самих больных или их лечащих врачей неясные ощущения в области сердца, неспецифические изменения на ЭКГ, а также связь данных симптомов с перенесенной ОРВИ или другой инфекцией дыхательных путей. (Хотя справедливости ради отметим: нас всегдастораживает появление пациента с уверенным направительным

диагнозом «миокардит» - очень часто именно в таких случаях это оказывается что-то совершенно другое.)

При этом фактически единственным объективным симптомом бывает выраженная синусовая тахикардия (как в дневное, так и ночное время). Может не быть и ее. Тахикардию в таких случаях объясняют в рамках нейро-циркуляторной дистонии, обычной для больного симпатикотонии, повышенной эмоциональной лабильности и др. Возможно и это, однако пациенты, как правило, сообщают, что подобное сердцебиение никогда ранее не было им свойственно. Несомненно, необходимы подтверждение синусового характера тахикардии, подробный расспрос и исключение других возможных причин (от злоупотребления кофе и психостимуляторами до тиреотоксикоза и массивной ТЭЛА), однако и миокардит должен с самого начала рассматриваться в ряду этих причин. В его пользу будут говорить:

- четкая связь появления симптомов с перенесенной ОРВИ;
- отягощенный инфекционный и аллергологический анамнез;
- субклинические изменения при ХМ (динамика *ST-T*, нечастая лабильная экстрасистолия);
- наличие небольшого количества жидкости в полости перикарда (ЭхоКГ, МРТ);
- бессимптомные диффузные и/или стрессиндуцированные нарушения перфузии по данным сцинтиграфии;
- субэпикардальное отсроченное накопление/отек миокарда по данным МРТ (выявляется довольно часто, несмотря на отсутствие симптомов, иногда даже становился единственным поводом для обращения к нам таких пациентов).

Однако решающими доводами в пользу миокардита остаются в подобных случаях (когда проведение ЭМБ не оправдано) значимое повышение титра антикардиальных АТ и отчетливый положительный эффект противовоспалительной терапии. Мы не раз отмечали явное несоответствие максимально высоких титров АТ (включая специфический АНФ в титре 1:320) и относительной скудности клинической симптоматики именно у пациентов с латентным миокардитом. Объяснить этот феномен сложно: гораздо чаще степень иммунной активности и клинические проявления миокардита соответствуют друг другу. Однако этот факт мы считаем нужным отметить. Возможно, этих пациентов отличает своеобразный положительный тип иммунной реактивности, которая имеет некоторое защитное значение. Напомним также, что способность вызывать «неадекватную» синусовую тахикардию приписывают АТ к β -адренорецепторам, которые могут появляться у больных с миокардитом.

Вопрос о назначении базисной терапии решается индивидуально. При хорошем эффекте симптоматического лечения (например, β -адреноблокаторами) можно от нее воздержаться и продолжить наблюдение, однако чаще этой терапии оказывается недостаточно, как и метаболических препаратов (предуктала и др.), которые пациенты пробуют принимать. Мы, как правило, начинаем с назначения плаквенила по 200-400 мг (в зависимости от исходной иммунной активности) и оцениваем состояние и титры АТ в динамике. В ряде случаев, при появлении каких-либо миокардиальных симптомов и сохранении высокой иммунной активности, могут быть добавлены малые дозы стероидов, обоснованно также проведение плазмафереза. Результат лечения обычно бывает хорошим и подтверждает правильность исходного диагноза; прогрессирования в более тяжелые формы миокардита мы практически не наблюдали. Приведем типичный пример такого пациента.

Клинический пример 34. Больной Д., 50 лет, обратился в ФТК в апреле 2015 г. в связи с упорной синусовой тахикардией, которая регистрируется на протяжении последних 2 лет, субъективно плохо переносится и не корригируется возрастающими дозами β -адреноблокаторов (до 300 мг метопролола в сутки, атенолол и локрен неэффективны), умеренное повышение утомляемости при значительных ежедневных нагрузках. В течение всей жизни отмечаются ожирение 1-й степени, эпизодические подъемы АД до 140-150/90 мм рт.ст., однако выраженной тахикардии до последнего времени не отмечал. Аллергологический анамнез не отягощен, 1-2 раза в год переносит простудные заболевания с болями в горле. Гормоны щитовидной железы в пределах нормы, данные ЭхоКГ без существенных отклонений. При осмотре: ЧСС 96 в минуту, на фоне правильного ритма - единичные экстрасистолы, тоны сердца слегка приглушены, шумов нет. При ХМ, проведенном на фоне приема 200 мг метопролола в сочетании с ситуационным приемом анаприлина, средняя ЧСС днем 83 в минуту, ночью 66 в минуту (от 43 до 112 в минуту), пауз и нарушений проводимости нет: зарегистрировано также около 1100 одиночных ЖЭ, ST-T - без динамики.

В стандартных анализах крови: лейкоциты 9,8 тыс., лейкоцитарная формула не изменена, гиперлипидемия 2а типа, гипергликемия (7,6 ммоль/л натощак), небольшое повышение уровня АСТ (55 ЕД/л). В анализе крови на антикарди-альные АТ: специфический АНФ 1:320, АТ к антигенам эндотелия и кардиомиоцитов 1:160, гладкой мускулатуры и ВПС - 1:320. Помимо сахаросни-жающей терапии и статинов, назначен прием плаквенила в начальной дозе 400 мг/сут с последующим снижением ее до 200 мг/сут. При повторном ХМ от октября 2015 г. (на фоне приема метопролола 200 мг/сут и анаприлина по 40 мг) средняя ЧСС за сутки 71 в минуту (днем 73 в минуту, ночью 66 в минуту), 675 одиночных ЖЭ. В дальнейшем метопролол был заменен локреном 30 мг/сут (ранее неэффективным). Ощущение сердцебиения беспокоить перестало, самочувствие нормализовалось. В анализе крови от февраля 2016 г.: специфический АНФ и АТ к волокнам проводящей системы 1:160, остальные титры в пределах нормы (1:40-1:80). Продолжена терапия плаквенилом и локреном в прежних дозах.

6.5. Миокардит у пациентов с вирусными гепатитами В и С

Миокардит относится к известным, хотя и не самым типичным иммунным проявлениям вирусных гепатитов В и С. В недавнем обзоре на эту тему группа авторов из клиники им. Е.М. Тареева сообщает о таких вариантах поражения сердца, как ДКМП, ГКМП, АДПЖ, миокардит, коронариит вследствие крио-глобулинемического васкулита мелких сосудов сердца, аневризма ЛЖ, раннее развитие коронарного атеросклероза, ИБС, а также цирротическая КМП [10]. К этому списку следует добавить также миоперикардит [13]. Описана серия наблюдений за 22 больными вирусным гепатитом с миокардитом, четверо из которых погибли от ХСН, при аутопсии у трех выявлена картина хронического активного миокардита, у одного - диффузный кардиосклероз [10]. Доказана репликация вируса в миокарде у пациентов с миокардитом и хронической HCV-инфекцией [102], однако механизм развития миокардита у этих больных двоякий, как и при других вирусных инфекциях: наряду с прямым повреждающим действием на миокард развиваются иммунные реакции.

С другой стороны, как широко распространенные заболевания гепатиты периодически диагностируются у пациентов с миокардитом. Есть работы, в которых частота обнаружения маркеров гепатита С при идиопатическом миокардите и ДКМП достигала 6,3-16,7% [55, 90]. Одновременная диагностика гепатитов В и С и миокардита создает целый ряд диагностических и лечебных проблем, таких как оценка этиологической роли вирусов гепатита в развитии и поддержании миокардита, а также других системных проявлений, полиор-ганность поражения, возможность и очередность проведения ИСТ и ПВТ, повышенный риск кардиальных осложнений

Источник KingMed.info

современной ПВТ (например, развитие дистиреоза и опасной брадикардии при одновременном применении кордарона и софосбувира/ледипасвира[®], а также случаи миоперикардита при назначении последнего [103], прогрессирование ХСН при использовании интерферона), дополнительные сложности при выполнении хирургических вмешательств на сердце (особенно трансплантации с последующей пожизненной иммуносупрессией).

В недавней работе группы Н.-Р. Schultheiss оценивалась частота различных кардиальных проявлений (необязательно напрямую связанных с инфекцией) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и, что особенно ценно, динамика этих изменений в результате ПВТ [110]. Спектр изменений миокарда, отмеченных почти у четверти больных, оказался чрезвычайно широк - от гипертрофии обоих желудочков и нарушения диастолической функции по рестриктивному типу до систолической дисфункции, нарушений локальной сократимости, блокады ЛНПГ, АВ блокад высоких степеней и ЖТ. Одним из своеобразных проявлений был синдром малого выброса с правожелудочковой ХСН III-IV ФК (при нормальной ФВ ЛЖ): в результате противовирусного лечения отмечено достоверное снижение ФК, BNP, dp/dt и СДЛА, а также уровня креатинина в крови.

При этом уровень циркулирующих АТ к тропонину оставался повышенным и после элиминации HCV, что определенно указывает на возможный механизм поражения миокарда у этих больных (хотя ЭМБ в этой работе не проводилась). Авторы делают выводы о хорошей переносимости современной ПВТ у пациентов с выраженной ХСН и возможности в будущем прояснить связь вирусных гепатитов и миокардита благодаря появлению высокоэффективного лечения. При этом они подчеркивают, что улучшение наступало у пациентов с любой ХСН, в том числе развившейся и до HCV-инфекции, то есть, не являясь первопричиной заболевания сердца, вирус, тем не менее, усугублял имевшуюся дисфункцию. Необходимо напомнить также, что HCV был единственным вирусом, обнаружение которого в миокарде (при одновременном выявлении антикардиальных АТ) ассоциировалось с высокой эффективностью ИСТ у пациентов с лимфоцитарным миокардитом [56].

В проанализированной части нашей когорты пациентов с миокардитами маркеры вирусных гепатитов В ($n=10$, в том числе ДНК HBV у четырех) и С ($n=7$, в том числе РНК у двух) выявлены у 18 пациентов как с аритмическим, так и с декомпенсационным вариантами миокардита. Таким образом, общая частота обнаружения маркеров вирусных гепатитов составила 3,5%. У четырех больных активный/пограничный миокардит (3/1) верифицирован с помощью биопсии миокарда (эндомиокардиальной или интраоперационной).

В первом случае (у пациентки с HBsAg в крови) определение генома HBV не проводилось, в миокарде выявлены парвовирус B19 и картина высокоактивного миоэндокардита. Во втором случае (у ДНК-позитивного больного) гепатит развился практически одновременно с миокардитом, на момент проведения биопсии миокарда о нем не было известно, особенностью миокардита был явный аллергический компонент (см. рис. 4.12, в). У третьего пациента на момент проведения биопсии в крови определялся HBsAg, анализ крови и миокарда на HBV не проводился, клиническая картина гепатита с обнаружением ДНК в крови развернулась на фоне мягкой ИСТ. Наконец, у четвертого, РНК-позитивного по крови больного генома HCV в миокарде не обнаружено, однако выявлен геном парвовируса B19 (см. клинический пример 35).

Нарушения ритма и проводимости у 10 больных без ДКМП были политопными в 80% случаев, представлены МА/ТП (60%), НЖЭ (40%), ЖЭ 50%, пробежками неустойчивой ЖТ (20%), АВ блокадой II степени (30%), CCCУ (50%). У одного пациента в крови был выявлен также геном ВЭБ и HHV6. Стимулятор имплантирован двум больным, РЧА выполнена четырем, что

свидетельствует о серьезном характере блокад и упорном течении аритмии (МА/ТП), причем в одном случае развился рецидив частой НЖЭ. У всех больных отмечено выраженное (3-4-кратное) повышение титров антикардиальных АТ, в том числе специфический АНФ (в 60% случаев).

У восьми больных с синдромом ДКМП средний ФК ХСН составил 2 [2; 3], средняя ФВ $28,9 \pm 10,5\%$, КДР ЛЖ $6,8 \pm 1,0$ см, ПЖ $2,8 \pm 0,7$ см, СДЛА $48,1 \pm 11,5$ мм рт.ст.; отмечены выраженные рестриктивные изменения, которые считают характерными для HCV-инфекции (среднее значение E/A 3,5), митральная регургитация II-III степени у шести больных и трикуспидальная - у трех; у четырех пациентов выявлена начальная гипертрофия ЛЖ (менее 14 мм). Лишь в одном случае отмечен значимый коронарный атеросклероз. По 62,5% имели МА (преимущественно постоянную) и ЖЭ; неустойчивая ЖТ зарегистрирована у половины больных. Других вирусов в крови не обнаружено. Титры антикардиальных АТ были повышены в 3-4 раза у всех шести больных, специфический АНФ выявлен в 50% случаев. Высоким оказался процент хирургического лечения: ИКД имплантированы трем больным, ЭКС - двум, двоим выполнена операция обратного ремоделирования и одному - трансплантация сердца.

ПВТ проведена четверым ДНК/РНК-позитивным больным, у троих достигнута стойкая элиминация вирусов. ИСТ проводилась большинству пациентов ($n=10$), но чаще ограничивалась назначением плаквенила ($n=6$), особенно у пациентов с аритмическим вариантом миокардита; у четырех случаях назначались стероиды, в том числе у одной пациентки - 8 мг метипреда в сочетании с 75 мг азатиоприна. Лишь в одном случае отмечено развитие активного гепатита В, купированного энтекавиром. Возможная этиологическая роль вирусов гепатита в поражении миокарда подтверждается тем, что у двух больных ПВТ сопровождалась не только регрессом клинической симптоматики (аритмии, сердечной недостаточности), но и нормализацией ФВ. По-видимому, развитие миокардита должно быть одним из доводов в пользу ПВТ у таких пациентов. В третьем случае положительной динамики со стороны сердца не отмечено, однако достигнутый противовирусный эффект облегчил выполнение трансплантации (отметим: HCV-инфекция не является противопоказанием к немедленному выполнению операции, современная ПВТ успешно проводится и после нее).

Клинический пример 35. Пациент З., 34 лет, впервые поступил в ФТК 22.04.2016 г. с жалобами на одышку при подъеме на 2-й этаж, отеки голеней и стоп, увеличение в объеме живота, частые перебои в работе сердца, учащенное сердцебиение, боль в левой половине грудной клетки колющего характера с иррадиацией под левую лопатку без связи с физической нагрузкой, купирующуюся самостоятельно в течение нескольких секунд.

Из анамнеза: семейный анамнез не отягощен. В детском возрасте диагностирован пролапс митрального клапана, лечение не предлагали, некоторое время наблюдался кардиологом. При физических нагрузках умеренной интенсивности отмечал появление одышки, ощущение сдавления за грудиной, быструю усталость. В 2002 г. перенес правостороннюю бронхопневмонию, проводилась антибиотикотерапия, в последующем чувствовал себя удовлетворительно. В конце апреля 2009 г. отмечался эпизод переохлаждения с появлением кашля, ощущения заложенности за грудиной. 1 мая 2009 г. посетил баню, принял алкоголь в умеренном количестве (алкоголем не злоупотребляет); 2 мая 2009 г. проснулся из-за выраженной одышки. Бригадой СМП госпитализирован, диагностирована двусторонняя пневмония. Начата терапия цефтри-аксоном, однако через 5-7 дней лечения улучшения не отмечалось, одышка несколько возросла. Консультирован кардиологом. На ЭКГ без особенностей, при ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,4 см, ФВ ЛЖ 35%, ЛП 4,6 см. Диагностирован острый миокардит, начата терапия метипредом по 24 мг/сут в сочетании с конкором, верошпироном.

Одышка полностью исчезла, толерантность к нагрузкам восстановилась. В течение 1 месяца дозу медролла постепенно снижали до полной отмены. Медикаментозной терапии не получал. В сентябре-октябре 2009 г. вновь появились выраженная одышка (спал в положении сидя), общая слабость, возросли отеки ног, увеличился объем живота. Находился на стационарном лечении. При ЭхоКГ: ЛП 5,2 см, КДР ЛЖ 6,4 см, ФВ 16%. Проводилась мочегонная терапия (диурвер 10 мг/сут). После выписки сохранялись одышка, общая слабость, постоянно препараты не принимал. В июле 2010 г. - резкое ухудшение самочувствия, нарастание одышки, появление иктеричности склер. Госпитализирован в инфекционное отделение, где обнаружен хронический вирусный гепатит С, специфической терапии не проводилось. Выписался в удовлетворительном состоянии. В дальнейшем вирус периодически определялся в крови в небольшом количестве, в анализе от марта 2016 г. РНК вируса не выявлено.

В декабре 2011 г. при ЭхоКГ отрицательной динамики не выявлено (ФВ 27%). Перенес ОРВИ, после чего отметил значительное ухудшение состояния. Постоянной терапии по-прежнему не получал. В марте 2012 г. - очередная госпитализация в связи с нарастанием одышки, отеками ног, увеличением в объеме живота. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика. С 2013 г. наблюдается в Институте кардиологии им. М.Д. Стражеско, где была назначена терапия трифасом^р, 10 мг, инспрой, карведилолом, клопидогрелем. В 2013 г. в Киевском центре сердца проведено три сеанса гемосорбции, после чего отмечались уменьшение одышки, общей слабости, улучшение диуреза, переносимости нагрузок. ФВ составила 32%.

С декабря 2015 г. после перенесенной на ногах ОРВИ отметил нарастание одышки, учащенного неритмичного сердцебиения, продолжал прием препаратов. Госпитализация по месту жительства в марте 2016 г. с жалобами на чувство нехватки воздуха, неритмичное учащенное сердцебиение. КДР 7,1, ФВ 22%. При ХМ частая полиморфная ЖЭ, пароксизм МА (до 10 с). На фоне лечения существенной динамики не отмечалось. После выписки продолжал прием препаратов. В НЦССХ им. А.Н. Бакулева обсуждался вопрос о трансплантации сердца, однако госпитализирован не был. Поступил в ФТК.

При поступлении: состояние средней тяжести, кожные покровы чистые, рост 187 см, масса тела 95 кг, ИМТ 27 кг/м², отеков нет. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС 76 в минуту, АД 140/80 мм рт.ст. Печень не увеличена. В анализах крови: γ -глобулины 20%, креатинин 1,46 мг/дл (СКФ по MDRD 59 мл/мин/1,73м²), мочевиная кислота 645 мкмоль/л, общий билирубин 20,1 мкмоль/л, АСТ 47 ЕД/л, АЛТ 46 ЕД/л, КФК 80 ЕД/л, КФК-МВ 16 ЕД/л, холинэстераза 10 642 ЕД/л, щелочная фосфатаза 145 ЕД/л, ГГТ 36 ЕД/л, общий холестерин 7,49 ммоль/л, ЛПВП- 2,68 ммоль/л, ЛПНП 3,78 ммоль/л, ЛПОНП 1,03 ммоль/л, КА 1,79, ТТГ 1,63 мкМЕ/мл. Выявлены HCV-Ab, РНК HCV - 4,6×10⁴ копий, генотип 1. Генома кардиотропных вирусов в крови не найдено. Антикардимальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:40, кардиомиоцитов - 1:80, гладкой мускулатуры - 1:160, ВПС - 1:160.

На ЭКГ (рис. 6.6, слева) - отклонение ЭОС влево, снижение вольтажа комплексов **QRS** и недостаточное нарастание зубцов **R** в отведениях V₁- V₄. При ХМ (в процессе насыщения кордароном 400 мг/сут + карведилол 12,5 мг/сут): синусовый ритм, 35 НЖЭ, 134 ЖЭ, 2 куплета, 2 эпизода бигеми-нии, 3 - тригеминии, 2 эпизода желудочкового ритма с ЧСС 60-70 в минуту из пяти **QRS**, 2 пробежки ЖТ из 3-4 **QRS** с ЧСС 130 в минуту. При ЭхоКГ: КДР 7,2 см, КДО 242 мл, КСО 176 мл, МЖП и ЗСЛЖ 0,9 см; ФВ 27%, VT1 8,1 см, МК 699 мм рт.ст., ЛП 156 мл, ПП 65 мл, ПЖ 2,6 см. Е/А 3,6, DecT 74 мс (рестриктивный тип диастолической дисфункции). Митральная регургитация II степени, трикуспидальная I степени, СДЛА 31 мм рт.ст. При МСКТ сердца коронарные артерии интактны, миокард ЛЖ диффузно истончен, в области боковой стенки определяется повышенная

трабекулярность с соотношением компактного и некомпактного слоев до 1:3 (рис. 6.6, в центре). В отсроченную фазу контрастирования визуализируются зоны гиперконтрастирования в миокарде ЛЖ верхушечной и боковой стенок (в компактном и некомпактном слоях) (рис. 6.6, в). При повторной ЭхоКГ подтверждено наличие некомпактного слоя миокарда ЛЖ: компактный слой 0,6 см (боковая стенка), некомпактный слой 1,1-1,2 см (боковая стенка), соотношение 1:2.

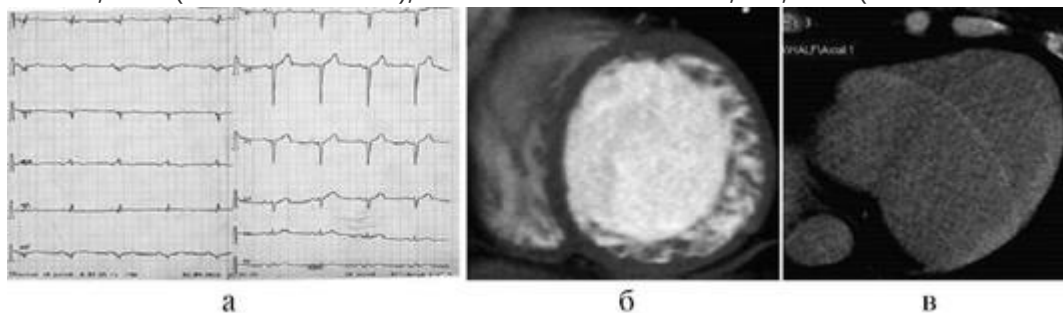


Рис. 6.6. Результаты инструментального исследования у больного З., 34 лет: а - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с. Признаки уменьшения рабочей массы миокарда (снижение вольтажа комплекса *QRS*, амплитуды зубца *R* в грудных отведениях); б, в - мультиспиральная компьютерная томография сердца с внутривенным контрастированием. Некомпактный слой левого желудочка (соотношение по толщине с истонченным компактным слоем - до 3:1), трансмуральное отсроченное накопление в миокарде верхушки и боковой стенки

Для верификации диагноза миокардита проведена ЭМБ ПЖ: выявлена ДНК парвовируса B19, генома HCV не обнаружено. Кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, с дистрофическими изменениями вплоть до лизиса цитоплазмы и ядер. Периваскулярный и перимускулярный склероз с очаговыми лимфогистиоцитарными инфильтратами (более 14 клеток в поле зрения при большом увеличении). Сосуды с набухшим эндотелием и явлениями васкулита. В одном из участков - фигура митоза кардиомио-цитов (?). Заключение: хронический миокардит с развитием васкулитов. Таким образом, диагностировано сочетание парвовирусопозитивного миокардита и НКМ, наличие которого объясняло тяжелое течение миокардита; имелись признаки уменьшения рабочей массы миокарда (изменения на ЭКГ, истончение компактного слоя ЛЖ при МСКТ). Однако сохранялись гистологические и иммунологические признаки активности миокардита, что ставило вопрос о базисной терапии. С другой стороны, подтверждено наличие HCV в крови, который мог вносить вклад в поддержание дисфункции миокарда и существенно ограничивал возможности ИСТ. По данным УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена, обычной эхогенно-сти, асцита нет.

Консультирован гепатологом клиники им. Е.М. Тареева доцентом Т.Н. Лопаткиной: хронический гепатит С, 1-й генотип, низкая вирусная нагрузка ($1,4 \times 10^3$ МЕ/мл), с нормальным уровнем трансаминаз. Учитывая возможную связь миокардита с вирусной инфекцией, целесообразно противовирусное лечение Нерсинат-LP (софосбувир по 400 мг + ледипасвир[®] по 90 мг) в течение 12 недель по 1 таблетке утром в комбинации с Ребетолом[®] (риба-вирином 200 мг) по 1200 мг/сут: 600 мг (3 таблетки) после завтрака и 600 мг (3 таблетки) после ужина 12 недель. До окончания ПВТ от назначения ИСТ решено было воздержаться. С учетом повышения титра антикардиальных АТ и хорошего эффекта гемосорбции в анамнезе в клинике проведен курс плазмафереза с удалением 2270 мл плазмы с тромболойкослоем (78% ОЦК), сразу после которого титры всех антикардиальных АТ составили 1:80. Продолжена медикаментозная терапия (кордарон 300 мг/сут, инспра, фозиноприл, фебук-состат (Аденурик[®]), карведилол, фуросемид 80 мг/сут, варфарин). В целях первичной профилактики ВСС (с учетом стойкого снижения ФВ, наличия

Источник KingMed.info

НКМ, пробежек ЖТ, снижения вольтажа комплексов *QRS*, а также в связи с предстоящей ПВТ на фоне продолжения приема кордарона) имплантирован ИКД.

Состояние несколько улучшилось. Амбулаторно в течение 12 недель проведен рекомендованный гепатологом курс ПВТ. В процессе лечения отмечены однократное срабатывание ИКД по поводу пароксизма ТП (после чего доза кордарона временно была увеличена до 400 мг/сут, при контрольном ХМ - единичные пробежки СВТ, эпизодов стимуляции не зарегистрировано), возрастание ТТГ до 10,8 мЕД/л (что потребовало отмены кордарона и назначения L-тироксина с постепенным возрастанием дозы до 50 мкг/сут), уровня холестерина до 8,38 ммоль/л (статины не назначались с учетом риска взаимодействия с противовирусными препаратами), общего билирубина до 60,9 мкмоль/л, прямого - до 15,9 мкмоль/л, снижение уровня гемоглобина до 114 г/л. Уже через 4 недели после начала лечения РНК вируса в крови не определялась, при повторных ежемесячных анализах этот результат сохранялся. Самочувствие оставалось стабильно плохим, из дома практически не выходил в связи с одышкой и слабостью, возобновлением перебоев в работе сердца и приступов сердцебиения. В начале сентября в Киеве повторно проведен курс гемосорбции из трех сеансов без заметного улучшения самочувствия, однако уровень NTpro-BNP снизился с 950 до 450 пг/мл. Дальнейшее ухудшение самочувствия - с середины сентября 2016 г., когда после перенесенной инфекции (повышение температуры тела до 37 °С, кашель с желтой мокротой - самостоятельно принимал амоксилав, клацид в течение 5 дней) отметил усиление одышки, общей слабости. Повторно поступил в ФТК 26.09.2016 г.

В анализах крови: нормализация уровней Hb, билирубина, холестерина, а также всех антикардиальных АТ (АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия и кардиомиоцитов - 1:40, гладкой мускулатуры и ВПС - 1:80), ТТГ 7,7 мЕД/л. При контрольной ЭхоКГ никакой положительной динамики не отмечено: ФВ 22%, митральная регургитация III степени, СДЛА 35 мм рт.ст. В условиях отделения реанимации проведена инфузия левосимендана, которая оказала лишь кратковременный субъективный эффект (уменьшение одышки, слабости), прироста ФВ и сокращения объемов сердца не отмечено. Во избежание повторных неоправданных эпизодов срабатывания ИКД возобновлен прием кордарона 200 мг/сут. В связи с нарастанием гипотонии отменены β-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ. С учетом полного отсутствия перспектив улучшения функции сердца, отсутствия иммунной активности и высокого риска инфекционных осложнений ИСТ у резко ослабленного больного, принято решение об отказе от попыток ИСТ и выполнении трансплантации сердца.

Операция выполнена в плановом порядке 20.11.2016 г. в ФНЦ трансплантологии. При исследовании эксплантированного сердца: масса желудочков сердца 350 г, коронарные артерии без особенностей. В верхушке сердца участок склероза эндокарда размером 5×2 см. Миокард плотноватый, на разрезе розово-коричневого цвета. При гистологическом исследовании ЛЖ и ПЖ - очаговый склероз и утолщение эндокарда, диффузное разрастание мелких очажков соединительной ткани вокруг сосудов и между пучками кар-диомиоцитов. Очагово-диффузная белковая дистрофия кардиомиоцитов. Под эпикардом и местами вокруг сосудов - очажки разрастания жировой клетчатки (врачи-патологоанатомы О.С. Сидорук и Н.П. Можейко). Таким образом, подтверждено полное стихание активности воспалительного процесса. На 2018 г. самочувствие пациента хорошее, впервые за 6 лет вернулся к работе, ИСТ переносит хорошо. Сын 2 лет обследован в НЦССХ им. А.Н. Бакулева, выявлены признаки НКМ, однако систолическая дисфункция и клинические проявления заболевания отсутствуют.

В представленном случае были использованы практически все возможности консервативной терапии миокардита (глюкокортикоиды в дебюте болезни, правда, на короткий срок, повторные

Источник KingMed.info

курсы гемосорбции и плазмафереза, инфузия левосимендана), с профилактической целью имплантирован ИКД, проведен курс ПВТ с достижением стойкой элиминации HCV, однако одновременное наличие генетической КМП и длительный срок болезни делали единственным и оптимальным выходом пересадку сердца.

На сегодняшний день значительно повысились как эффективность ПВТ (при гепатите С она достигает 95% и выше), так и ее сложность и дифференцированность (рекомендации 2015 г. по лечению вирусного гепатита С только для 1-го генотипа вируса включают шесть различных схем лечения [106]). Одновременно существенно расширились показания к активному лечению. У любого пациента, позитивного по ДНК или РНК вирусов гепатита, должен ставиться вопрос о ПВТ - это во многом облегчает задачи кардиологов. Даже при такой агрессивной форме аутоиммунного проявления HCV-инфекции, как криоглобулинемический васкулит, ПВТ имеет преимущество перед изолированной ИСТ [4], хотя именно в отношении кардиальных проявлений крио-глобулинемического васкулита (всего 4% в серии наблюдений из 165 больных) показано их быстрое обратное развитие после назначения глюкокортикоидов и агрессивной ИСТ [132].

Очевидна необходимость совместного наблюдения и лечения подобных больных кардиологом и гепатологом, имеющим опыт проведения ПВТ. Алгоритм работы представляется нам следующим образом: при обнаружении у пациента с вероятным или определенным миокардитом маркеров активной инфекции вирусными гепатитами В и С (прежде всего, количественное определение ДНК/РНК в крови) уточняется степень поражения как сердца, так и печени (признаки биохимической активности, сохранность функции, эластометрия). При наличии показаний к немедленным хирургическим вмешательствам на сердце (таким как имплантация ЭКС, ИКД, CRT-D, коронарная реваскуляризация, протезирование клапанов, трансплантация сердца) операции выполняются немедленно. В остальных случаях пациент консультируется гепатологом в целях проведения терапии вирусного гепатита.

На время лечения (особенно если избраны 12-недельные схемы) от начала ИСТ предпочтительно воздержаться, однако при необходимости она может быть начата одновременно или через 1 месяц после начала противовирусного лечения. Если ожидание возможно, по завершении противовирусного лечения с достижением вирусологического ответа переоценивается состояние сердца, при наличии показаний проводится ЭМБ для переоценки показаний к базисной терапии миокардита. При сохранении таких показаний (отсутствии заметного улучшения систолической функции) назначается ИСТ, проводится контроль виремии, определяются показания к хирургическим методам лечения миокардита.

6.6. Миокардит при системных иммунных заболеваниях

Хорошо известна возможность развития аутоиммунного миокардита в рамках большинства диффузных болезней соединительной ткани, ряда системных васкулитов: синдрома Черджа-Стросс, болезни Такаясу, синдрома Кавасаки, пурпуры Шенлейна-Геноха, гранулематоза Вегенера. Будучи кардиологами в терапевтической клинике, мы сталкиваемся с такими миокардитами нечасто, по-видимому, по двум взаимосвязанным причинам: 1) эти пациенты концентрируются главным образом в ревматологических и нефрологических стационарах, поскольку на первый план выходят у них некардиальные проявления; 2) поражение сердца во многих случаях протекает не очень тяжело и редко становится первым проявлением болезни.

Тем не менее в отдельных случаях диагноз приходилось ставить нам, и главный вывод из нашей работы с подобными больными состоит в следующем: во всех случаях, когда на первый план в картине системного заболевания выходит поражение миокарда, клинически соответствующее

Источник KingMed.info

представлениям о миокардите, необходимо искать дополнительные факторы, которые могли способствовать выраженному поражению сердца. Это может быть просто своеобразный вариант не вполне типичного течения болезни (например, системной красной волчанки у мужчины - см. клинический пример 36), но может быть и одновременное наличие генетически детерминированной КМП и присоединение банального (вирусного) миокардита, в том числе на фоне агрессивной ИСТ.

Авторы европейских рекомендаций безоговорочно рассматривают миокардит в рамках системных иммунных заболеваний в качестве показания к ИСТ [33], не требуя в данном случае обязательной ЭМБ в целях исключения персистенции вируса в миокарде. Однако вирусная этиология миокардита в подобных случаях вполне реальна (что не отменяет, впрочем, проведения ИСТ). Так, в исследовании по сопоставлению данных МРТ сердца и ЭМБ у 20 пациентов с люпус-миокардитом вирусный геном в миокарде выявлен в 80% случаев (в том числе вирус простого герпеса, аденовирусы, Коксаки, парвовирус В19 и ЦМВ) [92]. Кроме того, для многих из широко применяемых в ревматологии биологических препаратов описана способность индуцировать не только вирусную инфекцию, но и собственно миокардит. В качестве лишь немногих примеров приведем описания случаев фульминантного энтеровирусного миокардита после лечения ритуксимабом [123], фатального острого некротизирующего эозинофильного миокардита при лечении адалимумабом [11], фатального миокардита на фоне комбинированной иммуносупрессии ипи-лимумабом и ниволумабом [68], эозинофильного миокардита с большим перикардальным выпотом на фоне терапии меполизумабом [126], гиперсенситивного миоперикардита после введения первой дозы инфликсимаба [85] и т.д. С другой стороны, единичные сообщения об эффективности этих препаратов при аутоиммунном миокардите тоже имеются [75]. Во всяком случае иметь в виду такую этиологию острого миокардита у системных больных необходимо.

Практически при каждом системном заболевании выделяют те или иные особенности иммунного ответа, которые предрасполагают к большей частоте развития миокардита. Так, при волчанке с миокардитом отмечена бóльшая частота АТ к SS-A (69%) и RNP (62%) в сравнении с остальной волчаночной популяцией (25-40%) [143]. Развитие выраженного миокардита в дебюте системной красной волчанки описано неоднократно - как правило, у таких больных выявляются полисерозит и иммунные нарушения, реже артрит и нефрит [133]. При синдроме Черджа-Стросс (эозинофильном гранулематозе с полиангиитом) миокардит чаще развивается у АНЦА-негативных больных, имеющих в анамнезе тяжелую бронхиальную астму и высокий уровень эозинофилии (более 20%, или 8,1 тыс./л) [113, 141].

Наблюдая изредка пациентов с волчанкой и мягкими проявлениями люпус-миокардита на фоне эффективной поддерживающей ИСТ, мы лишь однажды столкнулись с тяжелым волчаночным миоперикардитом, который в добиопсийную эру нашей клиники вызвал долгие споры относительно его нозологической принадлежности. Оценка состояния в динамике через 8 лет во многом прояснила ситуацию, но вопросы остались.

Клинический пример 36. Больной Д., 30 лет, впервые поступил в ФТК 05.09.2006 г. с жалобами на одышку, возникающую при быстрой ходьбе, подъеме на 3-4-й этаж; тяжесть в области сердца, усиливающуюся при вдохе; небольшие отеки голеней и стоп, учащенное ритмичное сердцебиение; практически постоянную ноющую боль в левой эпигастральной области; снижение массы тела на 10 кг (с июня этого года).

Из анамнеза: родился и живет в Чечне. В конце мая 2006 г. перенес ОРВИ, в начале июня - повторная ОРВИ, сразу после которой стал отмечать общую слабость, нарастающую одышку,

Источник KingMed.info

сердцебиение, тяжесть и боль в области сердца при вдохе. С июля появились отеки на ногах, которые быстро генерализовались, значительно прибавил в массе тела. Госпитализирован в ЦРБ г. Грозного с анасаркой, двусторонним гидротораксом. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,0 см, ПЖ 3,8 см, снижение сократительной функции. Выявлены асцит и умеренная гепатоспленомегалия, протеинурия 3,3?, СОЭ 25 мм/ч. Состояние было расценено как миокардит. При пункции плевральной полости справа эвакуировано 200 мл жидкости соломенного цвета; БК не обнаружено. С 1 августа был назначен преднизолон по 25 мг/сут, проводилась также терапия диклофенаком, верошпироном, фуросемидом, лизиноприлом, тромбоАССом. Одышка уменьшилась, сохранялись пастозность ног, тяжесть в области сердца, сердцебиение. За время лечения потерял в массе тела 10 кг. Поступил в ФТК.

При поступлении: голени и стопы пастозны, дыхание ослаблено в базаль-ных отделах справа, хрипов нет. ЧСС 96 в минуту, трехчленный ритм без выраженного ослабления тонов, шумов нет. АД 120/70 мм рт.ст. Печень +2 см, пальпируется нижний полюс селезенки у края реберной дуги. В анализах крови: Hb 114,0 г/л, лейкоциты $6,4 \times 10^9$ /л, СОЭ 12 мм/ч. Реакция Кумбса отрицательная. Альбумин 3,2 г/дл, креатинин 1,1 мг/дл, МВ-КФК 7 ЕД/л. Маркеры ВИЧ и гепатитов отрицательны. СРБ 1 мг/дл, АСЛО 131 МЕ/мл, IgG к миокардиальному антигену и к гиалуронидазе 1:400. Титры АТ к вирусам Коксаки в пределах нормы. ДНК ВЭБ и ЦМВ не выявлено. В анализе мочи: удельный вес 1018, рН 5,0, прозрачность неполная, сахара, ацетона нет, белок 0,335?, лейкоциты 2-4 в поле зрения, эритроциты 1-3 в поле зрения, в скоплениях до 40, цилиндры гиалиновые 0001 в поле зрения. В повторном анализе через 9 дней: белок 0,195?, эритроциты 30-40 в поле зрения. В анализах по Нечипоренко количество эритроцитов колебалось от почти нормального до 250 000 в 1 мл мочи. Суточная протеинурия составила 770 мг. СКФ в пробе Реберга 107 мл в минуту.

На ЭКГ (рис. 6.7): синусовая тахикардия (ЧСС 87 в минуту), признаки гипертрофии ЛП, снижение амплитуды зубцов *T* в отведениях V_4 - V_6 . При ХМ значимых нарушений ритма не отмечено. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,3 см, ЛП $4,3 \times 5,8 \times 4,4$ см, ПЖ 2,8 см, ФВ 65%. Пролапс передней створки митрального клапана с регургитацией I степени, Е/А 2,0. При МСКТ органов грудной клетки с контрастированием данных за ТЭЛА нет, в базальных отделах легких субплеврально - явления плеврогенного фиброза. В правой плевральной полости имеется свободная и частично осумкованная жидкость с затеком в междолевую плевру, а также большая воздушная полость с горизонтальным уровнем (43 мм) жидкости и несколько мелких полостей. В верхнем отделе средостения - множественные лимфатические узлы с тенденцией к слиянию. Листок перикарда тонкий, с наличием тонких петрификатов. На уровне нижнего полюса ЛЖ визуализируется округлое полостное образование с наличием мягкотканного содержимого, размером $29 \times 21 \times 21$ мм (см. рис. 6.7). Рядом имеются еще два маленьких аналогичных образования (по 8 мм). Паразитарные кисты перикарда (?). Наличие воздуха в правой плевральной полости было связано с проведенной плевральной пункцией. ИФА крови на эхинококкоз и токсакароз отрицательный (на фоне приема преднизолона). При УЗИ - небольшая гепатоспленомегалия. Паренхима почек нормальной толщины (до 20-22 мм), асцита нет. При МСКТ органов брюшной полости лимфаденопатии нет. Биопсия слизистой оболочки десны на амилоид дала отрицательный результат.

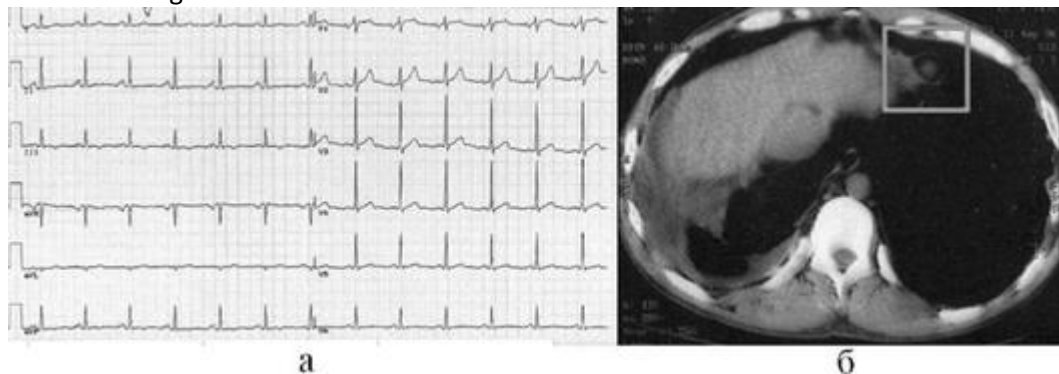


Рис. 6.7. Данные инструментального исследования больного Д., 29 лет (2006): а - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с; б - мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, выделена киста перикарда

Наличие миокардита не вызывало сомнений, в том числе с учетом отчетливого положительного эффекта преднизолона, однако не исключалось его развитие в рамках системного заболевания (например, саркоидоза). С учетом анасарки и выраженной протеинурии (в анамнезе), микрогематурии складывалось впечатление о самостоятельном (не только застойном) поражении почек. Одновременное развитие ревмокардита и нефрита представлялось маловероятным, хотя такие случаи у взрослых описаны [24]. Диагноз туберкулеза был отвергнут с учетом отсутствия генерализации и лихорадки на фоне длительной стероидной терапии. При дополнительном исследовании выявлены: IgG к кардиолипину 50,91 МЕ/мл (норма до 23), обнаружены LE-клетки (выражен феномен агглютинации), АТ к нативной ДНК 43,56 МЕ/мл при норме до 20. АНФ не выявлен. В пользу диагноза системной красной волчанки говорили гепатоспленомегалия и внутригрудная лимфаденопатия, изменения мочевого осадка с преобладанием эритроцитурии (нефрит?), анемия, миокардит, регрессировавший на преднизолоне, выпот в плевральные полости. При ультразвуковом исследовании почечных артерий магистральный и внутрпочечный кровоток не изменен (данных о тромботической микроангиопатии не получено). Однако опытные кардиологи (профессор В.И. Маколкин) настаивали на диагнозе вирусного миокардита с развернутыми системными проявлениями и нефрита, поскольку тяжелый миокардит обычно наблюдался в рамках более активной волчанки. Доза преднизолона была увеличена до 40 мг/сут, к лечению добавлен хлорохин (Делагил*), продолжена кардиотропная терапия. Явления застоя и плевральный выпот купировались, нормализовался уровень гемоглобина (140,8 г/л), сохранялись небольшая протеинурия (0,180?) и единичные эритроциты в поле зрения. Через 1 месяц LE-клетки и АТ к ДНК не найдены, титр АТ к кардиолипину уменьшился (33,96 МЕ/мл), выявлен АНФ (1:80, свечение гомогенное ++). Сохранялась изолированная протеинурия (0,405?). При МСКТ перикард утолщен до 5 мм, с единичными мелкими кальцинатами; кистозные образования не выявлены. На фоне самостоятельного снижения дозы преднизолона до 10 мг/сут отмечено появление гематурии (5-7 эритроцитов в поле зрения), белка практически не было. В дальнейшем контакт был утрачен до 2014 г., пациент находился в Чечне.

С 2006 по 2014 г. попытался сразу отменить стероиды (с выраженной реакцией отмены), вернулся к приему метипреда и снижал его дозу примерно на 4 мг в год. Эпизодов лихорадки не отмечал, врачебного контроля не было. В июне 2014 г. прекратил прием метипреда. Остальные препараты принимал (делагил, локрен, фозиноприл, верошпирон, фуросемид) с перерывом на 3-4 месяца. С середины августа 2014 г. состояние заметно ухудшилось: отметил появление болезненного гиперемированного пятна по передней поверхности левой голени, нарастание одышки, отекающего синдрома и болезненности в правом подреберье, уменьшение диуреза.

Периодически принимал диуретики с временным эффектом. 09.09.2014 отмечен синкопальный эпизод на фоне артериальной гипотонии, госпитализирован в отделение неотложной кардиологии, затем в ФТК.

При поступлении: анасарка, асцит, застойные хрипы в легких, АД 110/70 мм рт.ст., креатинин 450 мкмоль/л, олигурия. При ЭхоКГ признаки констриктивного перикардита (КДР 6,1 см, КДО 91 мл, КСО 39 мл, ФВ ЛЖ 57%, ЛП 117 мл, ПП увеличено, ПЖ 3,8 см, Е/А 2,4, нижняя полая вена 3,5 см, на вдох не реагирует, от перикарда регистрируется сигнал высокой плотности, сепарации листков нет, на вдохе возрастает скорость диастолического наполнения ЛЖ), подтвержденные при МСКТ (кальциноз перикарда, данных о туберкулезе легких нет). Антикардимальные АТ: АНФ с антигеном сердца быка более 1:640 (в норме нет), АТ к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры - 1:80, ВПС - 1:160. В анализе мочи: белок 4,750?, лейкоциты 7-10 в поле зрения, эритроциты 3-6 в поле зрения, цилиндры гиалиновые 1-3 в препарате. Суточная протеинурия 5,2 г. Возобновлена терапия преднизолоном 80 мг/сут, для продолжения лечения переведен в клинику им. Е.М. Тареева, где проводились повторные курсы пульс-терапии. После стабилизации состояния выполнена перикардэктомия (за рубежом, данных биопсии нет) с хорошим субъективным эффектом.

Что касается улучшения диагностики миокардита в рамках системных заболеваний, то все публикации последних лет оценивают, главным образом, возможности МРТ с контрастированием. В целом, как и при других формах миокардита, диагностические возможности метода далеко не абсолютны, но превышают возможности большинства других неинвазивных методов и дают возможность выявлять латентные, стерто протекающие формы поражения сердца. Например, у пациентов с синдромом Черджа-Стросс при МРТ сердца выявлены достоверно более низкая по сравнению с контрольной группой ФВ (56 и 69%), LGE - в 82%, признаки отека ЛЖ - в 27% и тромбы в ЛЖ - в 27% случаев [40]. В специальном исследовании, включившем 78 нелеченых пациентов с различными системными заболеваниями без клинических признаков миокардита, МРТ позволила диагностировать миокардит у 6, диффузный/очаговый субэндокардиальный фиброз - у 5/7 больных [91]. При волчанке информативно также проведение МРТ в нативном T1-режиме [112]. Вероятно, эти данные могут повлиять как на агрессивность ИСТ, так и на выбор кардиотропной терапии.

Особо следует сказать о системной склеродермии, поражение сердца при которой может как имитировать картину АДПЖ, так и сочетаться с ней [47, 70].

Некоторые дополнительные возможности в ранней диагностике поражения сердца представляет и *spackle-tracking* ЭхоКГ у пациентов с ФВ более 50% [48], а также ПЭТ [12]. Мы с успехом используем определение титра антикардиальных АТ, сцинтиграфию миокарда и МСКТ с внутривенным контрастированием для оценки связи кардиальных симптомов (которые у пациентов с системными болезнями могут, естественно, иметь и другое происхождение) с основным заболеванием. ЭМБ в целях верификации миокардита в рамках системной болезни или уточнения характера основного заболевания не проводили ни разу.

Базисное лечение миокардита в рамках системных заболеваний в основном не имеет какой-либо специфики по сравнению с лечением основного заболевания, но может в значительной степени определять как его агрессивность, так и прогноз. Наиболее тяжелые формы миоперикардита, в том числе потребовавшие экстренной пункции перикарда, циркуляторной поддержки и трансплантации сердца, описаны при системной красной волчанке, синдроме Черджа-Стросс [39, 63, 115].

Источник KingMed.info

В своей практике мы сталкивались с миоперикардитом в рамках волчанки, ревматоидного артрита, гранулематоза Вегенера, болезни Шегрена, но чаще всего ставили первичный диагноз системного заболевания у пациентов с неспецифическим аортоартериитом (болезнью Такаясу). Это обусловлено не только высокой частотой кардиологических симптомов при относительной бедности органных проявлений, но и возможностью довольно тяжелого, на первый взгляд изолированного поражения сердца по типу ДКМП (выявление собственно аортоартериита требует целенаправленного поиска с применением МСКТ и ПЭТ).

Особенностью трех наших пациентов с болезнью Такаясу было наличие очевидного генетического фона для вовлечения миокарда - у двух женщин выявлены достоверные признаки НКМ. В одном случае клинических данных о миокардите, в том числе нарушений ритма, снижения систолической функции и значимого повышения титров антикардиальных АТ, не было, некомпактный слой обнаружен при ЭхоКГ. При МСКТ, помимо НКМ, у нее выявлена киста перикарда, размеры которой через полгода от начала ИСТ значительно уменьшились. Второй раз столкнувшись с динамичной кистой у пациентки с системным заболеванием, мы склонны считать эти кисты воспалительными, однако найти подобные описания в литературе пока не удалось.

У второй больной синдром ДКМП и стойкое необъяснимое повышение СОЭ (в течение 10 лет) стали основными проявлениями болезни, мы провели МСКТ сердца в целях верификации диагноза миокардита и выявили не только НКМ, но и отсроченное накопление в миокарде и стенках аорты (см. рис. 4.7, в), что стало ключом к диагнозу, подтвержденному с помощью ПЭТ. Титры антикардиальных АТ были у нее значительно повышены (в том числе АНФ 1:320). Признаков вовлечения в процесс коронарных артерий ни у кого из наших пациентов не было. Описание третьего больного приводим ниже.

Клинический пример 37. Больной Р., 29 лет, впервые поступил в ФТК 13.10.2015 г. с жалобами на одышку при значительных физических нагрузках (подъем на 4-5-й этаж), ощущение нехватки воздуха, эпизодические перебои в работе сердца, головную боль и носовые кровотечения при подъемах АД до 130-140, максимально - до 150-160/60-70 мм рт.ст. при обычном

АД 110/60 мм рт.ст., ежедневные (до нескольких раз в день) эпизоды внезапного полного выпадения зрения на оба глаза (абсолютная чернота, которая постепенно сменяется появлением световых пятен и полным восстановлением зрения), возникающие после подъема и начала ходьбы, при выходе из охлажденного автомобиля, в положении сидя за рулем и без видимой причины, сопровождающиеся сердцебиением, длящиеся обычно не более минуты (до 10 мин), зябкость кистей и стоп, головные боли, общую слабость.

Из анамнеза жизни: у старшего брата выявлена гипертрофия ЛЖ. Родился и живет в Ставрополе, инженер-строитель, работа связана с переохлаждением, нагрузками. Не женат, детей нет. С 2012 по 2015 г. курил кальян до 5-6 раз в день, алкоголем не злоупотребляет. До 12 лет перенес 14 переломов верхних и нижних конечностей (носил гипс до 3-4 месяцев), в юности - двустороннюю резекцию грудных желез по поводу гинекомастии. К 18 годам масса тела составляла 140 кг, затем похудел на 60 кг за полгода. Аллергологический анамнез не отягощен. Анамнез заболевания: в июне 2005 г. (в 19 лет) перенес двустороннюю нижнедолевую пневмонию, лечился антибиотиками; через 1 мес - рецидив с повторным курсом лечения. Весной 2006 г. впервые отметил кровохарканье. При бронхоскопии с биопсией данных о саркоидозе и раке не получено. В анализах мокроты и в смывах, со слов пациента, выявлена микобактерия Коха, начата терапия рифампицином и изониазидом. В 2007 г. в связи с легочным кровотечением и фиброзом легочной ткани проведена резекция нижней и средней долей

Источник KingMed.info

правого легкого. В препаратах легкого, согласно выписке, - лимфогистиоцитарная инфильтрация, клетки Пирогова. Лихорадки, потов в тот период не отмечал. Стекла с препаратами направлены в одно из фтизиатрических учреждений Москвы, результаты консультации неизвестны. Через 2 недели после операции выявлен послеоперационный свищ, который потребовал дренирования. В течение 5 лет продолжалась туберкулоstaticкая терапия, осложнившаяся развитием желтухи; в дальнейшем снят с учета.

В 2012 г. отметил повышение температуры тела более 38 °С, кашель, появление и постепенное нарастание одышки. В течение 10 дней принимал тетрациклин, НПВС без эффекта. Выявлены повышение СОЭ (32 мм/ч), СРБ (123 мг/л), снижение ФВ до 32%, дилатация всех камер сердца (ЛЖ 7,5 см), сепарация листков перикарда до 3 мм, митральная (II), аортальная (I-II) и трикуспидальная (III) регургитация, СДЛА 63 мм рт.ст. Состояние расценено как острый миокардит; получал верошпирон, фуросемид, престариум, корак-сан, циклоферон. В НЦССХ им. А.Н. Бакулева рекомендована трансплантация сердца, от которой пациент отказался. На фоне регулярной терапии состояние и ЭхоКГ-параметры существенно улучшились. В течение 2-2,5 лет одышка практически не беспокоила, активно работал. Стал отмечать подъемы АД до 140-150/70 мм рт.ст., носовые кровотечения на этом фоне.

В апреле 2015 г. вновь отметил снижение работоспособности, нарастание одышки, а также появление эпизодов полной потери зрения длительностью до 1-2 минут. По данным ЭхоКГ: умеренное снижение ФВ (35%), дилатация левых камер сердца (КДР 7,1 см). При МСКТ выявлены аневризматическое расширение плечеголового, чревного (до 13 мм) стволов, циркулярное умеренное снижение нисходящего, грудного (30-40%) отделов аорты, аномалия отхождения чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, добавочная нижнеполюсная артерия правой почки, 40% стеноз нижней брыжеечной артерии.

При УЗИ 30-60% стенозы общих сонных артерий, 60% - позвоночных, 40% - правой подключичной и брахиоцефального ствола. Состояние расценено как дисплазия соединительной ткани. Продолжал кардиотропную терапию. Несмотря на возрастание ФВ до 52%, сохранялись небольшая одышка, подъемы АД до 160/70 мм рт.ст., ежедневные эпизоды выпадения зрения, выраженная общая слабость. Поступил в ФТК.

При поступлении: состояние средней тяжести, рост 198 см, масса тела 92 кг, ИМТ - 23,48 кг/м². Температура тела нормальная, отеков нет. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 86 в минуту. Пульс на лучевых артериях определяется, ослаблен справа, АД на правой плечевой артерии - 110/40 мм рт.ст., на левой - 100/35 мм рт.ст. Пульсация на тыльных артериях стоп умеренно симметрично ослаблена. Конечности теплые. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. В анализах крови - повышение общевоспалительных маркеров: СОЭ 35-50 мм/ч, фибриноген 6,97 г/л, СРБ 8,680 мг/дл. Креатинин 1,43 мг/дл, СКФ (проба Реберга) 65,1 мл/мин, мочевиная кислота 542 мкмоль/л. При электрофорезе белков: альбумин 47,5 г/л, γ -глобулин 18,9%. Не отмечено повышения АТ к протеиназе 3 и миелопероксидазе (АНЦА), кардиолипину, двуспиральной ДНК, анти-О-стрептолизину, РФ. Уровень антикардиальных АТ в пределах нормы (АНФ нет, к антигенам эндотелия 1:40, остальные 1:80), ДНК вирусов герпетической группы и парвовируса В19 в крови не выявлено. Гормоны щитовидной железы, прогестерон, тестостерон - в пределах нормы. Уровень IgG4 составил 1,79 г/л (норма до 1,35).

На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 76 в минуту, признаки гипертрофии ЛЖ, неглубокие отрицательные зубцы Т в отведениях I и aVL. При ХМ на фоне приема карведилола по 50 мг/сут АВ блокада I степени (интервал P-Q до 0,30 с). Значимых нарушений ритма нет, при повышении ЧСС более 100 в минуту - усугубление депрессии сегмента ST до 0,2 мВ. СМАД, проведенное на левой руке

на фоне приема верошпирона 25 мг, престариума 5 мг и карве-дилола, показало среднее АД днем 133/55 мм рт.ст., ночью - 129/50 мм рт.ст., его подъемы до 151/68 мм рт.ст., высокую нагрузку по САД днем и ночью (48 и 88%), недостаточное ночное снижение АД. К лечению добавлен амлоди-пин. При ЭхоКГ (рис. 6.8): КДР ЛЖ 5,8 см, КДО 149 мл, КСО 74 мл, гипертрофии нет, ФВ 52%, VT1 13,3 см, dp/dt 535 мм рт.ст. ЛП 73 мл, правые камеры не увеличены. Аорта не расширена, диастолическая функция не нарушена. Аортальная (I степени), митральная (I степени) регургитация. СДЛА 40 мм рт.ст. Сепарации листков перикарда нет. При МСКТ - участки фиброза в верхушке, VI сегменте и базальных отделах справа. Правая легочная артерия сужена до 14 мм (левая до 22 мм), стенки ее равномерно утолщены до 1,7-1,9 мм. Дефектов контрастирования нет. При МСКТ сердца (рис. 6.8) коронарные артерии интактны, участков отсроченного контрастирования в миокарде нет. Утолщение стенки аорты до 3-7 мм (с множественными кальцинатами) в области дуги, дистального отдела восходящей и начального отдела нисходящей аорты. При ПЭТ (см. рис. 6.8) - воспалительные изменения умеренной интенсивности в фрагментарно кальцинированной дуге аорты (максимально в месте отхождения левой сонной артерии, ИН - 1,22), брахиоцефальном стволе (ИН - 1,0), правой общей сонной артерии (ИН - 0,9), брюшном отделе аорты с максимальным уровнем сигнала на инфраренальном уровне (ИН - 1,22). Накопление препарата в печени, селезенке, костном мозге, сердце - в пределах физиологической нормы.

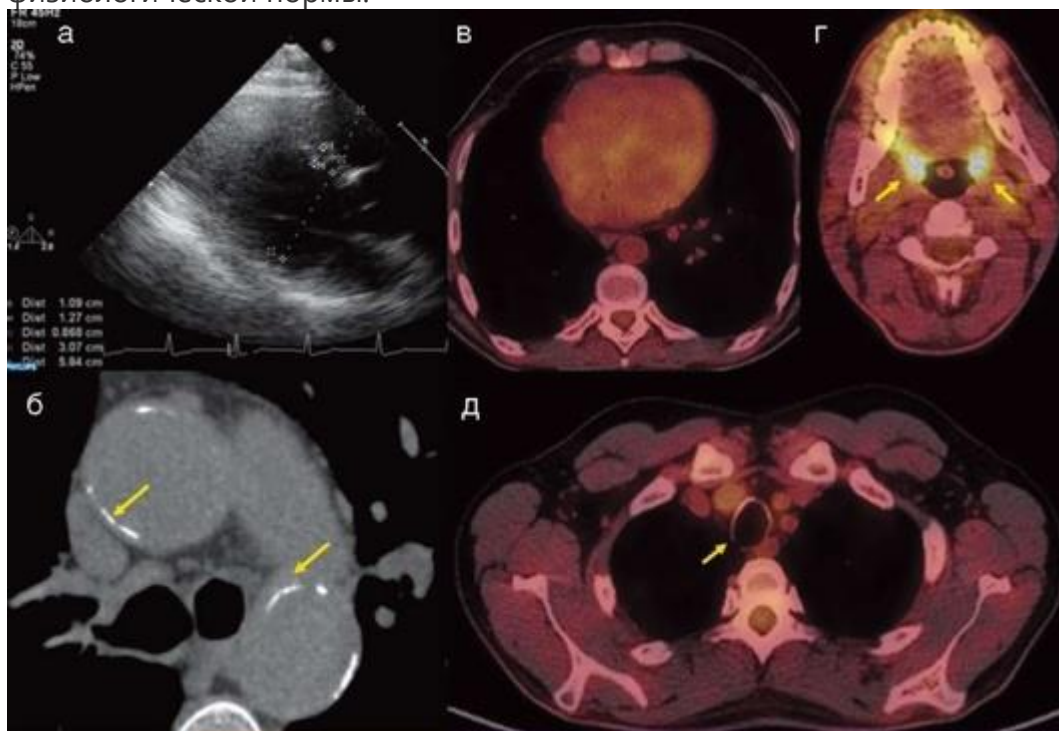


Рис. 6.8. Визуализация сердца и сосудов у пациента P.: а - эхокардиограмма, парастернальный доступ, длинная ось, измерение размеров левого (5,8 см) и правого (3,1 см) желудочков; б - мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием, уровень среза ниже дуги аорты, утолщение и кальцификация стенок аорты (указано стрелками); в-д - ПЭТ/КТ: диффузно неравномерное накопление ¹⁸F-ФДГ в миокарде (в), избыточное накопление в утолщенных стенках обеих внутренних сонных артерий (г) (указано стрелками) и брюшного отдела аорты (д) (указано стрелкой) (пояснения см. в тексте)

При УЗДГ экстракраниальных артерий выявлено их стенозирование с утолщением стенок: 30-50% стеноз правой общей сонной артерии, 60-75% - левой и 50% стеноз устья обеих позвоночных артерий и патологическая извитость правой, 30% стеноз брахиоцефального ствола справа. Подключичные артерии не изменены. При МР-ангиографии интракраниальных артерий

Источник KingMed.info

изменений не выявлено. При МРТ головного мозга в белом веществе, в пара-вентрикулярных и конвекситальных областях, а также в переднебазальных отделах левой лобной доли (на границе белого и серого вещества) визуализируются очаги диаметром 2-5 и 4 мм (с гиперинтенсивным МР-сигналом на T2-взвешенных изображениях). Содержимое глазниц - без особенностей. Неврологом выявленные очаги расценены как сосудистые. Визуализировать почечные артерии с помощью УЗДГ не удалось. При осмотре офтальмологами НИИ ГБ (доцент Л.В. Шерстнева, профессор Я.О. Груша): зрение на оба глаза с коррекцией 0,66. Смешанный астигматизм. Диск зрительного нерва с четкими границами, ровный, центральная физиологическая экскавация, калибр артерий и вен неравномерный, артерии умеренно извиты, неравномерное расширение вен, единичные артериовенозные перекресты (Salus I), очаговых изменений нет. Изменения расценены как проявление начальной хронической ишемической ретинопатии. По данным компьютерной периметрии: относительные парацентральные скотомы OD более 01; одна центральная скотома на OD, две центральные скотомы на OS с невыраженной депрессией и световой чувствительностью. Выполнена флюоресцентная ангиография сетчатки: хориоидальная и ретинальная перфузия - в пределах нормы, очаговой патологии нет, нарушения дихотомического ветвления капиллярного русла ретинальных сосудов.

Основной клинический диагноз сформулирован следующим образом: неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу), IgG4-позитивный, с поражением дуги, восходящего и брюшного отделов аорты, брахиоцефальных артерий (30-50% стеноз правой общей сонной артерии, 50% стеноз подключичной артерии, 60-75% стеноз общей сонной артерии, 50% стеноз внутренней сонной артерии) и артерий сетчатки (хроническая ишемическая ретинопатия I степени, преходящие эпизоды полного/частичного двустороннего выпадения зрения), нижней брыжеечной артерии и чревного ствола, сердца (миокардит средней степени тяжести в 2012 г., стихающее обострение - от августа 2015 г.). Одновременно имелись признаки синдрома мезенхимальной дисплазии (высокий рост, умеренная недостаточность аортального клапана, астигматизм, необычно широкие зрачки, дисформия желчного пузыря), которая могла рассматриваться как благоприятный фон для развития аортита. Пациент консультирован генетиком: для исключения синдрома Кляйнфельтера проведен анализ кариотипа (46, XY, нормальный мужской). Для верификации диагноза синдрома Марфана проведен поиск мутаций в гене *FBN1* (патогенных мутаций не выявлено).

Консультирован ревматологом клиники им. Е.М. Тареева доцентом С.В. Гуляевым, с 30.10.2015 г. начата терапия метипредом 16 мг/сут в сочетании с метотрексатом по 5 мг в неделю. Уже на третий день от ее начала отмечено полное исчезновение эпизодов потери зрения, уменьшилась общая слабость; АД повышалось до 140-150/70-80 мм рт.ст. существенно реже, дальнейшее усиление гипотензивной терапии приводило к выраженной гипотонии. В анализах крови отмечено снижение СОЭ до 10 мм/ч, фибриногена - до 3,27 г/л, исчезновение СРБ. В течение последующих 3 лет выпадения зрения не отметил ни разу, выполнял значительные физические нагрузки. С января 2016 г. начато плановое снижение дозы метипреда на 1/2 таблетки каждые 2 недели, к марту доза составила 4 мг/сут. При контрольном обследовании в клинике (март 2016 г.) сохранялась разница АД на руках (около 10 мм рт.ст.), отмечены некоторое нарастание воспалительной активности (СОЭ 15 мм/ч, фибриноген 5,64 г/л, СРБ 1,680 мг/дл), уровня креатинина (1,37 мг/дл) при нормальном уровне билирубина, небольшое возрастание титра антикардиальных АТ (к антигенам ВПС и гладкой мускулатуры 1:160), увеличение ЛЖ (КДР 6,8 см, КДО 175 мл, КСО 76 мл), нормализация ФВ (57%), VTI 15,4 см, dp/dt 1298 мм рт.ст., аортальная регургитация I степени. При контрольном офтальмологическом обследовании отмечено повышение остроты зрения на оба глаза (с коррекцией 0,8), по данным компьютерной

Источник KingMed.info

периметрии имеются относительные парацентральные и периферические скотомы со сниженной световой чувствительностью OD до 10 dB, OS - до 11 dB, положительная динамика по показателю SLV. При флюоресцентной ангиографии сетчатки очаговой патологии, какой-либо отрицательной динамики не выявлено.

С учетом появления умеренной воспалительной активности в крови доза метипреда увеличена до 8 мг/сут, метотрексата - до 10 мг в неделю. Субъективно переносит терапию хорошо. В повторных анализах крови отмечено отсутствие СРБ и снижение уровня фибриногена. Головные боли расценены как смешанные (вертеброгенные, в рамках хронической ишемии головного мозга), показаний к операции на магистральных артериях головы не выявлено.

В целом частота болезни Такаясу оценивается на уровне 1,2-3,6 на 1 000 000, однако в реальности мы сталкиваемся с ним чаще. Женщины абсолютно преобладают, по некоторым данным, их доля превышает 95% [74]; наиболее типичный возраст начала составляет 20-40 лет. Развитие у нашего пациента миокардита в 2012 г. и его обострение в апреле 2015 г. представлялись закономерным проявлением основного заболевания. Однако в базе данных Medline имеется лишь 24 публикации на эту тему, включая наше первое наблюдение. Частота миокардита при болезни Такаясу составляет от 3,4-20% по данным аутопсии до 50% по данным биопсии миокарда [76, 124, 131]. Отличием этого миокардита от банального лимфоцитарного является ведущая роль Т-лимфоцитов в аутоиммунном повреждении миокарда (как и артериальной стенки) [130], чем обусловлен терапевтический эффект метотрексата. Кроме того, доказано отложение иммунных комплексов в интрамиокардиальных сосудах при миокардите [30, 101].

Имеются описания случаев воспаления папиллярных мышц с тяжелым митральным стенозом [50], миокардита с развитием ложной аневризмы свободной стенки ЛЖ [116]. Но существенно чаще, чем миокардит, к поражению сердца при болезни Такаясу приводят артериальная, легочная гипертензия, аортальная и/или коронарная недостаточность. В нашем случае нет оснований говорить о развитии гипертонического или легочного сердца, однако некоторое увеличение размеров ЛЖ в процессе наблюдения при нормальной ФВ связано не только с перенесенными атаками миокардита, но и с аортальной недостаточностью.

Остается неясной роль повышения уровня IgG4 у нашего больного. Болезнь Такаясу не относится к типичным IgG4-ассоциированным заболеваниям, однако фиброзирующий периаортит прочно вошел в эту группу. Ассоциация повышенного уровня IgG4 с большей толщиной стенки аорты при атеросклерозе [119] может свидетельствовать в пользу модифицирующей (фиброзирующей?) роли IgG4 у представленного больного. Характер дисплазии у него генетически не верифицирован, однако клинические признаки не оставляют сомнений в наличии той или иной ее формы. Первое клиническое описание сочетания болезни Такаясу с синдромом Марфана датируется 2000 г. [20]. Аортальная недостаточность у пациента может быть связана как с исходной дисплазией, так и с болезнью Такаясу - риск прогрессирования порока довольно высок.

Таким образом, даже единичные наблюдаемые нами пациенты с миокардитом в рамках системных иммунных заболеваний представляли определенные диагностические трудности и давали много пищи для размышлений как кардиологам, так и ревматологам, для которых миокардит стоит немного в стороне и не является столь уж привычным проявлением системных болезней.

6.7. Миокардит в рамках латентных (мягких) форм «больших» системных болезней

Несколько чаще мы сталкивались со своеобразной категорией больных, у которых ревматологи (при наличии такого контакта в анамнезе или по нашей инициативе) достаточно уверенно отвергали диагноз «большого» системного заболевания на основании отсутствия необходимых критериев. Тем не менее явная системность у таких больных присутствовала, и миокардит оказывался лишь одной из составляющих единого заболевания с иммунным патогенезом, название которому согласно существующим классификациям найти не удавалось. Мы назвали это *миокардитом в рамках латентных (скрытых, мягких) форм системных болезней*.

У части таких больных речь идет, по-видимому, о простом сочетании разных болезней с аутоиммунным патогенезом (миокардит и бронхиальная астма, неспецифический язвенный колит, псориаз и псориатический артрит, тиреоидит и др.). Вместе с тем встречаются пациенты с миокардитом, у которых характер сопутствующих иммунных проявлений вызывает явные ассоциации с известными заболеваниями и заставляет думать о единой болезни, однако до критериев больших иммунных заболеваний они «не дотягивают».

В частности, мы наблюдали случаи миокардита с резким повышением лабораторных маркеров системной красной волчанки (АНФ, АТ к ДНК, кардиолипину, LE-клеток), артралгиями и обратимым гломерулонефритом в одном случае и развернутым антифосфолипидным синдромом (с повторными венозными тромбозами и некрозами кожи) - в другом. У двух пациенток отмечен сходный симптомокомплекс, который протекал волнообразно и мог расцениваться как мягкий вариант синдрома Черджа-Стросс (неклассифицируемый васкулит?): умеренная эозинофилия, аритмии и микроваскулярная стенокардия, полинейропатия, явления цереброваскулита, геморрагическая сыпь, бронхиальная астма.

Одной из этих больных была выполнена биопсия миокарда, при которой подтверждено наличие пограничного миокардита с продуктивным васкулитом. Системный васкулит был диагностирован и у пациента с резистентной МА (но без иных клинических проявлений): в миокарде выявлен миоэндо-кардит с примесью эозинофилов и продуктивным васкулитом, в биоптатах кожи - лейкокластический васкулит (см. рис. 3.9, клинический пример 13). В то же время мы ни разу не наблюдали некротического васкулита, свойственного системным болезням, также ни в одном случае не были выявлены ANCA. Вероятно, причина стертой клинической картины таких васкулитов может лежать на генетическом уровне.

С другой стороны, мы наблюдали волчаночную морфологию миокардита (люпус-миокардит) у больных без каких-либо системных проявлений и даже без значимого повышения иммунологических волчаночных маркеров в крови (см. клинический пример 1). Специфические проявления волчаночного миокардита хорошо известны и включают васкулит с фибриноидными изменениями и некрозом, луковичный склероз (описан в селезенке), лимфоидную инфильтрацию, патологию ядер (тени ядер, распадающиеся на глыбки). Весьма характерным признаком волчаночного миокардита при биопсии являются депозиты IgG. Однако ставить диагноз системной красной волчанки, как и другого системного заболевания, на основании только данных ЭМБ не представляется возможным.

У отдельных пациентов с миокардитом отмечены также системные проявления вирусных инфекций. У двух пациентов с длительной персистенцией в крови ВЭБ, наряду с аритмическим миокардитом, отмечались тяжелый синдром хронической усталости, синдром Шегрена и моноклональная гаммапатия в одном случае и волчаночноподобный синдром (цитопения, ало-

пеция, эритема кожи кистей, артрит) - в другом. ПВТ оказала отчетливый положительный эффект у первой больной, у второй позволила добиться отрицательной ПЦР (использована комбинация внутривенного Ig и ацикловира) и назначить малые дозы стероидов (16 мг/сут) с быстрым субъективным и объективным ответом на лечение. В четырех случаях инфекция ВЭБ и ЦМВ сопровождалась тяжелым гепатитом. Кроме того, для некоторых пациентов с тяжелым миокардитом было характерно особенно быстрое прогрессирование холестаза и печеночно-клеточной недостаточности: с учетом высокого уровня АТ к гладкой мускулатуре нельзя исключить аутоиммунную природу поражения печени.

Наличие системности поражения, особенно при отсутствии активной вирусной инфекции, дает дополнительные основания для ИСТ, режим которой в подобных случаях может быть более агрессивным, чем при изолированном миокардите (в частности, оправдано при подозрении на васкулит назначение азатиоприна в сочетании с глюкокортикоидами). В то же время отсутствие некротического васкулита в биоптатах и критериев «большого» иммунного заболевания (волчанки, васкулита и др.) не дает оснований для проведения ИСТ в том объеме, в котором это принято в «большой» ревматологии (пульс-терапия, сочетание глюкокортикоидов с агрессивными цитоста-тиками и др.). Отметим, что миокардит у таких пациентов чаще всего тоже не бывает тяжелым (аритмический, ишемический варианты и др.).

Возникают определенные трудности в формулировке диагноза у подобных больных, однако мы выходим из этого положения, используя вольные описательные диагнозы («неклассифицируемый системный васкулит» или «латентный системный васкулит по типу синдрома Черджа-Стросс» с поражением сердца, других органов, с указанием конкретной формы поражения). Важно отметить, что ни в одном случае мы не наблюдали пока прогрессирования латентного, мягкого системного иммунного заболевания с миокардитом в какое-то более определенное и серьезное: этот факт говорит о том, что речь идет не о ранней стадии болезни, а именно об особом варианте течения. Именно поэтому правильнее, наверное, говорить в подобных случаях не о латентных, а о мягких или стертых формах системных иммунных заболеваний.

6.8. Миокардит при саркоидозе сердца

Саркоидоз определяют как системное заболевание доброкачественного течения, характеризующееся формированием эпителиоидноклеточных гранул без казеозного некроза. Чаще всего он проявляется вовлечением внутри-грудных лимфатических узлов и легких (наиболее распространенное интер-стициальное заболевание легких), но у части больных поражает также сердце, печень, селезенку, почки, кожу, глаза, центральную нервную систему. Однако к саркоидозу сердца доброкачественность течения не относится. Стадии болезни определяют по поражению лимфатических узлов и легких (начиная с II стадии появляется интерстициальное поражение легких).

Саркоидоз, несомненно, является тем системным иммунным заболеванием, которое может вызывать очень тяжелое, в том числе изолированное [128], поражение сердца и должно всегда быть в круге ближнего рассмотрения кардиолога. Саркоидоз сердца - это наш диагноз, который мы должны и своевременно заподозрить, и верифицировать, и лечить. Пациенты с наиболее тяжелыми формами саркоидоза сердца приходят именно к кардиологу (при этом внутригрудная лимфаденопатия их несколько не беспокоит), возможно, поэтому у интернистов другого профиля складывается впечатление, что тяжелое поражение сердца не очень свойственно саркоидозу. Вместе с тем саркоидоз сердца диагностируется у 2% больных, переживших трансплантацию сердца, и в 83% случаев этот диагноз до операции поставлен не был [87].

Источник KingMed.info

Описаны даже рецидивы саркоидоза в трансплантированном сердце [86]. Столь же характерным является развитие жизнеугрожающих нарушений ритма (устойчивой ЖТ и ФЖ), в том числе внезапной смерти [62].

Саркоидоз как нозологическая форма известен более 100 лет, вариант с поражением сердца впервые описан в 1929 г. М. Bernstein и соавт. (саркоидный миокардит выявлен при аутопсии 52-летней русской эмигрантки с системным процессом). Клинически явное поражение сердца встречается у 2-18% больных саркоидозом, по данным аутопсии, сердце поражается в рамках саркоидоза в 19,5-78% случаев. В клинике им. Е.М. Тареева клинический диагноз саркоидоза сердца был установлен лишь у 7% больных саркоидозом [6]. Чаще болеют молодые люди (до 40 лет), с равной частотой мужчины и женщины. Среди японцев саркоидоз сердца встречается чаще (50-78%) и имеет худший прогноз. Обсуждается генетическая обусловленность поражения сердца при саркоидозе (ассоциация с аллелью HLA-DQB1*0601 и атипичной аллелью гена ФНО- α - TNFA2).

Для кардиологов важно, что отсутствует четкая корреляция между течением легочно-медиастинального и кардиального процессов. У одних пациентов с I стадией внутригрудного саркоидоза может быть тяжелое поражение сердца, тогда как у других даже в IV стадии не наблюдается значимых нарушений сердечной деятельности. Не вызывает сомнений возможность изолированного саркоидоза сердца (или его появление за несколько лет до развертывания системного поражения). Примерно у 1/3 больных кардиосаркоидоз дебютирует на фоне ремиссии легочно-медиастинального процесса, довольно типично выявление его на II рентгенологической стадии, сочетание с поражением кожи, глаз, печени.

Неинвазивная диагностика саркоидоза сердца строится на сочетании морфологически верифицированного саркоидоза легких/лимфатических узлов и наиболее типичных признаков вовлечения сердца. Японские критерии диагностики саркоидоза сердца (1993) и предложенный нами (Иванова Д.А., Недоступ А.В., Борисов В.Е., 2008 [2]) алгоритм (рис. 6.9) во многом перекликаются. Японские критерии включают данные неинвазивных инструментальных исследований, такие как следующие.

- ЭКГ-триада - АВ блокада, полная блокада ПНПГ, желудочковые аритмии.
- ЭхоКГ-признаки - ДКМП, реже РКМП, локальные зоны гипо-/акинеза, гиперэхогенные включения в миокарде, небольшой выпот в перикарде.
- Сцинтиграфия с ^{201}Tl и ^{67}Ga - дефекты накопления в области проксимальных отделов МЖП, которые уменьшаются при нагрузке, участки гиперфиксации изотопа.
- МРТ - LGE в толще миокарда или субэпикардially, вовлечение переднеперегородочных и боковых сегментов, поражение ПЖ и сосочковых мышц.

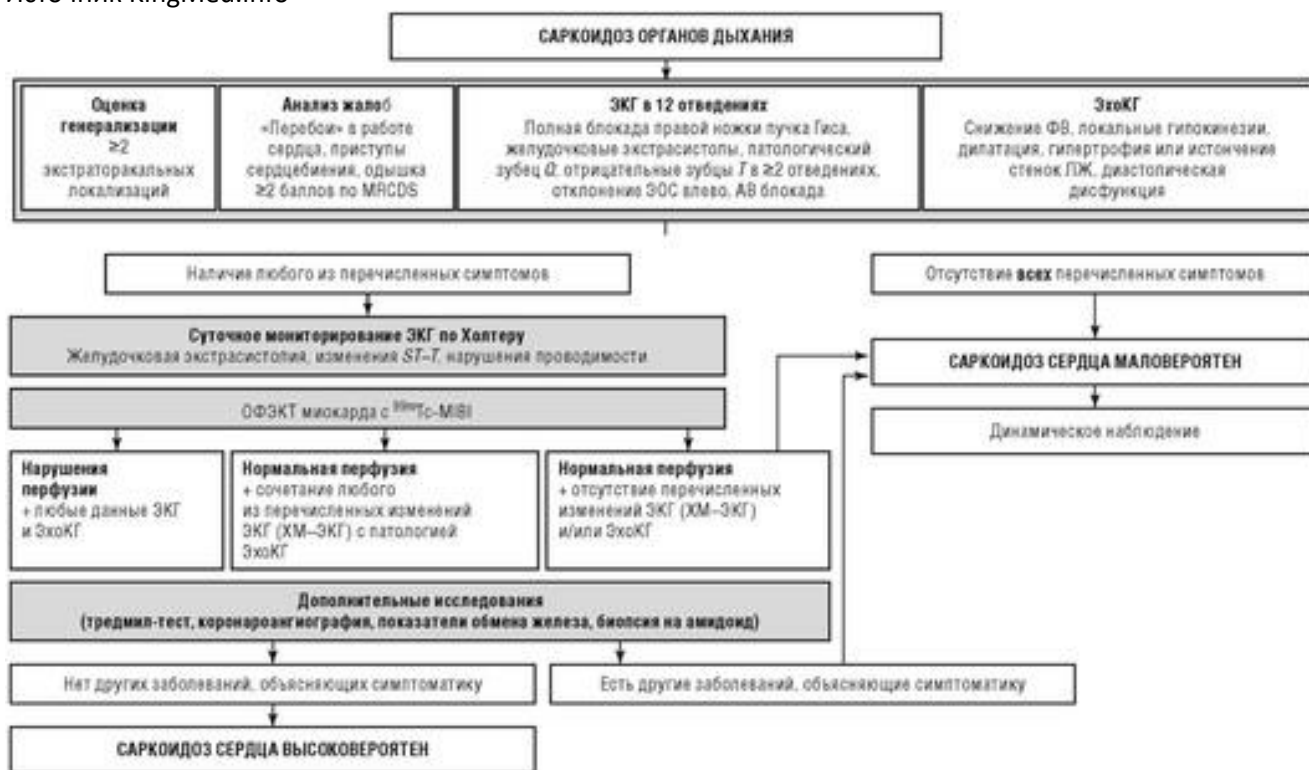


Рис. 6.9. Алгоритм диагностики саркоидоза сердца (Иванова Д.А. и др., 2008 [2]).

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Согласно нашему алгоритму, диагноз саркоидоза сердца ставится при наличии ЭКГ- и ЭхоКГ-критериев, в том числе при нормальных данных ОФЭКТ, после исключения других заболеваний сердца, или ЭКГ-критериев и перфузионных нарушений, или только перфузионных нарушений, после исключения других причин соответствующей ОФЭКТ-картины. Принципиальными отличиями алгоритма являются: а) распределение роли первого этапа диагностики между ЭКГ, ЭхоКГ, субъективными симптомами и фактором генерализации; б) ключевое значение ОФЭКТ; в) доступность большинства исследований, включенных в алгоритм.

С помощью радионуклидных методик можно визуализировать гранулемы двумя способами: или как дефект накопления изотопа, или, наоборот, его локальную концентрацию. К первой группе изотопов относятся таллий-201 и Tc-99m-сестамиби; сцинтиграмма при этом очень может напоминать таковую при ИБС, однако при нагрузке дефекты накопления изотопа уменьшаются в размерах вплоть до полного исчезновения (так называемый феномен обратного распределения). К другой группе изотопов относится галлий-67, отличающийся более высокой специфичностью, но низкой чувствительностью. При выявлении на данном этапе нарушений перфузии и/или наличии характерной патологии ЭКГ и ЭхоКГ проводятся дифференциально-диагностические исследования четвертого этапа. Перечень их определяется спецификой выявленных ранее нарушений. Подтверждение другого заболевания сердца, полностью объясняющего эти нарушения, или же сочетание нормальной перфузии миокарда с отсутствием ЭКГ- и/или ЭхоКГ-критериев позволяют исключить саркоидоз.

Однако еще три метода имеют несомненное значение в современной диагностике саркоидоза сердца: МРТ с гадолинием, ПЭТ и ЭМБ. К сожалению, патогномичных МР-признаков саркоидоза сердца не существует - есть более и менее специфичные. На рис. 6.10 (слева) представлены излюбленные локализации саркоидоза сердца в миокарде - проксимальные отделы МЖП (реже межпредсердная перегородка), клетки АВ соединения и ствола пучка Гиса, проксимальные отделы свободных стенок обоих желудочков, а также сосочковые мышцы.

Однако, как показано на правой части этого рисунка, при МРТ может быть выявлен любой тип отсроченного накопления - как ишемический (субэндокардиальный, неотличимый от инфаркта миокарда), так и неишемический (субэпикардиальный, интрамуральный, трансмуральный); в этих случаях указанием на саркоидоз может быть одновременное контрастирование папиллярных мышц и ПЖ [120, 121].

По данным литературы, ПЭТ не только обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике саркоидоза сердца, но и позволяет отслеживать результаты стероидной терапии и прогнозировать исходы (к сожалению, наши стандарты ОМС пока не предусматривают проведение ПЭТ по этим показаниям). В частности, наличие очаговых дефектов перфузии по данным ПЭТ ассоциируется с высоким риском внезапной смерти или развития ЖТ [27].

Относительно роли ЭМБ в диагностике саркоидоза сердца мнения различны. Нередко упоминается о недостаточной (на уровне 20%) информативности метода в связи с низкой вероятностью попасть в очаг поражения. Однако европейские эксперты-кардиологи, которые постоянно используют ЭМБ в диагностике болезней миокарда, пишут о гораздо более высоком



Рис. 6.10. Излюбленные локализации саркоидоза сердца и варианты его магнитно-резонансной диагностики

проценте позитивных результатов. При изолированном саркоидозе сердца определенный диагноз не может быть поставлен без применения ЭМБ. При этом следует учитывать, что ЭМБ может выявить различные стадии процесса: инфильтрацию (на данном этапе трудноотличимую от обычного лимфоцитарного миокардита), отек, формирование гранул, их созревание, фиброз. Инфильтративные изменения могут охватывать коронарные артерии, проникать в их адвентицию и мышечную стенку. Описано как очаговое, так и диффузное поражение сердца, к чему мы еще вернемся.

На этапе формирования гранул основную сложность для морфолога представляет дифференциальная диагностика с гигантоклеточным миокардитом, который является самостоятельной нозологической формой с крайне неблагоприятным прогнозом (хотя, как и саркоидоз сердца, может сочетаться с иммунным поражением других органов) [28]. В руководствах по морфологии сердца этому разделу уделяется особое внимание (поскольку лечение саркоидоза и гигантоклеточного миокардита все-таки различно) [32]. Группой Н.-Р. Shultheiss недавно предложены молекулярно-генетические дифференциальные критерии -

Источник KingMed.info

установлен совершенно различный профиль экспрессии генов в миокарде при данных гранулематозных процессах (см. раздел 4.8.4) [84].

В 2014 г. опубликованы новые европейские рекомендации по диагностике саркоидоза сердца с учетом возможностей всех современных визуализирующих методик [26]. Они предполагают два варианта диагностики саркоидоза сердца.

1. Гистологический диагноз по данным ЭМБ (гранулемы без казеозного некроза при отсутствии других причин, в том числе микроорганизмов).

2. Клинический диагноз с применением инвазивных и неинвазивных исследований, который устанавливается при сочетании:

а) гистологического диагноза внекардиального саркоидоза;

б) одного критерия и более из следующих:

◇ КМП или АВ блокада, уступающая действию глюкокортикоидов; ◇ необъяснимое снижение ФВ менее 40%; ◇ АВ блокада II степени 2-го типа или III степени; ◇ «нежное» накопление по данным ПЭТ (паттерн, типичный для сар-коидоза);

◇ LGE (паттерн, типичный для саркоидоза);

◇ положительная сцинтиграфия с галлием (паттерн, типичный для саркоидоза).

В эти критерии не вошла еще необъяснимая устойчивая ЖТ, за которую высказывалось большинство, но не все авторы консенсуса.

Течение саркоидоза сердца довольно вариабельно - от субклинических случаев до кардиогенного шока в дебюте. Среди 14 пациентов с саркоидозом сердца, наблюдавшихся в клинике им. Е.М. Тареева, у двух отмечена внезапная смерть, но ни в одном случае не было тяжелой ХСН с синдромом ДКМП [6]. В целом характерны прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз, описаны также фульминантные и медленно прогрессирующие формы; 5-летняя выживаемость колеблется от 10% (без терапии) до 75% (в результате применения стероидной терапии). Поражение сердца обуславливает до 50% летальных исходов среди больных саркоидозом.

Основой лечения саркоидоза сердца являются системные глюкокортикоиды - его диагностика является безусловным показанием к базисной терапии, хотя рандомизированных исследований на эту тему практически нет. В крупном обзоре улучшение течения саркоидоза сердца в результате стероидной терапии отмечено более чем в 47% случаев и ни разу - при отсутствии лечения [118]. Показано достоверное улучшение прогноза на протяжении более чем 7 лет [99]. Поражение сердца требует назначения более высоких доз гормонов - до 1,5 мг/кг в сутки, в среднем от 30 до 60 мг/сут. В сочетании с глюкокортикоидами используются и цитостатики (не только азатиоприн, но и метотрексат) [98].

По нашим данным (Д.А. Иванова, А.В. Недоступ, В.Е. Борисов [3]), проведение стероидной терапии оказывало стабилизирующее влияние на течение процесса в сердце, однако сохранялась его волнообразность (чередование ремиссий и обострений). Максимальный эффект стероидной терапии проявлялся к концу первого и на втором году наблюдения. Среди получавших стероиды лучшая динамика отмечена у пациентов с феноменом обратного перераспределения при исходной ОФЭКТ, что позволяет предполагать роль этого феномена как возможного критерия активности саркоидоза сердца. При отсутствии стероидной терапии

динамика носила одинаково прогрессирующий характер независимо от исходного наличия кардиальных жалоб.

Саркоидоз сердца является самостоятельным показанием к имплантации ИКД при наличии гемодинамически неустойчивой стабильной ЖТ/ФЖ или прерванной внезапной смерти в анамнезе независимо от уровня ФВ (класс IIb уровень C обусловлен малым числом исследований [26, 111]). В качестве дополнительных факторов риска ВСС и показаний к имплантации ИКД признаются ФВ от 35% и менее, необъяснимые обмороки, индукция устойчивой ЖТ/ФЖ при ЭФИ, наличие показаний к постоянной стимуляции [26]. В японских рекомендациях (2017) рассматриваются в качестве показаний к имплантации ИКД также наличие неустойчивой ЖТ, активное (неконтролируемое стероидами) воспаление, подтвержденное данными ПЭТ или сцинти-графии с галлием, и наличие LGE по данным МРТ сердца.

Найти англоязычный вариант этих недавно обновленных рекомендаций пока не удалось, однако они базируются на данных о достоверно худшей выживаемости пациентов с обозначенными факторами [27, 66, 122]. Кроме того, установлено, что частота оправданных срабатываний ИКД у пациентов с саркоидозом достоверно выше, чем у пациентов с идиопатической ДКМП, независимо от достоверности диагноза саркоидоза [129]. Точно такие же данные получены относительно эффективности ресинхронизирующей терапии у пациентов с саркоидозом сердца - она достоверно ниже, чем при ДКМП [142]. РЧА в области как ЛЖ, так и ПЖ позволяет оборвать электрический шторм, но частота рецидивов высока [82].

Мы имеем как опыт ведения пациентов с установленным ранее саркоидозом органов дыхания, у которых следовало оценить наличие и серьезность поражения сердца, при необходимости скорректировать объем базисной терапии саркоидоза, так и случаи первичной диагностики тяжелого саркоидоза сердца, которая потребовала того или иного вида морфологической верификации. У первой группы больных саркоидоз сердца был заподозрен главным образом на основании появления нарушений ритма сердца (преимущественно ЖЭ). В одном случае диагностирован перикардит, но в качестве его конкурирующей причины в крови выявлен геном ВЭБ (как казуистика при саркоидозе описан даже констриктивный перикардит [45]). Для подтверждения диагноза мы с успехом использовали не только сцинтиграфию, но и МРТ сердца, а также определение уровня антикардиальных АТ, которое мониторировали в процессе лечения. Прогрессирования ХСН у этих пациентов не было.

Четверо мужчин с тяжелым саркоидозом сердца (менее 2% наших пациентов с синдромом ДКМП) заслуживают отдельного обсуждения. Во всех случаях основным поводом для обращения к врачу стали нарушения ритма и нарастающая ХСН. Тем не менее каждый из пациентов имел свое особое клиническое лицо, которое можно охарактеризовать следующим образом.

Аритмическая маска - развитие рецидивирующей устойчивой ЖТ на фоне синдрома ДКМП неясной этиологии. В литературе неоднократно встречаются описания саркоидоза сердца, первым проявлением которого стала именно устойчивая ЖТ [136]. Среди пациентов с необъяснимой мономорфной ЖТ, у которых ПЭТ давала основания подозревать воспалительное заболевание сердца, ЭМБ подтвердила диагноз саркоидоза в 29% случаев [100]. Для нашего пациента мы не имели еще возможности применить ПЭТ, ЭМБ и даже МРТ сердца.

Клинический пример 38. Больной Т., 52 лет, с отягощенным семейным анамнезом (смерть отца в 60 лет по неизвестной причине, ЖЭ у сына 20 лет), был освобожден от службы в армии по причине аритмии. В дальнейшем перебои исчезли, при профосмотрах (до 48 лет) патологии не было. Однако после 40 лет возобновилась ЖЭ, с 50 лет - одышка. Через 1 год развился пароксизм устойчивой ЖТ с ЧСС 120 в минуту, резкой слабостью, купированный методом ЭИТ.

Источник KingMed.info

На ЭКГ - двухпучковая блокада, при ЭхоКГ - гипокинез с переходом в акинез верхушки. Начата терапия кордароном. Тогда же появился кашель, выявлена внутригрудная лимфаденопатия. При гистологическом исследовании трансбронхиальных биоптатов данных об опухоли не получено. В НИИ фтизиопульмонологии лимфаденопатии не выявлено, выраженный перибронхиальный фиброз, изменения в легких расценены как застойные. Посев мокроты на МБТ отрицательный. Диагноз саркоидоза сочтен сомнительным. На протяжении 2003 г. - повторные пароксизмы ЖТ.

При поступлении в ФТК (2004) в крови - умеренные воспалительные изменения. При МСКТ - сочетание лимфаденопатии и интерстициальных изменений в легких (мелкие очаги размером 1,5-3,0 мм). ФВ составила 30%, КДР ЛЖ 7,3 см, акинезия верхушки (дефект перфузии при сцинтиграфии в той же зоне), ПЖ не увеличен, комплекс QRS 0,24 с, АВ блокада I степени. При ХМ: около 2000 политопных ЖЭ, эпизод бигеминии, 41 эпизод тригеминии, 110 парных, 5 триплетов из полиморфных экстрасистол. Коронарные артерии интак-тны. С учетом семейного анамнеза проведена ДНК-диагностика, мутаций в гене ламина не выявлено. Тем не менее первичная природа ДКМП, а также банальный миокардит не могли быть исключены. При КТ органов брюшной полости выявлены увеличение печени (235×145 мм, контуры мелкобугристые, плотность повышена) и селезенки (120×40 мм). Диагноз генерализованного саркоидоза верифицирован при пункционной биопсии печени: умеренная лимфоидная инфильтрация порталных трактов, широкое поле фиброза со склерозированными гранулемами, содержащими немного эпителиоидных клеток и отдельные гигантские многоядерные клетки. В результате терапии метипредом 24 мг/сут отмечены повышение пневматизации легких за счет уменьшения инфильтративных изменений, уменьшение размеров лимфатических узлов средостения. ЭКГ без динамики. Имплантирован ИКД. Больной вернулся в г. Курск, дальнейшая информация о его состоянии отсутствует.

Легочная гипертензия с прогрессирующей правожелудочковой недостаточностью - в этом случае дифференциальную диагностику следует проводить не только с другими причинами легочной гипертензии, но и с АДПЖ, которую кардиологи рассматривают в качестве одной из самых типичных масок сарко-идоза. Саркоидоз за счет частого вовлечения ПЖ может полностью имитировать критерии АДПЖ, включая ε-волну. Наиболее чувствительными дифференциально-диагностическими признаками оказываются в этих случаях более частое и тяжелое поражение ЛЖ, вовлечение МЖП и внутригрудная лимфаденопатия при саркоидозе [108, 137, 138]. Описана даже гистологическая мимикрия, когда наряду с фиброзно-жировым замещением миокарда ПЖ отмечено уменьшение экспрессии плакоглобина и десмоплакина во вставочных дисках [125]. Недаром столь типично для тяжелого саркоидоза сердца снижение вольтажа комплекса QRS, который является важным (хотя и не учтенным) критерием АДПЖ - в обоих случаях утрачивается масса рабочего миокарда. С другой стороны, дисфункция ПЖ нередко развивается при саркоидозе и без поражения сердца, что требует получения дополнительных данных в пользу самостоятельного вовлечения миокарда в процесс.

Клинический пример 39. Больной Ч., 62 лет, с бивентрикулярной ХСН, частой экстрасистолией, выраженным акцентом II тона над легочной артерией и признаками трикуспидальной недостаточности (набухание шейных вен, положительный венный пульс). Впервые поступил в ФТК в июне 2014 г. НЖЭ впервые выявлена в 1984 г. после ангины. С 2008 г. - одышка, в 2010 г. обследован в РКНПК - выявлено сочетание ТП с АВ блокадой (в среднем ЧСС 42 в минуту), частой ЖЭ, пробежками ЖТ, легочной гипертензией (СДЛА 78 мм рт.ст.) и перегрузкой преимущественно правых отделов сердца (ПЖ 4,3 см; ФВ ЛЖ 40%). При МРТ данных за АДПЖ не получено, при МСКТ не выявлена ТЭЛА, отмечена внутригрудная лимфаденопатия. Обсуждались диагнозы саркоидоза, первичной легочной гипертензии, был направлен в НИИ пульмонологии,

Источник KingMed.info

однако диагноз верифицирован не был. В 2011 г. имплантирован ЭКС, выполнена РЧА каватрикуспидального истмуса с рецидивом атипичного ТП. С 2012 г. - эпизоды устойчивой ЖТ с ЧСС до 220 в минуту, в НЦССХ им. А.Н. Бакулева имплантирован двухкамерный ИКД, отмечено пять эпизодов его срабатывания по поводу ЖТ, которые прекратились на фоне регулярного приема кордарона. В связи с постоянной МА включен режим VVIR.

С сентября 2013 г. - нарастание ХСН. При сцинтиграфии - снижение перфузии миокарда в области верхушки и передней стенки. При корона-рографии 50% стеноз ПМЖА. В РНЦХ выполнена ЭМБ. Микропрепараты консультированы профессором Е.А. Коган: картина активного межучного вируснегативного миокардита (рис. 6.11). Направлен в ФТК. При ЭхоКГ (см. рис. 6.11): КДР ЛЖ 5,7 см, КДО 133 мл, КСО 92 мл, ФВ 31%; VTI 9,8 см, dp/dt 568 мм рт.ст. Диффузный гипокинез, максимально выраженный в области МЖП. ЛП 103 мл, ПП 100 мл, ПЖ 4,1 см, E/E 12. Митральная и трику-спидальная регургитация II степени, нижняя полая вена на вдохе не спадается. Отмечены также гиперэхогенность миокарда, в задней стенке ЛЖ - трабеку-лярный слой. При МСКТ сердца соотношение некомпактного и компактного слоев ЛЖ - до 1:1,5-1:1,6, в легких - мелкие очаги, наиболее многочисленные в нижней доле левого легкого. Лимфатические узлы средостения увеличены: паратрахеальные и верхнего средостения - до 15 мм, бифуркационные - до 19 мм (II стадия болезни).

Диагноз саркоидоза верифицирован при трансбронхиальной биопсии лимфатических узлов под контролем УЗИ (в биоптатах обнаружены отдельные эпителиоидноклеточные кластеры с лимфоидными и фибропластическими элементами, скопления лимфоидных элементов, плазматических клеток, макрофагов). Миокардит также расценен нами как саркоидный, несмотря на отсутствие в препаратах гранулем. Повышенная трабекулярность ЛЖ, не достигающая критериев некомпактности, свидетельствует о генетической неполноценности миокарда, которая послужила причиной раннего появления кардиальных симптомов и тяжелого поражения сердца при развитии саркоидоза. Начата терапия метипредом 32 мг/сут в сочетании с кардиотропными препаратами, состояние заметно улучшилось, ФВ ЛЖ возросла до 50%, СДЛА 55 мм рт.ст. При КТ легких признаков активности саркоидоза не было. Однако в дальнейшем доза метипреда была снижена до минимальной (2 мг/сут) в связи с развитием миопатии, временно назначался азатиоприн; ФВ снизилась до 27%. На фоне самостоятельного применения НПВС отмечено развитие острого почечного повреждения, которое потребовало проведения гемодиализа. Состояние пациента оставалось стабильным, однако активность его была минимальна, сохранялись признаки почечной недостаточности, потребность в высоких дозах диуретиков. В начале сентября 2017 г. на фоне появления фебрильной лихорадки отмечен эпизод потери сознания, госпитализирован в отделение реанимации ГКБ № 67, состояние стабилизировалось, планировался перевод в отделение стационара. Однако развилась клиническая смерть, реанимационные мероприятия были неэффективны.

Этот пример демонстрирует также возможности и ограничения различных методов морфологической верификации саркоидоза у пациентов с одновременным поражением органов грудной клетки и сердца.

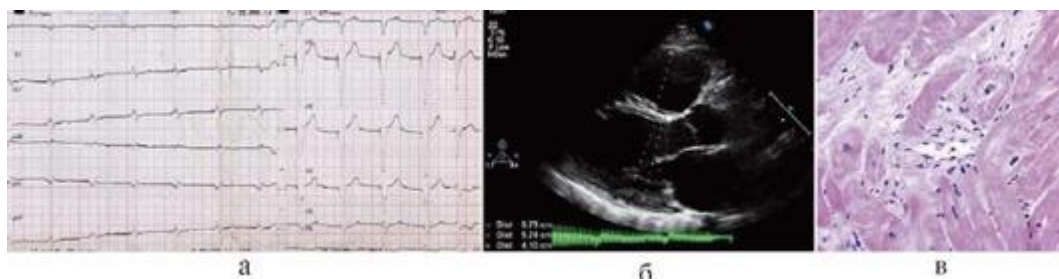


Рис. 6.11. Результаты инструментальной диагностики у больного Ч., 62 лет: а - электрокардиограмма, скорость записи - 25 мм/с. Низкий вольтаж комплексов QRS, отсутствие зубцов после стимула ИКД в грудных отведениях; эхокардиограмма (б - дилатация как левого, так и правого желудочка), эндомиокардиальная биопсия правого желудочка, окраска гематоксилин-эозином, большое увеличение (в) - кардиомиоциты с явлениями дистрофии, исчезновением поперечной исчерченности, отек интерстиция, лимфогистиоцитарная инфильтрация (более 14 клеток)

Инфарктная маска - наличие типичных рубцовых изменений миокарда с формированием аневризмы ЛЖ и постепенным формированием диффузного сужения коронарной артерии. Случаи инфарктоподобного течения саркоидоза (по нашей классификации - II типа, с формированием стойких рубцовых изменений) описаны неоднократно [134], в том числе случаи яркого дебюта саркоидоза сердца (инфарктоподобные симптомы, кардиогенный шок) за 2-5 лет до появления саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов. Аневризмы встречаются у 8-10% пациентов с саркоидозом сердца, типично образование массивной фиброзной ткани в миокарде, а также формирование тромба в полости ЛЖ [32, 72]. Неоднократно описан коронариит при саркоидозе с развитием инфаркта миокарда, в том числе с формированием аневризмы [21], диссекцией коронарной артерии [71], а также многососудистый спазм как причина инфаркта миокарда при саркоидозе [16]. Представлены также описания синдрома такотсубо как осложнения саркоидоза сердца [109].

Клинический пример 40. Больной Ф., 37 лет, впервые поступил в ФТК в июне 2013 г. с выраженной бивентрикулярной ХСН, синдромом ДКМП (КДР ЛЖ 6,1 см, КДО 209 мл, КСО 131 ФВ 35%, Е/А 3,2, ПЖ 3,9 см, ЛП 103 мл, ПП 87 мл, митральная и трикуспидальная регургитация II степени). В результате исследования получены данные в пользу ВЭБ-позитивного по крови активного миокардита (АТ к антигенам эндотелия, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы сердца 1:320, кардиомиоцитов - 1:160). Началось заболевание в 2008 г. с ангинозного приступа [ЭКГ - двухпучковая блокада, очаговые изменения по нижней стенке с переходом на боковые отделы и верхушку (рис. 6.12, а), ФВ 49%, локальный гипокинез], проведен тромболизис стрептокиназой, однако по данным коронарографии артерии интактны. С 2011 г. - одышка, кашель, отеки ног, выявлена жидкость в обеих плевральных полостях. До марта 2013 г. трижды проводилась пункция. В связи с выявленным пристеночным тромбом в верхушке ЛЖ размером 4,5×1,0 см назначен варфарин. При ХМ - редкая ЖЭ и пробежки ЖТ до 10 комплексов QRS. При сцинтиграфии в ФТК - очаговый дефект перфузии (рис. 6.12, б). При МСКТ: ПМЖА в проксимальном сегменте имеет неровные контуры, в среднем сегменте - выраженное снижение контрастирования, в дистальном сегменте просвет не прослеживается, кальцинаты в миокарде боковой стенки, папиллярной мышце ЛЖ, истончение миокарда ЛЖ перегородочной и передней локализации до 6 мм, отчетливая обширная зона субэпикардального накопления контрастного препарата передневерхушечной локализации, субэндокардиально там же - зона пониженной плотности (рубцовые изменения) (рис. 6.12, в, г). В правой плевральной полости - большое количество частично осумкованной жидкости, жидкость в левой плевральной полости. В правом легком - зоны фиброза, в средней доле - зона консолидации. При исследовании пунктата справа - лимфоцитарный экссудат (92%). ПЦР и люминесцентная микроскопия на МБТ отрицательны. После курса вливаний ацикловира (до отрицательной ПЦР) начата терапия метипредом 16 мг/сут под прикрытием ацикловира и клацида *per os* (длительно), продолжена карди-отропная терапия. В результате лечения получена положительная динамика - уменьшилась потребность в диуретиках, отсутствовали проявления застоя по большому кругу кровообращения, по данным МСКТ инфильтративные изменения полностью отсутствовали, объем выпота существенно

Источник KingMed.info

уменьшился (рис. 6.12, д). Консультирован фтизиатром, не выявлено данных, указывающих на специфическую этиологию процесса. Ухудшение состояния - с ноября 2013 г., когда самостоятельно пропускал прием диуретиков: постепенно выросла одышка, появился кашель практически без отделения мокроты. Анализ крови на антимиокардиальные АТ (ноябрь 2013 г.): АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия - 1:40, кардиомиоцитов - 1:80, гладкой мускулатуры - 1:160, ВПС - 1:320. Госпитализирован в ФТК. Проведенный онкопоиск (включая УЗИ малого таза, щитовидной железы, колоноскопию) дал отрицательный результат. Впервые за полгода наблюдения в ФТК отмечена лихорадка до 38,5 °С по утрам, с ознобом, уступившая только линезолиду. При МСКТ - увеличение внутригрудных лимфатических узлов, появление мелких очагов в легких (рис. 6.12, е). Посев крови отрицательный, при чреспищеводной ЭхоКГ данных об инфекционном эндокардите не получено. Признаков активной вирусной инфекции в повторных анализах не выявлено. При посеве повторного плеврального пунктата роста микрофлоры не получено, лимфоцитарный экссудат (96%). При исследовании пунктата на туберкулез (интерфероновый тест) - результат отрицательный. По данным ФВД впервые отмечены выраженные рестриктивные изменения (ЖЕЛ 44%, индекс Тиффно 84%).

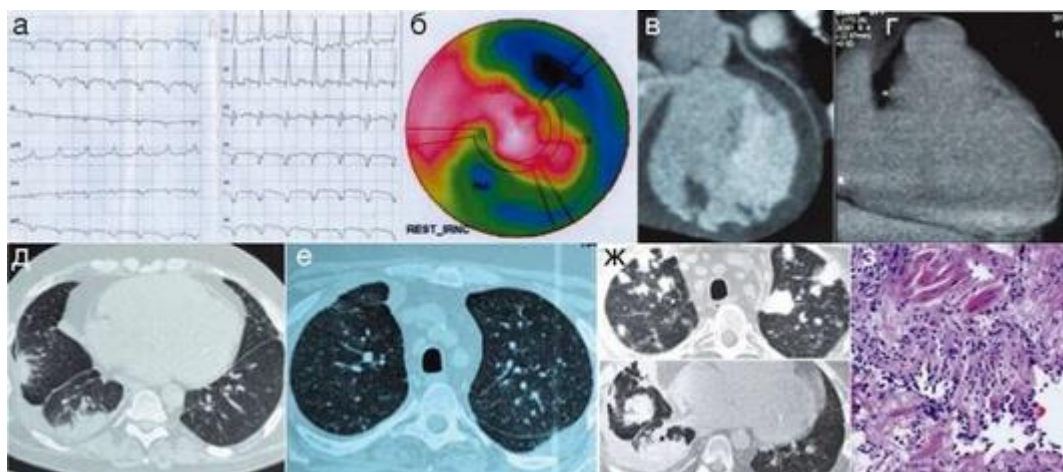


Рис. 6.12. Результаты инструментального исследования у больного Ф., 37 лет: а - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с; б - сцинтиграфия миокарда (дефект перфузии верхушечно-боковой локализации); в, г - мультиспиральная компьютерная томография сердца с внутривенным контрастированием (май 2013 г.): постепенное исчезновение просвета передней межжелудочковой артерии (в), субэндо- и субэпикардальное отсроченное контрастирование верхушки левого желудочка и прилежащих сегментов (г); мультиспиральная компьютерная томография легких от сентября (д), декабря (е) 2013 г. и июня 2014 г. (ж) - осумкованный выпот в правой плевральной полости, участки фиброза (д), мелкие очаги в обоих легких (е); крупные очаги в обоих легких, з - трансbronхиальные биоптаты легкого от января 2014 г., окраска гематоксилинэозином, большое увеличение - в бронхиоле гиперплазия слизистых клеток, лимфогистиоцитарная инфильтрация и склероз собственной пластинки слизистой оболочки. С учетом КТ-картины, рецидивирующего плеврита, не уступающего диуретикам и антибиотикам, но уходящего на фоне стероидной терапии, и особенностей поражения сердца (инфарктоподобный дебют, полная блокада ПНПГ, желудочковые нарушения ритма, АВ блокада, положительный эффект от терапии стероидами), а также ухудшения состояния на фоне плавного снижения дозы метипреда наиболее вероятным представлялось наличие у пациента саркоидоза с поражением внутригрудных лимфатических узлов, легких, плевры и сердца. Лихорадка, с учетом эффективности линезолида, носила инфекционный характер и по времени связана с плевральной пункцией. Консультирован профессором С.Е. Борисовым: поражение легких не вполне типично, однако для верификации диагноза целесообразно проведение

Источник KingMed.info

трансбронхиальной биопсии легких. Торакоскопическая биопсия внутригрудных лимфатических узлов с отключением одного легкого признана невозможной в связи с высоким риском данного вмешательства у пациента.

В январе 2014 г. проведена трансбронхиальная биопсия легкого. Цитологическое исследование: на фоне скопления эритроцитов - клетки бронхиального эпителия. Бактериологическое исследование бронхиального смыва: *Klebsiella spp.* 10⁵ [чувствительна к цефтриаксону, ципрофлоксацину], *Serratia marcescens* 10⁵. Гистологическое исследование (рис. 6.12, з): трансбронхиальный биоптат содержит фрагмент стенки бронхиолы, пери-бронхиолярную легочную паренхиму и фрагмент некротизированной ткани, пронизанный ядерной пылью. В бронхиоле - гиперплазия слизистых клеток, лимфогистиоцитарная инфильтрация и склероз собственной пластинки слизистой оболочки. В перибронхиолярной ткани - интерстициальный склероз с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и формированием щелевидных структур. Заключение: сочетание признаков хронического интерстициального процесса в легком и хронического бронхолита. Пациент консультирован профессором С.Е. Борисовым (саркоидоз и туберкулез могут быть отвергнуты), профессором Е.Н. Поповой (наиболее вероятен саркоидоз), рекомендовано продолжить прием глюкокортикоидов в повышенной дозе (30 мг/сут) в сочетании с антибактериальной терапией. После отмены линезолида отмечался кратковременный период субфебрильной температуры, после назначения клацида СР 500 мг рецидивов лихорадки не было. С 19.02.2014 доза метипреда увеличена до 24 мг/сут. Продолжена комбинированная кар-диотропная терапия (верошпирон 100 мг, фуросемид 40 мг, фозиноприл 5 мг, карведилол 6,25 мг; варфарин). Постепенно отметил некоторое повышение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение одышки, полное прекращение кашля.

В марте 2014 г. при рентгенографии и МСКТ легких отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества очагов в легких и участков фиброза, уменьшения количества жидкости в правой плевральной полости и уменьшения размеров и количества лимфатических узлов средостения. По данным ЭхоКГ ФВ составляла около 35%, определялись массивные рубцовые изменения в ЛЖ и тромб в верхушке. По данным ФВД сохранялись выраженные рестриктивные изменения, что в сочетании с поражением легких и плевры не позволяло обсуждать трансплантацию сердца. Наличие внутри-сердечного тромба являлось противопоказанием к имплантации ИКД. Была продолжена медикаментозная терапия. С февраля самостоятельно прекратил прием петлевых диуретиков в связи с хорошим диурезом, в апреле отметил кратковременный (менее 1 ч) эпизод дизартрии, которая полностью купировалась. В ЛРЦ проведена МРТ головного мозга - выявлен постишемический очаг на границе теменной и затылочной долей слева. Консультирован неврологом, состояние расценено как ОНМК по ишемическому типу, начата терапия цераксоном и мильгаммой. Тогда же в ЛРЦ выполнены МРТ и МСКТ сердца, а также МСКТ легких, которые консультированы профессором В.Е. Сеницыным: подтверждена дилатация всех камер сердца (КДР ЛЖ 6,7 см, ПЖ 4,4 см, обширное рубцовое поражение ЛЖ, массивный тромб в верхушке ЛЖ, а также в ПЖ, ФВ ЛЖ составляла не более 10-15%), а также окклюзия ПМЖА и артерии тупого края, которые расценены как неатеросклеротические (васкулит в рамках саркоидоза?). Изменения в грудной клетке (множественные лимфатические узлы средостения до 16 мм, а также множественные мелкие очаги размером до 6 мм округлой и звездчатой формы по ходу меж-дольковых септ) могли соответствовать саркоидозу.

С конца апреля к лечению добавлен ксарелто 20 мг, начато плановое снижение дозы метипреда на 1/2 таблетки в 2 недели, к середине июня составила 3,5 таблетки утром. На этом фоне 2-3 раза отмечал кратковременные эпизоды лихорадки до 38-39 °С с ознобом, которые купировались в

Источник KingMed.info

течение 2-3 дней приемом таваника. С начала июня 2014 г. росли одышка и выраженная общая слабость (практически перестал передвигаться по квартире), появился кашель с отделением небольшого количества желтоватой мокроты. Госпитализирован в ФТК, в связи с тяжестью состояния при поступлении переведен в отделение реанимации. При МСКТ - выраженная отрицательная динамика по сравнению с мартом: во всех отделах легких определяются очаги размером до 10 мм, сливающиеся с образованием множественных образований округлой и неправильной формы, с нечеткими контурами, размером 40×47 мм. Эти изменения были расценены как воспалительные, вызванные атипичным возбудителем (грибковое поражение, пневмоцистная пневмония, туберкулез?). В день исследования состояние резко ухудшилось (выраженная одышка, боли в грудной клетке, снижение насыщения крови кислородом до 68%, АД - 60/40 мм рт.ст., асистолия). Реанимационные мероприятия эффекта не имели.

При аутопсии подтверждена (в том числе методом ПЦР) туберкулезная природа крупноочаговой диссеминации в легких, ставшая непосредственной причиной смерти. Однако исходный диагноз генерализованного саркоидоза с поражением сердца (миокардит тяжелого течения с инфарктоподобным дебютом, развитием крупноочагового кардиосклероза и дилатации всех камер сердца), коронарных артерий (окклюзия ПМЖА, артерии тупого края), внутригрудных лимфатических узлов, легких, плевры, печени (?) не мог быть до конца ни отвергнут, ни подтвержден ввиду длительной терапии глюкокортикоидами. Исходно ЭМБ не была выполнена в связи с не вызывавшим сомнений вирусным миокардитом высокой степени иммунологической активности. Позднее сочетание инфарктоподобного дебюта при неизменных коронарных артериях, прогрессирующего стенозирования коронарных артерий неатеросклеротического типа, характерные изменения на ЭКГ (блокада ПНПГ) и признаки перегрузки правых отделов, отчетливое накопление радиофармпрепарата в ПЖ по данным сцинтиграфии, желудочковые аритмии, появление внутригрудной лимфаденопатии и мелких очагов в легких в совокупности с лимфоцитарным экссудативным плевритом и положительным эффектом стероидов позволяли думать о саркоидозе. Торакоскопическая биопсия лимфатических узлов не представлялась возможной в связи с высоким риском процедуры, данные трансбронхиальной биопсии не противоречили диагнозу системного иммунного заболевания (несмотря на наличие так называемой ядерной пыли, АНЦА не выявлены).

Трагический исход болезни предопределило присоединение туберкулеза, трансплантация сердца (единственный выход) не представлялась возможной ввиду полиорганности поражения.

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) - проявление саркоидоза сердца, которое из руководства в руководство рассматривается в качестве наиболее типичного. С.В. Моисеев отмечает, что «ни у одного из обследованных больных не удалось констатировать истинно рестриктивный тип поражения миокарда, приписываемый саркоидозу, но не подтверждаемый опытом обследования пациентов с этим заболеванием» [6]. В целом можно согласиться с этим положением: при легком варианте течения саркоидоза сердца рестрикция не развивается, при тяжелом она лишь сопутствует выраженной дилатации сердца. Однако в одном случае мы наблюдали типичный паттерн РКМП, формированию которого способствовала исходная генетическая патология.

Клинический пример 41. Больной М., 64 лет, впервые обратился в ФТК в июне 2014 г. с жалобами на одышку при небольших физических нагрузках (подъем по лестнице до одного пролета), отеки ног, перебои в работе сердца, тянущие боли в области сердца, снижение АД до 100/60 мм рт.ст. (в прошлом - подъемы АД до 160/100 мм рт.ст.).

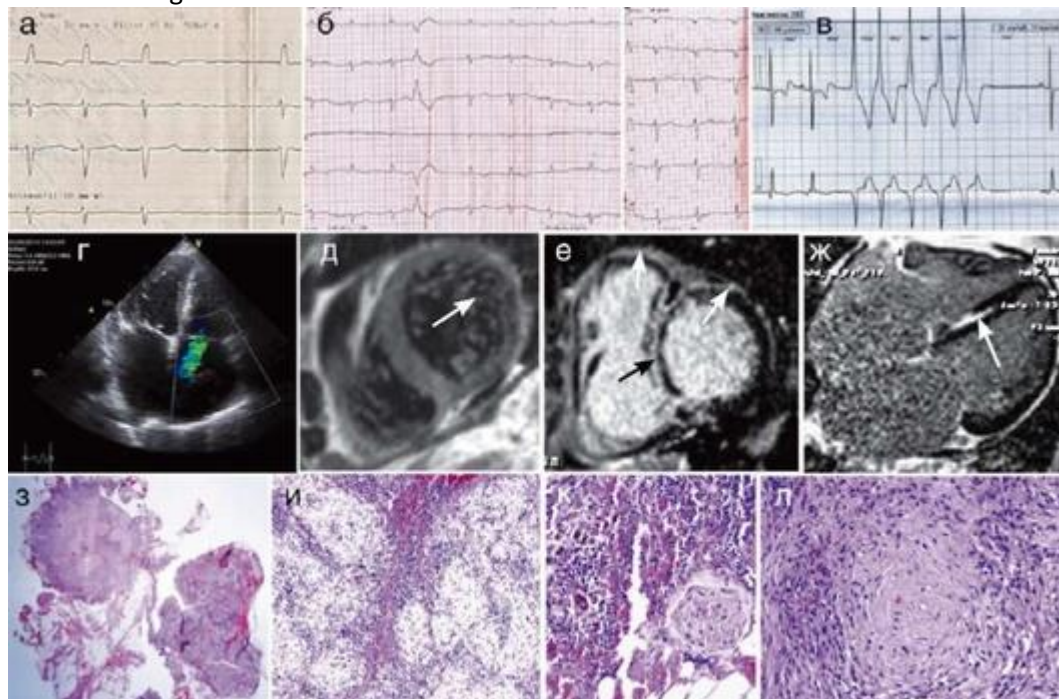


Рис. 6.13. Результаты инструментального исследования у больного М., 64 лет: а - ЭКГ от 2009 г., скорость записи - 50 мм/с; б - ЭКГ от июня 2014 г., скорость записи - 25 мм/с; в - фрагмент записи при холтеровском мониторинговании от июня 2014 г. (пробежка неустойчивой желудочковой тахикардии); г - эхокардиограмма от июня 2014 г. (выраженная дилатация обоих предсердий, трикуспидальная регургитация); д-ж - магнитно-резонансные томограммы сердца (д - некомпактный слой левого желудочка; е, ж - отсроченное накопление гадолиния в стенках левого и правого желудочков, межжелудочковой перегородке и сосочковых мышцах); з-л - биоптаты внутригрудных лимфатических узлов, окраска гематоксилин-эозином, малое (з, и) и большое (к, л) увеличение; саркоидные гранулемы

Из анамнеза: семейный анамнез отягощен (дочь страдает ГКМП?). В течение жизни толерантность к физическим нагрузкам была высокой. Около 3 лет назад отметил появление одышки, снижение толерантности к нагрузкам. В 2011 г. впервые установлен диагноз пароксизмальной формы МА (рис. 6.13, б). Не обследовался, не лечился. В 2012 г. в связи с появлением кашля и усилением одышки проведена рентгенография органов грудной клетки, высказано предположение о наличии саркоидоза. В мае 2014 г. появились отеки ног (до бедра), заметно выросла одышка. Был госпитализирован по месту жительства, на ЭКГ - ТП. При ЭхоКГ: ФВ ЛЖ 58%, КДР 6 см, СДЛА 50 мм рт.ст. В результате диуретической терапии состояние временно улучшилось, однако на фоне отмены диуретиков вновь выросли одышка и отеки. При осмотре в ФТК: состояние средней тяжести, отеки нижних конечностей. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушенные, слабый систолический шум на верхушке, ЧСС 45-55 в минуту, ритм неправильный, АД 110/70 мм рт.ст. Печень +2 см, селезенка не увеличена. На ЭКГ (рис. 6.12, б) - снижение вольтажа комплексов QRS и амплитуды зубцов R, ЖЭ. При ХМ на фоне приема конкора 1,25 мг - базовый ритм синусовый, постоянная миграция предсердного ритма в предсердиях, эпизоды предсерд-ной тахикардии с частотой до 80 в минуту. Признаки СССУ. Зарегистрировано 1174 паузы свыше 2 с (максимально - 2708 мс) с появлением выскальзывающих комплексов из АВ соединения, преимущественно ночью. ЧСС днем 38- 80 в минуту (в среднем 47 в минуту), ночью 37-51 в минуту (в среднем 43 в минуту), 447 политопных ЖЭ, 5 пробежек ЖТ (до семи комплексов QRS с ЧСС до 120 в минуту) (см. рис. 6.12, в). При ЧСС до 80 в минуту - горизонтальная депрессия сегмента ST до 1,5 мм. При ЭхоКГ (см. рис. 6.12, г)

выявлены сочетание признаков РКМП со снижением ФВ до 36% и синдром НКМ: ЛП 69 мл, ПП 255 мл, МЖП 1,3 см, ЗС 1,3 см, КДР ЛЖ 6,0 см, КДО 89 мл, КСО 57 мл, dp/dt 1027 мм рт.ст., VTI 13,5 см, ПЖ 4,3 см, диастолическая функция (E/E 12), митральная регургитация II степени, трикуспидальная III степени, СДЛА 45 мм рт.ст. При МРТ (НЦССХ им. А.Н. Бакулева) (см. рис. 6.12, д-ж): КДР ЛЖ 56 мм, ФВ 63%, КДР ПЖ 47 мм, НКМ преимущественно по задней и боковой стенкам, соотношение некомпактного и компактного слоев - до 3,5:1, трабекулярный слой составляет 22% общей массы миокарда. В раннюю и позднюю отсроченные фазы контрастирования определяется выраженное интрамиокардиальное и эндокардиальное накопление по МЖП в большей степени со стороны ПЖ на базальном и среднем уровне, а также в приточном отделе ПЖ по свободной стенке. В ЛЖ: трансмурально по заднеперегородочному сегменту средние отделы, субэпикардиально по передне- и передне-боковой стенкам ЛЖ на среднем уровне; отмечается эндокардиальное накопление по папиллярным мышцам. Объем фиброзно-измененного миокарда ЛЖ составил 26%.

В июле 2014 г. госпитализирован в РНЦХ в целях имплантации ИКД. По данным коронарографии артерии интактны. Проведено внутрисердечное ЭФИ: при программированной желудочковой стимуляции индуцирована ФЖ, при сверхчастой стимуляции индуцирована предсердная тахикардия с переходом в МА; имплантирован двухкамерный ИКД (предсердный электрод фиксировать не удалось в связи с выраженной трикуспидальной регургитацией). Выполнена также торакоскопическая биопсия лимфатических узлов средостения справа: при ревизии клетчатки перед верхней полой веной пальпируются лимфатические узлы размером 0,6 см. Вскрыта медиастинальная плевра, удален блок лимфатических узлов, отправлен на морфологическое исследование. От биопсии миокарда решено было воздержаться ввиду расширения и истончения стенок ПЖ. При гистологическом исследовании (рис. 6.12, з-л): ткань лимфатических узлов выполнена типичными для саркоидоза эпителиоидноклеточными гранулемами с единичными гигантскими клетками Пирогова-Лангханса. Таким образом, внекардиальный саркоидоз верифицирован. При МСКТ легких от сентября 2014 г. в нижней и средней долях правого легкого, в VIII сегменте слева - зоны фиброза. Лимфатические узлы средостения несколько увеличены, в основном количественно: паратрахеальные - до 8 мм, трахеобронхиальные - до 11 мм, аортопульмональные - до 13 мм, бифуркационные - до 10 мм (изменения соответствовали I стадии саркоидоза).

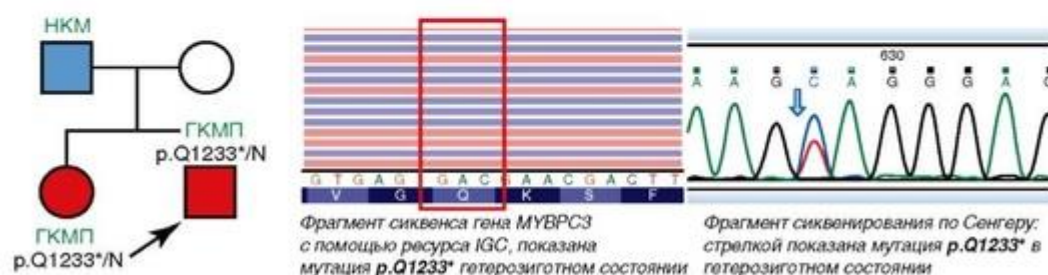
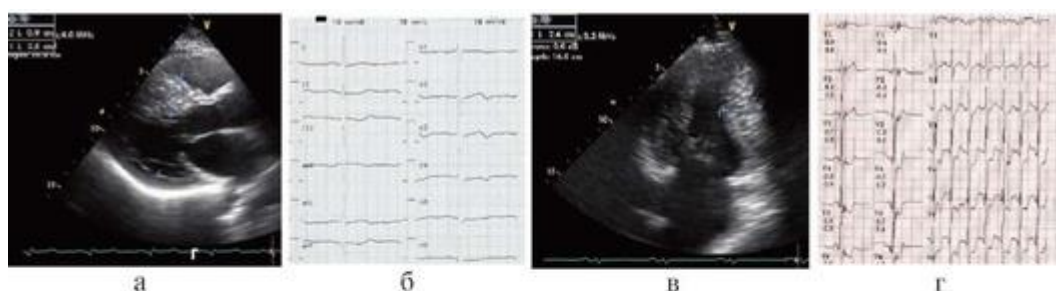
С учетом анамнеза (длительное бессимптомное течение первичной КМП, развитие кардиальной симптоматики одновременно с признаками саркоидоза), данных ЭКГ, ХМ, ЭхоКГ и МРТ, а также значимого повышения титров антикардиальных АТ (специфический АНФ - 1:80, АТ к антигенам эндотелия и ВПС - 1:160, к антигенам кардиомиоцитов и гладкой мускулатуры - 1:80) в качестве причин РКМП диагностированы НКМ с присоединением саркоидоза сердца. Начата терапия метипредом 32 мг/сут, сота-лолом 160 мг/сут, престариумом, верошпироном, диувером, ксарелто 20 мг, аллопуринолом, пантопразолом (Нольпазой*), урсодезоксихолевой кислотой (Урсосаном*). Явления ХСН уменьшились. При ХМ от февраля 2015 г.: МА, 15% комплексов - стимулированные (работа ИКД в режиме VVI с ЧСС 50 в минуту), 636 полиморфных ЖЭ, 6 пробежек ЖТ разной морфологии, максимально из 10 QRS с ЧСС 160 в минуту. При ЭхоКГ: возрастание ФВ до 53%, значительное уменьшение объемов предсердий (ЛП 159 мл, ПП 177 мл), степени трикуспидальной регургитации до II, СДЛА 50 мм рт.ст. Титры антикардиальных АТ нормализовались. В дальнейшем существенной динамики в состоянии не было, пациент был дважды госпитализирован в ФТК в связи с выраженным бронхообструктивным синдромом на фоне обострения бронхита, нарастанием одышки и отеков. При МСКТ легких отрицательной динамики не выявлено; титры антикардиальных АТ оставались нормальными (АНФ нет, остальные - 1:80). К метипреду в поддерживающей дозе 4 мг/сут добавлен симбикорт. При ХМ

Источник KingMed.info

сохранялись пробежки неустойчивой ЖТ. В октябре 2016 г., во время пребывания в душе, развился эпизод потери сознания. При считывании информации из памяти ИКД зарегистрировано его срабатывание (неэффективная антитахистимуляция, повторные разряды) по поводу ЖТ. С этого времени соталол заменен на кордарон, синкопе не повторялись.

Кроме того, обследованы дети пациента (рис. 6.14): у дочери 35 лет и сына 39 лет выявлена очень сходная картина асимметричной ГКМП без обструкции, по данным МРТ толщина стенок ЛЖ - до 30 и 34 мм соответственно, признаков НКМ не обнаружено. Расчетный риск внезапной смерти в ближайшие 5 лет у дочери составил 2,07%, у сына (с учетом пробежки ЖТ по данным ХМ и выраженной ишемической депрессии сегмента ST при нагрузке) - 4,82%. Сыну имплантирован ИКД, срабатываний пока не зафиксировано. Проведена ДНК-диагностика: у обоих детей выявлена патогенная мутация p.Q1233*/N в гене миозинсвязывающего протеина С 3-го типа *MyBPC3*, которая свидетельствует о наличии в семье саркомерной КМП с различным фенотипом и, по данным литературы, характеризуется высоким риском ВСС. У отца также проводится ДНК-диагностика.

Подводя итоги, отметим, что причиной тяжелого поражения сердца в рамках саркоидоза, выходящего на первый план в картине болезни, может быть одновременное наличие у пациента генетически неполноценного миокарда (как очевидного - НКМ, так и труднодиагностируемого). С другой стороны, присоединение саркоидоза утяжеляет течение генетически детерминированной КМП. Сочетание саркоидоза с поражением сердца и синдрома НКМ не описано в доступной литературе, однако не должно считаться казуистически редким. Структурно-функциональный вариант поражения сердца определяется сочетанием саркоидоза и первичной КМП: возможны как дилатационный, так и рестриктивный варианты. Верификацию саркоидоза у пациентов с преимущественным поражением сердца целесообразно начинать с торакоскопической биопсии увеличенных внутригрудных лимфатических узлов. Однако ЭМБ также может быть использована как в качестве единственного метода морфологической верификации саркоидоза (в том числе изолированного кардиального), так и для подтверждения воспалительного процесса в сердце. При невозможности выполнения ЭМБ и риске торакоскопической биопсии высокоинформативной и относительно безопасной может стать пункционная биопсия печени (в отсутствие выраженного застоя по большому кругу и гипокоагуляции).



д

Источник KingMed.info

Рис. 6.14. Результаты инструментального исследования у детей больного М., 64 лет: а-в - эхокардиограммы дочери, 35 лет, и сына, 39 лет. ЭКГ дочери (б) и фрагмент тредмил-теста сына с выраженной депрессией сегмента ST при нагрузке (г). Родословная семьи М. (д) (пробанд обозначен синим цветом), результаты ДНК-диагностики у сына пациента

Для оценки активности саркоидоза сердца может использоваться определение уровня антикардиальных АТ. Лечение саркоидоза с поражением сердца у пациентов с генетически неполноценным миокардом эффективно и должно проводиться по общим для саркоидоза сердца принципам, однако генетическая патология может быть причиной недостаточного ответа на лечение. Показания к имплантации ИКД в подобных случаях определяются как саркоидозом, так и наличием генетической КМП и желудочковых аритмий и устанавливаются независимо от эффективности лечения саркоидоза.

В завершение выделим еще раз те группы больных, у которых кардиолог неожиданно может столкнуться с диагнозом саркоидоза.

Категории больных, у которых может быть диагностирован саркоидоз сердца:

- больные, умершие внезапно;
- больные с обмороками неясного генеза;
- больные с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями, которым проводится РЧА;
- больные, которым имплантированы ЭКС и ИКД;
- больные с острым миокардитом;
- больные с перикардитом;
- больные с синдромом ДКМП;
- больные с легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью;
- больные с АДПЖ;
- больные с инфарктом миокарда и неизмененными коронарными артериями;
- больные с поражением коронарных артерий по типу коронарита;
- больные, перенесшие трансплантацию сердца;
- больные с рецидивом заболевания после пересадки сердца;
- больные с РКМП;
- больные с НКМ.

6.9. Паранеопластический миокардит

Данный клинический вариант миокардита отсутствует в наиболее полной этиологической классификации Н.Р. Палеева и соавт., в базовом американском руководстве по миокардитам [97], рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению миокардита [33], в отечественных работах по паранеопластическому синдрому (упоминается лишь в рамках вторичного дерматомиозита).

Тем не менее нам кажется исключительно важным привлечь внимание к этой проблеме.

Источник KingMed.info

В литературе встречаются единичные описания подобных случаев: гигант-токлеточный миокардит у больного раком легких [25], КМП такотсубо при гипернефроме [139], обратимая ДКМП у 7-месячной девочки с односторонней опухолью Вильмса [41], острая обратимая ДКМП у ребенка с нейробластомой [49], идиопатическая воспалительная КМП при неходжкинской лимфоме [117], наконец, названный паранеопластическим эозинофильный миокардит [14].

Как видно из этого перечисления, трактовка дисфункции миокарда у разных авторов различна: при нейробластоме и в случае синдрома такотсубо не исключается ведущая роль катехоламинов либо дисфункцию вообще расценивают как тахииндуцированную, связанную с сопутствующей опухолью синусовой тахикардией: при ее разрешении после удаления опухоли функция ЛЖ возвращается к норме, предиктором чего являются определенные исходные параметры диастолической функции, оцененные с помощью тканевого доплера [64]. При нефробластоме без гипертензии предполагают воздействие медиаторов, отличных от ренина и катехоламина. В случае лимфомы диагноз воспалительной КМП (протекавшей с бессимптомным снижением ФВ до 40% и аритмиями) поставлен на основании данных МРТ и ПЭТ; ЭМБ, предпринятая уже после достижения хорошего эффекта химиотерапии (с преднизолоном) в целях верификации аритмогенного фокуса, выявила лишь фиброз без гранулематоза [117]. Однако при лимфоме возможно и прямое опухолевое поражение миокарда, которое может носить диффузный характер; то же касается и парапротеинемических лейкозов (миелоидная инфильтрация).

В одном случае диагноз паранеопластического эозинофильного миокардита был подтвержден с помощью ЭМБ: заболевание у 55-летней женщины протекало остро, со снижением ФВ до 25% и дилатацией камер сердца, экс-судативным перикардитом и двусторонним плевральным выпотом, выраженными воспалительными изменениями в крови (но без эозинофилии). В результате пульс-терапии преднизолоном по 1 г/сут № 3 с последующим назначением 50 мг/сут *per os* явления кардиогенного шока купировались, ФВ повысилась до 53%; одновременно в перикардальном выпоте выявлены клетки аденокарциномы, диагностирован рак легкого с метастазами в мозг, назначена химиотерапия [14]. Авторы ссылаются также на обзорную статью, в которой опухоли (лимфомы, рак легкого, желчных путей) упоминаются как крайне редкая причина эозинофильного миокардита [17]. В качестве механизма предполагают стимуляцию костного мозга интерлейкином-5, который вырабатывается опухолью.

Среди 220 наших пациентов с синдромом ДКМП злокачественные опухоли (легкого, почек, желудка) были диагностированы в семи случаях (3,2%), причем оба заболевания были выявлены одновременно, поражение миокарда не было связано с лечением опухоли. В результате дальнейшего нозологического поиска у шести из них диагностирован миокардит и лишь в одном случае состояние расценено как первичная (идиопатическая) ДКМП.

Ни в одном случае не было морфологического подтверждения миокардита. Возможно, речь идет о каком-то ином механизме обратимой дисфункции ЛЖ. Однако в пользу миокардита у наших пациентов свидетельствовали острота развития дисфункции миокарда в относительно позднем возрасте (от 50 лет и старше), высокие титры антикардиальных АТ, а также IgG к ЦМВ. В развитии миокардита могут играть роль паранеопластические иммунные реакции (особенно при раке легкого и гипернефроме, которые традиционно относят к «опухольям интернистов») и активация вирусной инфекции на фоне опухолевой иммуносупрессии.

Эта связь подтверждается и катамнезом: два пациента были успешно прооперированы по поводу гипернефромы и рака желудка с метастазами в печень (в последнем случае проведен также полный курс химиотерапии с предшествующей терапией ганцикловиром). На этом фоне состояние сердца стабильно улучшилось, пациент с раком желудка самостоятельно отменил все

Источник KingMed.info

кардиотропные препараты после операции, что не привело к ухудшению его состояния. После химиотерапии отмечена полная нормализация ФВ ЛЖ (с 30 до 55%), что позволяет думать не только об эффекте подавления опухоли, но и о позитивном влиянии цитостатиков на сердце.

Стоит упомянуть также нашу больную, у которой после радикального удаления миксомы ЛП сохранялись устойчивые к лечению микроваскулярная стенокардия и МА, стабильно высокие титры антикардиальных АТ, отмечен положительный ответ на мягкую ИСТ. Бивентрикулярная дисфункция миокарда при миксоме предсердия также описана [114] - с учетом отсутствия поражения коронарных артерий авторы предполагают кардиодепрессивный эффект опухоли, который требует дальнейшего изучения, либо недиагностированную ранее первичную ДКМП. Кроме того, среди аритмических больных мы наблюдали выраженное обострение ранее успешно пролеченного аритмического варианта миокардита (частые пароксизмы МА) у пациентки 38 лет на фоне развития рака молочной железы.

В качестве критериев паранеопластического миокардита мы предлагаем рассматривать:

- развитие синдрома ДКМП и/или резистентных к стандартному лечению аритмий на фоне злокачественного новообразования, не связанное с проведением химиотерапии (антрациклинами и др.) или лучевой терапии;
- высокие титры антикардиальных АТ;
- высокие титры противовирусных АТ или обнаружение вирусного генома в крови;
- обратимость синдрома ДКМП/аритмий при успешном лечении опухоли.

В качестве возможных механизмов такого миокардита следует предполагать индукцию опухолью выработки кардиотропных аутоантител, активацию ЦМВ, ВЭБ, HHV6 и других кардиотропных вирусов вследствие глубокой опухолевой иммуносупрессии. Соответственно, лечебные мероприятия должны включать в первую очередь радикальное лечение опухоли, по возможности без кардиотоксичных режимов, противовирусное лечение, возможно, плазмаферез. ИСТ возможна в рамках лечения опухоли, однако для самостоятельного ее назначения в целях лечения миокардита при неэффективности других мероприятий у подобных пациентов с многочисленными отягощающими факторами очень желательна была бы морфологическая верификация миокардита. Кроме того, возможно и простое сочетание опухоли с миокардитом, однако в этом случае можно ожидать только прогрессирования кардиальной симптоматики.

Во всяком случае синдром ДКМП или иные проявления миокардита на фоне злокачественной опухоли не должны становиться противопоказанием к радикальному лечению (при отсутствии критической дисфункции ЛЖ), напротив, есть основания рассчитывать на их регресс после радикального лечения опухоли. В одном, не совсем понятном нам клиническом случае удалось добиться значимого регресса синдрома ДКМП на дооперационном этапе (с применением преднизолона), что существенно уменьшило предполагаемый исходно объем вмешательства.

Клинический пример 42. Больной Г., 58 лет, поступил в ФТК 24.01.2017 г. с жалобами на смешанную одышку при умеренных физических нагрузках, приступообразный кашель с выделением мокроты коричневого цвета, общую слабость.

Из анамнеза: физические нагрузки переносил хорошо. Имеет длительный стаж курения (до 40 сигарет в день). АД в пределах 140-145/80 мм рт.ст., по данному поводу не обследовался, терапию не получал. С января 2017 г. появились одышка при умеренных нагрузках, сухой кашель, повышение температуры тела до 37,8 °С, отеки голеней и стоп. Самостоятельно принимал лазикс), панангин, кораксан, валсартан, теопэк до 900 мг/сут, женой выполнялись

Источник KingMed.info

внутримышечные инъекции цефтриаксона в течение 8 дней. Самочувствие улучшилось, температура тела нормализовалась, кашель стал продуктивным, с выделением мокроты белого цвета. Обратился в поликлинику по месту жительства. При ЭхоКГ (выполнена впервые в жизни) - признаки митрального порока, ФВ 62%, КДР ЛЖ 4,8 см, КДО 117 мл, МЖП 1,2 см. При МСКТ органов грудной клетки - объемное образование в верхней доле справа, двусторонний гидроторакс, внутригрудная лимфаденопатия. Госпитализирован в кардиологическое отделение ФТК для обследования.

При поступлении: состояние средней степени тяжести, отеки голеней и стоп. В легких дыхание жесткое, сухие хрипы при форсированном выдохе, крепитирующие хрипы в нижних отделах обоих легких. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. Систолический шум на верхушке. ЧСС 100 в минуту, АД 150/85 мм рт.ст. Печень, селезенка не увеличены. В анализах крови: лейкоциты 12 000-15 000, небольшой сдвиг влево, СОЭ 20 мм/ч, фибриноген 5,28 г/л, РФ 20,70 МЕ/мл (N 0-20), СРБ 2.91 мг/дл (N 0-0,8), АСЛО 73,4 МЕ/мл (N 0-125). Анализ на антикардиальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:40, кардиомиоцитов - 1:160, гладкой мускулатуры - 1:160, ВПС - 1:80. ДНК кардиотропных вирусов в крови нет. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 104 в минуту, признаков гипертрофии нет. Отрицательный зубец *T* в отведениях I, V₄, V₅. При ЭхоКГ от 27.01.2017: КДР ЛЖ 6,5 см, КДО 198 мл, КСО 123 мл, ФВ 38-42%, ЛП 161 мл, ПП 102 мл, митральная регургитация III степени. PG max 2 мм рт.ст., PG mean 5 мм рт.ст., ERO 0,5, объем регургитации 75 мл, фиброзное кольцо митрального клапана 4 см. Нельзя исключить гипокинезию базальной 1/4 МЖП и базальной 1/3 задней стенки ЛЖ. При чреспищеводной ЭхоКГ: выраженная митральная регургитация (III степени), ограничение подвижности задней створки (рестрикция). Утолщения створок, дополнительных эхопозитивных образований на створках клапанов не выявлено. При ХМ - более 15 000 НЖЭ, пробежки СВТ, 266 ЖЭ. На фоне насыщения кордароном число НЖЭ снизилось до 1000. При МСКТ сердца изменений в коронарных артериях не выявлено, в отсроченную фазу контрастирования нельзя исключить участки накопления субэпикардially в области верхушки ЛЖ и трансмурально в области боковой стенки. При сцинтиграфии - дилатация ЛЖ, очаговых дефектов перфузии не выявлено.

С учетом выраженной дилатации ЛП и гипертрофии ЛЖ при отсутствии значимой артериальной гипертензии в первую очередь обсуждался диагноз митрального порока сердца. В то же время существенных изменений створок не выявлено, расширение фиброзного кольца митрального клапана свидетельствовало в пользу функциональной природы митральной недостаточности. Четкая связь появления симптомов с перенесенной инфекцией (при отсутствии данных за инфекционный эндокардит), острота появления ХСН, отсутствие данных за инфаркт миокарда, значительно повышенные титры антикардиальных АТ (в том числе к антигенам кардиомиоцитов 1:160), признаки отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде по данным МСКТ делали наиболее вероятным диагнозом миокардита. Однако возможности провести ЭМБ и времени на длительное лечение не было, поскольку у пациента выявлен рак легкого. Вероятным представлялся паранеопластический характер миокардита.

Консультирован совместно торакальным и кардиохирургом, обсуждалось одномоментное проведение протезирования митрального клапана и резекции легкого. При повторной ЭхоКГ 09.02.2017 на фоне начатой в клинике кардиотропной терапии (верошпирон 50 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, престариум 5 мг/сут, лазикс внутривенно 40-80 мг/сут, кордарон 600 мг/сут со снижением дозы до 200 мг/сут) сохранялись систолическая дисфункция (ФВ 36-40%, VTI 13,2 см), митральная регургитация III степени. В качестве подготовки к операции дополнительно проведено шесть вливаний преднизолона по 90 мг, а также инфузия левосимендана. При контрольной ЭхоКГ (22.02.2017) отмечена положительная динамика в виде уменьшения полости

Источник KingMed.info

ЛЖ (КДР 6,1 см, КДО 155 мл, КСО 79 мл), улучшения показателей систолической функции ЛЖ (ФВ 49%, dp/dt - 1249 мм рт.ст.), снижения степени митральной регургитации до II. Самочувствие пациента также значительно улучшилось, одышка и кашель беспокоить практически перестали. От протезирования митрального клапана решено воздержаться. В марте 2017 г. успешно выполнена резекция опухоли легкого, при гистологическом исследовании подтвержден диагноз высокодифференцированной аденокарциномы. При ЭхоКГ от июня ФВ ЛЖ составила 59%, пациент вернулся к обычным физическим нагрузкам.

6.10. «Необъяснимая» декомпенсация при генетических кардиомиопатиях

Постановка диагноза той или иной генетически детерминированной КМП сама по себе достаточно сложна и обычно рассматривается врачом как окончательный результат диагностического поиска. Однако даже после генетической верификации диагноза вопросы, к сожалению, не заканчиваются. На фоне медленного прогрессирования, свойственного многим первичным болезням миокарда, могут возникать периоды резкого и необъяснимого ухудшения, которые требуют исключения миокардита. С 2016 г. эта тема становится все более актуальной, обсуждаемой и, можно даже сказать, модной среди специалистов. На совещании рабочей группы специалистов по болезням миокарда и перикарда (2016) проходил симпозиум под названием «Генетические тесты имеют преимущество перед ЭМБ в диагностике кардиомиопатий: за и против»; противником этого мнения выступал Н.-P. Schultheiss, которого решительно поддержал А. Frustaci. Речь действительно шла об истинных КМП, однако сторонники биопсии настаивали на том, что даже выявление патогенной мутации далеко не полностью определяет течение болезни и ни в коей мере не исключает поиска миокардита, примером чему служат совершенно разные по тяжести пациенты в пределах одной семьи.

С другой стороны, недавно показано, что у детей с острым миокардитом достоверно чаще, чем в здоровой популяции, встречались редкие варианты в генах, ответственных за развитие первичных КМП (десмоплакин, плакофил-лин-2, SCN5A и др.), причем в гомозиготном состоянии [22]. Аналогичные данные представила недавно группа под руководством братьев Бругада [37]: у членов семей трех пациентов с морфологически верифицированным миокардитом выявлены патогенные мутации в генах титина, *MYH7*, плакофиллина-2, десмоплакина и др., что сопровождалось у них различной по степени выраженности клинической и инструментальной симптоматикой либо полным ее отсутствием.

Несмотря на то что сочетание миокардита и генетических КМП кажется вполне естественным (ускоренный запуск аномальной генетической программы под действием вирусов, облегченное развитие воспаления в генетически неполноценном миокарде), оно отсутствует в классификациях и до последнего времени удивительно редко упоминалось в литературе. Так, в единичных работах с применением биопсии показана возможность развития миокардита при миопатии Дюшенна [93], ГКМП [61], причем он неизменно приводит к прогрессированию ХСН вплоть до развития кардиогенного шока при исходной обструкции ЛЖ [83].

Однако лишь при АДПЖ миокардит рассматривается как типичный компонент болезни, который вносит заметный вклад в клиническую картину, но, как считается, не требует специального лечения [36, 52].

Независимо от природы фоновой генетической КМП (конечно, ее нельзя считать только фоном для миокардита - во многих случаях она в значительной степени предопределяет и тяжесть болезни, и прогноз), миокардит имеет те же варианты течения, что и при отсутствии КМП (острый, подострый, хронический с ремиссиями и обострениями) и проявляется двумя основными группами симптомов, таких как:

1) необъяснимая, нередко быстрая декомпенсация с развитием симптомов ХСН у пациентов, у которых в анамнезе они полностью отсутствовали либо были умеренными; любое непонятное утяжеление ХСН при ранее стабильном течении КМП требует исключения сопутствующего миокардита;

2) присоединение устойчивых к лечению нарушений ритма, ранее также не свойственных больному (устойчивой ЖТ, а также частой ЖЭ, пробежек неустойчивой ЖТ и наджелудочковых аритмий, прежде всего МА, а также НЖЭ).

Кроме того, миокардит может приводить к развитию микроваскулярной стенокардии и ишемии, к которым особенно предрасполагает наличие НКМ (см. ниже).

Принципы диагностики миокардита на фоне генетических КМП те же, что и при изолированной его форме, однако у пациентов с ранее установленной или выявленной одновременно с предполагаемым миокардитом генетической КМП интерпретация многих лабораторно-инструментальных данных затруднена в связи с возможностью их двойного происхождения. В этой ситуации возрастает роль биопсии миокарда как метода окончательной верификации миокардита и уточнения его природы.

Среди наших пациентов миокардит выявлен при следующих видах генетических КМП (подробнее см. главы 7 и 8, соответствующие разделы).

1. У 34 из 49 пациентов с АДПЖ (в том числе вирусопозитивный у шести и подтвержденный морфологически у трех). У части пациентов, особенно с выделенным нами латентным аритмическим вариантом болезни, диагнозы как миокардита, так и АДПЖ носят вероятный характер и рассматриваются на равных (возможны как их сочетание, так и одно из этих заболеваний). Небольшая доля вирусного миокардита (12,2%, в том числе с обнаружением вирусного генома в миокарде у двоих) может не совсем отражать истинную картину, поскольку морфологическое исследование миокарда выполнено лишь в четырех случаях. Однако у значительной части больных воспаление действительно носит вторичный характер, о котором обычно говорят применительно к АДПЖ (аутоиммунное повреждение в ответ на генетически запрограммированную гибель клеток).

При АДПЖ клиническая картина складывается из взаимодействия генетических факторов и воспаления: роль патогенных мутаций максимальна при развернутом аритмическом варианте болезни (с пароксизмами устойчивой ЖТ), в то время как миокардит вносит решающий вклад в развитие бивентрикулярной формы с застойной ХСН. У таких пациентов становится особенно трудна диагностика самой АДПЖ, аритмии могут уходить на второй план. Подозревать это заболевание следует во всех случаях необъяснимого увеличения ПЖ. С другой стороны, любая дилатация правых отделов (в том числе при изолированном миокардите, саркоидозе) может имитировать большие ЭКГ-критерии АДПЖ, включая ϵ -волну.

Иллюстрацией того, как миокардит может усугубить тяжесть ХСН, желудочковых аритмий и спровоцировать ЖТ/ФЖ даже при наличии двух аритмогенных генетических заболеваний, служат клинические примеры 19 и 49.

2. У 55 из 103 пациентов с НКМ (в том числе подтвержденный морфологически у 19, вирусопозитивный по миокарду у 7). При НКМ миокардит был одним из самых значимых факторов, определяющих клиническую картину и прогноз: при его наличии оказались достоверно более выраженными все признаки дисфункции ЛЖ (меньшая ФВ, большие объемы ЛЖ) и ХСН, достоверно чаще встречались жизнеугрожающие нарушения ритма (устойчивая и неустойчивая ЖТ), была выше летальность. Наличие миокардита оказалось единственным

фактором, который достоверно коррелировал с развитием оправданных срабатываний дефибрилляторов.

Наряду с хроническим миокардитом у пациентов с аритмическим вариантом НКМ и ДКМП, нами выделен вариант острого/подострого миокардита, который развился у пациентов с ранее не диагностированным НКМ - в этой группе отмечена наиболее выраженная среди всех пациентов с НКМ положительная динамика в результате комплексного лечения, однако у части больных присоединение острого миокардита привело к массивному некрозу (инфаркту) миокарда и закончилось фатально. Миокардит усугубляет и хроническую ишемию у пациентов с НКМ.

Зарубежные публикации о сочетании миокардита и НКМ до сих пор единичны, оно воспринимается как крайне редкое; лишь коллегами из Петербурга вслед за нами описаны пациенты с НКМ (пять из семи), у которых диагноз миокардита подтвержден с помощью ЭМБ [95].

3. При морфологическом исследовании у 14 пациентов с ГКМП (изолированной ее формой или сочетанием с НКМ) вирусный геном обнаружен нами у 78,6% больных, морфологические признаки миоэндокардита - у 50% (в том числе у всех пациентов с вирусной микст-инфекцией), при этом лишь у троих наличие миокардита предполагалось клинически на основании выраженной декомпенсации, связи ее с перенесенной инфекцией и других признаков. У четырех больных миокардит диагностирован при биопсии без всяких на то клинических подозрений у пациентов с сохранной ФВ. С морфологическими признаками миокардита чаще ассоциировалось обнаружение генома HHV6, чем парвовируса B19 (только у 28,6% позитивных по этому вирусу больных), что позволило нам думать об особой тропности HHV6 к генетически неполноценному миокарду.

4. Первичные миодистрофии (ламино-, эмерино-, десминопатии) - среди девяти наших пациентов с генетически верифицированной (у семи) или неуточненной формой миопатии и клинически значимым, тяжелым поражением сердца миокардит диагностирован у пяти (55,6%), в том числе морфологически подтвержденный (при ЭМБ и аутопсии) у двоих (см. клинический пример 20). У одной пациентки с врожденным иммунодефицитом миокардит имел вирусную природу (выявлен геном ВЭБ в крови). Во всех случаях сочетания первичной миодистрофии и миокардита отмечено развитие тяжелой ХСН, которая у двух больных послужила причиной смерти, еще у двух стала основанием для трансплантации сердца (в обоих случаях успешно; сведения о результатах морфологического исследования эксплантированного сердца у нас отсутствуют). Кроме того, пациентов с миокардитом в сравнении с остальными отличали более молодой возраст (25 и 40 лет), в том числе возраст манифестации клинически значимой КМП, и достоверно более низкая ФВ ЛЖ (18 и 40% соответственно). Лечение миокардита в большинстве случаев не изменило прогноза.

5. Синдром Бругада - миокардит диагностирован и успешно пролечен нами у одной из двух пациенток с этим диагнозом.

Клинический пример 43. Больная Н., 42 лет, впервые поступила в ФТК 30.09.2015 г. с жалобами на учащенное сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, колющие боли за грудиной, возникающие вне связи с физической нагрузкой, проходящие самостоятельно, одышку при умеренной физической нагрузке (подъем на 3-й этаж), онемение и неприятные ощущения в правой руке.

Из анамнеза: в течение последних 8 лет на фоне стресса дважды отмечались подъемы АД до 150/100 мм рт.ст. при привычном АД 90/60 мм рт.ст. В 2010 г.

перенесла пневмонию, страдает хроническим тонзиллитом и фарингитом с обострениями до 2 раз в год и более. С 2011 г. наблюдается у кардиолога в ООО «Лечебный центр» в связи с частой НЖЭ (около 7000 в сутки), принимала этализин (доза неизвестна), который самостоятельно отменила в связи с выраженным головокружением. В июне 2012 г. в связи с жалобами на перебои в работе сердца и дискомфорт в грудной клетке проведено 12-часовое ХМ на чистом фоне, выявлено 4798 НЖЭ с аберрацией проведения, с периодами бигеминии (391), тригеминии (132). Принимала пропafenон по 300 мг/сут, при ХМ отмечалось снижение числа НЖЭ до 250. При улучшении самочувствия препарат самостоятельно отменяла на 2-2,5 месяца. По данным ЭхоКГ полости сердца не расширены, пролапс митрального клапана с регургитацией 0-I степени. При ХМ в мае 2014 г. выявлено около 600 НЖЭ, лекарственных средств не принимала. Настоящее ухудшение возникло 06.09.2015 г., через неделю после пребывания в бане, когда в метро появились внезапная слабость, двоение в глазах, онемение языка, кончиков пальцев правой руки, в связи с чем самостоятельно обратилась в приемное отделение ГКБ № 64 г. Москвы, где состояние ухудшилось (до предобморочного), на ЭКГ выявлена правожелудочковая тахикардия с ЧСС 150 в минуту (рис. 6.15), отмечалась выраженная гипотония. Экстренно госпитализирована в реанимационное отделение, где путем ЭИТ синусовый ритм был восстановлен без введения антиаритмиков. С учетом появления подъема сегмента ST сводчатого типа в правых грудных отведениях на ЭКГ после восстановления ритма был заподозрен синдром Бругада (см. рис. 6.15). Для дообследования и решения вопроса об установке ИКД переведена в ГКБ № 12, где при ХМ выявлено 3000 НЖЭ. Проведено инвазивное ЭФИ: исходно на ЭКГ - синусовый ритм без признаков пред-возбуждения желудочков с ЧСС 90 в минуту, интервал P-Q 115 мс, комплекс QRS 100 мс. При учащающей и программированной стимуляции (1, 2 и 3 экстрастимулами) из ПП и ПЖ тахисистолических нарушений ритма не индуцировано. Проведена проба с новокаиномидом 600 мг - в течение 30 мин наблюдения специфических ЭКГ-признаков синдрома Бругада не выявлено (увеличение дозы было ограничено гипотонией). Выписана с рекомендацией начать прием конкора 2,5 мг, однако в связи с плохой переносимостью (гипотония?) прием препарата быстро прекратила. Поступила в ФТК для определения дальнейшей тактики лечения.

При осмотре: тенденция к тахикардии (80 в минуту), выслушиваются единичные экстрасистолы, АД 100/70 мм рт.ст. На ЭКГ: укорочение интервала P-Q (110 мс), уплощенные двухфазные зубцы T в отведениях V₁-V₃. При ЭхоКГ без отклонений от нормы. При ХМ на чистом фоне (табл. 6.1) - более 15 000 НЖЭ. Для исключения АДПЖ выполнена МРТ сердца - критериев АДПЖ не выявлено (КДО ПЖ 96 мл, КДО/BSA 61 мл/м², ФВ ПЖ 51%). Передняя стенка ПЖ равномерной толщины на всем протяжении (в диастолу - до 3 мм, в систолу - до 5 мм), с единичными участками гипо-/дискинезии в трабекулярной части. Выводной тракт ПЖ 24 мм (не расширен), с единичными участками гипо-/дискинезии. При введении контрастного вещества отмечается снижение перфузии по переднеперегородочному сегменту ЛЖ. В отсроченные фазы контрастирования отмечаются интрамиокардиальное накопление по заднеперегородочному сегменту ЛЖ практически на всем протяжении и субэпикардальное накопления по заднебоковому сегменту ЛЖ на базальном уровне - изменения неишемического генеза.

Для верификации синдрома Бругада проведен тест с назначением этаци-зина: в первые сутки под мониторным наблюдением в отделении реанимации приняла 25 мг и 25 мг препарата с интервалом 8 ч (ЭКГ - без изменений, см. рис. 6.15), с утра следующего дня однократная доза увеличена до 50 мг, через полчаса отмечено появление Бругада-подобного паттерна I типа, который сохранялся еще сутки после отмены препарата. Одновременно проводилось ХМ - за сутки зарегистрировано 8484 НЖЭ. Желудочковых нарушений ритма не было. Назначен конкор

1,25 мг. Консультирована генетиком, проведена ДНК-диагностика в гене *SCN5A* - патогенных мутаций не выявлено. От дальнейшего поиска решено воздержаться.

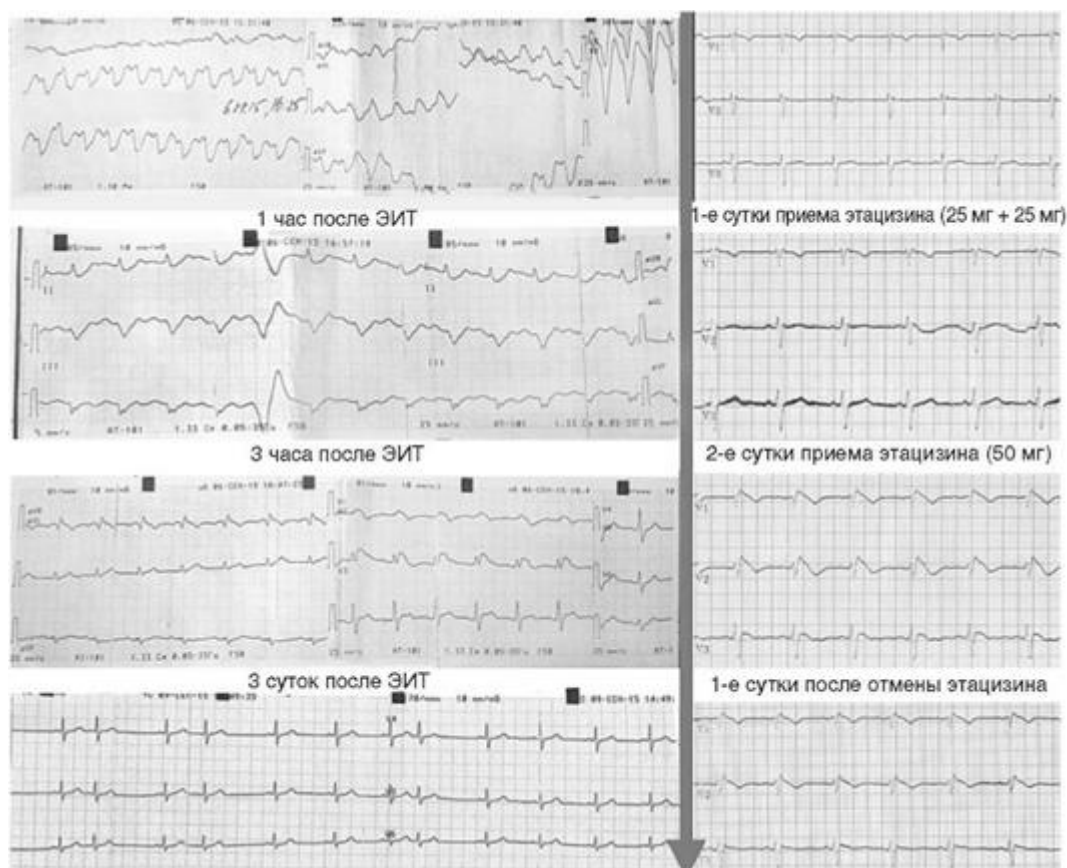


Рис. 6.15. Динамика ЭКГ больной Н., 42 лет, во время и после купирования приступа желудочковой тахикардии (слева) и в процессе проведения пробы с этацизином (справа). Скорость записи - 25 мм/с. Слева - сразу после купирования желудочковой тахикардии методом ЭИТ в стандартных отведениях сохраняется расширение комплекса QRS (грудные не представлены). Через 3 ч в грудных отведениях - Бругада-подобный паттерн I типа. На ЭКГ через 3 сут - восстановление нормальной морфологии комплекса QRS, частая наджелудочковая экстрасистолия. Справа - до начала пробы с этацизином (на чистом фоне) в правых грудных отведениях - комплекс rSr'. После приема первых двух сниженных доз этацизина (25 мг и через 8 ч 25 мг) - без динамики. На следующее утро после приема полной дозы этацизина (50 мг) - появление Бругада-подобного паттерна I типа. Этацизин отменен, через 1 сут сохраняется сводчатый подъем сегмента ST меньшей амплитуды (проба с этацизином положительная)

Таблица 6.1. Динамика частоты наджелудочковой экстрасистолии и титров антикардиальных антител у больной Н. в процессе лечения

Параметр/дата	Октябрь 2015 г.	Июль 2016 г.	Июль 2016 г.	Октябрь 2016 г.	Июнь 2017 г.
Специфический АНФ	Нет	1:160	-	Нет	Нет
АТ к АГ эндотелия	1:80	1:80	-	1:80	1:80
АТ к АГ кардиомиоцитов	1:80	1:80	-	1:160	1:80
АТ к АГ гладкой мускулатуры	1:80	1:160	-	1:160	1:80
АТ к АГ волокон проводящей системы сердца	1:80	1:160	-	1:160	1:80
НЖЭ в сутки	15 700	4010	3000	1500	8
ИСТ	-	Плаквенил 200 мг	Плаквенил 200 мг	Плаквенил 200 мг	Плаквенил 200 мг

Антиаритмик	-	Конкор 3,75 мг	Верапамил 120 мг	Верапамил 240 мг	Верапамил 240 мг
-------------	---	----------------	------------------	------------------	------------------

Примечания. АТ - антитела; АГ - антигены.

Таким образом, верифицирован диагноз синдрома Бругада, с учетом наличия устойчивой ЖТ направлена в ГКБ № 4 на имплантацию ИКД, несмотря на ряд благоприятных факторов (женский пол, короткий интервал P-Q, отсутствие индукции ЖТ/ФЖ при ЭФИ). 13.10.2015 имплантирован ИКД Protecta DR, процедура осложнилась развитием тромбоза подключичной вены. Генез частой НЖЭ оставался не совсем ясен: анамнез (связь НЖЭ с перенесенной пневмонией, хронический тонзиллит с регулярными обострениями), данные МРТ давали основания предполагать сопутствующий миокардит, однако в первом анализе крови на антикардиальные АТ (см. табл. 6.1) значимого повышения титра АТ не отмечено, не выявлено также генома кардиотропных вирусов в крови. Несмотря на длительный неосложненный прием пропafenона в анамнезе и наличие ИКД, возвращение к приему антиаритмиков I и III класса представлялось неоправданным риском. На фоне приема конкора пациентку продолжали беспокоить перебои в работе сердца. Анализ крови на антикарди-альные АТ проведен повторно в июле 2016 г. - на этот раз выявлено значимое повышение титров (в том числе АНФ 1:160), подтвердившее предположение о миокардите. К лечению добавлен плаквенил 200 мг. Увеличение дозы конкора эффекта не имело (при ХМ - более 4000 НЖЭ), назначен верапамил 120 мг с несколько лучшим эффектом. Доза увеличена до 240 мг/сут. При контрольном обследовании в октябре 2016 г. отмечено значительное улучшение самочувствия, снижение как количества НЖЭ, так и титров АТ. Терапия продолжена. К июню 2017 г. титры АТ нормализовались, при ХМ зарегистрировано 8 НЖЭ (на фоне приема верапамила). Срабатываний ИКД и детекции ЖТ за время наблюдения не было. У пациентов с синдромом Бругада, который считается чистой каналопатией, описаны не только достоверные признаки миокардита (в том числе вирусного у четырех) при бивентрикулярной ЭМБ у 14 из 18 больных [60], но и случай внезапной смерти, спровоцированный присоединением острого парвовирусного миокардита, диагноз которого поставлен при аутопсии [69]. Патогенная мутация в гене *SCN5A* выявлена в первой работе лишь у четырех больных, в остальных случаях миокардит может не только сочетаться с истинным синдромом Бругада, но и имитировать его (быть единственной причиной ЖТ и бругадоподобного паттерна на ЭКГ). В нашем случае это тоже возможно, хотя отсутствие мутации в гене *SCN5A* и отягощенного семейного анамнеза еще не исключают истинного, генетически детерминированного синдрома Бругада.

Кроме того, не так редко приходится думать об одновременном существовании миокардита и врожденных нарушений проводимости (в рамках неустановленной каналопатии) у молодых пациентов с высокими степенями АВ блокады: в пользу миокардита говорят в таких случаях анамнез, поли-топный характер нарушений ритма, высокие титры антикардиальных АТ, выявление вирусного генома в крови и другие изложенные в предшествующих главах критерии, однако после успешного подавления активности воспаления (о чем свидетельствуют нормализация титров антикардиальных АТ, купирование аритмии) нарушения АВ проводимости сохраняются и прогрессируют. И наличие постмиокардитического кардиосклероза далеко не во всех случаях объясняет ситуацию. Типично также развитие миокардита на фоне синдрома мезенхимальной дисплазии, однако в данном случае речь не идет о какой-то определенной форме КМП.

Нам представляется несомненным, что верификация миокардита у пациентов с генетическими КМП не только имеет принципиальное значение для понимания сути болезни, но и открывает

перспективы поиска оптимальных методов их лечения. Смешанные формы должны быть официально признаны и найти место в современных классификациях болезней миокарда.

6.11. Общие закономерности течения и лечения инфекционно-иммунного миокардита

Данный раздел подводит итоги описанию различных клинических вариантов (современных масок) наиболее частой в практике кардиолога формы миокардита - инфекционно-иммунного миокардита, и особенностей его течения в процессе комплексной терапии. В табл. 6.2 мы собрали те основные клинические ситуации (наверняка их больше!), в которых у врача появляются основания думать о развитии миокардита. Очевидно, что этот список значительно отличается от того образа миокардита, который складывается у студентов медицинских институтов и встречается врачей в процессе их профессионального роста на страницах большинства существующих руководств по кардиологии и внутренним болезням. Монографии, посвященные миокардитам, выходят в России нечасто, и не все их читают; многие терапевты и кардиологи продолжают считать диагноз миокардита очень редким и в своей практике его практически не ставят. Представленный в таблице список призван еще раз обратить внимание всех практикующих кардиологов на то, что на самом деле пациенты с миокардитом приходят к ним гораздо чаще, чем они думают. И это касается даже пациентов с ИБС (во многих случаях объективно не подтвержденной) и гипертонией.

Таблица 6.2. Клинические ситуации, в которых необходимо подозревать и активно выявлять или исключать миокардит

Анамнестическая связь любых симптомов поражения сердца с перенесенной инфекцией
«Идиопатические» аритмии
Любые нарушения ритма и проводимости сердца неясной этиологии
Синдром ДКМП («большое сердце»)
Систолическая дисфункция без выраженной дилатации камер сердца
Микроваскулярная стенокардия/ишемия
Инфаркт миокарда при неизмененных коронарных артериях
Ишемическая КМП (ДКМП у пациентов с многососудистым атеросклерозом)
Несоответствие степени декомпенсации объему перенесенного инфаркта миокарда
Необъяснимая декомпенсация у пациентов с пороками сердца (врожденными и приобретенными), гипертонией, инфекционным эндокардитом
Отсутствие улучшения на фоне стойкой абстиненции у пациентов с алкогольной ДКМП
Развитие сердечной недостаточности у пациентов со злокачественными опухолями
Быстрое нарастание сердечной недостаточности при генетических КМП
Быстрое нарастание частоты и тяжести аритмий при генетических КМП
Синдром некомпактного миокарда ЛЖ
Вероятный и возможный диагноз АДПЖ
АДПЖ с прогрессирующей сердечной недостаточностью
Преимущественно правожелудочковое поражение сердца (включая полную БПНПГ)
Аритмии/ДКМП/микроваскулярная стенокардия у пациентов с отдельными системными проявлениями (васкулитом, полиневропатией, эозинофилией и др.)
Появление признаков поражения сердца у пациентов с любыми аутоиммунными заболеваниями, включая бронхиальную астму
Появление признаков поражения сердца у пациентов с вирусными гепатитами В и С

Несмотря на все богатство клинических ситуаций, в которых миокардит проявляется, он имеет ряд общих черт, которые повторяются при разных его формах. Миокардит у наших пациентов с синдромом ДКМП и аритмиями носил преимущественно инфекционно-иммунный характер, причем соотношение двух основных компонентов патогенеза говорило об определяющей роли аутоиммунных реакций как у пациентов с персистенцией вирусов, так и без нее.

Источник KingMed.info

Собственно вирусный миокардит (без существенного повышения уровня антикардиальных АТ) мы наблюдали редко. Среди пациентов с аритмиями и синдромом ДКМП преобладал иммунный миокардит (84 и 64%), уступал ему по частоте вирусно-иммунный (15 и 30%), изолированный вирусный миокардит диагностирован лишь у 1 и 6%. Высокую иммунную активность у вирус-позитивных больных иллюстрирует доля обнаружения у них специфического АНФ - 59% (в сравнении с 42% у вируснегативных) в группе аритмий и 44% (в сравнении с 36% у вируснегативных) - в группе ДКМП. Были напрямую связаны такие ключевые показатели, как наличие вирусного генома в крови, наличие и титр АНФ (и спектр антикардиальных АТ в целом) и морфологически верифицированный миокардит.

В группе ДКМП наличие вирусного генома достоверно увеличивало тяжесть болезни и ухудшало прогноз. Высокая иммунная активность, в свою очередь, коррелировала с большей тяжестью аритмий (большим количеством разных видов нарушений ритма и проводимости у одного больного, большей частотой приступов МА) и несколько меньшей выраженностью ХСН у пациентов с синдромом ДКМП.

Максимальный возраст больного, у которого морфологически подтвержден миокардит, составил 75 лет; пациенты с миокардитом от 60 лет и старше составили 13% среди больных, которым проводилась биопсия, и 19% среди всех больных миокардитом. Соответственно, средний возраст пациентов с миокардитом был не таким низким, как принято считать, - более 45 лет.

Примерно у половины больных течение миокардита может расцениваться как первично-хроническое: в анамнезе отсутствуют сколько-нибудь острое, яркое начало заболевания и четкая связь с перенесенной инфекцией. Несколько меньшая частота такого варианта в группе ДКМП связана с большей инфицированностью и меньшей давностью болезни ввиду ее тяжести и раннего обращения к врачу. Первично-хронический миокардит должен, по-видимому, расцениваться как особая форма миокардита (по аналогии с первично-хроническим гломерулонефритом), патогенез которого может существенно отличаться от острого миокардита и хронического, развившегося в исходе манифестного острого.

Все черты современного миокардита свидетельствуют о том, что это во многом типичное иммунное заболевание, в индукции и поддержании которого существенную роль играет вирусная инфекция, и подходы к его лечению должны быть такими же, как к лечению других хронических иммунных заболеваний.

В качестве ключевых мыслей относительно современного миокардита, которые нам хотелось бы донести до читателя, выделим следующие:

- НКЗМ вообще и миокардит в частности встречаются в широкой клинической практике гораздо чаще, чем это принято считать;
- недодиагностированность НКЗМ связана как с объективной сложностью их диагностики (большое количество разнообразных нозологических форм, отсутствие простых и специфичных критериев для многих из них, невозможность точно установить характер патологического процесса в миокарде неинвазивными методами), так и с недостаточной информированностью о существовании, проявлениях и способах диагностики данных заболеваний (ИБС и гипертония - не единственные болезни, о которых стоит думать у пациентов с кардиологическими симптомами!);
- миокардит может развиваться у пациентов любого возраста, хотя у молодых чаще протекает более ярко (например, в форме инфар-ктоподобного миокардита I типа с благоприятным

прогнозом); развитие более тяжелого синдрома ДКМП в рамках миокардита также более характерно для молодых пациентов;

- миокардит в большинстве случаев представляет собой хроническое (нередко первично-хроническое) заболевание, которое может протекать латентно (под маской любого другого заболевания сердца) и ни в коей мере не может быть исключено на основании отсутствия общевоспалительных симптомов и лабораторных изменений, отсутствия связи симптомов с перенесенной инфекцией, нормального уровня тропонина и т.д.;
- миокардит может не только имитировать любое заболевание сердца, но и сочетаться с любым из них (то есть наличие верифицированной ИБС, инфаркта миокарда, гипертонии, пороков сердца и так далее не исключает миокардита);
- миокардит имеет очевидную тропность к генетически неполноценному миокарду, что клинически нередко приводит к сочетаниям миокардита и различных генетически детерминированных КМП; миокардит модифицирует фенотипические проявления генетических заболеваний (в том числе в одной семье) и приводит к заметному и быстрому утяжелению сердечной недостаточности и аритмий у таких больных;
- постановка определенного или вероятного диагноза генетической КМП не исключает необходимости поиска миокардита, и наоборот;
- поводом подозревать миокардит являются любые необъяснимые кардиологические симптомы и их тяжесть независимо от наличия другого заболевания сердца;
- проведение биопсии миокарда является желательным, особенно у пациентов с синдромом ДКМП, прогрессирующим на фоне стандартной кардиотропной терапии, однако невозможность выполнения биопсии не должна являться безусловным поводом для отказа от базисной терапии;
- основу лечения миокардита составляет комбинированное назначение иммуносупрессивных препаратов (при необходимости в сочетании с ПВТ и плазмаферезом), причем дозы препаратов должны подбираться дифференцированно с учетом исходной тяжести миокардита, наличия вирусного генома, эффекта стандартной кардиотропной терапии и многих других факторов;
- наличие вирусного генома в крови/миокарде не исключает ИСТ, но снижает ее эффективность и ухудшает результаты в сравнении с вируснегативными больными;
- как все иммунные заболевания, миокардит склонен к затяжному течению с чередованием ремиссий и обострений, которые могут быть спровоцированы интеркуррентной инфекцией, неоправданным снижением доз либо отменой базисной терапии или не иметь явных причин;
- лечение миокардита при хроническом его течении должно быть длительным и непрерывным; минимальная продолжительность поддерживающей базисной терапии, которая может обеспечить достижение стойкой ремиссии, составляет в большинстве случаев не менее 3 лет;
- в условиях расширения возможностей и все большего распространения хирургических методов лечения аритмий и КМП (от имплантации дефибрилляторов и РЧА до трансплантации сердца) необходимо дооперационное распознавание и лечение миокардита, которое позволяет не только улучшить результаты хирургии, но и в ряде случаев ее избежать (в том числе увести больного от трансплантации сердца);
- при подозрении на наличие НКЗМ предпочтительно направление пациента в специализированные центры, располагающие всем спектром диагностических возможностей,

Источник KingMed.info

либо к специалистам, имеющим опыт диагностики и лечения болезней миокарда/перикарда, однако само подозрение должно возникать на этапе первичной диагностики.

Глава 7. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ФОРМЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ КАРДИОМИОПАТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С «ИДИОПАТИЧЕСКИМИ» АРИТМИЯМИ И СИНДРОМОМ ДКМП

Предваряя эту и последующую главы, посвященные основным в нашей практике, а также более редким формам генетически детерминированных КМП, мы приводим очень удачный, на наш взгляд, рисунок из работы J.A. Towbin (рис. 7.1) [252], который представляет собой развернутую схему строения кардиомиоцита с указанием места всех тех белков, патогенные мутации в которых приводят к различным, но в то же время нередко пересекающимся формам КМП. Этот рисунок сразу дает представление о стройности такой уникальной структуры, как кардиомиоцит, и о сложности той материи, с которой нам приходится разбираться в ежедневной клинической практике. Глядя на такое многообразие компонентов, понимаешь, что, конечно, не только недостаток кровоснабжения миокарда и его внешняя перегрузка создают все то разнообразие форм болезней сердца, с которым кардиологи имеют дело.

7.1. Аритмогенная дисплазия правого желудочка

Краткая литературная справка и модифицированные критерии диагностики АДПЖ 2010 г. приводятся в главе 3. Наш опыт работы как с аритмическими пациентами, так и с пациентами с синдромом ДКМП говорит о том, что эти критерии всегда должны находиться перед глазами кардиолога, поскольку обращаться к ним приходится постоянно. Это действительно один из наиболее частых «генетических» диагнозов в нашей практике, независимо от того, получено генетическое подтверждение или еще нет. Как фундаментальные, так и прикладные знания об АДПЖ стремительно расширяются, существует масса интересных аспектов, каждый из которых заслуживает подробного обсуждения, однако в данной главе мы в первую очередь подробно проанализируем собственную когорту пациентов с этим заболеванием, на основании работы с которыми в 2012 г. была разработана клиническая классификация АДПЖ [1], и наиболее значимые данные литературы рассмотрим в сопоставлении с нашими результатами.

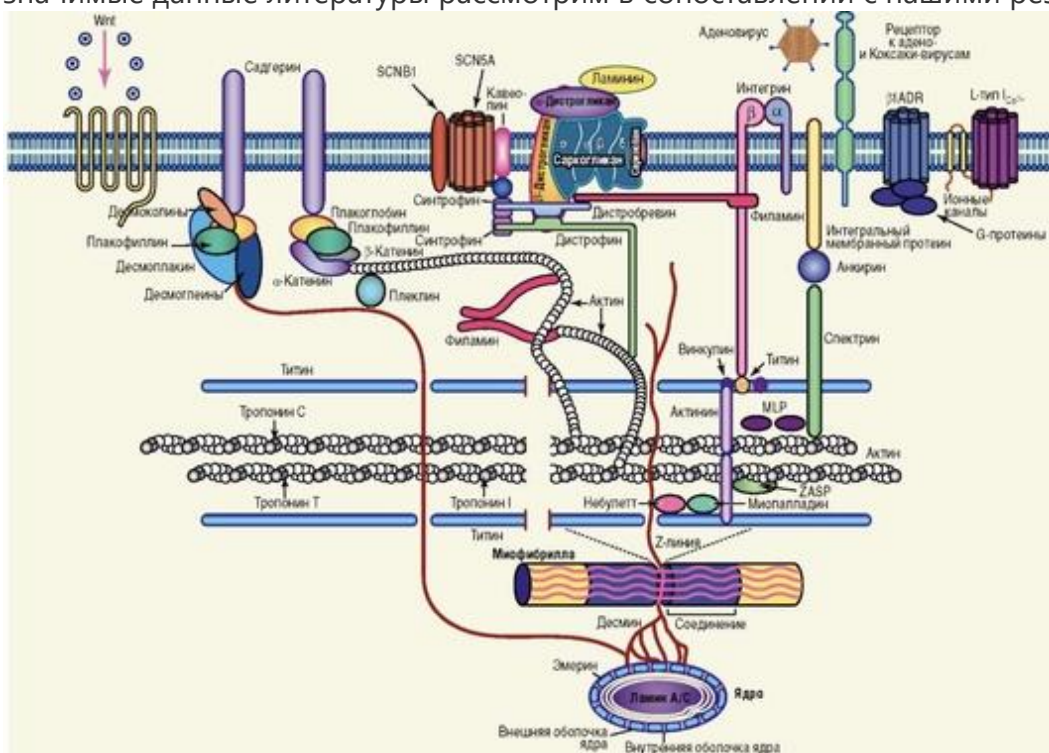


Рис. 7.1. Место генов, ответственных за развитие основных видов кардиомиопатий, в структуре кардиомиоцита (из: Towbin J.A., 2010 [252])

Сразу оговоримся относительно терминологии. В последние годы в литературе и в научных выступлениях все чаще используется одно из альтернативных названий АДПЖ - АКПЖ (ARVC в англоязычном варианте). Нередко употребляют оба термина (ARVD/ARVC). Большого смысла в такой замене мы не видим - термин «КМП» может быть со всеми основаниями применен в данном случае (это действительно первичное заболевание миокарда генетической природы), однако при избытии разнообразных и гораздо менее оправданных КМП (диабетическая, ишемическая, клапанная и др.) привычный и ничем себя не скомпрометировавший термин «дисплазия» подчеркивает определенную специфику болезни, выделяет ее и по-прежнему кажется нам предпочтительным.

Недавно в том же ключе высказался по этому поводу автор первого описания, основатель учения об АДПЖ и несомненный авторитет в данной проблеме G. Fontaine [99]: «После долгого периода размышлений я пришел к выводу, что термин ?дисплазия?, или ?дистрофия?, является более подходящим, поскольку эти виды патологии возникают преимущественно у молодых людей и являются результатом аномального постнатального развития». Он подчеркивает, что в патогенезе АДПЖ (то есть происхождении жировой ткани в миокарде) доказано участие стволовых клеток [52, 149], что также позволяет относить АДПЖ к дефектам развития миокарда. G. Fontaine предлагает использовать термин «АДПЖ» для типичного и обусловленного мутациями в гене плакофиллина-2 варианта, в то время как термин «АКПЖ» сохранить для более широкого спектра аритмогенных заболеваний с признаками поражения ПЖ (ARVD-like). В пользу этой концепции он приводит тот факт, что лишь у половины пациентов с АДПЖ выявляют мутации в генах десмосом [99, 100].

Эта мысль очень тесно соприкасается с тем, о чем мы будем говорить применительно к собственной группе больных: несмотря на существенную конкретизацию критериев 2010 г., которыми мы пользовались, по сравнению с критериями 1994 г., их статистическую верификацию и значительное уменьшение числа диагнозов АДПЖ при использовании модифицированных критериев в сравнении с прежними [85], уже само допущение трех вариантов диагноза АДПЖ (определенный, вероятный и возможный) предрасполагает к большой широте охвата и включению в эту группу пациентов с более или менее типичной картиной заболевания. И главным модификатором и мистификатором болезни, как это сегодня установлено, является миокардит.

7.1.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ «АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА РАЗЛИЧНОЙ ВЕРОЯТНОСТИ» И РЕЗУЛЬТАТЫ ДНК-ДИАГНОСТИКИ

Регистр АДПЖ начал формироваться в ФТК одним из первых, что связано с аритмологической направленностью в работе отделения (в настоящее время совместно с Ю.А. Лутохиной). К концу 2017 г. диагноз АДПЖ установлен нами 49 пациентам: достоверный - 23, вероятный - 15 и возможный - 11 больным. Средний возраст больных составил $38,5 \pm 15,1$ года (от 17 до 79 лет), соотношение мужчин и женщин в целом 2:3, среди пациентов с достоверным и возможным диагнозом их было практически поровну (11:12 и 5:6), в то время как в подгруппе с вероятным диагнозом отчетливо преобладали женщины (4:11). В целях верификации, помимо ЭКГ, ХМ и ЭхоКГ, проведены ЭКГ высокого разрешения с определением ППЖ ($n=16$), МРТ сердца ($n=42$), МСКТ ($n=16$), ДНК-диагностика ($n=43$), ЭМБ ПЖ/аутопсия (2/2).

Частота выявления больших, малых и дополнительных критериев у пациентов с различной вероятностью АДПЖ представлены в табл. 7.1. Отметим сразу, что мы пока не ставили перед собой задачу определения чувствительности и специфичности тех или иных диагностических

Источник KingMed.info

признаков, поскольку при постановке вероятного или возможного диагноза АДПЖ сомнения в нем остаются. Однако в подгруппе пациентов с определенным диагнозом со временем можно будет это сделать, сопоставив этих пациентов со специально подобранной группой сравнения. Сразу подчеркнем: нормальная ЭКГ не исключает диагноза, даже у пациентов с устойчивой ЖТ. Из больших критериев наиболее часто выявлялись устойчивая ЖТ типичной морфологии, отрицательные зубцы *T* в правых грудных отведениях и ϵ -волна. Происхождение последнего термина G. Fontaine объясняет следующим образом: это маленькая волна, своеобразный феномен поствозбуждения, зеркально отражающий предвозбуждение в начале комплекса *QRS* и, соответственно, ϵ - следующая за δ (дельтой) буква греческого алфавита [99]. Точных критериев этой волны нет, наиболее показательным ее появление в самом конце зубца *S* или даже сразу вслед за его окончанием (достижением изолинии), однако без последующего подъема (который в таких случаях неотличим от морфологии rS_r) - типичная ϵ -волна представляет собой дополнительную отрицательную волну в самом конце или сразу после окончания зубца *S* в отведениях V_1 - V_2 , которая воспроизводится на повторных ЭКГ. Мы наблюдали ее и в нижних отведениях (II, III, aVF), в том числе и у пациентов с генетически верифицированным диагнозом. Установлена корреляция ϵ -волны в первую очередь с аритмическими событиями и диаметром выводного тракта ПЖ, но не с развитием ХСН [196].

Таблица 7.1. Частота выявления критериев аритмогенной дисплазии правого желудочка у пациентов с различной вероятностью диагноза

Признак/диагноз АДПЖ	Достоверный	Вероятный	Возможный
<i>Большие критерии</i>	2 [1; 2]	1 [0; 1]	0
Объем ПЖ/ФВ менее 40%	4/5	1	0
ϵ -Волна	13	6	0
Отрицательные зубцы <i>T</i> в отведениях V_1 - V_3	12	5	0
ЖТ типичной морфологии	13	0	0
Морфологический критерий	4	0	0
Патогенная мутация	7	2	1 (нетипичные гены)
<i>Малые критерии</i>	2 [1; 2]	3 [1; 3]	2 [2; 2]
Объем ПЖ/ФВ менее 45%	0/	4	1
Отрицательные зубцы <i>T</i> в отведениях V_1 - V_2 /до V_4 с БПНПГ	2	3	3
ППЖ/конечная часть $QRS_{V_1} \geq 55$ мс	6	2	1

Окончание табл. 7.1

Признак/диагноз АДПЖ	Достоверный	Вероятный	Возможный
Более 500 ЖЭ в сутки	21	13	10
ЖТ нетипичной морфологии	2	7	4
Вероятная АДПЖ в семье	6	4	2
Обмороки	10	3	2
Низкий вольтаж комплекса <i>QRS</i>	12	1	0
Жир в миокарде (МРТ/ МСКТ)	9	8	7
ЖЭ, тыс./сут	11,7 т. [2,5 т.; 18,8 т.]	20 т. [660; 40 т.]	23,6 т. [13 т.; 60 т.]
Размер ПЖ (МРТ)	42,5±13,8 мм	35,7±4,3 мм	41,3±6,2 мм
Индексированный объем ПЖ (МРТ)	94,0±28,6	83,0±19,7	79,5±17,9
ФВ ПЖ	36,9±14,9%	42,5±6,0%	50,4±10,5%
КДР ЛЖ (ЭхоКГ)	5,4±0,8 см	5,1±0,7 см	5,1±0,4 см
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ)	51,2±14,7%	60,6±8,0%	62,8±9,1%
Всего	23	15	11

Отрицательные зубцы *T* у ряда больных отличались значительной вариабельностью - при несомненном диагнозе АДПЖ и отсутствии других причин для их появления с годами они могли

Источник KingMed.info

полностью исчезнуть (см. клинический пример 46). В литературе описана нормализация зубцов во время физической нагрузки [269]. Мы учитывали наличие отрицательных зубцов *T* даже в тех случаях, когда они не были постоянными. Особо следует выделить два признака, которые не расцениваются в качестве больших и малых критериев согласно рекомендациям 2010 г., однако встречались у пациентов с достоверным диагнозом практически столь же часто, как и названные выше и официально признанные - это снижение вольтажа комплекса *QRS* на ЭКГ и жировые включения в миокарде ПЖ/ЛЖ по данным МРТ или МСКТ сердца.

Для нас низкий вольтаж *QRS* - один из самых значимых не только в плане постановке диагноза, но и с точки зрения определения риска внезапной смерти (см. раздел 4.7.1). Одновременно могут определяться расширение комплекса *QRS*, блокада ПНПГ, на фоне которой невозможно оценить другие ЭКГ-критерии, но которая сама по себе весьма показательна. Полезной в таких случаях бывает оценка более ранних ЭКГ, на которых блокады еще нет и видна скрытая ею ϵ -волна (см. клинический пример 47).

Что касается жира в миокарде, долгое время он считался наиболее специфичным для АДПЖ признаком (именно в целях его выявления и проводилась в первую очередь МРТ с функцией подавления жира). Действительно, этот феномен напрямую отражает суть происходящих в миокарде процессов фиброзно-жирового замещения (*fibro-fatty replacement*). Однако авторы модифицированных критериев ссылаются на его недостаточную специфичность. В нашей когорте жир в миокарде одинаково часто выявлялся у пациентов с разной вероятностью диагноза и, безусловно, учитывался, хотя при подсчете больших и малых критериев значения, естественно, не имел. Фраза о «наползании» жира на миокард в протоколе МРТ, а также наличие включений жира в толще миокарда всегда нас настораживали и принимались в расчет.

Недавно диагностическое значение жировых включений в миокарде было переоценено в специальном исследовании [204]: 76 больным с АДПЖ проводилась МРТ с оценкой включенных в критерии 2010 г. и не включенных изменений, среди последних самыми частыми оказались отсроченное накопление гадолиния в ЛЖ (35,5%) и жировая инфильтрация миокарда (28,9%), дополнительные МР-критерии выявлены среди пациентов с большими МРТ-критериями в 88,1% случаев. Показана также высокая информативность автоматического определения интрамиокардиального жира при МСКТ [60], что, как мы знаем на своем опыте, особенно ценно у пациентов с ИКД: содержание жира составило $16,5 \pm 6,1\%$ у пациентов с АДПЖ в сравнении с $4,6 \pm 2,7\%$ у пациентов с ИБС и в группе контроля ($p < 0,0001$). Содержание жира от 8,5% случаев в свободной стенке ПЖ имело 94% чувствительность и 92% специфичность в диагностике АДПЖ и коррелировало с объемом ПЖ, его функцией, наличием ϵ -волны, отрицательных зубцов *T* в отведениях V_1 - V_3 и мутаций в гене **PKP2**.

Можно ожидать, что в следующем пересмотре критериев АДПЖ выявление жира в миокарде займет свое законное место (хотя бы в качестве малого критерия). Отсроченное накопление труднее поддается однозначной интерпретации (в частности, требует исключения сопутствующего миокардита) и в идеале должно изучаться в сопоставлении с биопсией миокарда.

ЭхоКГ в целом обладала гораздо меньшей информативностью, чем МРТ, ввиду объективных сложностей измерения объема и тем более ФВ ПЖ. При проведении ЭхоКГ разными специалистами у одного больного разница в размерах ПЖ оказывалась весьма значительной. Во всех случаях, когда по данным ЭхоКГ имелось увеличение ПЖ, мы предпочитали проверять это с помощью МРТ; нормальные размеры ПЖ при ЭхоКГ ни в коей мере не исключали его умеренного (а иногда и значительного) увеличения при МРТ. Тем более трудно оценить при ЭхоКГ дискинезы.

Источник KingMed.info

У единичных больных из каждой подгруппы число ЖЭ было менее 500 в сутки (единственным видом аритмии могли быть устойчивая ЖТ или пробежки неустойчивой ЖТ), однако обычно именно частая ЖЭ становилась первым поводом задуматься об АДПЖ. Среднее число экстрасистол по мере уменьшения достоверности диагноза только возрастало. Однако частота устойчивой ЖТ и обмороков в анамнезе закономерно убывала по мере уменьшения достоверности диагноза. У пациентов с достоверным диагнозом, напротив, были больше размеры ПЖ, ниже его ФВ, та же закономерность прослеживалась и для ЛЖ.

Морфологическое исследование миокарда при подозрении на АДПЖ является тем методом, без которого в большинстве случаев нельзя обойтись (существует также гипотетическая опасность спровоцировать правожелудочковые аритмии), однако нами было выполнено в четырех случаях: у двух пациенток это была прижизненная ЭМБ, и одной из основных задач исследования было исключение или подтверждение миокардита (см. клинические примеры 46 и 49); у двух больных типичные для АДПЖ изменения были выявлены при аутопсии (см. клинические примеры 19 и 48). МРТ в этих случаях не может быть интерпретирована однозначно, кроме того, ЭМБ дает возможность подтвердить или исключить наличие вирусного генома в миокарде. Для повышения специфичности биопсии или аутопсии используется ИГХ-исследование на различные десмосомные белки, коннексин-43, N-кадгерин, экспрессия которых при АДПЖ избирательно снижается [142].

Интересны данные о том, что морфологические изменения в клетках слизистой оболочки щеки у пациентов с АДПЖ весьма сходны с изменениями в миокарде: ИГХ-исследование на плакоглобин и коннексин-43 показало значительное снижение экспрессии этих белков в сравнении с контрольной группой; те же данные получены у членов семей, которые являются носителями патогенных мутаций, но не имеют кардиальных проявлений болезни [22]. Очевидно, что выполнить исследование слизистой оболочки щеки существенно проще, чем ЭМБ, и хотелось бы надеяться, что эти данные получат подтверждение и найдут применение в клинической диагностике АДПЖ.

Напротив, *ДНК-диагностика* рассматривалась нами как обязательный и нередко решающий компонент диагностического поиска при подозрении на АДПЖ, который трансформировал возможный диагноз в достоверный. Особенно это касается больных без больших критериев диагноза. Ни в одном случае диагноз АДПЖ не был поставлен в семье раньше, чем пробанду, хотя у родственников первой линии родства имелись и случаи внезапной смерти в молодом возрасте, и имплантация ИКД с его оправданными срабатываниями. Консультация генетика и ДНК-диагностика проводились в лаборатории медицинской генетики РНЦХ им. Б.В. Петровского. Генетическое исследование включало: выделение ДНК из цельной крови стандартным методом; прямое секвенирование по Сенгеру кодирующих и прилежащих интронных последовательностей генов *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*, *JUP* (генов основных белков десмосом), *TMEM43*, *TGFB3*, *PLN*, *LMNA*, *DES*, *EMD*, *SCN5A*, *LDB3*, *CTTNA3*, *CRYAB*, *FLNC*; анализ результатов секвенирования, оценку частоты встречаемости выявленных генетических вариантов в группе здоровых добровольцев; биоинформатический анализ эффекта выявленных мутаций.

Патогенные мутации выявлены у 11 из 43 больных, которым проведена ДНК-диагностика (то есть в 25,6% случаев): у пациентов с достоверным диагнозом этот процент был закономерно выше (30,4%), поскольку само обнаружение мутации нередко делало диагноз достоверным. Такая эффективность ДНК-диагностики примерно соответствует данным по другим регистрам, например, по канадскому (к сожалению, об аналогичных российских данным нам не известно), - мутации были выявлены у 36% из 365 больных [137]; несколько более высокий процент может

Источник KingMed.info

быть связан с тем, что 2/3 обследованных в этом регистре составили члены семей пробандов. В Японии, которую можно считать эндемичной по АДПЖ, частота выявления мутаций закономерно выше - 45,6% [131].

В нашей когорте обнаружены мутации в следующих генах: плакофиллина-2 (*PKP2*; n=3), десмоплакина (*DSP*; n=2), десмоглеина-2 (*DSG2*; n=1), а также десмина (*DES*; n=1), α -субъединицы натриевых каналов (*SCN5A*; n=1), фила-мина С (*FLNC*; n=2), у одной и той же пациентки в генах двух саркомерных белков (*MYH7* и *MyBPC3*). В последнем случае у больной имелись достоверные критерии НКМ, одновременное наличие АДПЖ рассматривалось нами лишь как вероятный диагноз (как большой критерий АДПЖ выявленные мутации не засчитаны, поскольку они типичны именно для НКМ). В другом случае сочетания несомненных НКМ и АДПЖ выявлена мутация в десмосомном гене **DSP** (см. клинический пример 49). У одной пациентки найдены мутации в двух генах, один из которых кодирует десмосомный белок (**DSG2** и **DES**) (см. клинический пример 46).

Следует отметить, что мутации в гене **PKP2** обнаружены у больных с наиболее типичной клинической картиной заболевания (см. клинический пример 47), в то время как гораздо менее характерная именно для АДПЖ мутация в гене **SCN5A** отмечена как раз у пациентки с возможным клиническим диагнозом и исходным отсутствием больших критериев АДПЖ (поводом для верификации АДПЖ стали частая ЖЭ и пограничные изменения ПЖ по данным МРТ), что подтверждает концепцию G. Fontaine об истинной АДПЖ, дисплазии и более широком понятии АКПЖ. Мутации в гене **SCN5A**, как известно, могут приводить к целому спектру аритмогенных заболеваний и нарушений проводимости, среди которых АДПЖ - далеко не самое частое.

Что касается пациентки с мутацией в гене **FLC3**, направленной к нам с исходным диагнозом «миокардит», ее клиническая картина как раз представлялась достаточно типичной для АДПЖ: устойчивые к кордарону пробежки неустойчивой ЖТ и ЖЭ, индексированный объем ПЖ при МРТ 95 мл/м² с ФВ 41% (что соответствовало малому критерию диагноза). Но особенно обратила на себя внимание ее ЭКГ, которая сразу делала наиболее вероятной первичную (генетическую) природу болезни (рис. 7.2) - отмечены полная блокада ПНПГ, неопределенное положение ЭОС, выраженное снижение вольтажа, отсутствие зубца **R** в отведениях I, II, III, aVF и его минимальная амплитуда в грудных отведениях, отрицательные зубцы **T** в отведениях V₁-V₆, II, III, aVF. При МСКТ органов грудной клетки данных за саркоидоз не получено, выявлены также небольшая дилатация ЛЖ, снижение его ФВ до 39-47% (по данным МРТ и ЭхоКГ), в отсроченную фазу участки интра- и субэпикардиального накопления в различных сегментах миокарда ЛЖ, что не позволяло исключить как миокардит, так и бивентрикулярную форму АДПЖ. Таким образом, исходно имелось три малых критерия диагноза, то есть он был вероятным до получения результатов ДНК-диагностики.

Мутации в гене актинсвязывающего белка филамина С описаны как причина не только миофибриллярной миопатии, но также самых разных фенотипов КМП (ДКМП, РКМП, ГКМП) с высоким риском внезапной смерти, в том числе и АДПЖ [177]. Развитие дилатации ЛЖ, его фиброза и систолической дисфункции, а также отрицательных зубцов **T** в нижних отведениях и снижения вольтажа комплексов **QRS** оказалось свойственно пациентам с КМП вследствие мутаций в гене филамина С, что позволяет и у нашей больной думать о бивентрикулярной форме АДПЖ, хотя титры антикардиальных АТ на фоне начатой до поступления к нам мягкой стероидной терапии оставались несколько повышенными (к антигенам гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы - 1:160). Группой L. Monserrat отмечено 40 случаев внезапных смертей в 21 из 28 семей [177], однако подобная информация пока, к сожалению, недостаточно

убедительна для интервенционных хирургов - в имплантации ИКД в целях первичной профилактики ВСС пациентке на данный момент отказано, хотя у нее имеются и общепризнанные показания (бивентрикулярная форма АДПЖ со снижением ФВ).

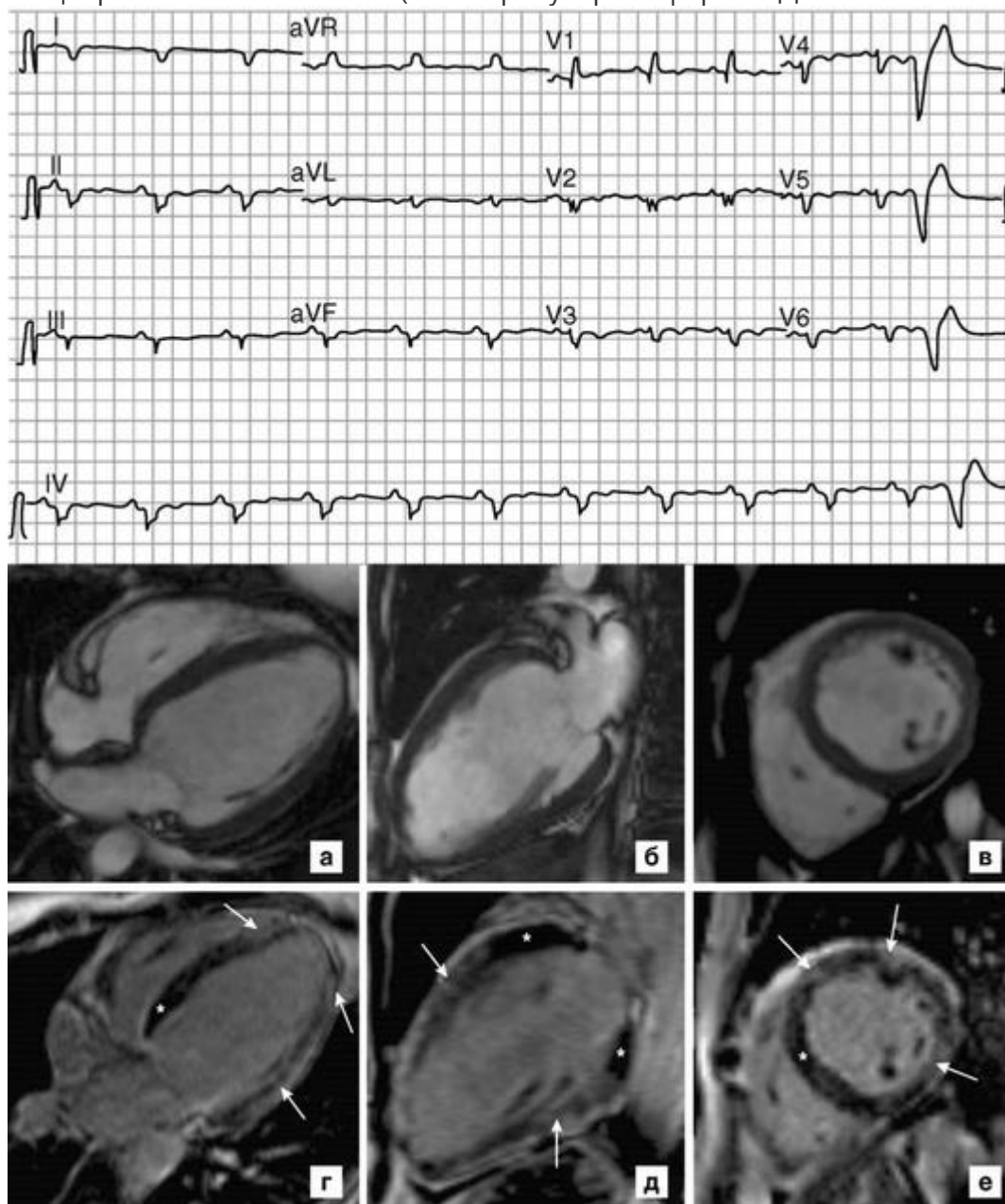


Рис. 7.2. ЭКГ (сверху) и магнитно-резонансная томограмма (снизу) больной В. с мутацией в гене филамина С. Электрокардиограмма (скорость записи - 25 мм/с): низкий вольтаж комплексов *QRS* в стандартных отведениях, выраженное снижение амплитуды зубца *R* во всех отведениях. Магнитно-резонансная томограмма сердца (канд. мед. наук Е.А. Мершина): дилатация полости левого желудочка со снижением его сократительной функции: а - киноМРТ, длинная ось левого желудочка, 4-камерная проекция; б - киноМРТ, длинная ось левого желудочка, 2-камерная проекция; в - киноМРТ, короткая ось; г-е - отсроченное контрастирование, множественные интрамиокардиальные и субэпикардиальные участки контрастирования (указаны стрелками). * Неповрежденный миокард в базальных сегментах

7.1.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ (ФОРМЫ) АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Наш опыт позволяет говорить не только о генетическом, но и о выраженном клиническом полиморфизме АДПЖ. Как это ни странно, общепринятой клинической классификации АДПЖ до сих пор не существует. Представив четыре случая (вероятно, специально отобранных), G. Fontaine в 1995 г. выделил несколько типов АДПЖ, положив в основу разделения характер прогресс-сирования [98]:

- I тип (наиболее частый) - ФВ ЛЖ нормальна (более 50%), аритмии контролируются с помощью медикаментозной терапии, возможна различная степень дилатации ПЖ;
- II тип - имеется различная степень вовлечения ЛЖ (ФВ от 30 до 50%) вследствие основного патологического процесса и/или присоединения миокардита; течение стабильно на протяжении многих лет при условии корректного лечения аритмии;
- III тип - прогрессирующая деградация миокарда, которая за период 10 лет приводит к развитию ДКМП; морфологически отмечаются интерстициальный фиброз и бивентрикулярная лимфоцитарная инфильтрация, которая рассматривается как аутоиммунный феномен. Автор подчеркивает значение миокардита в развитии более тяжелых, прогрессирующих форм болезни [101]. В более поздних работах других авторов проводился подробный анализ прогностических факторов при АДПЖ. Так, при 10-летнем наблюдении в качестве предикторов неблагоприятного прогноза выделены дисфункция ПЖ и выраженная трикуспидальная регургитация, а также необходимость назначения кордарона [190], однако попыток классифицировать АДПЖ как по исходным ее проявлениям, так и по характеру течения, насколько нам известно, более не предпринималось.

Далее мы представим описание выделенных нами четырех основных вариантов АДПЖ и основных дифференциально диагностических проблем при каждом из них, основные характеристики пациентов с каждым из вариантов обобщены в табл. 7.2

Таблица 7.2. Основные характеристики пациентов с различными вариантами аритмогенной дисплазии правого желудочка

Критерий	I. Латентная аритмическая форма	II. Развернутая аритмическая форма	III. АДПЖ с прогрессирующей сердечной недостаточностью	IV. АДПЖ в сочетании с НКМ
Патогенные мутации, количество больных	1* (<i>SCN5A</i>) - 5,6%	4 (<i>PKP2</i> , <i>DSG2</i> , <i>DES</i>) - 36,4%	3 (<i>DSG2</i> , <i>PLNC</i>) - 37,5%	2 (<i>DSP</i> , <i>MYH7</i> , <i>MyBPC3</i>) - 33,3%
Миокардит	18 (78,3%)	3 (27,3%)	7 (87,5%)	5 (83,3%)
Вирусопозитивный	1 (5,6%)	2 (66,7%)	2 (38,6%)	1 (20,0%)
Пол (м/ж)	7/16	4/7	5/3	4/3
Возраст, годы	35,4±12,63	37,5±18,9	45,8±19,6	42,1±8,3
Определенный/ вероятный/ возможный диагноз	5/10/8	6/3/2	7/1/0	4/1/2

Окончание табл. 7.2

Критерий	I. Латентная аритмическая форма	II. Развернутая аритмическая форма	III. АДПЖ с прогрессирующей сердечной недостаточностью	IV. АДПЖ в сочетании с НКМ
ФК ХСН	0	0 [0;1]	2,25 [2; 3]	1 [0; 3]
Стадия ХСН	0	0	ПБ	ПА
ЖЭ, тыс./сут	20,3 т. [15 т.; 45 т.]	12 т. [25; 21,4 т.]	1,6 т. [490; 3,5 т.]	15,4 т. [5,6; 33,2]

Устойчивая ЖТ/ФЖ, %	0 (неустойчивая ЖТ - 8)	11 (100%)	4 (50%)	4 (66,7%)
Обмороки, %	3 (13,0%)	6 (54,5%)	3 (37,5%)	3 (50,0%)
МА/ТП, %	0	3 (27,3%)	3 (37,5%)	2 (33,3%)
Низкий вольтаж на ЭКГ, %	2 (8,7%)	4 (36,4%)	4 (50,0%)	3 (50,0%)
ε-Волна на ЭКГ	5	6	4	4
Отрицательные зубцы T в отведениях V ₁ -V ₂ /до V ₄ с БПНПГ	3	4	6	0
ППЖ	5	2	2	
ПЖ (МРТ), мм	38,6±6,8	39,1±6,5	49,5 [28,7; 59,25]	42,0 ± 75
Индексированный объем ПЖ (МРТ), мл	83,3±21,1	80,8±25,7	117,0±31,1	88,7±21,0
Индексированный объем ПЖ >100 мл	3	1	1	1
ФВ ПЖ (МРТ), %	46,5±9,6	39,5±7,0	25,7±15,0	38,8±12,3
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), см	5,0±0,6	5,1±0,4	5,5±1,1	5,8±0,5
КДО ЛЖ (ЭхоКГ), мл	101,7±25,0	100,1±23,4	121,1±45,3	141,0±32,0
ФВ ЛЖ, %	62,7±6,8	65,0±8,6	43,8±13,1	43,1±9,3
Амиодарон	12 (52,2%)	5 (45,5%)	6 (75,0%)	5 (71,4%)
РЧА	6	3	1	1
Имплантация ИКД	1	4	4	4
Смерть	0	0	1 (ХСН)	1 (ВСС)
Всего	23	11	8	7

* ДНК-диагностика проведена у 18 больных (в остальных группах - у всех).

I. Вариант I (латентный аритмический) преобладал среди наших пациентов. Он характеризуется наличием частой ЖЭ, возможно - в сочетании с пробежками ЖТ, но без документированных пароксизмов устойчивой ЖТ и эпизодов клинической смерти в анамнезе. Отсутствуют также значимое поражение ЛЖ и клинические проявления ХСН. В большинстве случаев (10 больных) диагноз АДПЖ у пациентов с этим вариантом был вероятным, в пяти случаях наличие больших критериев позволило ставить достоверный диагноз, еще у восьми пациентов он рассматривался как возможный. Подозрение на АДПЖ возникает при этом варианте в связи с обнаружением частой (в среднем 20 000 в сутки) правожелудочковой экстрасистолии при отсутствии структурно-функциональных изменений по данным ЭхоКГ, чаще у молодых женщин (средний возраст в подгруппе был самым низким - 35 лет, женщины составили почти 70%).

Из больших критериев наиболее часто выявлялись ЭКГ-признаки: ε-волна и отрицательные зубцы T в грудных отведениях, размеры ПЖ достигали порогового значения у единичных больных. Однако у большинства пациентов (57%) больших критериев не было, что затрудняло диагностику. В одном случае (у женщины 38 лет с 14 000-20 000 ЖЭ в сутки и умеренной систолической дисфункцией ПЖ в сочетании с его дискинезами) вероятный диагноз был поставлен только после выявления патогенной мутации в гене *SCN5A* (то есть появления одного большого критерия диагноза). Через 5 лет сохранялась частая ЖЭ, успешно выполнена РЧА аритмогенного фокуса, появления новых видов аритмии и дилатации ПЖ не отмечено. У сына пациентки патогенной мутации не найдено. Ген *SCN5A* относят к неканоничным для АДПЖ генам, мутации в котором обнаруживают лишь в 1,8%, и они ассоциируются с увеличением продолжительности комплекса QRS [248] (106 мс у нашей больной).

Весьма характерным отличием пациентов с I вариантом было также полное отсутствие пароксизмов МА/ТП в анамнезе. Кордарон в целях подавления ЖЭ был назначен чуть более 1/2

Источник KingMed.info

больных (реже, чем при других вариантах АДПЖ), в остальных случаях достаточно эффективными оказались ААП I класса либо соталол (к этому мы еще вернемся). Отсутствие пароксизмов устойчивой ЖТ делало аритмию достаточно банальной и заставляло проводить дифференциальную диагностику с широким кругом заболеваний. При этом наиболее часто проводилась дифференциальная диагностика латентного (без устойчивой ЖТ) аритмического варианта АДПЖ с латентным миокардитом. По данным итальянских авторов, среди пациентов с поставленным на основании оригинальных критериев (1994) диагнозом АДПЖ при ЭМБ диагноз подтверждается лишь в 50% случаев, у остальной половины диагностирован активный миокардит, что определило правильность дальнейшей тактики: среди 14 больных АДПЖ с ИКД их срабатывание отмечено в 47% случаев, в то время как у больных миокардитом (без ИКД) ЖТ не развивалась [187].

Основная сложность состоит в том, что АДПЖ и миокардит могут присутствовать у больного одновременно. Латентный аритмический вариант АДПЖ - это одна из тех форм болезни, при которой мы диагностировали такое сочетание у большинства пациентов или не могли исключить АДПЖ (случаи возможного диагноза) у пациентов с убедительными данными в пользу миокардита, который, тем не менее, не объяснял происхождения малых (например, ППЖ и пограничных размеров ПЖ по данным МРТ), а в ряде случаев и больших критериев. При этом миокардит был вирусопозитивным лишь у одного больного (ВЭБ в крови), в остальных случаях он мог расцениваться и как первичный (с характерным анамнезом, изменениями при МРТ и др.), и как вторичный (аутоиммунная реакция в ответ на первичные изменения кардиомиоцитов). Отсутствие патогенных мутаций у большинства пациентов также затрудняло диагностику.

ЭМБ в этой группе не выполнялась ни разу, в пользу миокардита свидетельствовали значимое повышение титров антикардиальных АТ у 10 больных (в том числе специфический АНФ у четырех); в то же время у восьми пациентов титры оставались совершенно нормальными, в остальных случаях отмечалось умеренное повышение титров. Характерные анамнестические указания на миокардит выявлены у семи больных, лабораторные признаки (значимое повышение СРБ, неспецифического АНФ) - у пяти. Важным методом дифференциальной диагностики была оценка LGE при МРТ, которое выявлено у 8 из 13 обследованных, во всех случаях носило неишемический характер (субэпикардальное, интрамуральное) и регистрировалось как в ЛЖ, так и в ПЖ. Однозначная интерпретация этого накопления в пользу первичного, вторичного миокардита или изолированной АДПЖ вряд ли возможна.

Ни в одном случае не отмечено появления устойчивой ЖТ, развития внезапной смерти. ИКД имплантирован пациентке с частой ЖЭ и пробежками неустойчивой ЖТ, имевшей показания к постоянной стимуляции. РЧА выполнена у шести пациентов с данным вариантом АДПЖ: в четырех случаях эффективно и в двух - с частичным эффектом или его полным отсутствием (у одной из этих больных результат достигнут лишь после подавления активности миокардита). Очевидно, лишь длительное наблюдение, оценка ЭКГ и размеров ПЖ в динамике, в том числе в процессе лечения миокардита, продолжение ДНК-диагностики помогут окончательно ответить на вопрос о наличии АДПЖ у части пациентов с данным вариантом, иллюстрацией чему является следующий клинический случай.

Клинический пример 44. Больная Б., 35 лет, поступила в ФТК 24.06.2015 г. с жалобами на перебои в работе сердца, синкопальные состояния (4 раза за последний год) без предвестников, в положении стоя или сидя, без последующей дезориентации, колющие и давящие боли в грудной клетке без связи с физической нагрузкой, одышку при подъеме на 2-й этаж.

Из анамнеза: в 2012 г. впервые отметила появление перебоев в работе сердца. По данным ХМ по месту жительства - до 60 000 ЖЭ, ЭхоКГ-параметры в пределах нормы. Назначались различные

Источник KingMed.info

ААП: этацин и аллапинин в минимальных дозах (отменены из-за головокружения); при приеме пропafenона и кордарона отмечен неполный эффект. В декабре 2013 г. выполнена РЧА аритмогенного очага ПЖ в НМХЦ им. Н.И. Пирогова, число ЖЭ снизилось до 16 000, самочувствие улучшилось. В январе 2015 г. РЧА выполнена повторно, вновь без полного эффекта. При ХМ от мая 2015 г. (на фоне полного насыщения кордароном) - около 4000 ЖЭ (в связи с недостаточной эффективностью препарат отменен). Выполнена сцинтиграфия миокарда: умеренное диффузное снижение перфузии в области задней, заднебоковой стенок МЖП, верхушки ЛЖ, общая зона гипоперфузии до 10%. За последний год отметила четыре обморока без предвестников. Консультирована неврологом: данных в пользу неврологического генеза синкопе не получено. В настоящее время принимает пропafenон 450 мг/сут, субъективно отметила уменьшение экстрасистолии. Поступила в ФТК.

При осмотре - ожирение 1-й степени (ИМТ 33 кг/м²). В стандартных анализах крови без отклонений от нормы. Генома кардиотропных вирусов в крови нет. Антикардальные АТ: специфический АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия 1:160, кардиомиоцитов - 1:80, гладкой мускулатуры и ВПС - 1:160. На ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 81 в минуту, частая правожелудочковая экстрасистолия, интервал Q-Tc 434 мс. Больших ЭКГ-критериев АДПЖ нет. При ЭКГ высокого разрешения выявлены ППЖ по двум критериям: LAS₄₀ - 44 мс (N менее 38), RMS₄₀ 13,2 мкВ (N более 20). При 48-часовом ХМ на чистом фоне - 288 НЖЭ, 20 000 мономорфных ЖЭ, преимущественно в дневное время, в виде эпизодов тригеминии (всего 1708) и бигеминии (всего 1386); куплеты - 530, триплет - 1, зарегистрирован 1 куплет с последующим суправентрикулярным куплетом (дифференциальная диагностика с ЖТ). При возобновлении приема пропafenона 450 мг/сут - 10 928 ЖЭ в сутки, преимущественно в ночное время (в связи с чем субъективно переносятся легче), прием препарата продолжен. При МРТ сердца: эпикардальный жир не утолщен, но с признаками «наползания» на миокард ПЖ. КДО ЛЖ 145 мл (N 52-141 мл), ФВ ЛЖ 67%, в раннюю и позднюю фазы контрастирования отмечаются небольшие участки субэпикардального накопления контрастного вещества по задней и заднебоковой стенкам ЛЖ на базальном и среднем уровнях. ПЖ несколько увеличен: КДР ПЖ 44 мм, выводной тракт расширен - 32 мм. Передняя стенка ПЖ неравномерной толщины, отмечаются участки дискинеза. КДО/BSA 71 мл/м², ФВ ПЖ 63%. В отсроченные фазы контрастирования отмечаются участки накопления по трабекулярной части ПЖ.

Таким образом, получены данные как в пользу миокардита (повышение титров антикардиальных АТ, субэпикардальное отсроченное накопление по данным МРТ и снижение перфузии по данным сцинтиграфии миокарда в области задней и боковой стенок ЛЖ), так и в пользу АДПЖ (ППЖ, частая правожелудочковая экстрасистолия, а также «наполнение» жира в ПЖ, его умеренное увеличение с дискинезами). Типична для АДПЖ устойчивость ЖЭ к медикаментозному и интервенционному лечению. Повторные обмороки, развившиеся у пациентки без предвестников на протяжении последних 1,5 лет, могли носить аритмогенный характер, менее вероятна их гипотоническая природа (при суточном мониторинге АД эпизодов чрезмерной гипотонии не зафиксировано, один из обмороков развился в положении сидя). Сдана кровь для ДНК-диагностики, консультирована в РНЦХ - принято решение о проведении внутрисердечного ЭФИ и РЧА аритмогенного фокуса, а также имплантации кардиомонитора Reveal (при отсутствии устойчивых желудочковых тахикардий). Убедительных показаний к имплантации ИКД пока не выявлено.

Учитывая предстоящие интервенционные вмешательства и умеренную степень активности миокардита, начата мягкая базисная терапия плаквенилом 400 мг/сут. Планировалась госпитализация в РНЦХ, однако пациентка перенесла ОНМК по ишемическому типу,

Источник KingMed.info

подтвержденное при МРТ (значимых стенозов артерий не выявлено). К лечению добавлен аспирин, госпитализация отложена. Вместе с тем перебои в работе сердца беспокоить практически перестали. К маю 2016 г. титры антикардиальных АТ нормализовались (АНФ нет, остальные - 1:80), в октябре отмечено появление АНФ в титре 1:80, в марте 2017 г. - АТ к антигенам эндотелия в титре 1:160, терапия плаквенилом 200 мг/сут продолжена. Синкопальные эпизоды не повторялись. При повторных ХМ, проведенных на фоне отмены пропafenона, регистрировалось от 300 до 1500 ЖЭ, продолжала ситуационный прием препарата. От проведения РЧА на данный момент решено воздержаться. Наличие миокардита подтверждено положительным лабораторным и клиническим эффектом базисной терапии, но наличие как минимум двух малых критериев АДПЖ не позволяет исключить диагноз.

Однако в ряде случаев даже при отсутствии устойчивой ЖТ, генетического подтверждения и при благоприятном течении аритмии диагноз латентного аритмического варианта АДПЖ не вызывал у нас сомнений.

Клинический пример 45. Больной Ч., 28 лет, поступил в ФТК 25.11.2015 г. с жалобами на приступы учащенного сердцебиения, возникающие при умеренной физической нагрузке, сопровождающиеся одышкой, головокружением, повышенной потливостью; на боли в области сердца колющего и давящего характера, без иррадиации, возникающие как при физической нагрузке, так и в покое; на тяжесть в области сердца, усиливающуюся при вдохе; на редкие эпизоды повышения АД до 160/110 мм рт.ст.

Из анамнеза: в детстве часто болел ангинами, хроническим бронхитом с обострениями до 3 раз в год. Тонзиллэктомия не проводилась. В 12-летнем возрасте были выявлены пролапс митрального клапана, нарушения ритма. Регулярно занимался спортом (волейбол, горные лыжи). Вышеописанные симптомы появились в 22 года. В 2011 г. при ЭхоКГ выявлены пролапс митрального клапана с регургитацией 0-I степени, КДР ЛЖ 5,9 см, ФВ 59%, при ХМ - частая НЖЭ с аберрацией; при ХМ на фоне приема пропafenона 450 мг/сут - 10 000 ЖЭ. В дальнейшем за медицинской помощью не обращался, продолжал эпизодически принимать пропafenон. Ухудшение самочувствия - с конца 2015 г., когда отметил учащение эпизодов неритмичного сердцебиения, а также болей в области сердца, которые купировались самостоятельно или после приема корвалола и левоментола раствора в ментил изовалерате (Валидола*). Поступил в ФТК.

При осмотре: ЧСС 70 в минуту, на фоне правильного ритма - единичные экстрасистолы (4-6 в минуту). Стандартные анализы крови, ТТГ без отклонений от нормы. На ЭКГ (рис. 7.3) - частая ЖЭ из выносящего тракта ПЖ. Комплекс Q-Tc 417 мс. Комплекс QRS в отведении V₁ 115 мс, зубцы T без отклонений от нормы. При ХМ на чистом фоне - 45 НЖЭ и 14 326 ЖС, в том числе 235 парных. В ряде комплексов регистрируется δ-волна на нисходящем колене желудочкового комплекса при ЧСС 78-86 в минуту. При ЧПСС данных за дополнительные предсердно-желудочковые пути не получено. Выявлены ППЖ по двум критериям. При ЭхоКГ: ЛП 85 мл, ПП 68 мл, КДР ЛЖ 5,8 см, ФВ 51%, ПЖ 3,4 см (при норме до 2,6 см), митральная и трикуспидальная регургитация I степени. Антикардиальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:160, кардиомиоцитов - 1:40, гладкой мускулатуры - 1:160, ВПС - 1:80. Генома кардиотропных вирусов в крови не выявлено. При МРТ сердца в НЦССХ им. А.Н. Бакулева (С.А. Александрова) (см. рис. 7.3): КДР ПЖ 51 мм, КДО ПЖ 256 мл, индексированный КДО 120 мл/м², ФВ ПЖ 53%. Верхушка ПЖ закруглена, с признаками гипо-/дискинезии. Отмечаются нерезко выраженное интрамиокардиальное накопление контрастного вещества на уровне средней трети по переднеперегородочной стенке, а также «нежное» накопление по эпикарду. КДР ЛЖ 56 мм, КДО ЛЖ 182 мл, ФВ ЛЖ 66%; повышение трабекулярности по боковой стенке ЛЖ на среднем уровне с

Источник KingMed.info

распространением на переднюю и заднюю стенки на уровне нижней трети и верхушки. Таким образом, МР-картина расширения полости ПЖ в сочетании с участками гипо-/дискинезии соответствовала большому критерию АДПЖ.

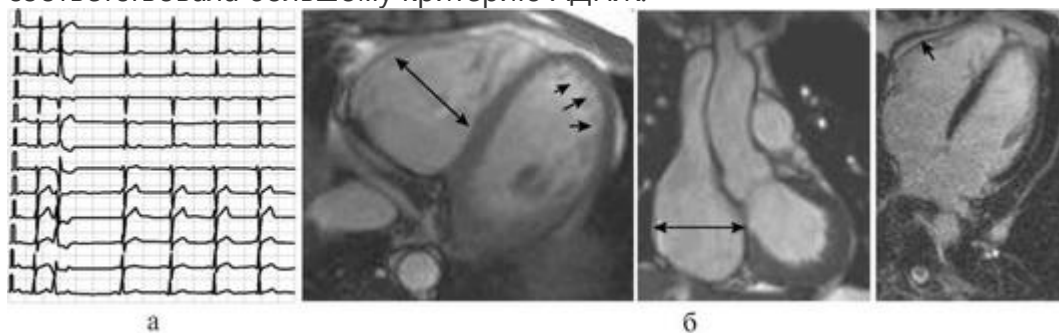


Рис. 7.3. ЭКГ (а) и магнитно-резонансная томограмма (б) сердца больного Ч., 28 лет. Электрокардиограмма (скорость записи - 25 мм/с): значительное увеличение размеров правого желудочка (указано двунаправленными стрелками), повышенная трабекулярность в области боковой стенки левого желудочка (левая томограмма), отсроченное накопление гадолиния в миокарде правого желудочка (правая томограмма) (пояснения см. в тексте)

На основании наличия одного большого и двух малых критериев поставлен достоверный диагноз АДПЖ, консультирован генетиком, проведена ДНК-диагностика: в мажорных генах изменений нет, однако при дополнительном исследовании выявлена мутация в гене филамина С. Наджелудочковые нарушения ритма в анамнезе, отсроченное накопление контрастного препарата по МРТ, умеренно повышенные титры антикардиальных АТ свидетельствуют в пользу сопутствующего миокардита. Повышенная трабекулярность ЛЖ является еще одним маркером генетической неполноценности миокарда. Назначена терапия этацизином 75 мг/сут, биспрололом 2,5 мг/сут, плаквенилом 200 мг/сут. При контрольном ХМ - 300 ЖЭ. Через 4 месяца титры антикардиальных АТ нормализовались. Самочувствие удовлетворительное, перебои в работе сердца, боли не беспокоят, лечение продолжено.

Отметим, что у части больных частая ЖЭ сочеталась с НЖЭ, но МА/ТП не было выявлено ни в одном случае. Вообще, политопные нарушения ритма при отсутствии устойчивой ЖТ скорее будут свидетельствовать в пользу миокардита, хотя и при АДПЖ предсердные аритмии встречаются не так редко. В одном из исследований МА/ТП были диагностированы у 30% больных (как с мутациями в гене плакофиллина-2, так и без мутаций, хотя при наличии мутаций размеры предсердий были меньше), лишь у пациентов с мутациями в гене фосфоламбана частота МА/ТП была существенно ниже (14%) [41]. Мы наблюдали МА примерно с частотой более 30-35%, но при более тяжелых вариантах АДПЖ, при которых имелись дополнительные причины для перегрузки предсердий.

II. Вариант II (развернутый аритмический) характеризуется наличием пароксизмов устойчивой ЖТ, как правило, рецидивирующих, при отсутствии значимых проявлений ХСН. Данный вариант в наибольшей степени соответствует классическим представлениям об АДПЖ и диагностирован нами у 11 пациентов (средний возраст - 37,5 лет, женщины по-прежнему преобладают - 64%). Типичность этой формы подтверждает и характер выявленных патогенных мутаций: диагноз генетически верифицирован у четырех больных, у трех из них выявлены мутации в гене плакофиллина-2, еще у одной пациентки отмечено сочетание мутаций в генах *DSG2* и *DES*.

В тех случаях, когда эпизоды ЖТ удавалось зарегистрировать у молодого человека с обмороками в анамнезе (очень типично - во время занятий спортом), мысль об АДПЖ возникала еще до полноценного обследования и укреплялась уже после знакомства с ЭКГ: низкий вольтаж,

отрицательные зубцы *T* и/или ϵ -волна отмечались у 3/4 из них, в то же время диагностически значимое увеличение индексированного объема ПЖ выявлено лишь у единичных больных (не всем выполнялась МРТ). Считается, что почти в половине случаев АДПЖ имеет наследственный характер и наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако среди наших пациентов с типичной формой отягощенный по внезапным смертям семейный анамнез выявлен лишь у четверых, определенный диагноз КМП ни в одной семье поставлен не был.

У большинства пациентов с этой формой АДПЖ диагноз был достоверным. Наличие устойчивой ЖТ в сочетании с ЭКГ-критериями практически не оставляло сомнений в генетической природе болезни. Однако необходимость исключения сопутствующего миокардита сохранялась и у этих больных, в трех случаях (минимальная частота среди всех клинических вариантов АДПЖ) он был диагностирован на основании четкой связи появления симптомов с перенесенной инфекцией, выявления вирусного генома в крови (ЦМВ, вирус простого герпеса 1-го типа), умеренно повышенных титров антикардиальных АТ и отсроченного накопления при МРТ.

РЧА по поводу устойчивой ЖТ и частой ЖЭ была выполнена трем больным, но лишь в одном случае с полным эффектом - у одной из пациенток его не было совсем (от повторения эндокардиальной процедуры решено воздержаться в связи с ее малой перспективностью и политопным характером аритмии), у второй достигнут стойкий эффект в отношении ЖТ, однако сохранялась частая ЖЭ. В обоих случаях неэффективной РЧА хороший антиаритмический эффект достигнут в результате применения антиаритмиков I класса, в одном случае отмечено даже полное исчезновение ЖЭ после беременности, что позволяет пока воздерживаться от антиаритмической терапии (см. клинический пример 46). Кордарон получали немногим более половины больных.

У двух пациентов с наиболее тяжелым течением аритмии (рецидивирующая на фоне приема кордарона и β -адреноблокаторов ЖТ, которая с трудом купируется дефибриллятором) РЧА признана хирургами нецелесообразной ввиду опасности развития электрического шторма. В подобных случаях рекомендуется выполнение РЧА эпикардиальным доступом [63], который у наших пациентов не применялся. ИКД имплантированы четырем больным с достоверным диагнозом, у остальных диагноз остается вероятным/возможным, длительно отсутствуют рецидивы устойчивой ЖТ (в том числе, возможно, за счет подавления активности миокардита) либо утрачен контакт с пациентом. Кроме того, учитывалась степень достоверности диагноза АДПЖ.

Клинический пример 46. Больная И., 31 года, впервые поступила в ФТК 09.01.2008 г. с жалобами на перебои в работе сердца, чаще в вечернее и ночное время, ощущение учащенного сердцебиения, эпизоды выраженной общей слабости, головокружения, предобморочные состояния, однократный эпизод повышения АД до 150/90 мм рт.ст.

Из анамнеза: перебои в работе сердца впервые возникли в 25 лет, назначен кордарон, затем этацизин, на 5-й день приема которого развился эпизод ЖТ с потерей сознания. При ЭФИ индуцирована ЖТ из выводного тракта ПЖ. Выполнена РЧА, после которой отмечался длительный субфебрилитет (не исключался миокардит). Через 2 года выявлен гипертиреоз, проведено лечение мерказолилом. С 29 лет - нарастание слабости, учащение перебоев в работе сердца, сжимающие боли в области сердца. Получала аллапинин, конкор, соталол, пропафенон, после отмены терапии зарегистрировано 24 000 ЖЭ в сутки. При МРТ сердца: КДР ПЖ 40 мм, по передней стенке ПЖ вблизи верхушки определяется участок истончения миокарда с наличием жировых включений с признаками локального дискинеза около 11 мм; выводной отдел ПЖ 37 мм, с гипокинезом передней стенки; уплотнение и утолщение листков перикарда с небольшим

количеством жидкости, с утолщением слоя эпикарди-ального жира (поствоспалительные изменения).

В анализах крови: АТ к миокарду и стрептококку 1:300 (норма 1:100), к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, волокон проводящей системы сердца - 1:80. На ЭКГ (рис. 7.4, б) - неглубокие отрицательные зубцы *T* в отведениях V_1 - V_6 , которые наряду с клиническими симптомами и признаками поражения перикарда могли расцениваться в рамках миокардита. Выполнена ЭМБ: в субэндокардиальных отделах ПЖ адипоциты (25-50% площади) и фиброз, миокард разделен фиброзными септами на дольки (выраженное нарушение архитектоники), признаков миокардита нет. Сразу после ЭМБ отмечено появление переходящей блокады ПНПГ с ϵ -волной (рис. 7.4, в). Таким образом, верифицирован диагноз АДПЖ, имплантирован ИКД, возобновлена терапия пропafenоном 600 мг/сут, эффект которого сохранялся в течение последующих 7 лет; при попытке отмены или пропуска препарата возобновлялась частая экстрасистолия. От повторной РЧА с учетом хорошего эффекта пропafenона и желания больной решено было воздержаться. Эпизодов срабатывания кардиовертера не зафиксировано. При контрольных ЭхоКГ размеры сердца оставались в нормальных пределах (рис. 7.4, а). Проведена ДНК-диагностика, в результате которой выявлены две патогенные мутации: в генах десмоглеина-2 (*DSG2*) и десмина (*DES*). В 2014 г. (в возрасте 37 лет) - нормальная беременность и роды. С начала беременности пропafenон был полностью отменен, отмечено возобновление частой ЖЭ. С учетом наличия у больной ИКД от немедленной РЧА решено было воздержаться. Назначена терапия конкором 2,5 мг, на фоне которой переносимость экстрасистолии несколько улучшилась. В течение последующих 1,5 лет ХМ не проводилось, от приема пропafenона продолжала воздерживаться в связи с кормлением. При контрольном исследовании в 2016 г. на ЭКГ (рис. 7.4, г) отмечены полная нормализация зубцов *T*, отсутствие специфичных изменений в правых грудных отведениях; при повторных ХМ на фоне приема 5 мг конкора - от 0 до 300 ЖЭ, единичные НЖЭ и пробежки СВТ, тенденция к тахикардии. Продолжена терапия конкором. На ЭКГ, зарегистрированной у сына больной И. в возрасте 2 лет (рис. 7.4, д), - ϵ -волна и отрицательные зубцы *T* в отведениях V_1 - V_3 . Планируются подробное кардиологическое исследование и ДНК-диагностика у сына.

Диагноз АДПЖ у данной пациентки не вызывает сомнений с учетом наличия у нее как минимум четырех больших критериев (типичная ЖТ, отрицательные зубцы *T*, данные ЭМБ и ДНК-диагностики), кроме того, с высокой вероятностью можно думать о наличии АДПЖ у сына. Тем не менее после беременности отмечено не только исчезновение отрицательных зубцов *T*, но и полное исчезновение сохранявшейся на протяжении 15 лет частой ЖЭ. При биопсии был полностью исключен миокардит, который мог бы объяснять обратимость изменений на ЭКГ. В литературе описана серия беременностей и родов у 39 пациенток с АДПЖ (в том числе у одной с мутацией в гене ***DSG2***), в которой беременность в целом переносилась нормально (серьезные аритмические события развились в 13%, ХСН к последнему триместру - в 5% случаев), однако столь явной положительной динамики не отмечено ни разу [118]. Авторы пишут о том, что в эксперименте женский организм при АДПЖ лучше справляется с относительно недолгой объемной перегрузкой, чем мужской, и не исключают возможности протективного эффекта женских половых гормонов. У человека также недавно установлена связь повышенного уровня тестостерона (у мужчин) и пониженного уровня эстрадиола (у женщин) с более высокой частотой развития серьезных аритмических событий [9].

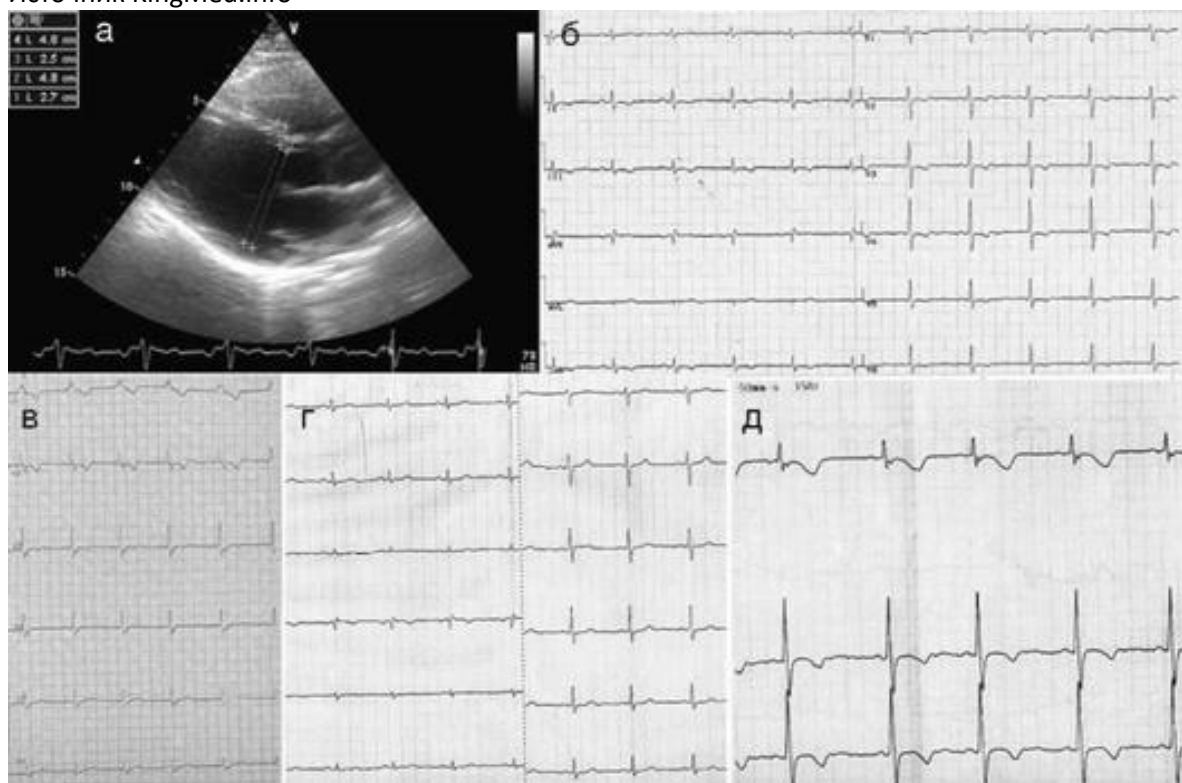


Рис. 7.4. Результаты инструментального исследования у больной И. и ее сына: а - эхокардиограмма больной И. от 2013 г. (нормальные размеры правого желудочка); б, в - ЭКГ больной И. от 2008 г. (скорость записи - 25 мм/с): неглубокие отрицательные/двухфазные зубцы *T* в отведениях V_1 - V_6 , II, III, aVF (б), появление преходящей блокады правой ножки пучка Гиса с ϵ -волной в отведениях V_2 - V_6 непосредственно после эндомикардиальной биопсии (в); г - ЭКГ больной И. от 2016 г., через 2 года после родов (скорость записи - 25 мм/с): снижение вольтажа комплексов *QRS*; д - ЭКГ сына больной И. 2 лет (скорость записи - 50 мм/с): ϵ -волна в отведении V_1 и отрицательные зубцы *T* в отведениях V_1 - V_3

Можно также предполагать, что прогрессирование фиброзно-жирового замещения миокарда в ряде случаев приводит к стиханию активности аритмогенных фокусов за счет их полного фиброзирования (единственным проявлением этого процесса у нашей больной можно считать прогрессирующее снижение вольтажа), поскольку аритмия, как известно, возникает на границе фиброзно-жировой и мышечной ткани. Однако в будущем мы не можем исключить не только возобновления ЖЭ, но и появления устойчивой ЖТ. Мутации в гене десмина без признаков скелетной миопатии являются очень редкой причиной АДПЖ [151], говорить об особенностях фенотипа, тем более при сочетании с более типичной мутацией, сложно. Несомненно, дальнейшее наблюдение за этой пациенткой с двумя патогенными мутациями и ее сыном представляет большой интерес.

В отдельных случаях диагноз развернутой аритмической формы АДПЖ был поставлен нами пациентам старше 70 лет. Естественно, в данной ситуации, как и у более молодых пациентов с факторами риска ИБС, дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с инфарктом миокарда, особенно при наличии отрицательных зубцов *T* в грудных отведениях. Однако отдифференцировать АДПЖ от инфаркта миокарда существенно проще, чем от миокардита, и лишь привычка кардиологов диагностировать ИБС (даже при неизмененных коронарных артериях и отсутствии достоверных критериев ишемии и инфаркта) и в крайнем случае гипертоническое сердце может на годы и десятилетия затягивать постановку правильного диагноза.

Источник KingMed.info

Недавно проведен специальный анализ случаев АДПЖ с поздней манифестацией (после 50 лет) - они составили до 20% всех больных, основные проявления заболевания (включая развитие устойчивой ЖТ, несколько чаще бессимптомной) были не легче, однако патогенные мутации выявлялись реже, чем у пациентов с более ранним и типичным дебютом, заметного прогрессирования ХСН не наблюдалось [37].

Клинический пример 47. Больной К., 71 года, переведен в отделение кардиологии ФТК из отделения реанимации 18.12.2010 г. ЖЭ отмечается в течение 30 лет, в 1982 г. во время игры в футбол - первый пароксизм ЖТ с предобморочным состоянием; в связи с наличием на ЭКГ отрицательных зубцов **T** состояние расценивалось как ИБС (постинфарктный кардиосклероз). В 1995 г. - повторный эпизод ЖТ, подъем АД до 220/140 мм рт.ст. Подобрана гипотензивная терапия, назначен кордарон. С 1998 г. на фоне нагрузок - рецидивирующая ЖТ. При коронарографии в НЦССХ им. А.Н. Бакулева стенозов не выявлено, имплантирован ИКД. В качестве причины ЖТ рассматривалось гипертоническое сердце (толщина МЖП - 14 мм). Выявлены ППЖ. Отмечались нечастые срабатывания ИКД, в 2004 и 2008 гг. проводилась его замена. В 2004 г. в связи с развитием сильного кашля на фоне бронхиальной астмы кордарон был заменен на этализин (на этом фоне - до 3880 ЖЭ в сутки). Однократно зафиксирован пароксизм МА, купированный кордаро-ном. В декабре 2010 г. госпитализирован в отделение реанимации клиники кардиологии с пароксизмом устойчивой ЖТ (рис. 7.5, а), которая имела морфологию блокады ЛНПГ с нижней осью.

Течение аритмии было необычно тяжелым для пациента с гипертоническим сердцем, кроме того, ЖЭ и ЖТ появились задолго до развития высокой гипертонии. При ЭхоКГ отмечена диффузная гипертрофия стенок (МЖП 16 мм, ЗС 14 мм), не исключался диагноз ГКМП. Однако на ЭКГ (рис. 7.5, б) не было признаков гипертрофии ЛЖ, вольтаж комплекса **QRS** снижен, экстрасистолия - правожелудочковая (как и ЖТ), определяются неполная блокада ПНПГ и отрицательные зубцы **T** в отведениях V_1 - V_6 . Кроме того, обратило на себя внимание увеличение ПЖ до 4,8 см. При анализе ЭКГ от 2001 г. (рис. 7.5, в) выявлены (при отсутствии блокады ПНПГ) расширение комплекса **QRS** до 0,12-0,13 с за счет наличия ϵ -волны (в отведениях V_1 - V_2 , II, III, aVF), отрицательные зубцы **T** в отведениях V_1 - V_4 . На ЭКГ, зарегистрированной сразу после купирования ЖТ с введением лидокаина и кордарона (рис. 7.5, г), определялись Бругада-подобные изменения сводчатого типа в отведениях V_1 - V_3 . Таким образом, у пациента было выявлено три больших и три малых критерия АДПЖ, диагноз не вызывал сомнений. Проведена ДНК-диагностика, выявлена патогенная мутация в гене плакофиллина-2 (**PKP2**). В последующем отмечались редкие эпизоды ЖТ с неэффективной антита-хикардитической стимуляцией и трансформацией в ФЖ, которую удавалось купировать лишь 2-3-м максимальным разрядом дефибриллятора. Явления ХСН у пациента периодически возобновляются, но купируются умеренным усилением медикаментозной терапии.

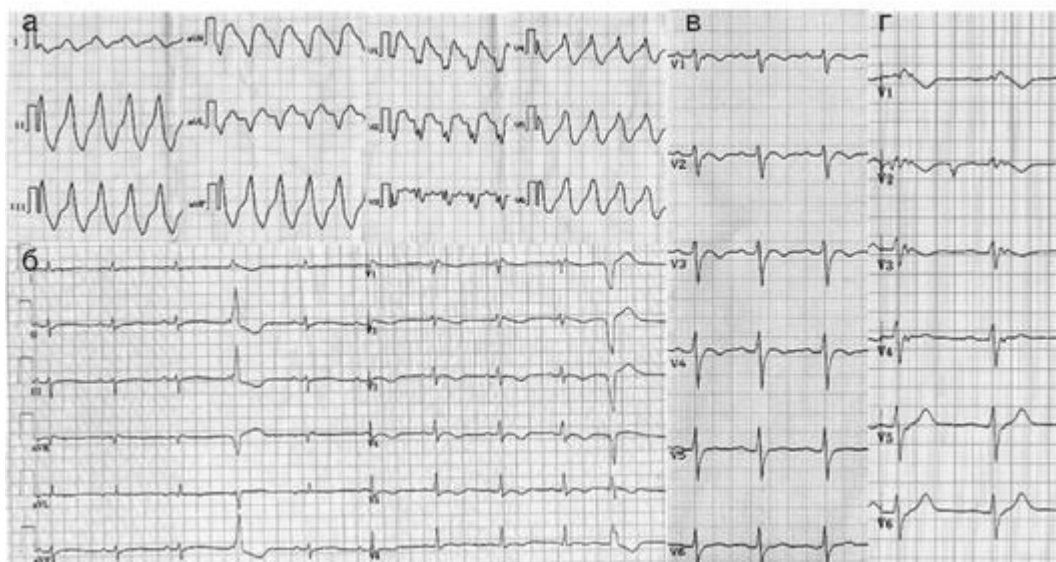


Рис. 7.5. ЭКГ больного К., 71 года (скорость записи - 25 мм/с): а - пароксизм желудочковой тахикардии при поступлении в отделение реанимации (2010) (морфология блокады левой ножки пучка Гиса с нижней осью); б - ЭКГ на 3-й день после купирования желудочковой тахикардии (2010) (низкий вольтаж, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, экстрасистолия из ПЖ, отрицательные зубцы *T* в отведениях V_1 - V_6); в - ЭКГ от 2001 г. (ϵ -волна и отрицательные зубцы *T* при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса); г - ЭКГ сразу после купирования желудочковой тахикардии (2010) (Бругада-подобный паттерн)

Несмотря на наличие у больного типичной формы АДПЖ и мутации в наиболее типичном гене, появление Бругада-подобного паттерна на ЭКГ, а также наличие ϵ -волны в нижних отведениях (в анамнезе) в совокупности с агрессивным течением аритмии наводит на мысль о возможности более широкого спектра генетической патологии (АКПЖ в том понимании, которое вкладывает в этот термин G. Fontaine). В литературе встречаются лишь единичные описания сочетания признаков (**overlap**) АДПЖ и синдрома Бругада [130, 216]. Высказывается предположение, что на ранних стадиях АДПЖ могут возникать локальные нарушения проводимости между передней стенкой ПЖ и выводящим трактом, которые электрофизиологически сходны с изменениями при синдроме Бругада [129], однако к нашему клиническому случаю это явно не относится. Обычно при таких клинических перекрестах выявляют морфологическую картину, характерную для АДПЖ, что позволяет говорить скорее о синдроме Бругада как одном из возможных фенотипов (фенокопий) АДПЖ [64]. Считают также, что эти два аритмогенных заболевания могут иметь общую основу в виде неполноценных натриевых каналов, что со временем приводит к структурным изменениям миокарда ПЖ. Во всяком случае, такой ЭКГ-паттерн четко ассоциируется с более серьезным прогнозом, в частности, с развитием ФЖ [166], что и отмечалось у нашего пациента.

В завершение подчеркнем, что ни у одного из больных с развернутой аритмической формой АДПЖ, включая пожилого пациента из последнего клинического примера, мы не наблюдали пока, несмотря на длительный срок наблюдения, развития прогрессирующей застойной ХСН.

III. Вариант III (с прогрессирующей сердечной недостаточностью) характеризуется наличием необъяснимого увеличения ПЖ с развитием трику-спидальной регургитации и застоя по большому кругу кровообращения, как правило, в сочетании с дилатацией и/или снижением сократимости ЛЖ, и гораздо в меньшей степени отвечает традиционному представлению об АДПЖ. Основная дифференциальная диагностика проводится в этом случае с другими формами

Источник KingMed.info

синдрома ДКМП, а также с заболеваниями, приводящими к изолированной правожелудочковой недостаточности.

Данный вариант АДПЖ мы диагностировали у восьми пациентов с АДПЖ (см. табл. 7.2), среди которых преобладали мужчины (63%), причем средний возраст в данной группе оказался почти на 10 лет выше, чем у пациентов с аритмическими формами АДПЖ. Этот факт, на первый взгляд, свидетельствует о том, что развитие ХСН при АДПЖ может быть лишь вопросом времени, однако, как отмечено выше, аритмические формы практически никогда не сопровождалось развитием ХСН и были диагностированы в том числе и у пожилых больных. Точно так же латентная аритмическая форма не трансформировалась в развернутую, в том числе у пациентов с достоверным диагнозом (это следует учитывать при имплантации ИКД). С другой стороны, вариант с ХСН диагностирован у трех больных моложе 35 лет. Мы склонны считать клинический вариант АДПЖ определенной константой, развитие которой в значительной степени (хотя и не исключительно) задано генетически.

Патогенные мутации на сегодня выявлены у трех из восьми больных, причем ни разу - в гене плакофиллина-2. У двух пациентов мутации обнаружены в гене *DSG2*, еще у одной (речь о ней шла выше) - в гене актинсвязывающего (не десмосомного) белка филамина С. В семи случаях из восьми диагноз был достоверным и лишь в одном - вероятным. Отмечалось значительное увеличение размеров ПЖ и снижение его сократимости, преобладавшее, как правило, над изменениями ЛЖ или как минимум выступавшее на равных с ним, что и становилось основным поводом задуматься о диагнозе АДПЖ наряду со снижением вольтажа комплексов QRS на ЭКГ у половины больных (мы настаиваем на значимости этого критерия, который очень нечасто упоминается в литературе [13]) и обнаружением жира в обоих желудочках по данным МСКТ/МРТ при неизмененных коронарных артериях. При этом количество ЖЭ было наименьшим среди всех клинических вариантов АДПЖ (в среднем всего 1,6 тыс. в сутки) - такое количество обычно для любого нозологического варианта ДКМП.

Вместе с тем показано, что при идиопатической ДКМП существует строгая корреляция размеров ЛЖ и степени отставания размеров ПЖ: по мере увеличения ЛЖ его объем все в большей степени преобладает над объемом ПЖ [192]. Принципиальным отличием поражения ПЖ при АДПЖ от его вовлечения в патологический процесс при ДКМП является наличие локальных дискинезов, аневризм и истончения стенки ПЖ, а также его повышенная трабекулярность. В протокол обследования при подозрении на АДПЖ должно входить определение КДО, КСО ПЖ, их индексов, ФВ ПЖ и соотношения КДО ЛЖ и ПЖ. При отсутствии дилатации ЛЖ диагноз АДПЖ становится более вероятным.

В пользу АДПЖ свидетельствовало обнаружение других больших и малых критериев диагноза - у половины больных была выявлена ϵ -волна (однако она может носить неспецифический характер при выраженной дилатации ПЖ, например, при гигантоклеточном миокардите [256]) (см. клинический пример 16), у 3/4 - отрицательные зубцы *T* в грудных отведениях (тем более), в двух случаях зафиксированы ППЖ. Семейный анамнез отягощен у двоих: в одном случае эта была смерть от ХСН, в другом - рецидивирующие пароксизмы ЖТ у брата-двойняшки без нозологического диагноза, которому имплантирован ИКД. Тем не менее диагноз АДПЖ оставался трудным у многих из этих пациентов, и это связано в первую очередь с тем, что у 87,5% из них (семи из восьми) нами диагностирован также мио-/перикардит с типичным анамнезом, высокими титрами антикардиальных АТ и субэпикардальным отсроченным накоплением при МРТ, в том числе вирусный у двух из семи больных (ВЭБ в крови и HHV6 в миокарде). Существенно облегчало постановку диагноза АДПЖ лишь наличие устойчивой ЖТ у

Источник KingMed.info

половины больных подгруппы (они гораздо менее типичны для изолированного миокардита), а также положительные результаты ДНК-диагностики.

Миокардит, несомненно, был одной из главных причин прогрессирования бивентрикулярной ХСН, хотя поражение ЛЖ описывают и в рамках самой АДПЖ вследствие первичного фиброзно-жирового замещения миокарда и/или сдавления ЛЖ резко увеличенным ПЖ [101]. По данным морфологического исследования погибших, особенно пожилых больных, частота поражения ЛЖ достигает при АДПЖ 100%, однако полное фиброзно-жировое замещение нехарактерно: типичны гипертрофия с участками истончения, атрофия миоцитов, реже встречается некроз [148]. Частота вовлечения ЛЖ по данным МРТ, критериями которого были объем ЛЖ более 95 мл/м², ФВ ЛЖ менее 55%, нарушения кинетики ЛЖ и отсроченное накопление в миокарде ЛЖ неишемического характера, составила 52,4% [74].

О возможности развития **изолированной** (без миокардита) **левожелудочковой формы АДПЖ** необходимо сказать особо. В качестве критериев этой формы предложены следующие [222]:

- необъяснимая желудочковая аритмия с морфологией блокады ПНПГ;
- необъяснимые отрицательные зубцы *T* в нижних или боковых отведениях;
- умеренная дилатация и/или систолическая дисфункция ЛЖ;
- фиброзно-жировое замещение и убыль кардиомиоцитов ЛЖ по данным морфологического исследования ЛЖ или МРТ.

При этом также довольно часто обнаруживают нарушения кинетики стенки ПЖ при сохранности общей его сократимости [243]. В этот список следовало бы добавить возможность развития аневризмы ЛЖ, которая отличима от постинфарктной только при морфологическом исследовании [267]. Установлено, что такой вариант АДПЖ предопределен генетически, например, при мутациях в гене десмоплакина [171] или фосфоламбана [108], а также и плакофиллина-2 [226].

Вероятно, чаще, чем с изолированной левожелудочковой формой, мы сталкиваемся с элементами вовлечения ЛЖ при обычной АДПЖ, о чем говорит хотя бы немалая частота выявления отрицательных зубцов **T** в нижних отведениях у наших больных (14,3%). Однако вопрос об одновременном наличии миокардита должен всегда стоять на повестке дня при значимом поражении ЛЖ. Безусловно, достоверно судить о наличии миокардита и его виде у пациентов с синдромом ДКМП можно только на основании данных биопсии миокарда. В единственном случае морфологического (к сожалению, аутопсийного) исследования у пациентки с этим вариантом АДПЖ мы наблюдали несомненные признаки тяжелого вирусного миокардита.

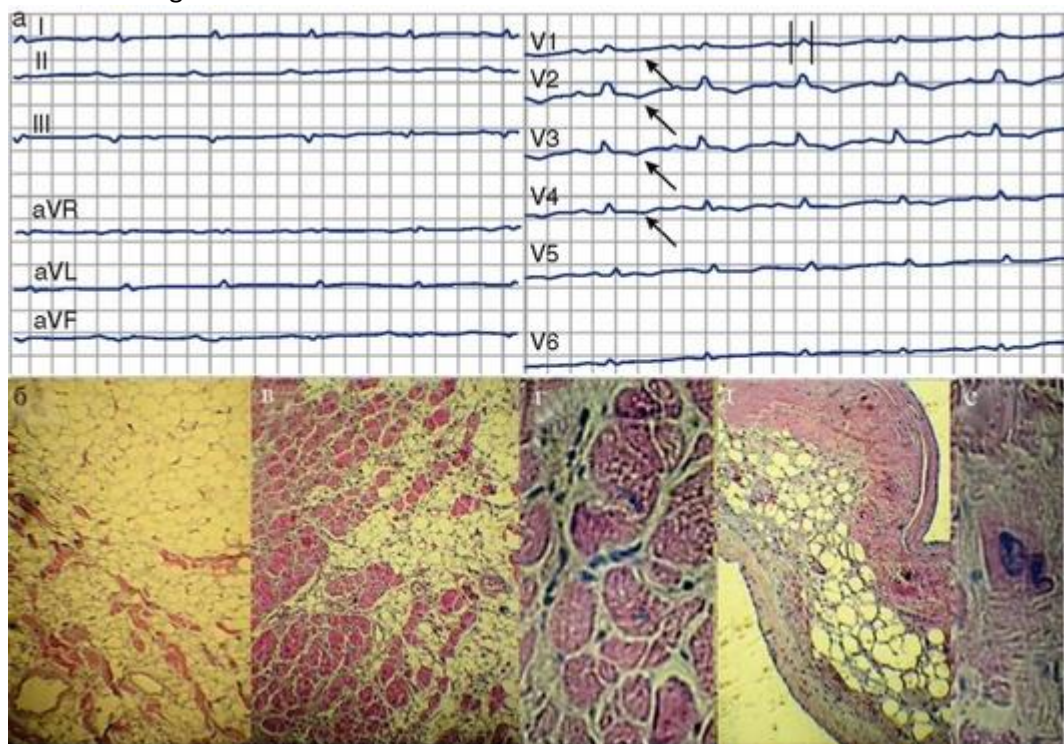


Рис. 7.6. ЭКГ и гистологические препараты миокарда больной Е., 22 лет: а - ЭКГ, скорость записи - 50 мм/с; б, в - правый желудочек (тотальное фиброзно-жировое замещение); г - проникновение жировой ткани в основание клапана; д, е - левый желудочек (лимфогистиоцитарная инфильтрация, вирусные клетки) (пояснения см. в тексте)

Клинический пример 48. Больная Е., 22 лет. С 20 лет (начало 2009 г.) без видимых причин появилась и нарастала одышка; в РКНПК (по данным ЭхоКГ и МРТ) поставлен диагноз ДКМП. При ХМ регистрировалась умеренно частая ЖЭ. Уже через полгода встал вопрос о пересадке сердца, была направлена в РНЦХ им. академика Б.В. Петровского (Ю.В. Фролова, С.Л. Дземешкевич), однако от госпитализации отказывалась до конца года, когда состояние резко ухудшилось: значительно выросла одышка, появились отеки и асцит. Была госпитализирована в январе 2010 г. в крайне тяжелом состоянии и через 2 дня погибла при явлениях кардиогенного шока. На ЭКГ (рис. 7.6, а): резкое снижение вольтажа комплексов **QRS**, блокада ПНПГ, отрицательные зубцы **T** в отведениях V_1 - V_4 . При ЭхоКГ: резкое снижение ФВ ЛЖ (17%) при нормальных его размерах (КДР 5 см), расширение правых камер сердца с трикуспидальной регургитацией III-IV степени при отсутствии признаков ТЭЛА и значимой легочной гипертензии.

Наиболее вероятным представлялось развитие тяжелого вирусного миокардита. Действительно, при исследовании миокарда методом ПЦР выявлен геном HHV6. Однако при морфологическом исследовании сердца, наряду с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и единичными вирусными клетками в ЛЖ (рис. 7.6, д, е), выявлены практически тотальное фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ (площадь сохранного миокарда местами менее 25%) с образованием соединительнотканых септ (рис. 7.6, б, в), прослойки жировой ткани в клапанах (рис. 7.6, г). Таким образом, причиной бурной декомпенсации у пациентки с несомненной АДПЖ (три больших критерия) в последние месяцы жизни стало, по-видимому, присоединение острого герпетического вирусного миокардита.

Нам приходилось сталкиваться с мнением морфологов о том, что выявление жира в миокарде обычно для пациентов с ДКМП и не может рассматриваться в качестве критериев АДПЖ. Однако критерием АДПЖ является обнаружение не только жира, но и фиброза. По данным морфологов

Источник KingMed.info

Падуанского университета, процент жира в миокарде при ДКМП (0,07%) сопоставим с контролем (0,33%) и никогда не бывает столь высок, как при АДПЖ (13,3%): содержание жира в биоптатах более 3,21% с чувствительностью 67% и специфичностью 92% позволяет ставить диагноз АДПЖ [13]. АДПЖ отличается от банальной ДКМП также большей выраженностью фиброза (24,6 и 21,8%) и меньшим количеством сохранных кардиомиоцитов (47,3 и 63,4%). Картина, которую мы видели у наших пациентов, не требует дальнейшей верификации.

IV. Вариант IV (АДПЖ в сочетании с НКМ ЛЖ). Мы впервые выделяем этот вариант как особую клиническую форму АДПЖ, в первую очередь, в связи с тем, что подобные больные перестали быть единичными. Первый пациент с сочетанием НКМ, морфологически верифицированной АДПЖ и миокардита был описан еще в нашей публикации об АДПЖ 2012 г. [1] (см. клинический пример 19), однако в дальнейшем количество этих больных стало расти. Можно сказать, что мы регулярно диагностируем подобное сочетание двух генетически детерминированных форм КМП (в сочетании с миокардитом или без него) и уже не считаем его казуистически редким, скорее, закономерным (хотя и необычным).

В литературе встречаются лишь единичные описания сочетания НКМ и левожелудочковой формы АДПЖ [159]. В другом случае диагноз АДПЖ поставлен лишь на основании мутации в гене *PKP2* у пациента с фенотипом НКМ [201]. Среди наших пациентов с этим сочетанием типичная для АДПЖ патогенная мутация в гене десмоплакина (*DSP*) выявлена у одной пациентки, сочетание мутаций в двух генах саркомерных белков, типичных для пациентов с НКМ (*MYH7* и *MYBPC3*) - у другой (см. табл. 7.2).

Всего сочетание НКМ и АДПЖ диагностировано нами у семи больных (2/3 из них мужчины), во всех случаях имевших достоверные визуальные критерии НКМ и в четырех - критерии достоверного диагноза АДПЖ; еще у одного больного диагноз АДПЖ рассматривался как вероятный и у двоих - как возможный. Это касается и пациентки с саркомерной КМП, у которой в пользу АДПЖ свидетельствовали, помимо агрессивного течения устойчивой к медикаментозному и интервенционному лечению правожелудочковой тахикардии, отрицательные зубцы *T* в отведениях V_1 - V_3 , а также жировые включения в миокарде ПЖ по данным МСКТ. В подобных случаях трудно однозначно интерпретировать отрицательные зубцы *T* и даже типичную ЖТ как большие критерии АДПЖ - по-видимому, наиболее специфичными критериями АДПЖ у таких больных могут считаться морфологический и генетический.

От остальных пациентов с АДПЖ эту подгруппу больных отличало в первую очередь более тяжелое поражение ЛЖ - не только снижение его систолической функции (средняя ФВ не отличалась от таковой у пациентов с III вариантом АДПЖ, то есть с прогрессирующей ХСН), но и его дилатация. Как и при III варианте изолированной АДПЖ, у трети больных была выявлена МА, которая также свидетельствовала о перегрузке левых отделов. В то же время в целом по группе выраженность ХСН оказалась несколько меньше, чем у пациентов с III вариантом, в первую очередь за счет меньшей выраженности правожелудочковой ХСН. В данном случае развитие ХСН могло определяться почти исключительно наличием НКМ, что и приводило к превалированию левожелудочковой недостаточности у двух из шести больных. У двух молодых пациентов значимых клинических проявлений ХСН вообще не отмечено. Тем не менее у оставшихся двоих имелась тяжелая бивентрикулярная ХСН с выраженным застоем по большому кругу кровообращения.

Сочетание двух потенциально аритмогенных заболеваний закономерно приводило к агрессивным и политопным нарушениям ритма. Устойчивая ЖТ и обмороки имелись у половины больных, неустойчивая ЖТ - у пяти из шести. Частота ЖЭ в сутки была существенно выше, чем

Источник KingMed.info

при изолированной АДПЖ с ХСН и даже в сравнении с развернутым аритмическим вариантом АДПЖ (в среднем 15 000). Из больших ЭКГ-критериев наиболее часто определялась ϵ -волна (66,7%), низкий вольтаж на ЭКГ был отмечен у половины больных. Нас не удивляет, что при наличии столь явно генетически неполноценного миокарда оказалась высокой доля выявления сопутствующего миокардита (83,3%), в том числе доказанного морфологически у двух и вирус-спозитивного по миокарду - в одном случае (см. клинический пример 19). У этого больного именно обострение миокардита стало той последней каплей, которая спровоцировала выраженную аггравацию желудочковых аритмий (при наличии кордарониндуцированного тиреотоксикоза в анамнезе) и стало непосредственной причиной внезапной смерти. Однако в другом случае своевременная морфологическая верификация миокардита и его лечение позволяют контролировать ситуацию (см. клинический пример 49). ИКД имплантированы четырем из шести ныне живых пациентов, кордарон получают пять из шести больных.

Клинический пример 49. Больная И., 34 лет, впервые поступила в ФТК 02.12.2013 г. с жалобами на ощущение дискомфорта на месте имплантации ИКД в течение 5 дней, периодические отеки ног, слабость, недомогание.

Из анамнеза: семейный анамнез отягощен по аутоиммунным заболеваниям (у матери - IgG4-ассоциированный аутоиммунный панкреатит тяжелого течения). В возрасте 2 лет диагностирована тромбоцитопеническая пурпура, проводилась терапия преднизолоном, состояла на учете у гематолога. Впервые боли в области сердца возникли в 2000 г., не обследовалась. В 2003 г. после перенесенной вирусной инфекции стала отмечать усиление загрудинных болей, появление одышки. Проходила обследование, рекомендовано динамическое наблюдение. При ЭхоКГ от 2005 г. выявлены пролапс митрального клапана с регургитацией I степени, дилатация ЛЖ со снижением ФВ до 42%. Далее ежегодно проходила обследование, ФВ не снижалась. С 2007 г. на фоне психоэмоционального стресса, переутомления отметила постоянные колющие боли в левой половине грудной клетки, усиление одышки. В апреле 2008 г. обследовалась в НЦССХ им. А.Н. Бакулева: ЭхоКГ - ФВ 43%, расширение ЛЖ; сцинтиграфия - ФВ ЛЖ 42% и умеренное снижение накопления препарата в области МЖП. Диагностирована ДКМП. При ХМ - 865 ЖЭ трех типов, пробежек ЖТ нет. При коронарографии изменений не выявлено. Проведена ПЭТ: умеренное снижение перфузии и метаболизма глюкозы в области средних МЖП обусловлено, вероятнее всего, локальным истончением или локальным фиброзом миокарда. Назначены престариум, конкор, пред-уктал, фурсемид, верошпирон. При ЭхоКГ от 2012 г.: ФВ 38%, дилатация обоих желудочков. В сентябре 2013 г. в связи с эпизодом потери сознания проведено ХМ - 2048 ЖЭ трех морфологий, а также эпизод ЖТ продолжительностью 1 мин; 30.10.2013 в НЦССХ им. А.Н. Бакулева имплантирован ИКД.

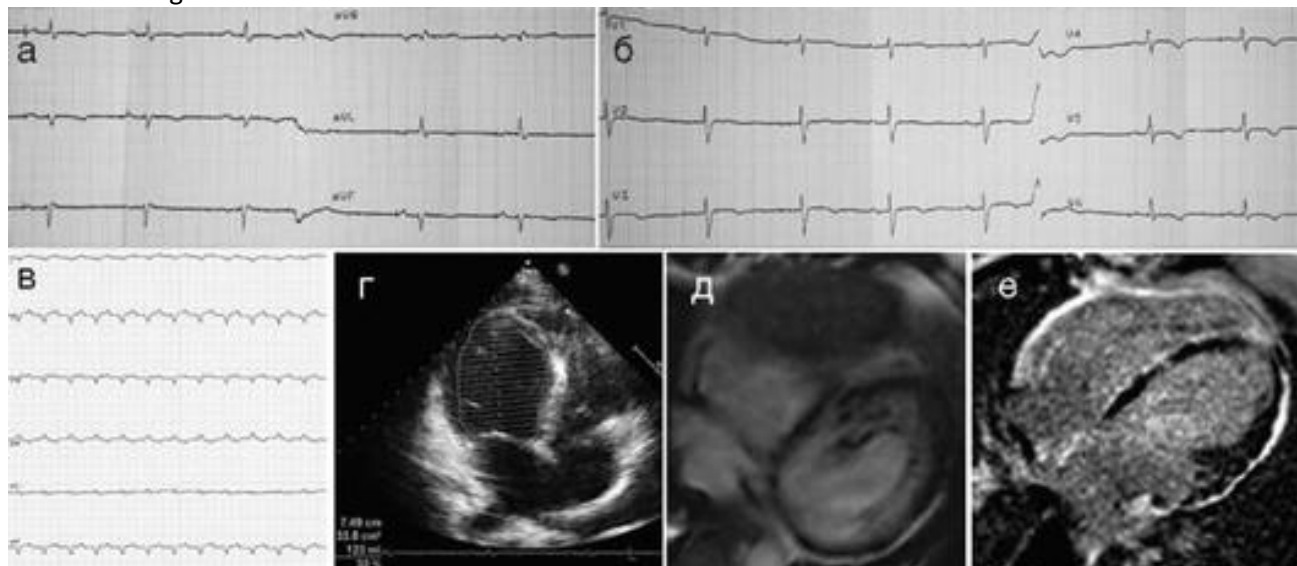


Рис. 7.7. Результаты лабораторно-инструментального исследования у больной И., 34 лет: а, б - ЭКГ при поступлении в ФТК (двухфазные зубцы *T* в отведениях V_1 - V_3 , aVL, aVF, отрицательные - в отведениях I, II, aVF); в - ЭКГ во время пароксизма желудочковой тахикардии, скорость записи - 25 мм/с; г - эхокардиограмма (фракция выброса левого желудочка - 32%); д, е - магнитно-резонансные томограммы сердца: некомпактный слой миокарда левого желудочка (д), выраженная дилатация правого желудочка и отсроченное контрастирование в миокарде обоих желудочков и межжелудочковой перегородке со стороны правого желудочка (е)

Накануне имплантации выполнена МРТ (С.А. Александрова, рис. 7.7, д, е): эпикардиальный жир утолщен по передней стенке ПЖ и задней ЛЖ, с признаками «наползания» на миокард, КДР ЛЖ 66 мм, КДО 243 мл, ФВ 41%, повышение трабекулярности (вероятно, за счет декомпенсации), КДР ПЖ 48 мм, индексированный КДО ПЖ 115 мл/м², ФВ 25%, участки гипо-/дискинезии передней стенки ПЖ, в раннюю и позднюю фазы - субэпикардиальные участки накопления гадолиния на всем протяжении ЛЖ (артефакт?), в МЖП со стороны ПЖ и по стенкам ПЖ; миокард предсердий не истончен, с выраженными признаками фиброзных изменений по всем стенкам (миокардит? ДКМП? АДПЖ? НКМ?). МР-томограммы консультированы профессором В.Е. Синицыным: МР-картина не характерна для постмиокардитических изменений или ДКМП. Картина аритмогенной дисплазии (в соответствии с обновленными критериями TFC-2010) с признаками фиброза свободной стенки ПЖ в сочетании с некомпактной КМП. Поступила в ФТК.

При осмотре: тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС - 60 в минуту, АД - 90/60 мм рт.ст., признаков застоя по большому кругу кровообращения нет. Антикардальные АТ: АНФ 1:320, АТ к антигенам эндотелия 1:160, кардио-миоцитов - 1:160, гладкой мускулатуры - 1:160, ВПС - 1:320. Генома кардиотропных вирусов в крови не выявлено. На ЭКГ (рис. 7.7, а, б) - снижение вольтажа комплекса *QRS*, больших ЭКГ-критериев АДПЖ нет. При ЭКГ высокого разрешения выявлены ППЖ. На фоне приема соталола 160 мг/сут при ХМ: ЖЭ - 1700 в сутки, 54 куплета, 1 триплет. При ЭхоКГ (рис. 7.7, г): ФВ ЛЖ 35%, КДР ЛЖ 6,2 см, VTl 15,4 см, ЛП 68 мл, ПП 49 мл, ПЖ 4,0 см. При МСКТ сердца соотношение некомпактного и компактного слоев - 3:1, расширение ПЖ (до 54 мм), зоны отсроченного накопления в среднем и субэндокардиальном слоях ЛЖ. Проведена ЭМБ ПЖ: субэндокардиальный липоматоз (около 10% площади), миокард разделен фиброзными септами, лимфогистиоцитарные инфильтраты (более 14 клеток в поле зрения), васку-лит. Таким образом, верифицирован вируснегативный миокардит. Фиброзно-жировое замещение миокарда свидетельствовало в пользу АДПЖ, однако не соответствовало количественным критериям диагноза (площадь сохранных миоцитов - более 75%), что могло быть обусловлено небольшим

Источник KingMed.info

размером биоптата. Независимо от данных ЭМБ, в пользу АДПЖ свидетельствовали как минимум один большой критерий и два малых (достоверный диагноз). Кроме того, при ДНК-диагностике выявлена мутация сплайсинга в гене десмопла-кина (*DSP*).

По семейным обстоятельствам пациентки ИСТ была начата не сразу, в марте была отмечена спонтанная нормализация титров АТ (табл. 7.3). При отсутствии клинического ухудшения ИСТ не назначалась до весны 2015 г., когда заметно выросла одышка, появились отеки, отмечено снижение ФВ ЛЖ до 30% и возрастание титров антикардиальных АТ. Кроме того, дважды отмечены оправданные шоки ИКД по поводу ЖТ с ЧСС 210 в минуту, один из приступов ЖТ зарегистрирован на ЭКГ (рис. 7.7, в); число ЖЭ по данным ХМ превысило 4000. Состояние расценено как обострение хронического миокардита, начата активная ИСТ (малые дозы метипреда, азатиоприн) с достижением отчетливого клинического и лабораторного эффекта, ФВ стабилизировалась на уровне 40% (см. табл. 7.3). Соталол заменен на амиодарон.

Таблица 7.3. Динамика симптомов, эхокардиографических параметров, титров антикардиальных антител у больной И., 34 лет

Критерий	Декабрь	Март	Апрель	Январь
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
АНФ	1:320	1:40	1:80	Нет
АТ к эндотелию	1:160	1:80	1:80	1:80
АТ к кардиомиоцитам	1:160	1:80	1:160	1:80
АТ к гладкой мускулатуре	1:160	1:80	1:160	1:80
АТ к волокнам проводящей системы сердца	1:320	1:80	1:160	1:80
Одышка/отеки	++/-	+/+	+++/>++	+/+-

Окончание табл. 7.3

Критерий	Декабрь 2013 г.	Март 2014 г.	Апрель 2015 г.	Январь 2016 г.
ФВ ЛЖ	32%	35%	30%	40%
Срабатывания ИКД (ЖТ)	-	-	2 раза	-
Антиаритмическая терапия	Соталол 160 мг/сут		Кордарон 400 мг/сут	Соталол 160 мг/сут
Базисная терапия миокардита	Нет	Нет	Азатиоприн 150 мг/сут	Метипред 4 мг/сут Метипред 8 мг/сут

Этот пример демонстрирует, кроме всего прочего, сложность интерпретации не только клинических данных, но и результатов МРТ, которая считается золотым стандартом неинвазивной диагностики НКЗМ. В данном случае только биопсия миокарда в сочетании с ДНК-диагностикой позволили окончательно разобраться с диагнозом и определить объем лечения. В отношении мутаций в гене десмоплакина показано, что только немиссенс-мутации четко ассоциируются с высокой частотой развития дисфункции ЛЖ [53]. Соответственно, в нашем случае можно думать о поражении ЛЖ не только вследствие миокардита, но и в рамках основного генетического заболевания. Описаны также случаи развития НКМ у пациента с акантолитической ладонно-подошвенной кератодермой (это перекликается с АДПЖ в рамках болезни Наксоса) и мутацией в гене десмоплакина [261], перекресты АДПЖ и НКМ у детей [32] и у взрослых [17], что позволяет думать о единой генетической природе обеих КМП у представленной больной, но не исключает и необходимости поиска у нее саркомерных мутаций.

7.1.3. РОЛЬ МИОКАРДИТА В РАЗВИТИИ, ПОЛИМОРФИЗМЕ И ТЕЧЕНИИ АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Характерная для многих пациентов с АДПЖ лимфоцитарная инфильтрация долгое время рассматривалась как вторичный (иммунный?) феномен. При бивентрикулярной форме частота выявления инфильтратов достигает 50% [48]. Вместе с тем вопрос о взаимоотношениях АДПЖ и

миокардита - один из наиболее сложных в этой проблеме. С одной стороны, миокардит способствует реализации аномальной генетической программы, с другой - генетически неполноценный миокард становится почвой для развития миокардита. Мишенью для выработки аутоантител могут становиться дефектные белки десмосом, что приводит к развитию вторичного миокардита. Нельзя исключить и вторичное происхождение АДПЖ при миокардите: например, протеаза 2А вирусов Коксаки группы В вызывает повреждение дистрофина [24], что приводит к выработке антидесмосомных АТ (возможно, этим объясняется поздний дебют АДПЖ у ряда наших пожилых пациентов с миокардитом). Описано также повреждение белков десмосом при гранулематозном миокардите [23], что может объяснять способность саркоидоза имитировать картину АДПЖ. Случаи трансформации миокардита в АДПЖ или их сочетание наиболее трудны для интерпретации.

АДПЖ, насколько нам известно, является единственной из генетически детерминированных КМП, для которой неоднократно показана возможность клинического дебюта после (в результате? в исходе?) острого миокардита. Так, описан дебют заболевания в виде миокардита с дисфункцией ЛЖ и последующей трансформацией в типичную АДПЖ с дилатацией ПЖ и развитием ФЖ [241]. Повышение уровня тропонина (в сочетании с болями в грудной клетке) при неизменных коронарных артериях выявлено у молодого пациента с АДПЖ и множественными эпизодами ЖТ (авторы не решаются называть это миокардитом, однако и других приемлемых объяснений не предлагают) [136]. В похожем случае у пациента с болезнью Наксоса авторы расценивают повышение тропонина с развитием устойчивой ЖТ именно как проявление острого миокардита [144]. В обоих случаях на ЭКГ не отмечено подъема сегмента ST.

В ряде случаев острый миокардит становился провокатором развития первого в жизни больного приступа устойчивой ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ, при этом МРТ выявляла выраженную дилатацию ПЖ, которая не могла развиваться так быстро и свидетельствовала о предшествующей АДПЖ. Одновременно при МРТ отмечены типичные для миокардита признаки диффузного отека и субэпикардальное LGE в миокарде ПЖ [194]. Еще более интересны описания одновременного развития несомненного лимфоцитарного миокардита и картины АДПЖ «на выходе» из него (при отсутствии патогенных мутаций) [245]. Авторы задаются вопросом: АДПЖ и миокардит - вариант или мимикрия? В этой связи можно еще раз вспомнить наши данные о высокой частоте субэндокардиального липоматоза у пациентов с «идиопатическими» аритмиями и верифицированным при ЭМБ миокардитом (см. главу 3), а также сведения об участии стволовых клеток (активация которых описана при миокардите) в адипогенезе при АДПЖ [227].

Недавно выдвинута концепция миокардита как «горячей фазы» АДПЖ [183]. Об острой фазе АДПЖ в виде миокардита предлагают думать у пациентов с отягощенным по АДПЖ семейным анамнезом, частоту развития такой фазы при АДПЖ оценивают на уровне 3,5% (в шести из семи случаев миокардит стал первым проявлением болезни), а в качестве генетической основы такого варианта течения АДПЖ рассматривают мутации в гене десмоплакина и *LDB3* [150]. Некоторые авторы пишут даже о 60% трансформации острого миокардита в АДПЖ [12]. Более редкое обнаружение инфильтрации при бивентрикулярном поражении (44%), чем при изолированном поражении ПЖ (83%) или ЛЖ (74%), рассматривают как более позднюю фазу АДПЖ со стиханием активности миокардита [246]. Ни при одном другом генетическом заболевании миокарда взаимоотношения с миокардитом не носят столь интригующего характера.

Однако эти данные удивительным и непонятным для нас образом не находят практически никакого выхода ни в диагностике, ни в лечении АДПЖ. От одного из главных специалистов по этой проблеме Ф. Маркуса (США) нам приходилось слышать типичное возражение относительно

Источник KingMed.info

вторичной природы миокардита. На наш взгляд, с точки зрения лечения и прогноза это не имеет принципиального значения. Кроме того, наличие вируса в миокарде, выявленное нами и отмеченное другими авторами [42], четко указывает на возможность банальной этиологии и первичной природы миокардита. Пишут о возможности пребывания вируса как простого «свидетеля» АДПЖ [61], однако наши данные об обнаружении герпетических вирусов у пациентов с высокоактивным фатальным миокардитом свидетельствуют об активной роли вируса. В обзоре 2011 г. G. Fontaine уделяет особое внимание миокардиту в клинической картине АДПЖ [101], именно с ним связывая развитие тяжелой сердечной недостаточности (в том числе фульминантной), острых эпизодов ЖТ. Однако в классификации и рекомендациях по лечению отражения это по-прежнему не находит.

Как уже было отмечено при описании клинических вариантов АДПЖ, среди наших больных миокардит был частым явлением и суммарно диагностирован у 34 (69,3%) пациентов. У 12,2% всех больных диагностирован виру-спозитивный по крови ($n=4$) или миокарду ($n=2$) миокардит, что составило 17,6% всех пациентов с миокардитом. На самом деле этот процент наверняка несколько выше, поскольку морфологическое исследование миокарда выполнено лишь в четырех случаях. Вместе с тем небольшой процент вирусного миокардита может быть связан с тем, что у значительной части больных воспаление действительно носит вторичный характер (аутоиммунное повреждение в ответ на генетически запрограммированную гибель клеток). В пользу первичной природы миокардита хотя бы у части больных говорит не только обнаружение вирусного генома, но и связь нарастания симптомов (аритмии и/или ХСН) с перенесенной инфекцией, отмеченная у 18 больных (47% пациентов с объективными признаками миокардита).

Оценка частоты выявления миокардита и, с другой стороны, патогенных мутаций при различных клинических вариантах АДПЖ позволяет говорить о преимущественных механизмах развития той или иной ее формы (клинического варианта) (рис. 7.8). Развернутая аритмическая форма представляет собой наиболее чистый и типичный вариант АДПЖ, при котором роль пато-

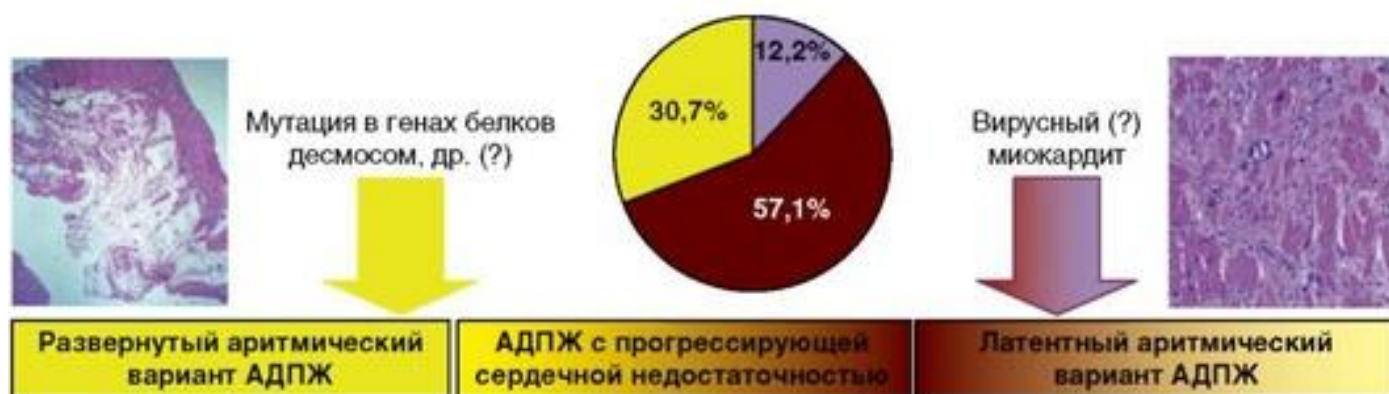


Рис. 7.8. Соотношение двух основных патогенетических факторов (патогенных мутаций и миокардита) в развитии различных клинических вариантов аритмогенной дисплазии правого желудочка. На диаграмме показано количество пациентов с вирусопозитивным (фиолетовый сектор), вируснегативным (бордовый сектор) миокардитом и больных аритмогенной дисплазией правого желудочка без сопутствующего миокардита (желтый сектор). Патогенные мутации играют определяющую роль в развитии развернутого аритмического варианта аритмогенной дисплазии правого желудочка, миокардит - в развитии латентной аритмической формы (либо ее имитирует, либо сопутствует). В развитии аритмогенной дисплазии правого желудочка с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью одинаково значимы оба фактора

Источник KingMed.info

(мутации и миокардит) генных мутаций в генах десмосом является определяющей. Об этом свидетельствует и высокий процент достоверных диагнозов в данной подгруппе. На другом полюсе находится латентная аритмическая форма, при которой мутации выявлялись редко (обследованы не все больные) и процент достоверных диагнозов был существенно меньше - в данном случае можно думать о менее грубой генетической патологии, необходимым условием для реализации которой является миокардит. У части пациентов с этой формой миокардит может быть единственной причиной аритмии, несмотря на наличие у них критериев АДПЖ. Наконец, в развитие варианта АДПЖ с прогрессирующей ХСН одинаково важный вклад вносят как исходная генетическая патология (спектр генов здесь более широк, что предопределяет вовлечение ЛЖ), так и присоединение миокардита, что объясняет максимальную тяжесть болезни при этом варианте. Сходная картина наблюдается при сочетании АДПЖ с НКМ, хотя аритмогенность в этом случае несколько преобладает над проявлениями ХСН.

В целом наличие миокардита не сопровождалось достоверно более тяжелой ХСН, более выраженными структурно-функциональными изменениями сердца и большей (или меньшей) частотой ЖЭ/ЖТ, а также больших и малых критериев, что подтверждает нашу гипотезу о пропорциональном вкладе генетической основы и воспаления в формирование фенотипа АДПЖ: у одних пациентов в большей степени миокардит, у других - первичный генетический дефект приводили к сопоставимым клиническим проявлениям.

7.1.4. КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ/ОТСУТСТВИЯ МИОКАРДИТА

С учетом всего вышеизложенного нам представляется, что с точки зрения диагностики и уточнения подходов к лечению имеет смысл следующая *клиническая классификация АДПЖ*.

1. Латентная аритмическая форма.

А. Изолированная правожелудочковая экстрасистолия без миокардита.

Б. Неустойчивая ЖТ без миокардита.

В. Изолированная правожелудочковая экстрасистолия/неустойчивая ЖТ с миокардитом.

2. Развернутая аритмическая форма.

А. Устойчивая ЖТ без дилатации ПЖ без миокардита. Б. Устойчивая ЖТ с дилатацией ПЖ без миокардита.

В. Устойчивая ЖТ с миокардитом.

3. АДПЖ с прогрессирующей сердечной недостаточностью.

А. Изолированная правожелудочковая недостаточность без миокардита. Б. Бивентрикулярная недостаточность без миокардита.

В. Бивентрикулярная недостаточность с миокардитом.

4. АДПЖ в сочетании с другими КМП: - саркомерными (НКМ, ГКМП?);

- аритмогенными правожелудочковыми (синдромом Бругада, синдромом

ранней реполяризации и др.); - нейромышечными заболеваниями (миотонической дистрофией I типа и др.).

А. Без миокардита. Б. С миокардитом.

Источник KingMed.info

В отношении сочетаний АДПЖ с ГКМП собственных наблюдений мы не имеем, в литературе они тоже практически отсутствуют, однако нам встретилось упоминание случаев АДПЖ и обструктивной ГКМП в одной семье [14], что позволяет предполагать возможность сочетания двух фенотипов и у одного пациента. Кроме того, АДПЖ у части больных может рассматриваться как часть более широкого понятия АКПЖ. Здесь, вероятно, возможны сочетания не только с синдромом Бругада, но и с другими фенотипическими проявлениями, например, с катехоламинергической полиморфной тахикардией (оба фенотипа могут быть обусловлены мутацией в гене *RYR2*) [181], синдромом ранней реполяризации [54]. Есть описания АДПЖ в сочетании с миопатией у пациентов с мутацией в гене десмина [115], с другими нейромышечными заболеваниями (миотонической дистрофией I типа) [94]. Мутации в гене ламина А/С, ответственного за развитие ГКМП, также выявляют у 3,5-4,0% пациентов с АДПЖ [131, 199]. Наконец, сообщается о случае АДПЖ без аритмий [258].

Очевидно, что эта клиническая форма будет распадаться на множество вариантов, и ее окончательная классификация должна будет отражать как генофенотипические параллели, так и вклад преобладающих факторов (в первую очередь, миокардита) в модификацию картины болезни. Собственно, термин «аритмогенные КМП» уже провозглашен в 2016 г. экспертами по болезням миокарда и перикарда: «Клинический спектр молекулярных дефектов, которые проявляются уменьшением массы кардиомиоцитов и фиброзно-жировым замещением миокарда». Можно было бы уже сегодня пойти дальше и оставить в нашей классификации название «АДПЖ» (в понимании G. Fontaine) только за вторым клиническим вариантом, объединив все другие термином «АКПЖ». Но мы пока этого делать не будем.

7.1.5. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ В СОБСТВЕННОЙ ГРУППЕ БОЛЬНЫХ

На наш взгляд, предложенная классификация достаточно четко определяет показания к дифференцированному лечению: только ААП и/или РЧА при латентной аритмической форме, ИКД в качестве основного метода лечения (в сочетании с антиаритмиками и РЧА) при второй, ИСТ при верифицированном миокардите при всех формах, но особенно при третьей, и, наконец, трансплантация сердца при развитии неуправляемых желудочковых аритмий и терминальной ХСН в исходе II, III и IV вариантов АДПЖ.

По современным рекомендациям, безусловными показаниями к имплантации ИКД при АДПЖ являются прерванная внезапная смерть вследствие ФЖ, устойчивая ЖТ и выраженная дисфункция одного или обоих желудочков (класс рекомендаций I) [63]. Кроме того, вопрос об имплантации ИКД должен рассматриваться при наличии больших факторов риска (пробежки неустойчивой ЖТ, обмороки, умеренная дисфункция одного или обоих желудочков) (класс рекомендаций IIa) и может рассматриваться при наличии многочисленных малых факторов риска: молодой возраст, мужской тип, комплексные патогенные мутации, статус пробанда, индукция ЖТ/ФЖ, низкий вольтаж и фрагментированная активность при ЭФИ, инверсия зубцов *T* в нижних отведениях, а также в трех прекардиальных отведениях и более (класс рекомендаций IIb).

Однако при этом не оговаривается, применимы ли эти рекомендации к пациентам с вероятным и тем более возможным диагнозом; очевидно, что в этих случаях жесткость рекомендаций может меняться (например, отрицательные зубцы *T* «работают» только при достоверном диагнозе). Интересно, что случаи внезапной смерти в семье исключены из этого списка на основании проспективного исследования 106 пациентов с ИКД, не выявившего срабатываний у пациентов с отягощенным семейным анамнезом [62]. Отсутствие значимости семейного

анамнеза объясняют выраженной полиморфностью АДПЖ в семьях, хотя это положение все равно вызывает сомнения и нуждается в дальнейшей проверке.

Среди наших больных двое умерли (от пересадки сердца оба отказывались), 13 имплантирован ИКД, 11 выполнена РЧА. Причинами смерти послужили терминальная ХСН и ФЖ на фоне обострения миокардита (от замены ЭКС на ИКД пациент также отказывался). Суммарная эффективность РЧА, выполнявшейся в разных учреждениях, была не очень высокой: в четырех случаях достигнут полный эффект в отношении частой ЖЭ, у двух больных количество ЖЭ уменьшилось, у двух практически не изменилось. Еще одному пациенту была выполнена РЧА каватрикуспидального истмуса в дебюте болезни (по поводу типичного ТП), однако вскоре у него развилась пароксизмальная МА, устойчивая к терапии кордароном, в сочетании с ЖЭ и ЖТ. В отношении устойчивой ЖТ РЧА предпринималась у двух больных и была эффективна только в первом случае (см. клинический пример 46). Вторая пациентка с повторными неэффективными попытками РЧА страдала сочетанием НКМ и АДПЖ. Таким образом, полный эффект РЧА достигнут в 36,4% случаев.

Имплантация ИКД проводилась в целях первичной ($n=3$) и вторичной ($n=10$) профилактики внезапной смерти. В группе первичной профилактики у одной пациентки с пробежками неустойчивой ЖТ и частой ЖЭ одновременно имелся СССУ, что требовало постоянной стимуляции; еще у двух больных имелась застойная бивентрикулярная ХСН. Оправданные срабатывания ИКД по поводу ЖТ/ФЖ в разные сроки развились у шести больных (относительно трех больных такой информации просто нет), в том числе на фоне терапии кордароном у троих. Таким образом, эффективность ИКД может оцениваться на уровне 50% и более (при разных сроках наблюдения).

Наши данные согласуются с результатами сходного по дизайну исследования, в котором ИКД были имплантированы 39 больным: почти в 85% в целях вторичной профилактики оправданные шоки развились у 72% больных на протяжении 4 лет, в 31% случаев отмечено развитие электрического шторма [266]. В новозеландском регистре, включавшем 30 пациентов с 7-летним сроком наблюдения, также отмечена высокая частота оправданных срабатываний ИКД (50% в среднем через 12 мес) в сочетании с низкой летальностью (6,7%), которая носит при АДПЖ прежде всего аритмический характер [158]. Наконец, в крупном американском регистре (1001 пробанд и член семьи) за 7 лет наблюдения устойчивые желудочковые аритмии развились у 72%, кар-диальная летальность составила 6%, в том числе внезапная смерть у больных без ИКД - 16% в сравнении с 0,6% у пациентов с ИКД, потребность в трансплантации - 4% [107].

Безусловно, АДПЖ с эпизодами устойчивой ЖТ является одним из самых бесспорных показаний к ИКД-терапии, сложнее оценка риска внезапной смерти в группе первичной профилактики.

Оправданные срабатывания отмечены в нашей когорте преимущественно у мужчин (2:1) при более тяжелом клиническом варианте АДПЖ (развернутый аритмический у двух, с прогрессирующей ХСН у одного, в сочетании с НКМ у трех), достоверном диагнозе (у пяти), среднем количестве больших критериев - два, наличии обмороков в анамнезе (у всех), ХСН (у всех, но IIA-IIБ стадии только у половины), трикуспидальной недостаточности I-II степени (у всех), снижении вольтажа комплексов QRS (в 66,7%), устойчивой ЖТ в анамнезе на момент имплантации (в 100% случаев). Однако для оценки прогностической значимости этих факторов необходимо большее число больных.

Общая частота назначения кордарона, что рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [190], составила в нашей когорте больных 57,1%. В процессе подбора антиаритмической терапии, главным образом при латентном аритмическом варианте АДПЖ,

Источник KingMed.info

назначались также этацизин (42,9%), аллапинин (18,4%), пропафенон (18,4%) и соталол (32,7%), однако эффективность их оказалась существенно ниже, чем у кордарона. Соталол в качестве основного ААП продолжают принимать пять больных, однако полный эффект достигнут лишь у двух, у остальных он назначен в качестве альтернативы кордарону, с учетом наличия ИКД или удовлетворительной переносимости ЖЭ.

Одно время считалось, что наилучшим после кордарона антиаритмическим эффектом обладает именно соталол. Это мнение строилось на данных Мюнстерского регистра, особенностями которого были низкий или промежуточный риск внезапной смерти и отсутствие у всех больных ИКД, применение высоких доз препарата (320-480 мг/сут) под контролем ЭФИ или ХМ, большая длительность наблюдения (в среднем 52 месяцев) [260]. Частичная или полная эффективность соталола отмечена у 68% больных. В то же время в североамериканском регистре соталол не обладал достаточным протективным эффектом, но применялся в дозах 160-320 мг/сут только у пациентов с ИКД и высоким риском внезапной смерти, подбор терапии проводился эмпирически, срок наблюдения составил 16 месяцев [155].

Эти данные четко свидетельствуют о том, что, как и во всех других ситуациях, подход к выбору антиаритмической терапии у пациентов с АДПЖ должен быть индивидуальным. Рекомендации 2015 г. по лечению АДПЖ не содержат четких указаний по выбору того или иного ААП - подчеркивается отсутствие рандомизированных исследований и специально спланированных сравнений различных ААП [63]. При отсутствии устойчивой ЖТ и выраженной систолической дисфункции одного или обоих желудочков мы старались начинать подбор терапии с назначения соталола или антиаритмиков I класса. По нашим данным, наиболее эффективным из препаратов I класса оказался этацизин, который с удовлетворительным или полным эффектом продолжили принимать восемь больных (16,3%). Его близкий европейский аналог флекаинид^р тоже показал неплохой эффект в комбинации с метопрололом или соталолом в недавнем исследовании у восьми пациентов [80].

ИСТ миокардита проводилась нами у 20 больных (почти 60%), в том числе у 6 с применением стероидов и у 18 - плаквенила; противовирусное лечение проведено у 4 больных. Принципы назначения базисной терапии миокардита не отличались от тех, что были нами изложены в отношении пациентов с аритмическим миокардитом и синдромом ДКМП. В представленных в данной главе клинических примерах неоднократно продемонстрирован хороший, в ряде случаев решающий (в отношении выбора агрессивных методов лечения) эффект такого лечения. Подчеркнем, что в большинстве случаев мягкого лечения (плаквенилом) оказывалось достаточно, что вполне согласуется с концепцией о вторичной природе миокардита при АДПЖ.

С точки зрения прогноза хотелось бы выделить роль снижения вольтажа комплекса QRS: этот простой ЭКГ-признак четко и достоверно коррелировал с количеством больших ЭКГ-критериев АДПЖ ($r=0,57$), наличием наиболее тяжелых клинических вариантов ($r=0,51$), ХСН ($r=0,42$), ФВ ЛЖ ($r=-0,31$), достоверностью диагноза АДПЖ ($r=0,61$), отсутствием миокардита ($r=0,36$) и наличием патогенных мутаций ($r=0,32$), наличием устойчивой ЖТ ($r=0,59$) и адекватных шоков ИКД ($r=0,85$). Это дает основание широко использовать его не только в диагностике АДПЖ, но и в отборе пациентов на имплантацию ИКД с точной оценкой диагностической и прогностической значимости в сопоставлении с группой контроля. Два летальных исхода не дают оснований проводить анализ факторов неблагоприятного прогноза в отношении летальности, однако у обоих пациентов имелась тяжелая ХСН вследствие сочетания АДПЖ и вирусного миокардита.

В завершение необходимо особо отметить роль ограничения физических нагрузок в замедлении прогрессирования симптомов АДПЖ и снижении риска внезапной смерти, которая была четко

доказана в последние годы и занимает очень важное место во всех современных рекомендациях по ведению пациентов с АДПЖ независимо от наличия мутаций [63]. В частности, установлено двукратное повышение частоты ЖТ/смертей у конкурентоспособных спортсменов в сравнении с остальными больными АДПЖ, умеренные занятия спортом не повышали этого риска [211]. В качестве причины внезапной смерти у спортсменов АДПЖ идентифицирована у 13% женщин и 4% мужчин [156]. Считается, что повышенные нагрузки приводят к большему растяжению дефектных кардиомиоцитов с их надрывами и ускоренному развитию фиброзно-жирового замещения.

Важным компонентом этой стратегии является фактически обязательное назначение β -адреноблокаторов, рекомендации по применению которых до сих пор ограничивались необходимостью усиления антиаритмического эффекта кордарона и других ААП у отдельных больных, а также лечением ХСН. Сегодня мы действительно стремимся назначить β -адреноблокаторы каждому больному с диагнозом АДПЖ и одновременно даем жесткие рекомендации по исключению спортивных тренировок (что для многих молодых пациентов оказывается морально очень нелегко). Однако рецидивы ЖТ и оправданные срабатывания ИКД на фоне нагрузки подтверждают необходимость строгого соблюдения этих запретов.

Наконец, следует сказать о перспективах патогенетического лечения АДПЖ, которое активно разрабатывается на моделях у животных и направлено на выключение ключевых эпигенетических механизмов, посредством которых реализуется первичный генный дефект. В частности, в эксперименте на животных способность вызывать обратное развитие изменений в сердце у мутантных мышей показал ингибитор белка GSK3 β [56]. Есть основания ожидать, что подобные исследования приведут к созданию эффективных препаратов, способных минимизировать негативные последствия патогенных мутаций в генах белков десмосом и остановить развитие болезни у человека.

Принципиальные положения относительно диагностики и лечения АДПЖ:

- при диагностике АДПЖ необходимо учитывать, что заболевание может встречаться как у мужчин, так и у женщин разного возраста;
- клинически заболевание может протекать в латентной аритмической форме (дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с идиопатическими аритмиями и миокардитом), развернутой аритмической форме (дифференциальная диагностика с ИБС, другими первичными КМП с высоким риском внезапной смерти) и с прогрессирующей ХСН (дифференциальная диагностика с различными причинами синдрома ДКМП);
- АДПЖ может сочетаться как с другими генетическими КМП (НКМ, синдромом Бругада), так и с активным вирусным (инфекционно-иммунным) миокардитом; дисфункция ЛЖ связана как собственно с АДПЖ, так и с миокардитом и может определять клиническую картину;
- желудочковые аритмии присутствуют всегда, но могут уходить на второй план в клинической картине болезни;
- возможна левосторонняя форма аритмогенной дисплазии (с преимущественным поражением ЛЖ), для которой характерны его умеренная дилатация и систолическая дисфункция, отрицательные зубцы **T** в нижних и боковых отведениях, а также ЖЭ/ЖТ с морфологией блокады ПНПГ;
- при подозрении на АДПЖ (идиопатические ЖЭ/ЖТ, необъяснимая правожелудочковая недостаточность, устойчивая ЖТ из ПЖ) обязательными этапами диагностики являются активное выявление ЭКГ-критериев и МРТ с гадолинием по специальному протоколу (расчет

Источник KingMed.info

индексированного объема ПЖ, его ФВ, оценка дискинезов, а также отсроченного контрастирования);

- низкий вольтаж комплексов **QRS** на ЭКГ является важным дополнительным критерием диагноза АДПЖ, предиктором развития ЖТ и критерием отбора на ИКД-терапию;
- обнаружение жира при МРТ не является обязательным для постановки диагноза, решающее значение имеют оценка состояния (размеров, сократимости) ПЖ и анализ ЭКГ, в то же время жир может быть успешно выявлен при МСКТ (что важно для пациентов с имплантированными устройствами);
- для изолированной АДПЖ повышение титра антикардиальных АТ не характерно;
- ДНК-диагностика наиболее информативна при достоверном клиническом диагнозе АДПЖ и II-IV вариантах (развернутая аритмическая форма, АДПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ), однако и при менее очевидном диагнозе может стать решающим методом верификации диагноза;
- биопсия миокарда (с ПЦР-диагностикой вирусной инфекции) является высокоинформативным методом верификации как самой АДПЖ, так и сопутствующего миокардита (с оценкой наличия вирусного генома в миокарде);
- лечение миокардита у пациентов с АДПЖ должно проводиться по тем же принципам, что и лечение изолированного миокардита, является достаточно эффективным в отношении как нарушений ритма, так и ХСН;
- показания к имплантации ИКД должны определяться не только с учетом больших и малых факторов риска, но и достоверности диагноза, а также наличия сопутствующего миокардита.

7.1.6. ДРУГИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ КАРДИОМИОПАТИИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

У пациентов с НКЗМ большой ПЖ с выраженной трикуспидальной недостаточностью и застоем по большому кругу кровообращения чаще всего свидетельствует о конечной стадии ДКМП или тяжелом миокардите, в том числе саркоидном (в этом случае изменения могут быть обратимыми). Описания случаев миокардита с преимущественным поражением ПЖ, по данным ЭхоКГ и МРТ, развитием правожелудочковой тахикардии периодически встречаются в литературе [66, 113, 154]. Гораздо чаще сообщается о неблагоприятном прогностическом значении выраженной дисфункции ПЖ при синдроме ДКМП [71, 111, 162].

При несоответствии увеличения и степени дисфункции правого и левого желудочков (относительно сохранном ЛЖ), как и при равной степени их поражения, в круг дифференциальной диагностики обязательно включается АДПЖ. Но этим далеко не исчерпывается список генетически детерминированных КМП, которые могут давать подобную клиническую картину.

В этом разделе мы коснемся еще некоторых из них, но прежде всего приведем список банальных причин, которые необходимо исключать у подобных больных:

- врожденные пороки сердца со сбросом слева направо (например, у одной из наших пациенток с подозрением на латентный аритмический вариант АДПЖ и/или миокардит при МРТ был выявлен частичный аномальный дренаж легочных вен), в том числе артериовенозные мальформации самой разной локализации (см. клинический пример 16);

Источник KingMed.info

- органические пороки и поражения трехстворчатого клапана (ревматический, врожденный, в том числе в рамках аномалии Эбштейна, инфекционный эндокардит, пролапс, инфаркт сосочковых мышц ПЖ и самого ПЖ, небактериальный тромбоэндокардит в рамках антифосфолипидного синдрома, карциноидный синдром, первичные и метастатические опухоли сердца, травматический отрыв хорд);
- легочная гипертензия с развитием легочного сердца (в том числе при хронической ТЭЛА, в рамках саркоидоза, системной склеродермии с одновременным первичным поражением сердца).

Кроме того, с выраженным или преимущественным поражением правого сердца могут протекать амилоидоз, ДКМП в рамках системных миодистрофий, некомпактная КМП, некоторые варианты РКМП [147] (см. ниже).

При отсутствии всех перечисленных вариантов приходится думать об **идиопатической ДКМП с преимущественным или изолированным поражением**

ПЖ, которую одним из первых описали A.S. Bahler и соавт. [26]. Более ранняя серия из 14 случаев (1984) практически полностью соответствует критериям АДПЖ, которая к тому времени уже была описана, но оставалась малоизвестной, правда, при аутопсии авторы не выявили типичного фиброзно-жирового замещения (преобладали воспаление и фиброз) [97].

Немногочисленные последующие описания (особенно японские) также вызывают ассоциации с АДПЖ или с РКМП [45, 122, 165, 214]. Можно предполагать, что генетическая основа такой ДКМП имеет перекресты с АДПЖ (описания конкретных мутаций найти не удалось), если она вообще нозологически самостоятельна. Жестких критериев диагностики этой формы ДКМП не существует. Во всяком случае явное преобладание поражения правых отделов всегда вызывает желание искать какую-то более определенную причину такого течения заболевания, не останавливаясь на диагнозе «изолированная правожелудочковая ДКМП».

И одним из конкретных заболеваний с известной генетической природой, о котором необходимо думать в подобных случаях и которое со всеми основаниями должно быть отнесено к КМП с преимущественным поражением правых отделов, является **ПКНП (предсердная КМП с нарушением проводимости)**. Такое название она носит в международной номенклатуре генетических заболеваний, но на определенном этапе приводит и к выраженной дилатации ПЖ. Кратко заболевание уже было нами упомянуто в главе 3.

В основе данной КМП лежит сочетание дефектов гена коннексина-40 и гена натриевых каналов *SCN5A* [153]. Описания подобных больных встречаются в литературе уже более 35 лет, но причина заболевания до последнего времени оставалась неясной. В 1991 г. R. Jenni и соавт. описали случай *идиопатической семейной дилатации правого предсердия* (IERA), которая сочеталась с пролапсом митрального клапана и наджелудочковыми аритмиями [127]. Через 5 лет наблюдения у больных отмечено появление трикуспидальной недостаточности различной степени. К 2004 г. из девяти здоровых к началу наблюдения членов семьи умеренная дилатация ПП развилась у четырех [141]. Еще раньше в литературе были описаны случаи немого предсердия без какого-либо известного заболевания сердца [41, 140]. Установлен не только семейный, но и эндемичный характер заболевания (например, в компактном поселке в горах Италии) [68].

К середине 1980-х гг. появились обобщающие работы. Предполагалось, что полный/частичный электрический паралич ПП у разных членов семей является стадией одного заболевания, связанного с нарушением развития мышечного слоя предсердий. К 1987 г. описано 43 случая

Источник KingMed.info

дегенерации ПП, в том числе тотальной - в 40 [7]. Наконец, в 2003 г. установлена генетическая основа семейной формы немого предсердия [109]: из 44 членов одной семьи с этим заболеванием у 8 выявлена новая мутация гена *SCN5A*, облигатный носитель которой умер. Еще у восьми членов семьи выявлен полиморфизм генов, кодирующих специфичный для предсердий белок коннексин-40. И лишь у трех человек, имевших мутации обоих генов, развилась клиническая картина идиопатической дилатации ПП с нарушениями ритма и проводимости. Авторы предположили, что именно комбинация двух мутаций, каждая из которых сама по себе не имеет большого клинического значения, приводит к развитию немого предсердия. Клиническая картина ПКНП весьма характерна:

- манифестация заболевания приходится, как правило, на 2-3-е десятилетие жизни, предполагается дигенное наследование - одновременно имеются изменения генов *SCN5A* и коннексина-40 [полиморфизм, который встречается в популяции не чаще 7% - замены 44 (G/A) и +71 (A/G), нетранслируемая часть гена].
- «идиопатические» наджелудочковые нарушения ритма (АВ узловая, предсердная тахикардия, МА, ТП);
- нарушения поперечной проводимости - от различных проявлений СССУ до полной АВ блокады с появлением АВ узлового или желудочкового ритма, при этом наджелудочковые аритмии постепенно исчезают; если для немого предсердия при тяжелых органических заболеваниях сердца характерна эволюция от постоянной формы МА к эктопическому предсердному и далее к идиовентрикулярному ритму, то для пациентов с идиопатическим немым предсердием развитие постоянной формы МА абсолютно не характерно (видимо, за счет отсутствия необходимой для этого критической массы миокарда); синдром «тахи-бради» у пациентов с IERA заканчивается не МА, а полным параличом предсердия, который абсолютно необратим;
- выраженная дилатация ПП с развитием его полного механического и электрического паралича, который подтверждается при ЭхоКГ (в том числе по неподвижности передней створки АВ клапанов), ЭФИ; макроскопически определяется истончение стенки предсердия, микроскопически - преобладание фиброза, уменьшения числа мышечных волокон;
- относительная трикуспидальная недостаточность и дилатация ПЖ с декомпенсацией по большому кругу кровообращения, появлением ЖЭ;
- тромбообразование в предсердиях с развитием повторных ТЭЛА, которые приводят к прогрессированию правожелудочковой недостаточности;
- возможно появление выпота в полости перикарда;
- нередко - наличие аналогичных симптомов у родственников;
- единственным эффективным методом лечения является постоянная кардиостимуляция в режиме VVIR, при необходимости - протезирование или пластика трикуспидального клапана.

Приведем описание двух пациентов - с диагнозом ПКНП и подозрением на него; это действительно редкая патология, с которой мы столкнулись с интервалом 10 лет.

Клинический пример 50. Больная С., 45 лет, впервые поступила в ФТК в апреле 2005 г. в связи с бивентрикулярной ХСН. Мать больной умерла в 65 лет от инфаркта миокарда, осложнившегося отрывом хорды митрального клапана; имеет двух дочерей 14 лет (разнояйцовые близнецы) (см. рис. 7.8).

Источник KingMed.info

Из анамнеза: с 28 лет - эпизоды сердцебиения. В 2000 г. (в возрасте 40 лет) - пароксизм АВ узловой тахикардии с ЧСС около 210 в минуту (рис. 7.9). При ХМ - около 10 000 ЖЭ (?). При ЭхоКГ отклонений от нормы не выявлено. Приступы тахикардии повторялись 1 раз в год, при попытке назначения атенолола - брадикардия до 40 в минуту. С 2002 г. - отеки ног, которые сохранялись после флебэктомии справа. В 2003 г. при ХМ - частая ЖЭ и НЖЭ (около 5000), эпизоды АВ диссоциации. На ЭКГ периодически определялся ускоренный узловой ритм. Значительное ухудшение состояния - с 04.02.2005, когда появились выраженная одышка, вздутие живота, на ЭКГ - узловой ритм с ЧСС 46 в минуту; госпитализирована в ГКБ № 23, предполагалось развитие ТЭЛА. При ЭхоКГ впервые выявлена трикуспидальная недостаточность III степени. Начата терапия диуретиками, дигоксином, который в связи с урежением ритма до 40 в минуту отменен.

Поступила в ФТК: отеки до нижней трети бедер. ЧСС 46 в минуту, единичные экстрасистолы, АД 150/90 мм рт.ст. На ЭКГ (см. рис. 7.9) - узловой ритм с ЧСС 40 в минуту, неспецифические изменения сегмента ST. При ХМ: узловой ритм, короткие участки наджелудочкового (синусового?) ритма с АВ блокадой I степени (интервал P-Q - 0,28 с) с ЧСС около 80 в минуту, эпизод ускоренного СВ-ритма с ЧСС около 95 в минуту (11 комплексов QRS), ЧСС днем 40-89 в минуту (в среднем 49 в минуту), ночью 39-72 в минуту (в среднем 43 в минуту), максимальный RR 1,52 с, единичные НЖЭ и 1100 политопных ЖЭ, триплет. При ЭхоКГ: ПП 150 мл, ЛП 75 мл, ПЖ 4,1 см, КДР ЛЖ 4,6 см, ФВ 53%. Подтверждено наличие трикуспидальной регургитации III степени, СДЛА 49 мм рт.ст. При чреспищеводной ЭхоКГ створки трикуспидального клапана уплотнены, передняя пролабирует в ПП (отрыв хордальных нитей?). При МРТ (см. рис. 7.9): ПП 6,9×6,3 см, КДР ПЖ 4,8 мм, выводной тракт ПЖ расширен до 3,4 см, без признаков истончения миокарда и локального гипокинеза передней стенки, утолщение и уплотнение перикарда преимущественно в области верхушки сердца (4 мм), а также по свободной стенке ПЖ и боковой стенке ЛЖ, плевроперикардиальные спайки в обоих легких. Сделано заключение о возможном констриктивном перикардите. В НЦССХ им. А.Н. Бакулева выполнено ЭФИ: при стимуляции предсердий тахикардия не индуцировалась, выявлено полное отсутствие электрической и механической активности ПП, паузы после стимуляции достигали 5 с. При стимуляции желудочков тахикардия также не индуцирована. Выполнено протезирование трикуспидального клапана с тромбэктомией из ушек ЛП и ПП. Таким образом, был установлен источник возможной ТЭЛА (ранее ни одно из исследований тромбоза предсердий не выявляло). Через неделю имплантирован ЭКС SSI-3200 в режиме VVIR с базовой частотой 80 в минуту.

Интраоперационно проведена биопсия истонченного ПП (см. рис. 7.9): рыхлая, неоформленная соединительнотканная клетчатка, участки жировой ткани, единичный мелкий лимфогистиоцитарный инфильтрат, практически полное отсутствие мышечной ткани. В биоптатах желудочков - интерстициальный фиброз и гипертрофия отдельных кардиомиоцитов. Створки трикуспидального клапана несколько уплотнены, отрыв хорды не подтвердился, не было морфологических данных о констриктивном перикардите. Состояние заметно улучшилось: уменьшилась одышка, купировались отеки. При 5-часовом ХМ - ритм стимулятора, более 1200 политопных ЖЭ. На фоне терапии соталолом 160 мг/сут число ЖЭ снизилось до 800 в сутки. При контрольной ЭхоКГ - нормализация размеров ЛП и ПЖ (2,2 см), уменьшение размеров ПП (4,8×4,5 см). Неврологом симптомов периферической миопатии не выявлено. Однако через 1 год больная погибла от ТЭЛА (предположительно, тромбоз протеза клапана). Данных об аутопсии нет. Проведена ДНК-диагностика: в гене *GJ5A*, кодирующем коннексин-40, в гетерозиготном состоянии выявлены полиморфизмы в гетерозиготном состоянии (с.-44g>a и с.+71a>g), наличие которых приводит к снижению экспрессии коннексина-40. Мутаций в генах *SCN5A* и *LMNA* не было. У обеих дочерей также выявлены замены с.-44g>a и с.+71a>g в гене *GJ5A*. Эта находка свидетельствует о высоком генетическом риске развития КМП у девочек.

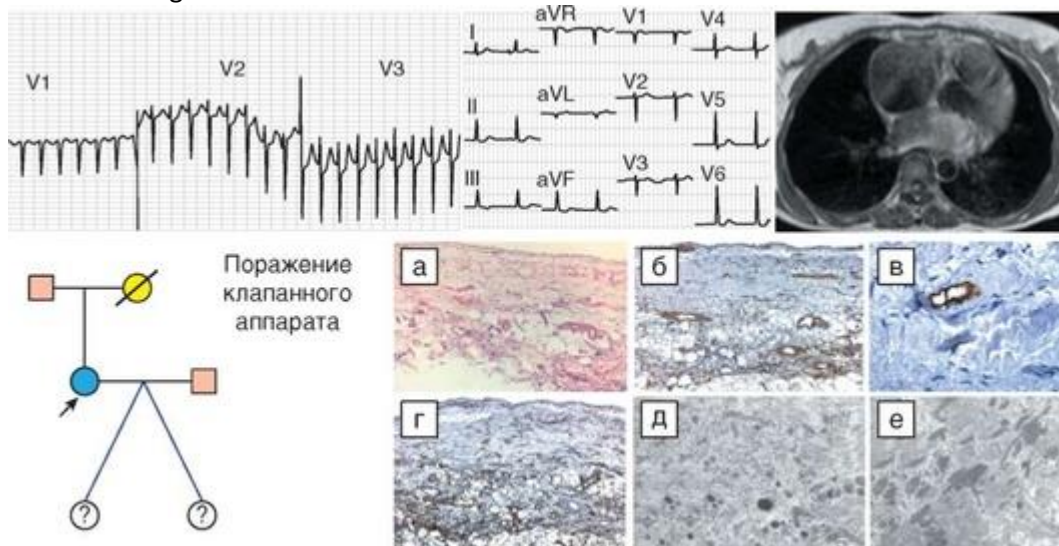


Рис. 7.9. Результаты инструментального исследования и родословная больной С., 45 лет. ЭКГ, зафиксированная во время приступа сердцебиения (слева) и в 2005 г. (справа), скорость записи - 25 мм/с. Магнитно-резонансная томограмма сердца, родословная семьи больной С., результаты интраоперационной биопсии правого предсердия: а - окраска гематоксилинэозином; б-г - иммуногистохимическое исследование на α -актин, десмин и виментин; д, е - электронная микроскопия (пояснения см. в тексте)

Клинический пример 51. Больной М., 47 лет, переведен в ФТК 29.12.2014 г. с явлениями выраженного застоя по большому и малому кругу кровообращения (одышка, отеки голени и стоп, гидроторакс, асцит).

Из анамнеза: до 42 лет считал себя здоровым. В 2009 г. выявлено ТП, синусовый ритм восстановлен методом ЭИТ, при ЭхоКГ ФВ - в пределах нормы. Назначались β -адреноблокаторы, кордарон, ТП рецидивировало. В 2010 г. при коронарографии изменений не выявлено, выполнена РЧА - без эффекта (возобновились пароксизмы МА/ТП). В мае 2012 г. в связи с развитием СССУ имплантирован двухкамерный ЭКС (режим VVI). С декабря 2012 г. отмечает нарастание одышки, отеков, появление асцита. При ЭхоКГ: расширение всех камер сердца, диффузный гипокинез ЛЖ, ФВ 34%, выраженная трикуспидальная недостаточность. В июле 2014 г. выполнено протезирование трикуспи-дального клапана биопротезом CE 31PP с сохранением створок, данные морфологического исследования неизвестны (со слов хирурга, этиология порока осталась неясной). Отмечал значительное улучшение состояния на некоторое время. С ноября 2014 г. - нарастание отеков и одышки, увеличение живота.

На ЭКГ - МА, периодические стимулы ЭКС, ЖЭ. Режим стимуляции VVI, базовая ЧСС 40 в минуту, желудочковая стимуляция 94%. При ЭхоКГ: ЛП 130 мл, КДР ЛЖ 5,9 см, ФВ 33%, VTI 12 см, dp/dt 649 мм рт.ст., ПЖ 4,1 см, ПП 130 мл. Митральная регургитация II степени. Биопротез трикуспидального клапана: АТ/ЕТ 0,23, регургитация I степени, СДЛА 57 мм рт.ст. При ХМ - около 14 000 полиморфных ЖЭ, 20 эпизодов тахикардии с широкими комплексами (неустойчивая ЖТ? МА с аберрацией проведения импульса?). При чреспищеводной ЭхоКГ - тромб размером 14×18 мм в ушке ЛП. При МСКТ данных о ТЭЛА нет. Терапия низкомолекулярным гепарином осложнилась развитием массивной подкожной гематомы, анемии и тромбоцитопении; продолжено лечение ХСН, однако явления выраженного застоя по большому кругу кровообращения сохранялись.

Оба случая объединяют дебют с предсердных нарушений ритма, СССУ и развитие тяжелой и совершенно необъяснимой трикуспидальной недостаточности, которая потребовала

изолированного протезирования этого клапана, - ситуация необычная и в практике кардиохирургов. У обоих пациентов высоковероятной представлялась генетическая природа болезни, однако полного генетического подтверждения ПКНП не получено. Во всяком случае клиническая картина не банальна не только для ДКМП, но и для наиболее частых форм правожелудочковых КМП (в первую очередь, АДПЖ). Возможно, что при отсутствии мутаций в наиболее подозрительных генах (*LMNA*, *SCN5A*, *DES*) у таких больных имеет смысл использование широкой панели генов, ответственных за ДКМП, или проведение полногеномного секвенирования.

7.2. Синдром некомпактного миокарда левого желудочка

Синдром НКМ, который считается редким заболеванием, в ежедневной практике врача-миокардиолога представляет собой одну из самых типичных находок, которую можно ожидать у самых разных больных - с аритмиями, миопатиями, миокардитом, саркоидозом, системными иммунными заболеваниями, ДКМП, АДПЖ, ГКМП, даже РКМП. Это не значит, что такого заболевания не существует или оно гипердиагностируется. Для нас выявление НКМ даже при самых неопределенных симптомах, и тем более при выраженных и тяжелых, всегда означает, что это наш больной - больной с генетически неполноценным миокардом. НКМ является как бы визитной карточкой генетического неблагополучия, которая относительно легко выявляется визуализирующими методами.

У пациентов с определенными фенотипами КМП (напомним: НКМ отнесен европейскими экспертами к неклассифицируемым формам) обнаружение НКМ свидетельствует о большей тяжести генетической болезни. И вместе с тем он остается загадкой для специалистов, которые спорят в своих публикациях - синдром это или болезнь, первичен он или вторичен. Нас всегда удивляет практически полное отсутствие специальных симпозиумов, посвященных НКМ, не только на общекардиологическом европейском конгрессе, но и на конгрессе по сердечной недостаточности и даже на совещаниях рабочей группы по болезням миокарда и перикарда. Даже А. Frustaci, Н.-Р. Schultheiss, Р. Elliott, Ph. Charron и D. Corrado практически не высказываются по этому поводу. У НКМ свой круг исследователей. Недавно на конгрессе ESC мы обсудили этот вопрос с одним из ведущих исследователей НКМ С. Stöllberger из Вены, которая представляла постерный (!) доклад по своему регистру из 273 (!) пациентов с НКМ - она отметила полную коммерческую незаинтересованность фирм и организаторов конгрессов в данной тематике. Однако представляется, что дело не только в этом и сама проблема еще находится на стадии недостаточного понимания. Вероятно, время специальных симпозиумов еще впереди.

Для нас несомненно, что такая болезнь, как НКМ, существует. Можно называть ее некомпактной КМП, но тогда нужно вкладывать в это понятие более широкий смысл, чем это часто принято сегодня (НКМ с синдромом ДКМП при отсутствии дополнительных причин для последнего). Далеко не всегда это синдром ДКМП. И далеко не всегда при отсутствии других заболеваний. У НКМ, в какой бы форме и в каких сочетаниях он не проявлялся, есть больше оснований считаться самостоятельной нозологией, чем у многих других общепризнанных нозологий: он имеет специфическую этиологию, патогенез, морфологию, клинические проявления (о чем подробно будет идти речь в данном разделе), течение, закономерности прогрессирования, осложнения и исходы. Можно провести аналогию с некоторыми системными болезнями, которые встречаются как в чистом виде, так и в виде синдрома при других болезнях (первичный и вторичный антифосфолипидный синдром, болезнь и синдром Шегрена и т.д.), за тем исключением, что в основе даже сочетанного НКМ практически всегда лежат генетические

Источник KingMed.info

причины. И сказать, какое из двух заболеваний, какая из двух КМП (или проявлений единой генетической «поломки») важнее, очень сложно.

НКМ - одно из многих фенотипических проявлений саркомерных мутаций, но не только их. Одно из универсальных проявлений генетической неполноценности миокарда и, конечно, один из больших синдромов при НКЗМ, в нозологической сущности которого необходимо разбираться у каждого конкретного больного. Применительно к НКМ это означает не столько поиск его собственной этиологии (фактически он сводится к поиску мутаций), сколько выявление или исключение тех заболеваний, которым часто сопутствует НКМ. И в этом смысле НКМ является синдромом. В разных случаях мы выносим в диагноз как синдром, так и (чаще) КМП. Об этом тоже речь впереди.

Далее мы коснемся как общих представлений о НКМ, которые сложились в медицинской литературе, так и собственного опыта работы с этими больными, проведя подробный анализ нашего регистра НКМ, а также пациентов с повышенной трабекулярностью миокарда ЛЖ.

7.2.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕКОМПАКТНОМ МИОКАРДЕ И МЕТОДЫ ЕГО ДИАГНОСТИКИ

Некомпактный (губчатый) миокард - генетически гетерогенная первичная КМП, которая характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими, выстланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов. Первым описанием изолированного НКМ считается работа Т.К. Chin и соавт. (1990) [58], хотя уже в 1975 г. J. Dusek и соавт. представили описание пяти детских сердец с локальными участками эмбрионального губчатого миокарда [73], а в 1984 г. описаны изолированные персистирующие синусоиды в миокарде у взрослых [77]. J. Towbin считает, что действительно самым первым описанием НКМ у ребенка является работа R.T. Grant (1926) [106], с ним не соглашаются, но вопрос этот не настолько принципиален - ясно, что пациенты с НКМ существовали задолго до 1990 г.

НКМ встречается как в изолированной форме, так и в сочетании с врожденными болезнями сердца, что подтверждает его первичную (генетическую) природу. В качестве генетических причин НКМ описаны мутации генов практически всех саркомерных белков, *SCN5A*, *KCNQ1*, *RYR2*, *LMNA*, фосфоламбана, кальсеквестрина, дистрофина, тафазина, митохондриальной ДНК [4]. Заболевание развивается также при ряде хромосомных аномалий, в том числе с пороками сердца. В половине семейных случаев НКМ генетический диагноз остался неясным [119].

Наследование чаще аутосомно-доминантное, реже X-сцепленное рецессивное, встречаются и другие варианты. X-сцепленное наследование характерно для митохондриального синдрома Барта, который включает низкий рост, легкие когнитивные расстройства, миопатию, лейкопению и поражает почти исключительно мальчиков.

В табл. 7.4. мы представили лишь часть генетически детерминированных заболеваний, при которых, помимо НКМ, имеются и другие характерные проявления, помогающие в постановке диагноза.

Таблица 7.4. Некоторые генетически детерминированные заболевания, протекающие с некомпактным миокардом

Заболевание	Ген, тип наследования	Клинические проявления
Синдром Барта	<i>TAZ/G4.5</i> , рецессивный	КМП, мышечные дистрофии, нейтропения, задержка роста, аномальные митохондрии и др.
НКМ + ГКМП/ДКМП	<i>MYH7</i> , <i>ACTC1</i> (актин), <i>MYBPC3</i> , <i>SCN5A</i> , <i>TNNT2</i> , аутосомно-доминантный	Возможно наличие у родственников ГКМП, ДКМП или аномалии Эбштейна

Источник KingMed.info

ZASP-related myofibril myopathy (2005)	<i>LDB3</i> (<i>Cypher/ZASP</i>), аутосомно-доминантный	Повышенный уровень КФК, полиневропатия, миодистрофия
НКМ + миопатия	<i>DMPK</i> , <i>DTNA</i> (дистобре-вин), <i>DMD</i> , <i>LMNA</i> (ламин), <i>ZFP9</i> , <i>AMD1</i> , <i>СMT1A</i>	Миопатия, когнитивные расстройства, полинейропатия и др.

Понятно, что такое разнообразие генетических причин НКМ сильно затрудняет выяснение его тонких эпигеномных механизмов и патогенеза, однако ни в коей мере не исключает, на наш взгляд, нозологического единства НКМ. В качестве аналогии можно привести первичную (генетически детерминированную) ДКМП, которая при наличии десятков ответственных за ее развитие генов все же не перестает рассматриваться как единая болезнь (поли-этиологичная, но во многом монопатогенетическая). В качестве универсального механизма НКМ рассматривают нарушение формирования нормального миокарда из эмбрионального губчатого, который при отсутствии коронарного кровотока кровоснабжается из полостей сердца [218].

Наиболее частое обнаружение некомпактного слоя в верхушке сердца связано с тем, что именно там заканчивается процесс компактизации; изолированное повышение трабекулярности верхушки даже считают вариантом нормы при отсутствии других критериев НКМ. Однако эмбриональная гипотеза, в наибольшей степени подходящая для случаев НКМ в рамках синдрома Барта, в сочетании с врожденными пороками сердца, не может объяснить многие случаи появления НКМ у взрослых, в том числе с саркомерными мутациями: механизмы формирования НКМ в этих случаях значительно сложнее. В следующей главе представлены семьи пациентов с верифицированными или предполагаемыми саркомерными мутациями, в которых более младшие члены семьи имели фенотип ГКМП, более старшие - НКМ (причем одному из старших ранее ставился диагноз ГКМП). Мы также наблюдали пациентку, которой в возрасте 19 лет поставили диагноз ГКМП, а через 12 лет выявили НКМ в сочетании с заметным уменьшением выраженности гипертрофии (см. клинический пример 24). Эти факты убедительно свидетельствуют о том, что компактизация/декомпактизация миокарда может происходить и в течение взрослой жизни, но также имеет генетическую природу.

В частоте выявления заболевания, его течении и, возможно, патогенезе у детей и взрослых, как уже не раз отмечено, имеются различия (рис. 7.10). У детей НКМ описан раньше, им свойственны высокая частота семейных форм и раннее появление клинических симптомов [189]. Среди детей с первичными КМП НКМ является третьей по частоте формой и диагностируется в 9,2% случаев [78]. Предполагают возможность волнообразного (ундулирующего) течения НКМ с временным восстановлением систолической функции к подростковому возрасту и рецидивов - во взрослом [189]. В то же время выявление признаков НКМ в зрелом возрасте (старейшему пациенту с НКМ - 94 года [215]), возможность его длительного бессимптомного течения свидетельствуют о клиническом полиморфизме заболевания.



Рис. 7.10. Базовая классификация синдрома некомпактного миокарда

Сведения о частоте НКМ у взрослых немногочисленны и зависят от той популяции, в которой проводился отбор (среди всех пациентов, которым выполнена ЭхоКГ, среди пациентов с ХСН и т.п.). В общей популяции его частоту оценивают на уровне 0,05-0,25% в год [78]. Однако при исследовании 1651 волонтера старше 40 лет без кардиологического анамнеза, но с повышенным в сравнении с ровесниками уровнем BNP, частота выявления трех ЭхоКГ-критериев НКМ составила 4,3%, а всех четырех - 1,3% [259]. Среди пациентов с синдромом ДКМП и идиопатической ДКМП частота выявления НКМ достигает 6,8 и 24% соответственно [208]. Эти показатели уже весьма близки к тому, с чем сталкиваемся мы (напомним, в нашем регистре ДКМП частота диагностики НКМ составила 21,8%). Очевидно, что этот вид КМП у взрослых далеко не так редок, как это принято считать в среде терапевтов и кардиологов.

О частоте НКМ можно до некоторой степени судить по объему регистров, которые существуют в европейских центрах, занимающихся этой проблемой (причем чаще эти регистры ведут врачи-генетики, чем клиницисты), и с другой стороны - по нарастающему валу публикаций:

- 2289 публикаций в базе данных Medline (1990-2017), в том числе двукратное возрастание числа публикаций за последние 3 года;

Источник KingMed.info

- частота НКМ 0,05%; 141 пациент (Вена, 1995-2011, C. Stöllberger), более 200 публикаций по проблеме;
- 273 больных, совместный регистр (Вена, Франкфурт, 1995-2016);
- 100 пациентов из 36 933, которым выполнена ЭхоКГ (1994-2006);
- 3% среди 960 пациентов с ХСН;
- 229 пациентов - SIEG-регистр (Сицилия);
- 73 пациента (в том числе дети) - Болонья (1994-2006);
- 58 пациентов (из них 9 детей) - Роттердам (генетики);
- 63 пациента - Берлинский реестр (генетики, 2008);
- 155 пациентов (дети) - сводный американский регистр (1990-2008);
- 242 пациента (дети) - регистр Техасского госпиталя (1990-2009). Нозологическая принадлежность НКМ остается не вполне понятной: он рассматривается и как самостоятельный вариант генетически детерминированной КМП, чаще всего по типу дилатационной (в этом качестве НКМ он присутствует в последних европейской и американской классификациях КМП [75, 157]), и как один из фенотипов саркомерных КМП (особенно в тех случаях, когда НКМ выявляется при наличии рестриктивного или гипертрофического вариантов КМП [27]), и даже как вторичный феномен на фоне выраженной систолической дисфункции ЛЖ и его дилатации, исчезающий в результате успешного лечения. Несмотря на убедительную теорию сохранения НКМ вследствие нарушений эмбриогенеза и бесспорное наличие первичного, семейного НКМ у детей, вторичная природа НКМ (особенно у взрослых, при позднем дебюте и относительно благоприятном течении) на сегодня не может быть исключена.

Степень самостоятельности НКМ в составе саркомерных КМП неясна. С одной стороны, выявление при НКМ мутаций, ответственных за развитие ГКМП (в гене *MYBPC3* [16]), специфической морфологии ГКМП (так называемый *disarray*) или болезней накопления, наличие НКМ у пациентов с обструктивной формой ГКМП [200] свидетельствуют о равноправном сосуществовании классических КМП и НКМ. С другой стороны, выявление при НКМ без гипертрофии мутаций в тех же генах, что при ГКМП [34], возможность простой имитации гипертрофии за счет наличия некомпактного слоя (в том числе локальной, верхушечной формы ГКМП), описания постепенной трансформации ГКМП со сниженной сократимостью в НКМ [34] свидетельствуют о том, что ГКМП, ДКМП или РКМ могут быть лишь различными проявлениями (масками) синдрома НКМ. L. Monserrat выразительно назвал эти сочетания - *mixture*.

Описания разных вариантов КМП (ГКМП, НКМ [235]) в одной семье также стирают грань между этими заболеваниями. В случае ДКМП эту грань провести особенно трудно. Высказывается предположение, что НКМ является своеобразным проявлением мальадаптации генетически неполноценного миокарда при первичных КМП [221]. Генетическая диагностика не позволяет четко разграничивать НКМ как изолированную КМП и как эпифеномен: абсолютно специфичных для НКМ генов, скорее всего, не существует (более вероятно, существуют такие мутации); с другой стороны, во многих случаях НКМ выявить патогенную мутацию вообще пока не удается. Закономерно, что генетическая верификация не является на сегодня обязательной для постановки диагноза НКМ, определяющую роль сохраняет клиническая (визуальная) диагностика.

Источник KingMed.info

В пользу возможной вторичной природы НКМ свидетельствует исчезновение признаков НКМ через несколько лет после имплантации CRT (уже в первые месяцы отмечается тенденция к уменьшению числа некомпактных сегментов [33]), при успешно леченном миокардите (кулихорадка [186]), при так называемой вакуолярной КМП [237]. Это может быть связано как с обратным развитием компенсаторной гипертрофии трабекул, так и с улучшением сократимости миокарда, уменьшением размеров ЛЖ (что приводит к ухудшению визуализации некомпактного слоя) [236]. При 5-летнем наблюдении за 23 пациентами с достоверными критериями НКМ и систолической дисфункцией возрастание ФВ более чем на 10% (у 39% больных) коррелировало с уменьшением выраженности некомпактного слоя, причем авторы делают вывод о первичности регресса НКМ [163]. Однако регресс некомпактного слоя возможен и при генетически детерминированных КМП.

НКМ ПЖ описывают обычно у пациентов с «правыми» пороками (аномалия Эбштейна, стеноз легочной артерии и др. [228]), однако у них же описан НКМ с поражением ЛЖ [25]. У пациентов, оперированных в детстве по поводу врожденных пороков, считают возможным появление НКМ в зрелом возрасте, однако он выявляется у некоторых из них и без операции. Изолированный НКМ (в том числе и по нашим наблюдениям) нередко диагностируется именно у пациентов с выраженной систолической дисфункцией, однако у части пациентов с НКМ сократительная функция ЛЖ сохранна.

Еще одной категорией лиц, у которых предполагают вторичную природу избыточной трабекулярности вследствие компенсаторной гипертрофии, являются спортсмены, особенно если пользоваться только ЭхоКГ-критериями НКМ [19]. Однако на большой популяции спортсменов (2501 человек) показана низкая частота обнаружения как повышенной трабекулярности (1,4%), так и тем более НКМ (0,1%) [51]. К вторичным, не связанным с генетической предрасположенностью формам НКМ эти авторы относят случаи его выявления у беременных, больных талассемией, серповидноклеточной анемией и некоторыми другими гематологическими заболеваниями, пациентов с поликистозом почек и хронической почечной недостаточностью. Случаи врожденных анемий, поликистоза почек трудно отнести к заболеваниям без генетической подоплеки, однако именно НКМ почему-то не связывают с первичным генетическим дефектом. Тем не менее уже установлена связь полики-стоза и НКМ с митохондриальными мутациями [96], описан случай сочетания ГКМП, явно первичной, и НКМ с поликистозом [200].

При талассемии механизмы вторичного НКМ также непонятны: при частоте выявления НКМ 13,3% не было выявлено различий с пациентами без НКМ по наличию врожденных аномалий, которые часто ассоциируются с НКМ, или каким-либо иным характеристикам, включая степень перегрузки сердца железом, которая оценивалась с помощью МРТ [188]. Не установлено специфических механизмов НКМ и при серповидноклеточной анемии [104]. Предположение авторов относительно хронической перегрузки сердца объемом как причины НКМ у 8% больных не кажется нам убедительным, несмотря на сохранность ФВ. Мы наблюдали пациентку с болезнью Гоше и повышенной трабекулярностью ЛЖ с начальными проявлениями синдрома ДКМП - признаков перегрузки миокарда железом у нее также не было. Наконец, и у беременных, и у спортсменов четко поставленный диагноз НКМ может означать не что иное, как наличие первичной (генетически детерминированной) КМП, как мы наблюдали это у двух наших больных.

Нам кажется наиболее вероятным, что при всех перечисленных заболеваниях и состояниях для развития НКМ имеется первичная (генетическая) причина - либо это следствие основного наследственного заболевания (с неустановленными молекулярно-генетическими механизмами

Источник KingMed.info

поражения миокарда), либо высокая частота параллельных генетических аномалий. Но трудно предположить, что при целом ряде наследственных заболеваний НКМ носит вторичную природу.

Накопленные факты носят разноречивый характер. Нельзя отрицать, что даже в случае позднего и вторичного развития НКМ во многих случаях имеются либо установленные патогенные мутации в генах белков кардиомиоцитов, либо неуточненная генетическая предрасположенность.

Предложено несколько вариантов визуальных критериев НКМ, которые не очень существенно отличаются, скорее, дополняют друг друга. Приводим наиболее известные и общепринятые.

Критерии Т.К. Chin и соавт. (1990) [58]:

- X/Y от 0,5 и менее (X - расстояние от эпикарда до самой глубокой части межтрабекулярного пространства, Y - от эпикарда до верхушки трабекулы);
- измерение в конце диастолы, из короткой парастернальной и верхушечной проекций.

Критерии R. Jenni и соавт. (2001) [126]:

- двухслойная структура миокарда (некомпактная и компактная части) измеряется в конце систолы из короткой парастернальной проекции;
- соотношение некомпактной и компактной части - более 2;
- отсутствует сопутствующая структурная патология сердца;
- многочисленные, чрезмерно выступающие трабекулы с глубокими межтрабекулярными пространствами;
- выявляется кровоток в межтрабекулярных пространствах при цветовой доплерографии.

Критерии C. Stöllberger и соавт. (2013) [234]:

- визуализация более трех трабекул в ЛЖ в конце диастолы;
- трабекулярный слой движется синхронно с компактным миокардом;
- двухслойная структура миокарда, хорошо различимая в конце систолы;
- при цветовой доплерографии в конце диастолы выявляется кровоток из ЛЖ в межтрабекулярные пространства.

Отметим, что в последних критериях, предложенных одной из самых авторитетных групп специалистов-клиницистов по данной проблеме из Вены, отсутствуют как обязательное соотношение слоев более 2:1, так и изолированный характер НКМ (упомянутый в критериях R. Jenni). Несомненно, диагноз НКМ может ставиться в сочетании с другими болезнями сердца. Имеются также некоторые разногласия относительно того, в какую фазу сердечного цикла необходимо оценивать наличие и толщину некомпактного слоя. В систолу толщина компактного слоя растет, чего нельзя сказать о некомпактном, в то же время в диастолу некомпактный слой обычно виден лучше - измерение в конце диастолы облегчает его обнаружение и приводит, на наш взгляд, к более точной оценке слоев в условиях, когда полноценно сокращается только один из них.

Существенное улучшение визуализации некомпактного слоя дает применение методики контрастной ЭхоКГ [268], в чем мы неоднократно убеждались и на собственном опыте (см. рис.

7.11). Обсуждаются такие дополнения к традиционным ЭхоКГ-критериям, как наличие систолической дисфункции ЛЖ, а также истончение компактного слоя, поскольку глубокие трабекулы у пациентов с резко гипертрофированным компактным слоем миокарда (например, при болезни Данона) создают несколько иной тип НКМ, имеющий, вероятно, и иные клинические проявления [19].

Конечно, возможности более точного определения некомпактного слоя предоставляют МРТ и МСКТ сердца. Специалисты по лучевой диагностике пользуются МРТ-критериями S.E. Petersen и соавт., предложенными в 2005 г. [185]:

- соотношение толщины некомпактного и компактного слоев более 2,3 в диастолу (чувствительность - 86%, специфичность - 99%);
- число некомпактных сегментов - более шести.

Эти критерии учитывают, что менее выраженная повышенная трабекулярность может в норме определяться в верхушечных сегментах. Кроме того, предложены количественные критерии НКМ, основанные на определении индексированной массы компактного и некомпактного миокарда: отношение массы НКМ к общей массе миокарда более 20% и индекс массы НКМ более 15 г/м² в сочетании с вовлечением базальных сегментов ЛЖ (Jacquier A., 2010 [124]; Grothoff M., 2012 [110]). Кроме того, МРТ позволяет выявлять характерный для НКМ внутрисердечный тромбоз, оценивать ФВ ЛЖ (отметим, она нередко оказывается примерно на 5% ниже, чем по данным ЭхоКГ) и индексированный КДО ЛЖ (в норме - менее 81 мл/м²).

Рассчитывается также индекс ремоделирования ЛЖ (масса НКМ/КДО ЛЖ). Характерно отсроченное накопление контрастного препарата субэндо-, субэпикардiallyно, а также в самом некомпактном слое (трабекулах), однако наиболее частым вариантом контрастирования является интрамиокардиальное (68 в сравнении с всего 11% частотой субэпикардiallyного, воспалительного паттерна [257]), то есть выявление субэпикардiallyного LGE у пациентов с НКМ можно при наличии клинических данных трактовать скорее как миокардит. В основе контрастирования компактного слоя может лежать фиброз [55], однако относительно происхождения феномена LGE в трабекулах аналогичных работ нет.

Оценку диагностической значимости МРТ в выявлении некомпактного слоя (повышенной трабекулярности?) пытались соотнести с прогнозом, однако значимых различий по частоте неблагоприятных событий (в первую очередь, внезапной смерти, а также тромбоэмболий, смертей и случаев трансплантации) в сравнении с больными обычной ДКМП пока не продемонстрировали ни одни из количественных критериев НКМ [10], не отмечено также влияние наличия НКМ на частоту обнаружения отсроченного контрастирования [11]. Тем не менее обнаружение отсроченного контрастирования примерно у 1/4 детей с НКМ само по себе сохраняло свое неблагоприятное прогностическое значение, свойственное больным с ДКМП и другими КМП [57]. У взрослых доказана связь LGE с тахикардиями [21], а также его предсказательные возможности дополнительно к функциональным параметрам [11].

Под термином «некомпактная КМП», как уже отмечено, именно специалисты по лучевой диагностике нередко понимают сочетание синдрома НКМ с ЭхоКГ- и/или МРТ-признаками ДКМП, в остальных случаях в заключение выносится синдромный диагноз НКМ. На наш взгляд, понятие «некомпактная КМП» подчеркивает в первую очередь нозологическую обособленность этого заболевания и может использоваться при наличии не только признаков ДКМП, но и других типичных проявлений заболевания. В тех же случаях, когда НКМ сочетается с другими КМП (не только РКМП и ГКМП, но и АДПЖ), речь может идти о сочетании этих КМП с синдромом НКМ; генетическая природа таких сочетаний требует изучения.

Источник KingMed.info

В пользу нозологической самостоятельности собственно НКМ говорит наличие весьма характерных клинических проявлений этого заболевания, к которым относят сердечную недостаточность, преимущественно желудочковые нарушения ритма и тромбоэмболический синдром. Ключевым механизмом этих проявлений считают неполноценное кровоснабжение миокарда под некомпактным слоем, лишенным коронарного кровотока [221]. По-видимому, эта ишемия может критически нарастать: при НКМ описывают положительный тест на тропонин [91], патологический зубец *Q* или комплекс *QS*, недостаточное нарастание амплитуды зубца *R* в грудных отведениях, подъем сегмента *ST* на ЭКГ [212], локальные гипо-/акинезы по данным ЭхоКГ [160].

Как следствие этой ишемии может развиваться не только мелкоочаговый субэндокардиальный фиброз [133], но и достаточно крупные зоны фиброза, различимые при МРТ [84, 139]. Вместе с тем сведения о частоте собственно ишемических проявлений при НКМ (стенокардия, безболевая ишемия) практически отсутствуют. Сообщается лишь об ассоциации большей тяжести заболевания (одышки, степени дилатации ЛЖ) у пациентов со стенокардией при отсутствии каких-либо различий по данным коронарографии [232]. Встречаются единичные описания инфаркта миокарда, в том числе идиопатического, при НКМ [65, 81, 86, 112, 178, 197, 42, 249, 264], которые рассматриваются как казуистика.

В последующих разделах данной главы мы представим анализ собственного, уже немалого опыта диагностики и лечения НКМ у взрослых пациентов.

7.2.2. КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА (СЦЕНАРИИ ДИАГНОСТИКИ)

Наш регистр НКМ ЛЖ (совместно с Е.В. Павленко и Н.В. Вариончик) включает к настоящему времени 103 взрослых пациента, 61 мужчину и 42 женщины (59,2 и 40,8%), средний возраст которых составил $45,6 \pm 14,9$ года (от 18 до 78 лет).

Диагноз ставился на основании общепринятых визуальных критериев (соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда - ≥ 2 , наличие межтрабекулярных лакун с затеканием крови в них) и лишь в 14 случаях (13,6%) был поставлен сразу, при первой ЭхоКГ. В ряде случаев ЭхоКГ давала положительный результат повторно, уже после получения данных МРТ/МСКТ. По данным литературы, частота ошибочного исходного диагноза при НКМ достигает 90% [36]), что делает особенно актуальным описание разнообразных клинических масок синдрома. Сам некомпактный слой выглядел при ЭхоКГ по-разному (рис. 7.11), чаще всего он определялся по боковой стенке ЛЖ и в области верхушки в обычной четырехкамерной проекции, но нередко бывал лучше различим по короткой оси. У некоторых больных был хорошо различим диффузный губчатый слой с множественными карманами, у других (обычно с резко выраженной гипертрофией компактного слоя) НКМ был представлен отдельными массивными трабекулами.

Несомненно, опыт специалиста имеет большое, если не решающее значение в постановке этого диагноза с помощью ЭхоКГ. Нередко мы сталкивались с осторожным и неуверенным заключением «отмечается повышение трабекулярности ЛЖ» в тех случаях, когда имелись все критерии достоверного НКМ, однако вынести такой диагноз в заключение специалисты не решались, хотя бы как результат ЭхоКГ. Однако и мы при любой степени уверенности старались выполнить МРТ и/или МСКТ всем пациентам, не имевшим противопоказаний к этим исследованиям. В результате два визуализирующих исследования (ЭхоКГ + МРТ или МСКТ) проведены 74 больным, все три исследования - еще 23, то есть диагноз НКМ поставлен с применением двух или трех методов у 97 (94%) больных. МРТ не выполнялась, главным образом,

при наличии у пациентов имплантированных устройств, МСКТ - при тяжелой почечной дисфункции.

При этом не всегда все использованные визуализирующие методы подтверждали наличие НКМ. Чаще всего (у 23 из 103 больных, или 22,3%) его не удавалось выявить при ЭхоКГ у пациентов с достоверным МРили КТ-диагнозом (рис. 7.12). МСКТ сердца выполнена 81 больному, достоверные признаки НКМ выявлены у 75 (92,6%), в остальных случаях состояние расценено как повышенная трабекулярность, в том числе у пациентов с выраженной гипертрофией компактного слоя и недостижением в этой связи соотношения 2:1. Наконец, МРТ сердца выполнена 39 больным, признаки НКМ подтверждены у всех пациентов. Таким образом, наиболее информативным методом оказалась МРТ, которой лишь незначительно уступала МСКТ. Окончательный диагноз НКМ при расхождении данных разных методов ставился при наличии МРТ- и/или МСКТ-критериев.

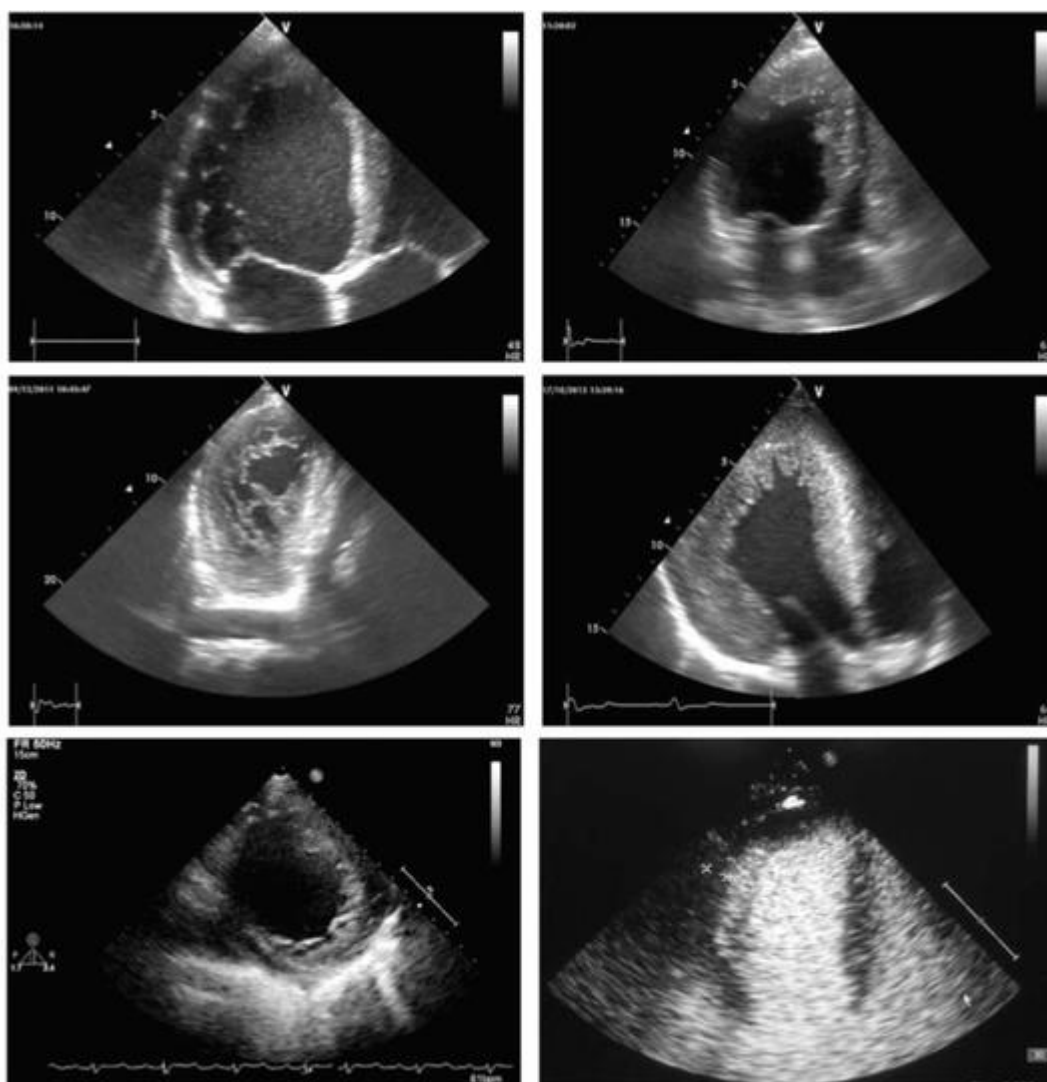


Рис. 7.11. Структурные варианты некомпактности (по данным эхокардиографии). Нижний ряд - визуализация некомпактного слоя с помощью контрастной эхокардиографии

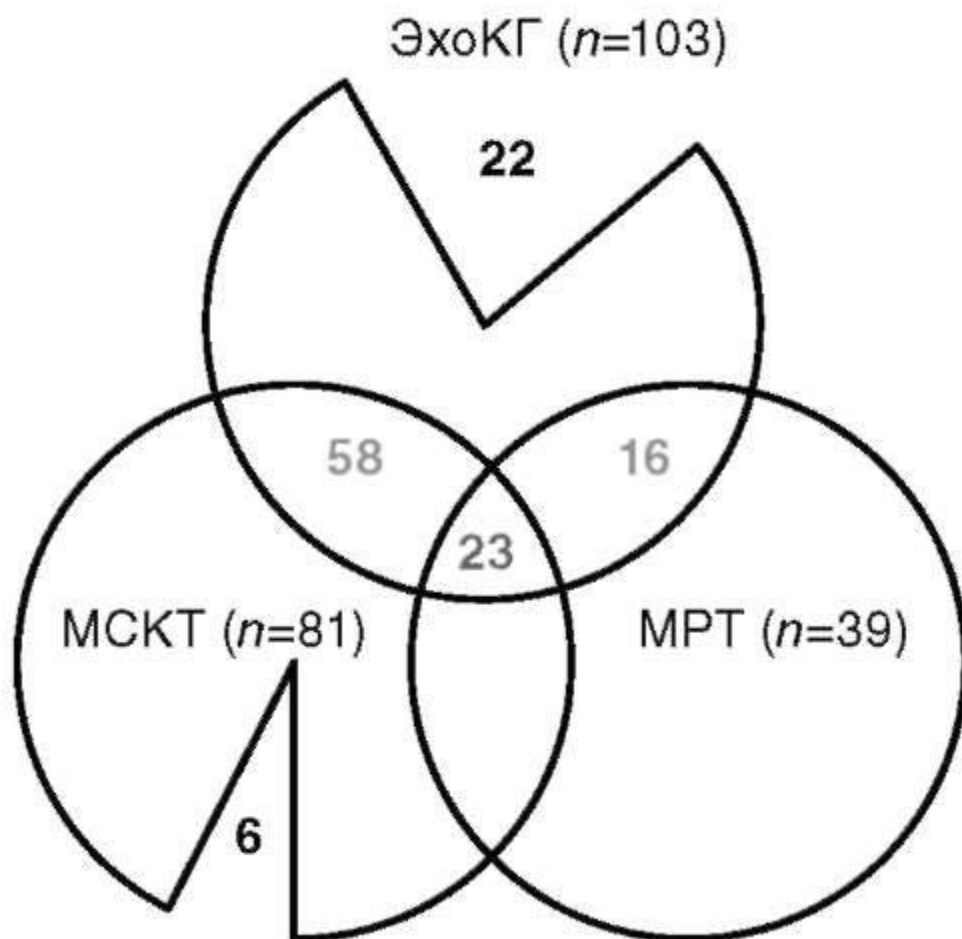


Рис. 7.12. Частота и эффективность использования основных визуализирующих методик в выявлении некомпактного миокарда. На пересечении кругов - количество больных, которым проведены два или три соответствующих исследования. В секторах - количество больных, у которых данный метод не выявил достоверных критериев некомпактного миокарда

Кроме того, под нашим наблюдением находится 31 пациент с повышенной трабекулярностью ЛЖ (18 мужчин и 13 женщин, или 58,1 и 41,9% соответственно), у которых соотношение некомпактного и компактного слоев не достигает 2:1 (критерия НКМ), но составляет 1:1 и более. Их средний возраст составил $43,9 \pm 15,8$ года (от 18 до 72 лет). Сравнение средних ЭхоКГ-параметров всех пациентов с НКМ и повышенной трабекулярностью ЛЖ представлено в табл. 7.5. Интересно, что никаких достоверных различий между исходными ЭхоКГ-параметрами между двумя группами выявлено не было.

Таблица 7.5. Средние эхокардиографические параметры всех пациентов с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью левого желудочка

Параметр	НКМ ЛЖ	Повышенная трабекулярность ЛЖ	Достоверность различий
КДР ЛЖ, см	$6,0 \pm 0,8$	$6,0 \pm 1,1$	НД
КДО ЛЖ, мл	$149,3 \pm 65,1$ (29-501)	$156,8 \pm 74,2$ (59-374)	НД
КСО ЛЖ, мл	88 [55; 125] (19-386)	83 [41; 153] (19-329)	НД
ФВ ЛЖ, %	$38,8 \pm 14,5$	$42,6 \pm 18,9$	НД
dp/dt	$745,3 \pm 246,6$	757 [544; 867]	НД
VTI	$11,7 \pm 3,8$	$12,0 \pm 4,6$	НД
Толщина МЖП, мм	$10,3 \pm 2,8$	$9,4 \pm 2,7$	НД

Источник KingMed.info

ЛП, см	4,3±1,1	4,4±0,9	НД
ЛП, мл	93,9±38,6 (25-190)	84,1±41,5 (38-230)	НД
ПП, мл	70,4±35,2 (23-255)	56,7±20,0 (30-104)	НД
ПЖ, см	2,9±0,7	2,7±0,8	НД
СДЛА, мм рт.ст.	35,6±15,5	38,4±17,6	НД
Е/А	1,4 25 [1,0; 2,3]	1,6 [0,9; 2,2]	НД
Митральная регургитация, степень	1,0 [0,875; 2,0]	1,5 [0,5; 2,0]	НД
Трикуспидальная регургитация, степень	1,0 [0,5; 1,0]	0,5 [0; 1,0]	НД
Всего больных	103	31	-

Абсолютному большинству пациентов с НКМ проведены также исследование крови на кардиотропные вирусы (определение ДНК вирусов герпетической группы и парвовируса В19 методом ПЦР) и антикардиальные АТ, ХМ, 25 - сцинтиграфия миокарда, 85 - исследование коронарных артерий (26 - коронарография и 81 - МСКТ, в том числе 22 - оба исследования), при этом гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий выявлены у девяти обследованных (10,6%). Морфологическое исследование миокарда с ПЦР-диагностикой вирусных инфекций выполнено у 19 больных (12 ЭМБ ПЖ, одна интраоперационная биопсия ЛЖ, три исследования эксплантированного сердца, в том числе два после ЭМБ, и пять аутопсий), еще трем пациентам выполнена биопсия скелетной мышцы, внутригрудных лимфатических узлов, подкожной жировой клетчатки. Большинству проводится ДНК-диагностика, однако во многих случаях она не завершена.

Обследование пациентов с повышенной трабекулярностью ЛЖ проводилось по тому же плану (в том числе МРТ - 11, МСКТ - 24, коронарография - 2, гемодинамически значимые стенозы выявлены у 1, сцинтиграфия - 4, ЭМБ ПЖ - 6).

Частота основных клинических проявлений у пациентов с НКМ и повышенной трабекулярностью ЛЖ представлена в табл. 7.6 и на рис. 7.13. При полном отсутствии исходных различий ЭхоКГ-параметров отмечена достоверно большая частота наиболее опасных аритмий (МА, устойчивой и неустойчивой ЖТ), а также ишемических проявлений - стенокардии как симптома и инфаркта (некроза) миокарда (о нем речь еще впереди), которые были диагностированы только у пациентов с НКМ. ХСН различной тяжести и различного ФК в группе НКМ диагностирована практически у 4/5 больных, в группе повышенной трабекулярности - менее чем у 2/3 больных. К подробному анализу нарушений ритма и проводимости, а также тромбозов и эмболий мы еще вернемся в последующих разделах данной главы.

Таблица 7.6. Основные клинические проявления некомпактного миокарда и повышенной трабекулярности левого желудочка

Клинический признак	НКМ ЛЖ, %	Повышенная трабекулярность	Достоверность различий
		ЛЖ, %	
НК (стадии I-III)	79,6	64,5	НД
ФК ХСН (I-IV)	79,6	64,5	НД
ЖЭ более 100 в сутки	63,1	41,9	НД
Устойчивая/неустойчивая ЖТ	51,5	25,8	p<0,05
МА (любая форма)	34,0	16,1	p<0,05
СССУ	7,8	3,2	НД
АВ блокада II-III степени	7,8	6,5	НД
Стенокардия (I-III ФК)	20,4	0	p<0,01
Инфаркт (некроз) миокарда	9,7	0	p<0,05
Эмболии	7,7	6,5	НД
Всего	103	31	-

Источник KingMed.info

Весьма своеобразными и не совсем банальными даже для пациентов с КМП были изменения на ЭКГ, которые регистрировались у пациентов с НКМ (рис. 7.14). Часть этих изменений свойственна многим больным с ДКМП и встречалась как при НКМ, так и при повышенной трабекулярности ЛЖ - к ним относятся признаки гипертрофии ЛЖ и отрицательные зубцы Т, депрессия сегмента ST и увеличение продолжительности комплекса QRS. Нередко встречавшиеся отрицательные зубцы Т могли быть обусловлены как синдромом гипертрофии ЛЖ, так и сопутствующим миокардитом. Эти признаки описаны и другими авторами, с близкой частотой определявших их как у детей, так и у взрослых с изолированным НКМ [230].



Рис. 7.13. Основные клинические проявления некомпактного миокарда и повышенной трабекулярности левого желудочка. Слева - группа с повышенной трабекулярностью, справа - с некомпактным миокардом. Приводится абсолютное количество больных

ЭКГ-признак	Пример ЭКГ	НКМ	ПТ
Низкий вольтаж комплекса QRS в стандартных отведениях		17,0%	0
Недостаточное нарастание амплитуды зубцов R в левых грудных отведениях		36,8%	5,0%
Признаки гипертрофии левого желудочка		40,4%	33,3%
Депрессия сегмента ST в левых грудных отведениях		16,5%	16,1%
Подъем сегмента ST в правых грудных отведениях		14,4%	0
Патологический зубец Q / комплекс QS		17,0%	3,3%
Комплекс QRS ≥ 120 мс		32,6%	38,9%
Отрицательные зубцы T в 2 и более отведениях		50,5%	47,1%

Рис. 7.14. Частота различных изменений на электрокардиограммах у пациентов с некомпактным миокардом и повышенной трабекулярностью левого желудочка

Однако были признаки, которые существенно чаще или почти исключительно встречались у пациентов с развернутым НКМ и не встретились нам в литературе: это подъем

Источник KingMed.info

сегмента **ST** (обычно не более 1 мм) в отведениях V_1 - V_2 , низкий вольтаж комплекса **QRS** в стандартных отведениях, а также недостаточное нарастание зубцов **R** в грудных отведениях и патологические зубцы Q/комплексы QS. Вряд ли их можно считать сугубо специфичными для НКМ (конечно, нет), но при пограничных соотношениях компактного и некомпактного слоев по данным визуализирующих методов ЭКГ может сыграть роль дополнительного аргумента в пользу более тяжелого варианта.

Однако представленными типовыми клиническими симптомами и даже изменениями на ЭКГ далеко не исчерпывается все своеобразие клинической картины, с которой приходили к нам эти пациенты. Далеко не все пациенты с НКМ укладываются и в образ (клиническое представление) о ДКМП, критериям которой отвечало большинство из них. При общих, типичных чертах синдрома НКМ больные приходили в клинику по разным поводам (после неоднократного обследования), с различными жалобами, в разном по тяжести состоянии (от совершенно удовлетворительного до тяжелого). Столь же различны оказались диагнозы, которые ставились пациентам: при универсальности патологических процессов синдром НКМ отличается способностью имитировать картину более частых заболеваний сердца. Далее мы остановимся на основных вариантах течения НКМ, с которыми сталкивается врач к моменту постановки этого диагноза, обозначив их как определенные сценарии в повседневной клинической практике.

Сразу подчеркнем: это клиническое своеобразие определялось не только самим наличием некомпактного слоя и, вероятно, лежащих в его основе мутаций, но и иными заболеваниями, с которыми он оказался тесно связан у значительной части больных. Прежде всего, сочетание НКМ с врожденными пороками сердца выявлено у 11 пациентов (10,7%): четыре имели ДМПП, по одному - стеноз легочной артерии и его сочетание с ДМЖП, один - изолированный ДМЖП, один - персистирующую левую верхнюю полую вену, три - врожденный аортальный порок (функционально/анатомически двустворчатый аортальный клапан с аортальной недостаточностью II-III степени, в одном случае в сочетании с левосторонним частичным аномальным дренажом легочных вен и добавочной левосторонней верхней полую вену). У 32 больных (31,1%) можно говорить об изолированном НКМ. В остальных случаях (и у части пациентов с врожденными пороками) выявлено сочетание синдрома НКМ с иными (первичными и воспалительными) заболеваниями миокарда. У пациентов с повышенной трабекулярностью ЛЖ врожденных пороков сердца не отмечено.

Клинические маски (сценарии диагностики НКМ), которые одновременно оправдано будет считать его основными клиническими вариантами, выглядели следующим образом (рис. 7.15, 7.16).

Сценарий 1. Синдром НКМ выявляется при случайном обследовании и не имеет клинических проявлений. Вариант наиболее редкий в нашей группе больных ($n=2$; 1,9%), что может быть обусловлено преобладанием в стационаре тяжелых больных. Первый пациент (мужчина 42 лет) обратился в клинику в связи с эпизодами повышения АД до 160/100 мм рт.ст., некомпактный слой миокарда был выявлен при ЭхоКГ, подтвержден данными МСКТ (признаков коронарного атеросклероза не отмечено) и повторной ЭхоКГ в Германии. Несмотря на снижение ФВ до 35% и расширение ЛЖ (КДР 6,8 см), в течение 1 года отсутствовали симптомы ХСН, признаки ишемии, нарушения ритма. В связи с появлением сердцебиения после ОРВИ обследован на миокардит: повышены титры АТ к антигенам эндотелия и кардиомиоцитов до 1:160 (норма - 1:40) при отсутствии вирусного генома в крови, при ЭхоКГ динамики не отмечено. Проводится терапия β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, плаквенилом.

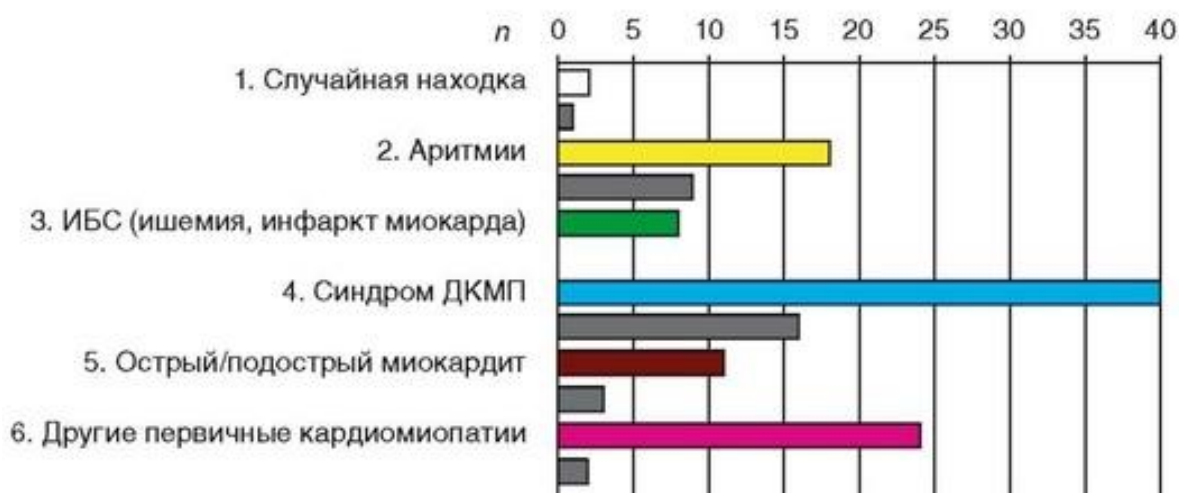


Рис. 7.15. Клинические маски (сценарии диагностики) некомпактного миокарда. Частота различных сценариев диагностики некомпактного миокарда показана в абсолютных цифрах (количество больных) цветными столбиками. Серые столбики - количество пациентов с теми же клиническими масками в группе пациентов с повышенной трабекулярностью левого желудочка

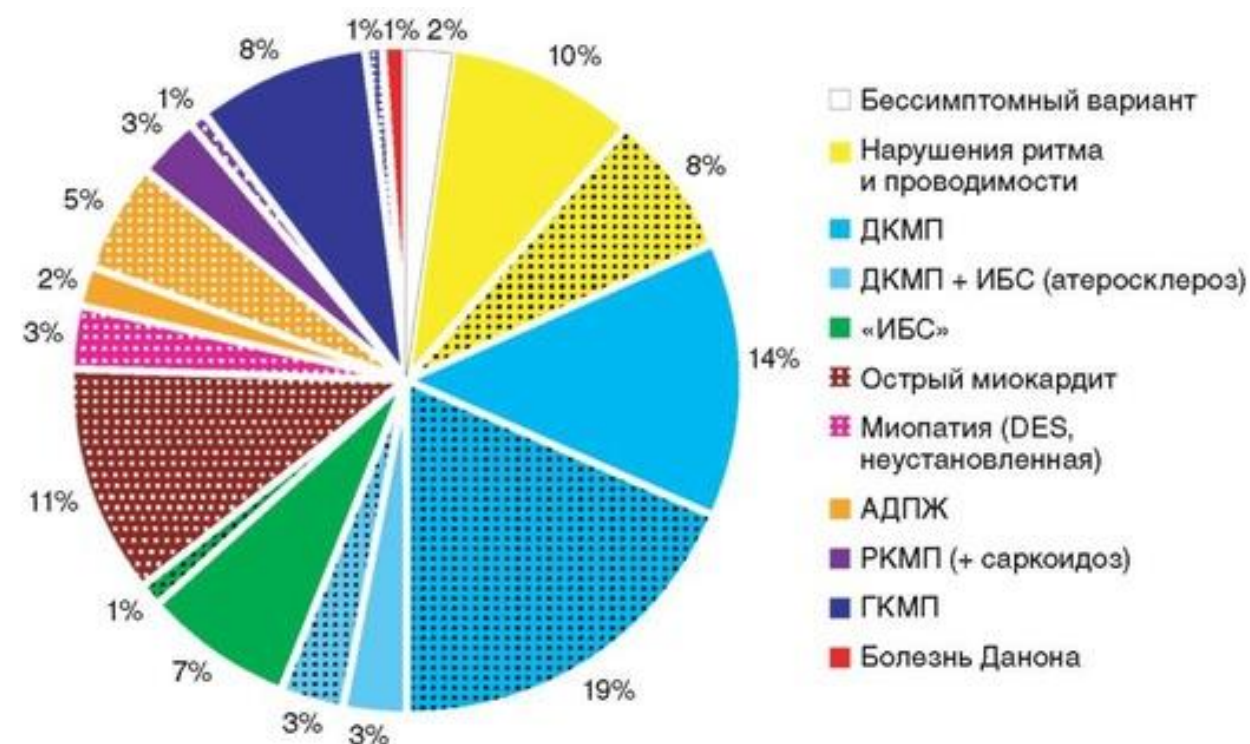


Рис. 7.16. Распределение пациентов с некомпактным миокардом по основным сценариям диагностики (клиническим маскам) с указанием конкретных нозологических форм. Дублирующими секторами того же цвета со штриховкой обозначены пациенты с сопутствующим миокардитом

Вторая больная, 31 года, обследовалась в ревматологическом отделении по поводу лихорадки неясного генеза: при ЭхоКГ выявлена аортальная недостаточность II степени без дилатации полости ЛЖ и снижения ФВ, заподозрен также НКМ; переведена в отделение кардиологии, где при МСКТ сердца наличие НКМ подтверждено. В качестве причины лихорадки и аортального порока диагностирована болезнь Такаясу, однако единственным проявлением со стороны

миокарда была умеренная синусовая тахикардия на фоне активного системного воспаления; нарушений ритма и признаков ишемии при ХМ не выявлено. НКМ расценен как бессимптомный.

Сценарий 2. Синдром НКМ протекает под маской «идиопатических» нарушений ритма ($n=18$; 17,5%): аритмии с самого начала выходят на первый план и являются не только основным поводом для обращения к кардиологу, но и ведущим объективным проявлением болезни. Средний возраст этих пациентов составил $45,5 \pm 16,9$ года - точно такой же, как у всех больных с НКМ, то есть нет оснований думать, что относительно более легкое течение обусловлено возрастом. Мужчины преобладали (61,1%), как и в целом среди пациентов с НКМ.

Семейный анамнез отягощен у пяти (28%) пациентов с данным вариантом, причем во всех случаях у родственников это была внезапная смерть либо верифицированный НКМ (случаев тяжелой ХСН не было). В том числе отмечена внезапная смерть сына больного 64 лет, который долгое время оставался бессимптомным (диагноз НКМ поставлен только после гибели сына и развития ЖЭ). Однако патогенных мутаций не выявлено пока ни у кого из пациентов с семейной аритмической формой.

Снижение сократимости ЛЖ (ФВ 40-50%) без значимой дилатации его полости отмечено лишь у 5 из 18 больных, развернутого синдрома ДКМП и застойной ХСН более II ФК не было ни у кого, что позволяет говорить об изолированных аритмиях как одной из типичных масок НКМ и самостоятельном варианте его течения, который воспроизводится в семье. Однако пусть минимальное, но снижение ФВ в целом было характерно для пациентов с НКМ и обычно свидетельствует в его пользу - средняя ФВ составила $52,8 \pm 8,9\%$, КДР ЛЖ $5,4 \pm 0,5$ см.

Закономерно, что наиболее частой аритмией у пациентов с НКМ ЛЖ была ЖЭ (семь больных) от нескольких сотен до 17 000 в сутки. Пробежки ЖТ отмечены у пяти (28%, в том числе по типу «пируэт» в анамнезе у одной при отсутствии четких данных об удлинении интервала Q-T), что уже при первом знакомстве указывало на возможную генетическую природу аритмии, как и снижение вольтажа комплексов QRS (22,2%) и недостаточное нарастание зубца R (27,7%). Одному пациенту выполнено внутрисердечное ЭФИ, устойчивые нарушения ритма не индуцированы. Но не менее частой формой аритмии у пациентов с изолированным аритмическим вариантом НКМ оказались в совокупности МА (у семи пациентов, в том числе пароксизмальная у пяти, персистирующая у одного и постоянная у одного) и ТП (пароксизмальная форма у одного пациента с сопутствующим перимиеокардитом). С наличием МА коррелировали размеры ЛП, которые были увеличены у шести пациентов (33,3%). Средний объем ЛП составил $70,2 \pm 20,1$ мл. В одном случае (у пациентки с пароксизмальной МА без терапии) в анамнезе выявлен тромбоз ушка ЛП.

У пациентки с семейной формой НКМ (диагноз верифицирован также у сына, которому имплантирован ЭКС по поводу «беспричинной» АВ блокады II-III степени) МА сочеталась с ЖЭ, АВ блокадой и полной блокадой ПНПГ; с учетом диагноза, пробежек ЖТ и снижения ФВ до 40% матери имплантирован ИКД (у сына систолическая функция ЛЖ пока совершенно не изменена). Сочетание блокады ПНПГ, ЖЭ и МА отмечено также у одного более молодого пациента. Случаев блокады ЛНПГ в этой группе не было (обычно она сочеталась с выраженной систолической дисфункцией). АВ блокада разной степени отмечена в 27,7% случаев, СССУ - в 22,2%. Стимулятор имплантирован еще троим больным по поводу АВ блокады и СССУ, которые делали невозможным назначение адекватных доз антиаритмиков и урежающих ритм препаратов. В то же время отсутствие пароксизмов устойчивой ЖТ и выраженной систолической дисфункции не давало достаточных оснований для имплантации ИКД. Необходимость в назначении кордарона

Источник KingMed.info

возникла у пяти больных (27,7%), в ряде случаев имелись относительные противопоказания к его приему.

Естественно, у пациентов с «идиопатическими» аритмиями с самого начала стоял вопрос о наличии латентного миокардита, причем выявление НКМ не только не снимало этого вопроса, но делало его еще более актуальным. В результате комплексного неинвазивного обследования диагноз миокардита подтвержден у 10 больных (44,4%). Практически во всех случаях он протекал хронически, без четкой связи симптомов с инфекцией, однако острое развитие симптомов отмечено у двух пациентов. Лишь в одном случае в анамнезе имелся яркий миоперикардит со снижением ФВ до 30% в рамках болезни Шегрена (что вообще для данного заболевания не очень характерно - можно думать о роли неблагоприятного генетического фона со стороны миокарда). К моменту обследования в нашей клинике больная длительное время получала поддерживающую дозу метипреда, однако титры антикардиальных АТ оставались значительно повышенными. Из нарушений ритма сохранялись лишь пробежки СВТ и редкая НЖЭ.

У половины пациентов с миокардитом отмечено выраженное повышение титра АТ к антигенам кардиомиоцитов (1:160), что может свидетельствовать о роли первичного повреждения кардиомиоцитов в развитии иммунных реакций. Терапия миокардита у большинства пациентов ограничивалась назначением плаквенила и противовирусных препаратов, санацией очагов хронической инфекции (тонзиллита), однако двум больным с упорным течением аритмии были назначены малые дозы метипреда - с некоторым стабилизирующим эффектом. Отменить антиаритмики не удалось ни одному из больных.

Предпринимались попытки РЧА у двоих, у пациента с МА стойкого эффекта получено не было. У больного 25 лет частая (до 17 000 в сутки) ЖЭ оставалась почти единственным проявлением болезни в течение 15 лет, хотя обращали на себя внимание внезапная смерть отца в 36 лет и однократный обморок в детстве. На ЭКГ - снижение вольтажа комплексов QRS (рис. 7.17, 1). При МРТ данных о миокардите или АДПЖ не получено, но выявлен некомпакт-

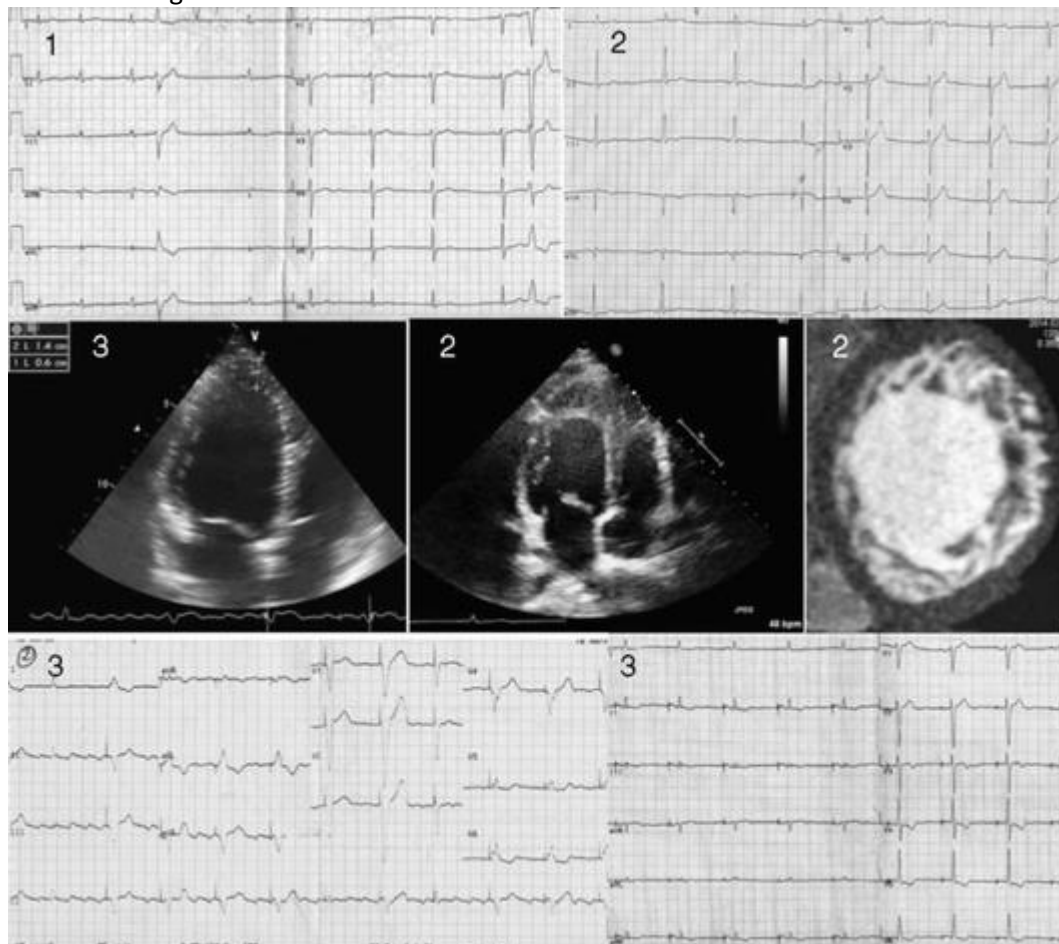


Рис. 7.17. Результаты инструментального исследования у пациентов с аритмическим вариантом некомпактного миокарда. Скорость записи на всех ЭКГ - 25 мм/с: 1 - больной Л., 35 лет (на электрокардиограмме - снижение вольтажа комплекса *QRS*, желудочковая экстрасистолия); 2 - больной С., 21 года (некомпактный миокард левого желудочка, эхокардиограмма, четырехкамерная позиция, мультиспиральная компьютерная томография сердца); 3 - больной Н., 32 лет (электрокардиограмма - трепетание предсердий, комплексы от желудочкового электрода; синусовый ритм - постоянная стимуляция предсердий; эхокардиограмма - соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда левого желудочка более 2) ный слой миокарда ЛЖ в сочетании с его дилатацией (КДР 6,0 см) и небольшим снижением ФВ (53%). РЧА двух аритмогенных фокусов (в обоих желудочках) оказалась успешной, однако через 3 года после процедуры отмечено появление пароксизмов МА/ТП. Одновременно отмечено нарастание титров антикардиальных АТ (исходно выявлено повышение только АТ к антигенам ВПС до 1:160, в повторном анализе - отсутствие АТ к антигенам эндотелия, АТ к антигенам кардиомиоцитов - 1:160, ВПС - 1:320), что позволяет думать о присоединении миокардита как причине прогрессирования аритмии.

В завершение обзора приведем краткие примеры типичных молодых пациентов с данным клиническим вариантом НКМ, которых отличает разная выраженность аритмического синдрома. Во втором случае, несмотря на явную отягощенность семейного анамнеза и «красные флаги» (АВ блокада, преобладание наджелудочковых аритмий при отсутствии рестриктивного фенотипа), выявить патогенные мутации пока не удалось.

Клинический пример 52. Больной С., 21 года, впервые поступил в ФТК 11.07.2012 г. с жалобами на эпизодические ноющие боли в грудной клетке, которые стали беспокоить в течение

последнего года. Студент медицинского института, на амбулаторной ЭКГ выявлена брадикардия. Поступил в ФТК.

При осмотре: ЧСС 70 в минуту, ритм правильный. В стандартных анализах крови без отклонений от нормы. На ЭКГ (см. рис. 7.16, 2) эктопический предсердный ритм, умеренная брадикардия. ЭКГ-пробы с гипервентиляцией и ортостатикой положительные (снижение амплитуды зубцов **T** в нижних и левых грудных отведениях). При ХМ - смена водителя ритма в предсердиях с урежением и учащением ритма. ЧСС днем 55-191 в минуту (в среднем 85 в минуту), ночью 37-61 в минуту (в среднем 56 в минуту), 670 НЖЭ, 2 эпизода СВТ с ЧСС 140 в минуту, 359 монотопных ЖЭ, 9 эпизодов бигеминии, 1 куплет. Кратковременная депрессия сегмента **ST** до 0,16 мВ при ЧСС до 190 в минуту. При ЧПСС точка Венкебаха 160 имп./мин (норма 179 в минуту). На фоне стимуляции отмечается удлинение интервала **P-Q** до 190 мс. ВВФСУ 1530 мс (норма менее 1500 мс), КВВФСУ 359 мс (норма менее 525 мс). После введения раствора атропина ВВФСУ 1062 мс, КВВФСУ 198 мс, точка Венкебаха 200 имп./мин. Подтверждена вегетативная природа выраженной лабильности ЧСС. При стимуляции предсердий разрыва кривой АВ проведения не выявлено. Нарушения ритма не индуцированы. При ЭхоКГ (см. рис. 7.17, 2): НКМ ЛЖ, ФВ 45-50%, размеры камер в норме. При МСКТ (см. рис. 7.17, 2) - выраженная трабекулярность миокарда во всех отделах, за исключением верхней и средней трети перегородки, соотношение слоев 12-14/6 мм (более 2:1). Терапия не назначалась.

Через 2 года и 5 лет (2014 и 2017) обследован повторно. Новых жалоб нет. В анализе крови на антикардиальные АТ от 2014 г.: АТ к антигенам эндотелия 1:320, к антигенам гладкой мускулатуры и ВПС - 1:160. Кардиотропных вирусов в крови нет. На ЭКГ: ЧСС 50 в минуту, PQ 0,12-0,14 с. При ХМ: пробежки СВТ до семи комплексов **QRS**, 50 ЖЭ, депрессия сегмента **ST** при подъеме на 12-й этаж. ЭхоКГ - без динамики (ФВ 51%). На полгода назначен плаквенил. В 2017 г. отмечена нормализация титра антикардиальных АТ. При ХМ 89 НЖЭ, 3 ЖЭ. ЭхоКГ - данные прежние. С учетом дневной тахикардии (в среднем ЧСС 92 в минуту, максимальная 165 в минуту), наличия НКМ и минимальной систолической дисфункции к лечению добавлен конкор по 2,5 мг.

Клинический пример 53. Больной Н., 33 лет, впервые поступил в ФТК 10.02.2012 г. с жалобами на умеренное снижение переносимости физических нагрузок, приступы учащенного, неритмичного сердцебиения.

Из анамнеза: отец с 42 лет страдал ХСН, умер в возрасте 48 лет; дядя по отцу страдает ХСН. У матери - гипертоническая болезнь, МА. Занимался футболом, физические нагрузки в течение всей жизни переносил хорошо. С лета 2011 г. стал отмечать появление одышки при подъеме по лестнице (3-й этаж), кратковременные эпизоды головокружения. В ноябре 2011 г. - предобморочное состояние. Госпитализирован по СМП, на ЭКГ - МА (?). При ЭхоКГ - умеренная дилатация ЛЖ со снижением его сократимости, при чреспищевод-ной ЭхоКГ - тромб в ушке ЛП (лизировался на фоне терапии варфарином). Назначены дигоксин, карведилол. Отмечено восстановление синусового ритма. В связи с признаками СССУ и АВ блокады (точных сведений нет) 28.12.2011 имплантирован постоянный ЭКС в режиме DDD. С января 2012 г. назначен кордарон в поддерживающей дозе 200 мг/сут. Поступил в ФТК.

При поступлении: ритм правильный, на ЭКГ (см. рис. 7.17, 3) постоянная стимуляция предсердий с самостоятельным проведением на желудочки, вольтаж снижен, умеренно снижена амплитуда зубцов **R** в отведениях V_1-V_3 . Двухфазные зубцы **T** в отведениях V_3-V_6 . В динамике (см. рис. 7.17, 3) - ТП со стимуляцией желудочков. В анализах крови: АТ к антигенам кардиомиоцитов 1:160, в остальном - без отклонений от нормы. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,3 см, ФВ 44%, ЛП 62 мл, ПП 62 мл, ПЖ 2,4 см, VT1 13 см. Митральная регургитация I степени, dp/dt 770 мм рт.ст. Некомпактный слой

Источник KingMed.info

миокарда преимущественно в области верхушки (2:1 по отношению к компактному) (см. рис. 7.13, 3). При ХМ (кордарон 200 мг/сут, карведилол 12,5 мг/сут) - ритм синусовый. Ритм ЭКС в режиме DDD, преимущественно предсердная стимуляция с ЧСС 60-70 в минуту, 97 ЖЭ, 330 НЖЭ, в том числе с аберрацией. В течение записи пароксизмы МА/ТП длительностью от 30 мин до 2 ч; эпизод тахикардии с широкими комплексами **QRS** с ЧСС до 110-130 (желудочковая стимуляция на фоне ТП, блокада проведения по ЛНПГ?). В 2:10-4:13 - пароксизм ТП с меняющимся коэффициентом проведения 3:1, 4:1 с ЧСС до 130 в минуту, эпизодически с широкими комплексами. При МСКТ: коронарные артерии интактны, верхушка ЛЖ скруглена, в верхушечном сегменте НКМ (соотношение слоев 2:1), отсроченного контрастирования, тромбов в полостях сердца нет. Доза кордарона увеличена до 400 мг/сут, к лечению добавлен дигоксин 0,125 мг, продолжен прием карведилола, престариума и варфарина, однако стойкого антиаритмического эффекта лечение не имело. В связи с нарастанием числа ЖЭ до 9000 в сутки дигоксин отменен, сохранялись около 2000 ЖЭ в сутки, пароксизмы МА/ТП.

При повторном обследовании в 2014 г.: АТ к антигенам ВПС 1:160, остальные в пределах нормы. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,9 см, ФВ 47%, VT1 13,4 см, ЛП 90 мл, E/E` 6,6. На ЭКГ и при ХМ - непрерывно рецидивирующее ТП. Кордарон заменен на аллапинин 62,5 мг/сут и соталол 80 мг/сут. При ХМ: 1330 НЖЭ, 1700 ЖЭ, МА/ТП не зарегистрировано. При исследовании панели 11 генов, ответственных за НКМ, мутаций не выявлено, продолжена ДНК-диагностика (ген **LMNA** и др.). В дальнейшем, в связи с рецидивированием пароксизмов МА/ТП, предпринята попытка РЧА - без существенного эффекта.

У девяти пациентов с *повышенной трабекулярностью* «идиопатические» аритмии тоже отличались довольно выраженной агрессивностью: более чем у половины (у пяти больных) основным поводом для обследования стали пробежки неустойчивой ЖТ, в том числе с предобморочными состояниями. В одном случае имелась ЖЭ (около 2000 в сутки), одному пациенту с ЖТ выполнено внутрисердечное ЭФИ, нарушения ритма не индуцированы. Однако снижения ФВ (менее 55%) ни у кого из них не отмечено, в среднем этот показатель составил $63,6 \pm 5,7\%$, КДР ЛЖ - $5,0 \pm 0,5$ см, ЛП - $55,3 \pm 17,5$ мл.

Эти пациенты были несколько моложе пациентов с НКМ (средний возраст - $38,9 \pm 18,6$ года), соотношение мужчин и женщин составило 4:5. Отягощенный семейный анамнез выявлен у одного (отцу в детстве ставился диагноз «миокардит»). Пароксизмальная МА отмечена лишь в одном случае, внутрисердечного тромбоза ни у кого не было. Миокардит как одна из существенных причин аритмий диагностирован у 55,5%. ЭКС имплантирован одной больной по поводу АВ блокады, то есть можно говорить о том, что в целом заболевание протекало несколько легче, чем при НКМ, и это касается главным образом отсутствия столь характерного для НКМ небольшого снижения ФВ.

Летальных исходов, в том числе случаев внезапной смерти, у пациентов с данным сценарием диагностики НКМ и повышенной трабекулярности не было.

Сценарий 3. Синдром НКМ протекает под маской ИБС (n=8; 7,8%). Это один из самых своеобразных и редких клинических вариантов НКМ, который, подчеркнем еще раз, у пациентов с повышенной трабекулярностью ЛЖ не встретился ни разу. Хотя ранее диагноз ИБС ставился большинству наших пациентов с НКМ, мы относим к этой подгруппе лишь тех больных, у которых ИБС действительно представлялась наиболее вероятной.

Первая пациентка 60 лет, у которой был диагностирован данный вариант НКМ, поступила в клинику в связи с ангинозными болями, возникшими несколько лет назад, перебоями в работе сердца. При ХМ, наряду с ЖЭ (около 1000 в сутки) и пробежками неустойчивой ЖТ, выявлена

Источник KingMed.info

ишемическая депрессия сегмента *ST* до 0,1 мВ, при первичной ЭхоКГ - гипокинез задней стенки ЛЖ, его небольшая дилатация (КДР 5,6 см) и снижение ФВ до 40% (на ЭКГ признаков перенесенного инфаркта не было). При МСКТ стенозов коронарных артерий не отмечено, но выявлены достоверные признаки НКМ, что подтверждено при повторной ЭхоКГ. Имплантирован ИКД, назначен кордарон. При контрольном обследовании через 7 лет (в связи с некоторым нарастанием одышки) дальнейшего снижения ФВ, увеличения размеров ЛЖ, нарастания ЖЭ, а также эпизодов срабатывания ИКД на фоне постоянного лечения ХСН не отмечено.

Проявлениями ишемии у пациентов с НКМ были боли ангинозного характера (стенокардия у 62,5%, в том числе II и III ФК, ишемическая депрессия сегмента *ST* при нагрузке, инфаркт миокарда у пациента с неизмененными по данным обычной коронарографии артериями), которые и стали главным поводом для обращения в клинику и обследования. Среди всех пациентов с НКМ стенокардия, напомним, встретилась всего в 20% случаев. Средний возраст пациентов с ишемическим вариантом НКМ составил $53,0 \pm 13,8$ года и был несколько выше, чем у остальных пациентов с НКМ, что также способствовало ошибочной диагностике. Исследование коронарных артерий проведено у всех больных, при этом значимый атеросклероз коронарных артерий имелся лишь у одного больного (здесь можно думать о сочетании причин ишемии и ДКМП).

С другой стороны, у тех пациентов, у которых действительно диагностирована ИБС (гемодинамически значимый коронарный атеросклероз), ишеми-ческие проявления как самой ИБС, так и НКМ (разделить их в этом случае довольно сложно) нередко полностью отсутствовали. Так, из девяти пациентов с коронарным атеросклерозом шестеро поступили в клинику с симптомами ХСН и обследовались по поводу синдрома ДКМП, один - по поводу нарушений ритма и проводимости. Инфаркт миокарда развился лишь у двоих пациентов с коронарным атеросклерозом, и по крайней мере в одном случае атеросклероз мог быть не главной причиной этого инфаркта (см. ниже).

Симптомы ХСН отмечены наряду с ишемическими у половины больных, имевших дилатацию ЛЖ со снижением ФВ, в том числе у пациента, перенесшего инфаркт миокарда. Однако тяжелой систолической дисфункции у этих больных, как правило, не было. Средняя ФВ составила в целом по группе $51,0 \pm 13,3\%$, КДР ЛЖ $5,5 \pm 0,8$ см, ЛП $69,1 \pm 34,4$ мл. Лишь в одном случае диагностирован миокардит (см. клинический пример 54), еще в одном выявлен ВЭБ в крови, но других критериев миокардита не было. Однако часть пациентов с наиболее выраженной острой ишемией рассматривается при описании сценария 5 (НКМ у пациентов с подострым миокардитом) и сценария 6 (НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями, а также миокардитом).

Желудочковые аритмии были не характерны (пробежки ЖТ и относительно частую ЖЭ имели по одному больному), МА полностью отсутствовала в данной группе, АВ блокада I степени имелась у двоих (25%), у постинфарктного больного развилась блокада ЛНПГ. Были не характерны не только снижение вольтажа комплексов *QRS* и недостаточное нарастание зубцов *R*, но даже стабильные отрицательные зубцы *T* на ЭКГ (отмечены у двух больных). Тромбоз верхушки ЛЖ отмечен у больного инфарктом, у пациента с ИБС имелся пристеночный тромб в ЛЖ при отсутствии достоверных признаков перенесенного инфаркта миокарда. ИКД имплантирован единственной (упомянутой выше) пациентке с ишемическим вариантом НКМ.

Антиагреганты (аспирин) получает половина больных, варфарин назначен постинфарктному пациенту с тромбом в верхушке ЛЖ и ФВ 36% (наихудшей в этой группе). Никто из пациентов с ишемической маской НКМ не умер. Таким образом, этот вариант (при условии исключения отсюда большинства пациентов с некрозом миокарда, развившимся в процессе наблюдения или

Источник KingMed.info

вследствие миокардита) характеризуется относительно благоприятным течением с преобладанием симптомов микроваскулярной ишемии над другими, более типичными проявлениями некомпактной КМП (аритмиями, тромбоэмболиями, ХСН).

Клинический пример 54. Больная Д., 46 лет, поступила в ФТК 10.06.2016 г. с жалобами на периодические ноющие, давящие боли в области сердца без четкой связи с физической или эмоциональной нагрузкой, подъемы АД максимально до 180/80 мм рт.ст., сопровождающиеся головной болью, слабостью.

Из анамнеза: с 14 лет наблюдается в миастеническом центре по поводу миастении (генерализованная форма, ремиттирующее течение), принимает калимин. В анамнезе - HCV-инфекция, леченная ПВТ до отрицательной ПЦР. В 2000 г. перенесла инфекционный эндокардит с поражением аортального клапана. Проводилось лечение ванкомицином и гентамицином с хорошим эффектом, операция не требовалась. Чувствовала себя удовлетворительно. С 2010 г. отмечает появление подъемов АД максимально до 180/80 мм рт.ст., получала лозартан 15 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, в последнее время престари-ум 2,5 мг/сут с переменным положительным эффектом. Ухудшение самочувствия с 02.04.2016, когда через 3 нед после перенесенного бронхита (проводилась антибиотикотерапия) во время уборки снега появились боли за грудиной сжимающего характера, без иррадиации, длительностью до 2-3 минуты, с эпизодами возобновления болей меньшей интенсивности в покое в течение последующих суток. За медицинской помощью не обращалась. 12.06.2016 при плановом проведении ЭКГ (перед ЭГДС) выявлены очаговые изменения переднеперегородочных, верхушечных, боковых и нижних отделов ЛЖ. Госпитализирована с подозрением на инфаркт, диагноз отвергнут (тропонин отрицательный). При ЭхоКГ зон гипокинезии не выявлено. Состояние расценено как острый миокардит, проводилась терапия эналаприлом, бисопрололом, кардиомагнилом, верошпироном, боли в области сердца не беспокоили. В течение последнего времени возобновились ноющие, давящие боли в области сердца без связи с нагрузкой. Поступила в ФТК.

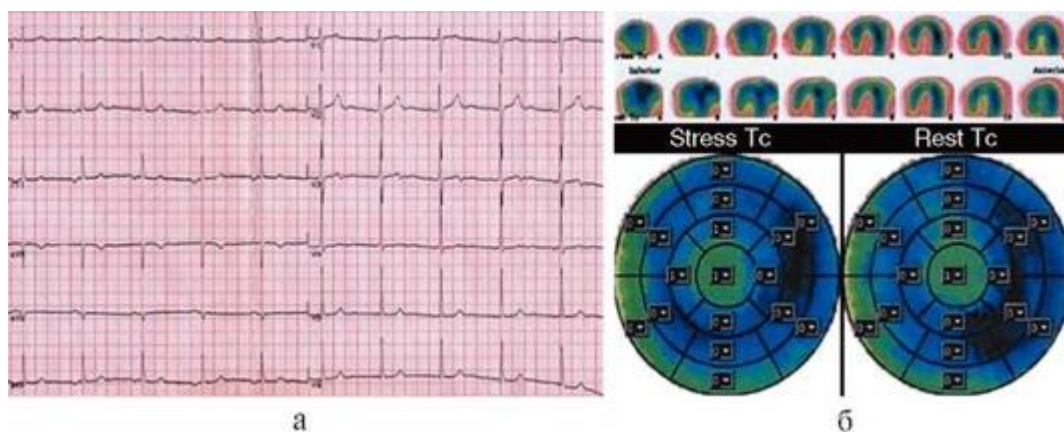


Рис. 7.18. Результаты инструментального исследования у больной Д., 46 лет: а - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с (двухфазные зубцы *T* в отведениях V_3 - V_4); б - сцинтиграфия миокарда (зеленый цвет - дефект перфузии в области верхушки левого желудочка как при нагрузке, так и в покое)

При осмотре и в стандартных анализах крови - без отклонений от нормы. ДНК кардиотропных вирусов в крови нет. Антикардимальные АТ: специфический АНФ 1:160, АТ к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры - 1:80, ВПС - 1:160. На ЭКГ при поступлении (рис. 7.18) неглубокие двухфазные зубцы *T* в левых грудных отведениях. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,4 см, толщина МЖП 1,0 см, КДО 82 мл, КСО 38 мл, ФВ 54%, VTI 17,3 см, dp/dt 1010 мм рт.ст. Локальных нарушений сократимости нет. ЛП 61 мл, ПП 41 мл, Е/А 1,3, двустворчатый аортальный клапан,

Источник KingMed.info

аортальная и митральная регургитация I степени, СДЛА 31 мм рт.ст. При ХМ: 505 НЖЭ, короткие (6-9 RS) пробежки СВТ с ЧСС до 144 в минуту, всего 28, 17 ЖЭ. **ST-T** без динамики. При сцинтиграфии (см. рис. 7.18) миокарда в покое и с нагрузкой включение индикатора в миокард ЛЖ с неравномерным распределением, с локальным снижением аккумуляции в верхушке ЛЖ и в апикальных и средних отделах перегородки (дефекты перфузии). При нагрузке характер распределения индикатора не изменен по сравнению с покоем. При МСКТ сердца коронарные артерии не изменены, кальциноза нет. Миокард ЛЖ повышенной трабекулярности, с соотношением компактного и некомпактного слоев до 1:2 в области нижней стенки и верхушки. Отсроченного накопления нет.

Состояние расценено как НКМ в сочетании с подострым миокардитом, к лечению добавлен плаквенил 200 мг/сут. Боли в грудной клетке беспокоить перестали. На ЭКГ нормализовались зубцы Т. При контрольной ЭхоКГ через полгода ФВ ЛЖ 59%, камеры сердца не увеличены.

Сценарий 4. Синдром НКМ протекает под маской ДКМП. Этот вариант встречался чаще всего ($n=40$; 38,8%) и в наибольшей степени соответствует представлениям о некомпактной КМП. Однако у многих больных НКМ был не единственной причиной синдрома ДКМП.

Среди пациентов с этим вариантом отмечено более явное преобладание мужчин (28 больных, или 70%). Средний возраст пациентов составил $47,9 \pm 14,4$ года. Семейный анамнез отягощен у шести больных, у одного из них выявлена патогенная мутация в гене титина *TTN*. Симптомы ХСН имелись у всех больных, преимущественно IIА-IIБ стадии, II и III ФК. Средняя ФВ составила $31,9 \pm 10,0\%$, КДР ЛЖ $6,5 \pm 0,7$ см, КДО $192,4 \pm 69,7$ мл, КСО $133,7 \pm 61,6$ мм рт.ст., ЛП $107,0 \pm 41,1$ мл, ПП $77,8 \pm 35,6$ мл, ПЖ $3,0 \pm 0,6$ см, СДЛА $37,3 \pm 16,9$ мм рт.ст. Исследование коронарных артерий выполнено у 34 больных, гемодинамически значимые стенозы выявлены у шести. У двух женщин имелась отчетливая связь декомпенсации с беременностью, однако данная перипартальная КМП (как синдром) была обусловлена именно декомпенсацией генетически детерминированной КМП. Проведенная в одном случае терапия бромокриптином никакого эффекта не имела.

У половины больных выявлены пробежки ЖТ, однако пациентов с устойчивой ЖТ в данной группе не было. У одной пациентки в анамнезе однократно зарегистрирована тахикардия типа «пируэт», вероятно, медикаментозно индуцированная. В 11 случаях (27,5%) имелась полная блокада ЛНПГ, однако показания к имплантации CRT-D/CRT-P выявлены соответственно лишь у 6/1 из них. Еще пяти больным имплантирован ИКД, пациентке с тахикардией типа «пируэт» и СССУ в анамнезе - двухкамерный ЭКС (от неоднократно предложенной с учетом низкой ФВ реимплантации ИКД она отказывалась, в течение последних 2 лет выйти на контакт с ней или ее родственниками не удается). Почти у 1/3 больных (30%) на ЭКГ отмечено недостаточное нарастание зубца R в грудных отведениях, у четырех (10%) - патологические зубцы Q, были очень характерны ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ (51,5%) и отрицательные зубцы Т (53,1%), в то же время снижение вольтажа комплексов QRS встречалось реже (лишь в 9,7% случаев).

У 13 больных (32,5%) диагностирована МА, в том числе пароксизмальная у трех, персистирующая и постоянная - у пяти. Для данного варианта НКМ были типичны тромбоземболические осложнения, отмеченные при обследовании, в анамнезе или в процессе наблюдения у шести пациентов (15%; ОНМК по ишемическому типу у четырех, эмболия в артерии глаза и почек - по одному, еще у одного больного вероятна эмболическая природа инфаркта миокарда). У двух из этих пациентов симптомы беспричинного ОНМК стали первым проявлением заболевания (еще одна, *тромбоземболическая маска*

НКМ) в довольно позднем возрасте, несмотря на имевшуюся у них развернутую картину ДКМП.

Клинический пример 55. Больной П., 63 лет, поступил в отделение реанимации 18.02.2015 г. с жалобами на умеренную слабость, эпизод онемения левой руки.

Из анамнеза: активно занимался спортом, значительные физические нагрузки в течение всей жизни переносил хорошо. Около 5 лет периодически отмечает бессимптомное повышение АД до 160/90 мм рт.ст. Постоянную гипотензивную терапию не получал. Примерно в 2012 г. развился кратковременный эпизод онемения руки, который быстро купировался. В течение года при измерении АД на экране электронного тонометра регистрировались тахикардия, аритмия. Ухудшения самочувствия не отмечал, к врачу не обращался. Последние полтора месяца отметил появление усталости, слабости, 15.02.2015 после физической нагрузки появилось онемение левой руки, которое самостоятельно прошло через 40 минут. Обратился к неврологу в частную клинику: не исключалось развитие ОНМК. На ЭКГ впервые выявлена МА с ЧСС 115 в минуту неизвестной давности.

При осмотре: рост 168 см, масса тела 80 кг, ИМТ 28,3 кг/м². Отеков нет. Дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца аритмичные, ясные. ЧСС 100-110 в минуту, АД 110/70 мм рт.ст. Печень не увеличена. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. В анализе крови без существенных отклонений от нормы. На ЭКГ (рис. 7.19) МА с ЧСС 114 в минуту, неглубокие отрицательные зубцы *T* в отведениях II, III, V4-V5. *QRS* 116 мс. При ЭхоКГ, выполненной впервые в жизни, ЛП 6,3 см, объем 186 мл, КДР ЛЖ 6,3 см, толщина МЖП 1,1 см, КДО ЛЖ 146 мл, КСО 89 мл, ФВ 39%, dp/dt 627 мм рт.ст., VTl 11 см, ПЖ 3,9 см, ПП 166 см. Митральная и трикуспидальная регургитация I-II степени. Диффузная гипокинезия миокарда, косвенные признаки синдрома малого выброса. Выявлен НКМ в области ЛЖ.



Рис. 7.19. Результаты инструментального исследования у больного П., 63 лет, с тромбоэмболическим вариантом некомпактного миокарда: а - ЭКГ при поступлении, скорость записи - 25 мм/с. Мерцательная тахиаритмия, признаки гипертрофии левого желудочка, сглаженные и отрицательные зубцы *T* в нижних и боковых отведениях; б - чреспищеводная эхокардиография. Эффект спонтанного контрастирования и тромб в левом предсердии, некомпактный слой миокарда левого желудочка (указан синей стрелкой)

При чреспищеводной ЭхоКГ (см. рис. 7.19) в полости ушка ЛП и в самом предсердии определяется выраженный эффект спонтанного эхоконтрастирования, тромб 8 мм, скорость изгнания крови из ушка ЛП менее 25 мс. При ХМ (конкор 7,5 мг/сут): МА, максимальная пауза 2,7 с (в 01:54), 329 политопных ЖЭ, 14 куплетов в течение всей записи, депрессия сегмента *ST* до 0,10 мВ, лабильность зубцов *T*. При МСКТ сердца: коронарные артерии интактны, короткий мышечный мостик над ПМЖА со стенозированием в диастолу более 50%. Расширение всех камер сердца (в меньшей степени ЛЖ). Миокард ЛЖ повышенной трабекулярности в области верхушечных сегментов циркулярно и в среднем сегменте передней стенки, соотношение компактного и некомпактного слоев до 1:2,5. В отсроченную фазу контрастирования миокард диффузно неоднороден, без отчетливых данных о накоплении контрастного препарата.

Источник KingMed.info

В результате антикоагулянтной терапии ксарелто 20 мг отмечено полное лизирование тромба, на фоне насыщения кордароном предприняты две попытки восстановления синусового ритма методом ЭИТ - без эффекта (сохраняется МА). При контрольной ЭхоКГ от марта 2016 г.: КДР ЛЖ 6,8 см, КДО 145 мл, ФВ 45%, ЛП 206 мл, СДЛА 35 мм рт.ст., митральная и трикуспи-дальная регургитация I степени. В 2018 г. при МРТ диагноз НКМ подтвержден. При ЭхоКГ у сына пациента НКМ не выявлен, дочь не обследована.

У 57,5% (n=23) пациентов с НКМ и синдромом ДКМП был диагностирован хронический миокардит. Несмотря на отсутствие яркого анамнеза (связь выраженной декомпенсации с инфекцией) у части из них, а также возможную неспецифическую роль инфекции в прогрессировании ХСН, диагноз миокардита поставлен с учетом обнаружения в крови генома кардиотропных вирусов (ВЭБ у трех и HHV6 у одного больного), высоких титров специфического АНФ, АТ к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов и ВПС, признаков субэпикардального отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде ЛЖ по данным МРТ/МСКТ и морфологически верифицирован у девяти больных. У одной пациентки миокардит на фоне НКМ диагностирован в рамках нераспознанной в течение 10 лет болезни Такаюсу. Вирусный геном в миокарде выявлен у четырех из девяти больных (парвовирус В19 у четырех, в сочетании с ВЭБ, ЦМВ и HHV6 - у одного).

Клинические примеры (19, 25, 35) пациентов с сочетанием миокардита и НКМ с синдромом ДКМП неоднократно представлены в других главах, а также в разделе данной главы, посвященной инфаркту (некрозу) миокарда. Летальность при данном клиническом варианте ДКМП составила 5% (два пациента с терминальной ХСН, обоим был имплантирован ИКД).

У пациентов с *повышенной трабекулярностью* синдром ДКМП был еще более частым вариантом заболевания (16 человек, или 51,6%), по степени морфофункциональных расстройств они не отличались от пациентов с развернутым НКМ. Генез синдрома ДКМП был различным: миокардит (n=12; 30%), морфологически верифицирован у шести больных, в том числе у одного с активной HCV-инфекцией и у двух с парвовирусом В19/ВЭБ в миокарде, включая саркоидоз с поражением сердца (n=1, см. клинический пример 39), алкогольная миокардиодистрофия (n=1), объемная перегрузка сердца вследствие массивной тазовой артериовенозной мальформации со сбросом слева направо (см. клинический пример 16), AL-амилоидоз, возможно, в сочетании с миокардитом (см. клинический пример 67).

В то же время и у этих, и у некоторых других больных обнаружение повышенной трабекулярности могло указывать на генетическую неполноценность миокарда и объяснять тяжесть болезни. В частности, у одного пациента имелись признаки ГКМП, у второго (с устойчивой к лечению ЖЭ/пробежками ЖТ и отрицательными результатами внутрисердечного ЭФИ) - сын с признаками гипертрофии ЛЖ на ЭКГ, у которого при МРТ диагностирован развернутый синдром НКМ. Патогенные мутации не выявлены пока ни у одного больного данной подгруппы.

Сценарий 5. Синдром НКМ выявляется у пациентов с острым или подо-стрым миокардитом (n=11; 10,7% общего числа пациентов с НКМ). Средний возраст этих пациентов составил $41,5 \pm 14,2$ года (немного меньше, чем в среднем при НКМ), мужчины составили 63,7%. Симптомы миокардита определяли клиническую картину заболевания, именно они стала поводом для обращения к врачу и обследования.

При этом диагноз миокардита сомнений не вызывал: в его пользу свидетельствовали острое начало и четкая связь с ОРВИ, быстрое развитие тяжелой декомпенсации (ХСН III-IV ФК, средняя ФВ $25,4 \pm 7,9\%$, КДР ЛЖ $6,4 \pm 0,6$ см, КДО $172,5 \pm 51,0$ мл, ЛП $96,7 \pm 21,3$ мл, ПП $81,8 \pm 25,2\%$, ПЖ $3,1 \pm 0,4$

Источник KingMed.info

см, СДЛА $43,7 \pm 12,3$ мм рт.ст.) в сочетании с жизнеугрожающими нарушениями ритма и проводимости (частая ЖЭ, пробежки ЖТ у 10 из 11 больных, устойчивая ЖТ и АВ блокада II-III степени у одного) (см. клинический пример 58), признаки выпотного перикардита у трех, обнаружение в крови генома ВЭБ у трех больных, субэпикардальное отсроченное накопление при МРТ/МСКТ, высокие титры антикардиальных АТ (1:160-1:320, включая специфический АНФ, АТ к антигенам кардиомиоцитов и ВПС). В то же время пароксизмальная МА успела развиться лишь у двух больных (18,2%), что подтверждало остроту декомпенсации. Диагноз активного миокардита подтвержден морфологически у семи больных, геном парвовируса В19 выявлен в миокарде у двух из них (см. клинический пример 59).

Одновременно при ЭхоКГ выявлены признаки НКМ, подтвержденные с помощью МСКТ и МРТ у всех больных. В одном случае выявлена мутация в гене *MyBPC3* (см. клинический пример 59). У всех пациентов самочувствие и переносимость нагрузок оставались хорошими или удовлетворительными непосредственно до ОРВИ (отмечена в дебюте болезни у восьми больных), то есть НКМ практически себя не проявлял. Лишь троим больным ранее выполнялась ЭхоКГ, заподозрена ГКМП, однако ФВ оставалась нормальной. ЭКГ была значительно изменена, однако давность этих изменений нам неизвестна: характерны признаки гипертрофии ЛЖ ($n=7$; 63,6%), недостаточное нарастание зубцов *R* ($n=6$; 54,5%), низкий вольтаж *QRS* и патологические зубцы *Q* ($n=3$; 27,3%), отрицательные зубцы *T* ($n=5$; 45,5%), подъем сегмента *ST* ($n=3$; 27,3%), полная блокада левой ($n=5$) и правой ($n=2$) ножек пучка Гиса (63,6%), частота выявления которых была выше, чем у пациентов с ранее описанными вариантами НКМ, в том числе ДКМП.

Характернейшим проявлением острого миокардита на фоне НКМ было развитие острого инфаркта (некроза) миокарда у пяти больных (почти половины подгруппы) (подробнее см. об этом далее).

Клинический пример 56. Больной А., 30 лет, впервые поступил в ФТК 23.10.2015 г. с жалобами на одышку при небольших физических нагрузках (подъем на один лестничный пролет), чувство тяжести за нижним концом грудины при ходьбе, общую слабость, тошноту при снижении АД до 80/50 мм рт. ст. (при обычном АД 90-100/70 мм рт.ст.).

Из анамнеза: физические нагрузки переносил хорошо, занимался спортом (тяжелая атлетика, самбо). Заболел остро: 29.08.2015 отметил появление одышки при минимальных физических нагрузках, обратился в поликлинику. При рентгенографии органов грудной клетки - диссеминированные изменения в легких, внутригрудная лимфаденопатия. Направлен в противотуберкулезный диспансер. Проба Манту - 11 мм, диаскин-тест отрицательный, анализ мокроты на кислотоустойчивые микроорганизмы (тройкратное исследование) и ПЦР крови отрицательные, диагноз туберкулеза отвергнут. При МСКТ - лимфаденопатия средостения, не исключался саркоидоз, начата терапия витамином Е. Через неделю отметил нарастание одышки, появление отеков. На ЭКГ - синусовая тахикардия, нарушение проводимости по ЛНПГ. При ЭхоКГ (выполнена впервые в жизни): ФВ 38%, дилатация всех камер сердца, митральная регургитация II и трикуспидальная - III степени. При ХМ - частая ЖЭ, пробежки ЖТ. Госпитализирован в Костромскую областную больницу, где состояние расценено как ДКМП, назначена терапия фуросемидом, верошпироном, престариумом, кордароном. Состояние улучшилось, одышка при обычных нагрузках уменьшилась, отеки исчезли. Направлен в НИИ трансплантологии для решения вопроса о пересадке сердца. Поступил в ФТК.

При осмотре: состояние средней тяжести, рост 180 см, масса тела 82 кг, ИМТ $25,31$ кг/м², отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание ослаблено справа ниже угла лопатки, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца глухие, выслушиваются III тон, ритм

Источник KingMed.info

галопа. ЧСС 92 в минуту, АД 100/70 мм рт.ст. Печень +1,5 см, селезенка не увеличена. В анализах крови: γ -глобулины 8,8 отн. %, креатинин 1,38 мг/дл, СКФ по MDRD 64 мл/мин, умеренные признаки холестаза, гиперурикемия, воспалительных изменений нет. Генома кардиотропных вирусов в крови не выявлено. Антикардимальные АТ: специфического АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:160, кардиомиоцитов - 1:80, гладкой мускулатуры и ВПС - 1:160. На рентгенограммах легкие без свежих очаговых и инфильтративных изменений, легочной рисунок усилен за счет сосудистого и интерстициального компонентов. Корни легких структурны, уплотнены. При МСКТ объемные образования и участки патологической плотности в паренхиме легких и средостении не выявлены. В правой плевральной полости определяется жидкость с максимальной толщиной слоя до 30 мм с затеком по междолевой плевре. Определяются немногочисленные лимфатические узлы до 8 мм.

На ЭКГ (рис. 7.20, а): отклонение ЭОС влево, снижение вольтажа зубцов *R* во всех отведениях, QS-комплексы в отведениях aVF, V₁-V₄, признаки гипертрофии ЛЖ, комплекс QRS - 120 мс. При ХМ (кордарон 200 мг/сут, бисопролол 1,25 мг/сут): 23 НЖЭ, эпизод предсердной тахикардии из четырех комплексов QRS, эпизод предсердного ритма из пяти комплексов QRS с ЧСС около 70 в минуту и АВ блокадой II степени, 1030 политопных ЖЭ (более трех морфологий), 1 пробежка ЖТ из пяти комплексов (1:50) с ретроградным проведением на предсердия, 2 куплета, 3 эпизода бигеминии, 5 эпизодов тригеми-нии. При ЭхоКГ (рис. 7.20, б-г): КДР ЛЖ 6,3 см, толщина МЖП 0,7 см, КДО 123 мл, КСО 109 мл, ФВ 15%, VTI 6,5 см, dp/dt МК 865 мм рт.ст., глобальная деформация - 4,7%, ЛП 5,3 см, объем 125 мл, ПП 140 мл, ПЖ 3,5 см, E 72 см/с, A 14 см/с, E/A 5,0, DecT 97 мс, митральная (II) и трикуспидальная (III) регургитация, СДЛА 45 мм рт.ст. В полости перикарда - незначительное количество жидкости. При МСКТ сердца: коронарные артерии интактны, в области базального сегмента боковой стенки визуализируется участок повышенной трабекулярности размером 30 мм с соотношением компактного и некомпактного слоев до 1:2. Участков отсроченного контрастирования не выявлено.

Проведена ЭМБ ПЖ (рис. 7.20, д, е): вирусного генома в миокарде нет, неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов с крупными гиперхромными ядрами, дистрофические изменения цитоплазмы, явлениями кариолизиса, очаги лизиса и фрагментации цитоплазмы. Капилляры с набухшим эндотелием, диффузная инфильтрация лимфогистиоцитарными элементами с примесью единичных лейкоцитов (более 14 в 10 полях зрения при большом увеличении), отек интерстиция; при окраске по Ван Гизону склероз отсутствует. Таким образом, верифицирован активный миокардит с выраженным паренхиматозным компонентом. На фоне кардиотропной терапии возрастания ФВ не отмечено (ФВ 19-21%, сохраняются пробежки ЖТ). Дополнительно начата базисная терапия миокардита: метипред в стартовой дозе 32 мг/сут с азатиоприном по 150 мг/сут с постепенным снижением дозы метипреда до 4-8 мг/сут, азатиоприна - до 50-75 мг/сут (в связи с преходящей цитопенией). В результате лечения состояние значительно улучшилось: одышка уменьшилась до I ФК, титры антикардиальных АТ приблизились к нормальным (АТ к антигенам ВПС 1:160), сократились правые отделы сердца, трикуспидальная регургитация уменьшилась до I степени, СДЛА до 35-40 мм рт.ст., ФВ возросла до 35%. Сохраняется митральная регургитация II степени, при повторных ХМ на фоне увеличения дозы кордарона регистрируются пробежки ЖТ. Можно было предполагать, что выраженное, но недостаточное улучшение ограничено наличием у больного НКМ.

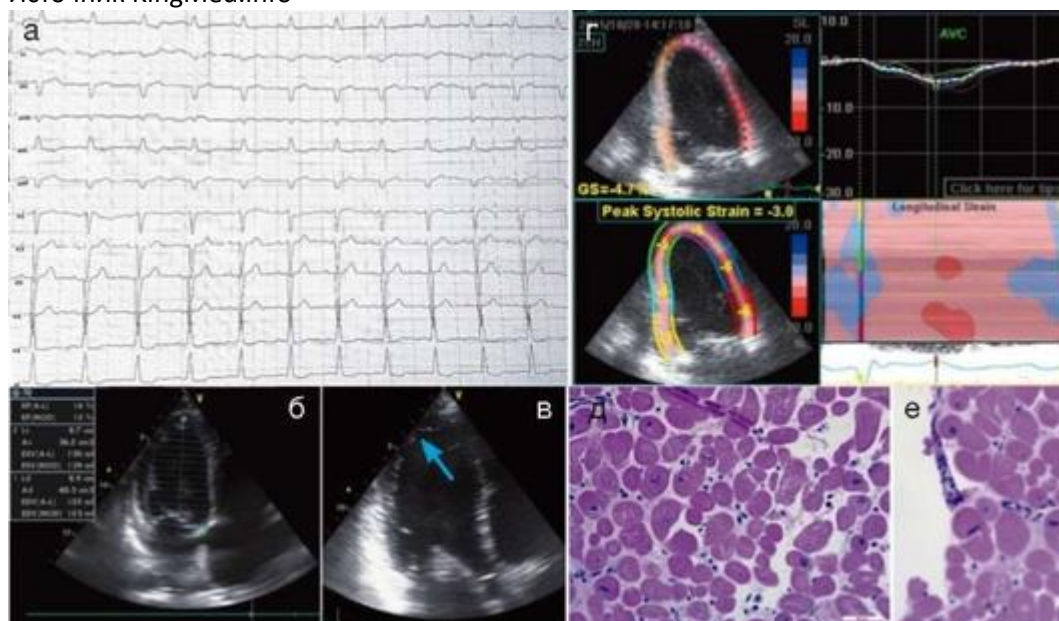


Рис. 7.20. Результаты инструментального исследования у больного А., 30 лет: а - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с; б, в - эхокардиограммы (синей стрелкой указан некомпактный миокард левого желудочка); д - *speckle-tracking* ЭхоКГ; д, е - эндомикардиальная биопсия правого желудочка (окраска гематоксилин-эозином, большое увеличение) (пояснения см. в тексте)

С целью первичной профилактики ВСС, а также в связи с тенденцией к брадикардии направлен на имплантацию ИКД, которая выполнена в феврале 2018 г. С весны того же года отметил появление и нарастание отеков стоп, голеней, которые не уступали усиленной мочегонной терапии. В июне был госпитализирован в ФТК: отмечена обильная лимфоррея (до 0,5 л/сут) через обе стопы и голени на фоне выраженных отеков; по данным ЭхоКГ ФВ около 20%, визуально сократимость ЛЖ резко снижена, митральная и трикуспидальная регургитация выросли до III степени. Лабораторных признаков иммунной активности миокардита не было (титры антикардиальных АТ в пределах нормы). Процент стимуляции желудочков минимальный, межжелудочковая диссинхрония на уровне 60 мс, комплекс QRS 140 мс. Нельзя было исключить связь настоящей декомпенсации правых отделов с постановкой электрода в ПЖ; реимплантация CRT-D признана малоперспективной. Резервы медикаментозной терапии были исчерпаны, переведен в ФНЦ трансплантологии, где 25.07.2018 г. успешно выполнена трансплантация сердца (морфологическое исследование в работе).

Ведущую роль миокардита в быстром нарастании клинических симптомов подтверждает отчетливый эффект противовирусной и стероидной терапии, проведенной у пятерых больных: помимо регресса симптомов ХСН и возрастания ФВ, удалось подавить устойчивую к кордарону желудочковую эктопию. Еще одному из пролеченных больных, несмотря на улучшение, через 1 год успешно выполнена трансплантация сердца, при исследовании эксплан-тированного ЛЖ выявлены признаки сохранявшегося активности миокардита. У двух пациентов ИСТ не была начата в связи с их низкой комплаентностью и невозможностью регулярного контроля, в одном случае решено ограничиться мягкой ИСТ плаквенилом в связи с заметным улучшением состояния и стабилизацией антикардиальных АТ после острого эпизода. Трое имплантировано ИКД, в том числе по экстренным показаниям одному (см. клинический пример 58), еще трое отказались от этого вмешательства. Трое больных (27,3%) из этой тяжелой подгруппы погибли, причем двое - в острый период от ЖТ/ФЖ вследствие некроза миокарда (см. клинический пример 60). Среди пациентов с *повышенной трабекулярностью* ЛЖ не вызывавший сомнений острый/подострый миокардит диагностирован в трех случаях, одна из них через 1 месяц погибла

Источник KingMed.info

в ожидании трансплантации сердца (никакого ответа на ИСТ у нее получено не было, морфологических данных нет), во втором случае ИСТ дала четкий положительный эффект, но восстановление функции ЛЖ, как и у пациента А., оказалось менее выраженным, чем можно было ожидать. Третий молодой пациент находился на постоянном гемодиализе в связи с диагностированным в детстве синдромом Альпорта, его дальнейшая судьба нам неизвестна. Однако во всех трех случаях можно предполагать первичную природу некомпактности.

Сценарий 6. Синдром НКМ выявляется у пациентов с другими первичными КМП. Это второй по частоте сценарий диагностики НКМ: в группу вошли 24 больных (23,3%), каждый из которых, по сути, заслуживает отдельного описания. Многие из них описаны в других главах и разделах (см. клинические примеры 19, 26, 41, 49, 61 и рис. 4.27, 4.28, 8.5, 8.6, 8.9, 8.23). Эти больные, у части из которых диагностирован также миокардит, являются наиболее яркой иллюстрацией того, что представляет собой современный пациент с заболеваниями миокарда (кардиомиопатиями!), каковы возможности современной дифференцированной диагностики и лечения этих, казалось бы, безнадежных больных. Однако охарактеризуем группу в целом.

В нее вошли девять пациентов с сочетанием ГКМП и НКМ, семь - с сочетанием достоверной или вероятной АДПЖ и НКМ, четыре - с сочетанием РКМП и НКМ (в одном случае - саркоидоза сердца), три - с сочетанием НКМ и первичной миодистрофии и один - с болезнью Данона и НКМ (см. рис. 7.15). Семейный анамнез отягощен у 10 пациентов (41,7%), однако случаи диагностики НКМ в семьях отсутствуют. Патогенные мутации выявлены у семи пациентов (29,3% - наибольшая доля среди всех вариантов НКМ), в том числе мутации в генах *MyBPC3* (пациенты с ГКМП, РКМП и вероятной АДПЖ), *MYH7* (у той же пациентки с АДПЖ), *DES* (двое пациентов с миодистрофией) и *LAMP2* (пациент с болезнью Данона). С другой стороны, миокардит диагностирован ровно у половины из них (12 больных), в том числе верифицирован морфологически у трех (генерализованный сар-коидоз верифицирован с помощью биопсии внутригрудных лимфатических узлов, см. клинический пример 41). В одном случае выявлена мутация в двух генах (см. клинический пример 57), однако можно предполагать, что более сложный, чем при обычных КМП, генотип присутствует и у других пациентов (особенно при наличии несаркомерных КМП, например, АДПЖ и миоди-строфий, в сочетании с НКМ).

Средний возраст пациентов составил $41,9 \pm 14,6$ года (такой же, как у пациентов с ДКМП), большинство в этой группе, и только в ней, составили женщины - 14 в сравнении с 10 мужчинами (58,3 и 41,7%). Можно предполагать, что женский пол является таким же фактором риска сочетанных КМП, как и комплексный генотип. Клинически им были свойственны выраженная ХСН (преимущественно IIA и IIB стадии, II-III ФК) в сочетании с агрессивными желудочковыми нарушениями ритма: частая ЖЭ и пробежки неустойчивой ЖТ у 17 (70,8%) больных, устойчивая ЖТ у семи (29,2%), в том числе клиническая смерть (прерванная в двух случаях) у трех. Закономерно, что дефибрилляторы имплантированы 11 больным данной группы (45,8%); умерший внезапно пациент с АДПЖ, НКМ и миокардитом от замены ЭКС на ИКД отказывался.

В то же время у 10 пациентов выявлена МА (41,7%, в том числе пароксизмальная у пяти, персистирующая у двух и постоянная у трех), что во многом отражает выраженные рестриктивные изменения у пациентов с РКМП и ГКМП при отсутствии выраженной дилатации ЛЖ. Средний размер ЛП составил в группе $4,5 \pm 1,1$ см ($100,3 \pm 43,5$ мл), ПП 60 [44; 75] мл, КДР ЛЖ $5,5 \pm 0,7$ см, КДО $108,5 \pm 42,6$ мл, ФВ $41,3 \pm 15,3\%$, Е/А 1,8 [1,4; 2,7], толщина МЖП $12,0 \pm 4,2$ мм, ПЖ $3,1 \pm 0,9$ см, СДЛА $37,7 \pm 15,8$ мм рт.ст. Изменения на ЭКГ зависели от вида второй КМП и были представлены недостаточным нарастанием зубца R в грудных отведениях у девяти больных

Источник KingMed.info

(37,5%) и низким вольтажом *QRS* у пяти (20,8%), признаками гипертрофии ЛЖ у восьми (33,3%), патологическими зубцами *Q*/комплексам *QS* у пяти (20,8%), подъемом сегмента *ST* у четырех (16,7%). Полные блокады ножек пучка Гиса регистрировались у девяти пациентов (37,5%, у шести - левой и у трех - правой).

У пациентов с ГКМП этот диагноз не вызывал сомнений, особенности течения заболевания при наличии НКМ подробно охарактеризованы в следующей главе. Именно у двух пациентов с ГКМП наличие НКМ осложнилось развитием эмболического инфаркта/инсульта и, возможно, инфаркта верхушки ЛЖ у пациента с аневризмой. У третьей пациентки с учетом массивного внутрисердечного тромбоза на фоне МА была выполнена экстренная трансплантация сердца. При других формах КМП в сочетании с НКМ эмболических осложнений не было. Один случай РКМП носил вторичный постлучевой характер, один был связан с присоединением саркоидоза (у других членов той же семьи КМП протекает в форме изолированной ГКМП), один развился, вероятно, в рамках синдрома Нунан и один остается идиопатическим.

У двух из трех пациентов с периферической миодистрофией выявлены мутации в гене десмина, что позволяет считать его до некоторой части специфичным в отношении одновременного наличия НКМ. Среди пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ (подробно охарактеризованы в первом разделе данной главы) диагноз АДПЖ не во всех случаях был достоверным. Приведем клинический пример больной, у которой на первый план выходили резистентные к лечению пароксизмы устойчивой ЖТ, в ФТК она была направлена для исключения миокардита. В результате обследования получены данные как о НКМ, так и о возможной АДПЖ, выявлены мутации в двух саркомерных генах, которые подтвердили НКМ и объяснили тяжесть ЖТ, однако вопрос об АДПЖ остается открытым, в особенности при невозможности выполнения МРТ в связи с наличием ИКД.

Клинический пример 57. Больная И., 59 лет, впервые поступила в ФТК 11.01.2012 г. с жалобами на подъемы АД до 180/120 мм рт.ст. преимущественно в ночное время, перебои в работе сердца, эпизоды внезапного учащенного сердцебиения, которые заканчиваются после разряда дефибриллятора или внутривенного вливания кордарона, преимущественно без потери сознания.

Из анамнеза: отец умер внезапно в возрасте 70 лет, мать - в возрасте 78 лет от ОНМК, братья 58 и 56 лет, а также сестра 63 лет практически здоровы. В 1999 г. (в возрасте 47 лет) на фоне сильного эмоционального и физического перенапряжения отметила появление учащенного сердцебиения, продолжавшегося около 3 ч. На ЭКГ и при ХМ регистрировались частая одиночная и парная ЖЭ, пробежки ЖТ. В 2000 г. при ЭхоКГ диагностирован врожденный порок сердца: ДМПП 9 мм с умеренным сбросом крови слева направо. Ухудшение состояния отметила с 2002 г., когда после стрессовых ситуаций перебои в работе сердца стали беспокоить ежедневно, сопровождалась пре-синкопальными состояниями. Последовательно проводилось лечение алла-пинином, соталолом, этацизином, конкором, кордароном с временным эффектом. В 2006 г. в НЦССХ им. А.Н. Бакулева проведены ЭФИ, РЧА арит-могенных очагов (без эффекта), ушивание ДМПП. При ХМ от 2006 г. (на фоне терапии кордароном 400 мг/сут) зарегистрировано 23,6 тыс. ЖЭ, 919 пробежек ЖТ, максимально из 10 комплексов, с ЧСС до 170 в минуту. Кордарон заменен на конкор 5 мг/сут с аллапинином 75 мг/сут с некоторым эффектом (при ХМ - 5,8 тыс. ЖЭ, 8 пробежек ЖТ максимально из четырех комплексов). При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,5 см, ФВ 54%. В 2009 г. проведена повторная попытка РЧА заднесептальной стенки ПЖ - также без эффекта. Отмечено снижение ФВ до 36% (при повторном обследовании 35%), при сцинтиграфии миокарда - признаки диффузного снижения перфузии. В сентябре 2009 г. в НМХЦ им. Н.И. Пирогова повторная катетерная РЧА представлялась нецелесообразной в связи с особенностью

локализации одного из аритмогенных фокусов (под передней межжелудочковой артерией), выполнена имплантация двухкамерного ИКД; нозологический диагноз оставался неясным. По результатам ХМ на фоне терапии соталолом 160 мг/сут регистрировались 9,7 тыс. ЖЭ, 24 пробежки ЖТ из 3-10 комплексов, купируемые антитахикардической стимуляцией дефибриллятора. В 2010-2011 гг. отмечались неоднократные срабатывания ИКД (4-5 раз в год), поочередно назначались соталол 240 мг/сут, этацизин 150 мг/сут, комбинация соталола с аллапинином без эффекта. При проверке системы ИКД 12.09.2011 обнаружено явление «акселерации» ЧСС ЖТ с 145 до 200 в минуту при нанесении залпов учащающей антитахикардической стимуляции, с переходом ЖТ в ФЖ. В связи с устойчивым характером аритмии проведен анализ крови на антикардиальные АТ: специфический АНФ - 1:160, АТ к антигенам эндотелия - 1:160, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и ВПС - 1:80. Поступила в ФТК. При обследовании генома кардиотропных вирусов в крови не обнаружено. На ЭКГ (рис. 7.21, а): ритм ЭКС (стимуляция предсердий), ЖЭ, продолжительность комплекса **QRS** в отведениях V_1 - 110 мс, подъем сегмента **ST** до 1,5 мм в сочетании с отрицательными зубцами **T** в отведениях V_1 - V_3 . ППЖ не выявлены. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,7 см, КДО 96 мл, ФВ 48%, VTI 15,4 см, ЛП 4,4 мл (94 мл), ПП 56 мл, толщина МЖП 1,1 см, ПЖ 3 см, митральная и трикуспи-дальная регургитация II степени, dp/dt 926 мм рт.ст., Е/А 1,3, СДЛА 50 мм рт. ст. Кроме того, впервые выявлены признаки НКМ ЛЖ с максимальной выраженностью в области верхушки (рис. 7.21, в). При МСКТ - коронарные артерии не изменены. Определяется повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ в области боковой, задней стенок, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, толщина компактного слоя в диастолу 7 мм, некомпактного 13-15 мм (соотношение слоев 1:2) (рис. 7.21, г). В базальном сегменте передней стенки определяется глубокая расщелина миокарда. Визуализируются жировые включения в области верхушки ПЖ. Отсроченного контрастирования не выявлено.

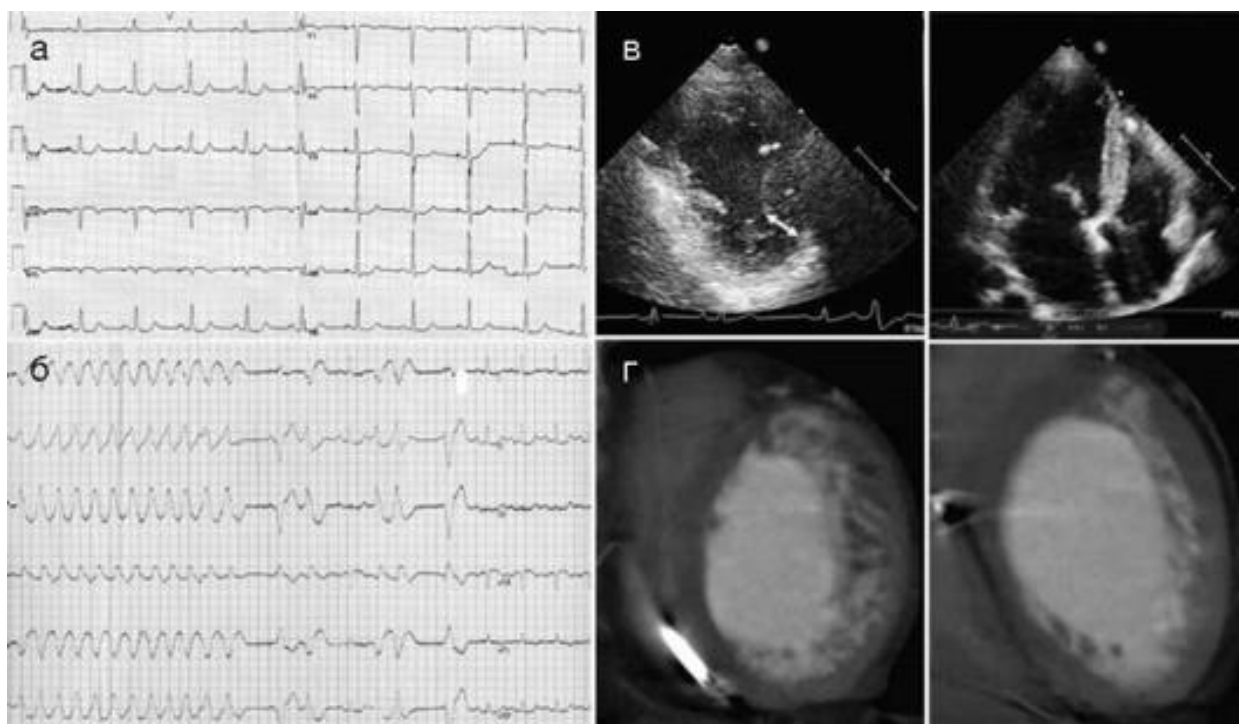


Рис. 7.21. Результаты инструментального исследования у больной И., 59 лет. Слева - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с: а - 2012 г. (стимуляция предсердий, минимальный подъем сегмента **ST** в отведениях aVR , aVL , V_1 - V_2 и депрессия в остальных отведениях); б - 2014 г. (частая политопная желудочковая экстрасистолия, пробежка неустойчивой желудочковой тахикардии). Справа: в - эхокардиограммы (некомпактный миокард левого желудочка указан стрелкой); г - мультиспиральная компьютерная томография сердца

Источник KingMed.info

Таким образом, в качестве основной причины злокачественных желудочковых нарушений ритма верифицирован НКМ, однако сочетание отрицательных зубцов **T** в правых отведениях, правожелудочковой тахикардии с нижней осью, а также жировых включений в миокарде ПЖ по данным МСКТ не позволяют исключить АДПЖ. Кроме того, повышение титров антикарди-альных АТ (АНФ 1:160), волнообразное течение (спонтанное возрастание ФВ с 36 до 48%) и упорный характер аритмии делали высоковероятным наличие сопутствующего миокардита. При ДНК-диагностике выявлены две мутации в генах саркомерных белков: нонсенс-мутация p.Q1233* в гене **MYBPC3** и миссенс-мутация p.R237W в гене **MYH7**. Обе мутации находились в гетерозиготном состоянии. Возобновлена терапия кордароном с малыми дозами соталола, при ХМ пробежки ЖТ не регистрировались, сохранялась ЖЭ (7000 в сутки). Проводилась терапия плаквенилом, лизиноприлом, амлодипи-ном, психотропными препаратами (с учетом плохой переносимости аритмии и развития тревожных реакций) под контролем ЭКГ. Несколько раз была госпитализирована в различные ГКБ г. Москвы в связи с плохо переносимыми приступами сердцебиения, однократно (2013) - с отеком легких. В 2014 г. госпитализирована в ФТК, кордарон заменен на соталол в связи с запланированной операцией (эпикардиальной РЧА фасцикулярной и правожелудочковой тахикардии), на этом фоне отмечено учащение желудочковых аритмий (рис. 7.21, б), несмотря на снижение лабораторных признаков активности миокардита (АНФ 1:80). При ЭхоКГ отмечены дилатация ЛЖ (КДР 6,1 см), снижение ФВ до 44%; к лечению добавлены прадакса и омакор. В НМХЦ проведена попытка эпикардиальной РЧА, при которой полностью устранить ЖТ не удалось, больная продолжила прием кордарона.

Среди больных с 6-м сценарием диагностики НКМ (сочетания с другими КМП) летальность составила 20,8% (пять человек): одна смерть была внезапной аритмической, по одной - вследствие эмболического инсульта/инфаркта миокарда, терминальной ХСН на фоне пневмонии, по неизвестной причине; пятая больная погибла после трансплантации, еще двоим больным трансплантация сердца выполнена успешно. Таким образом, общая частота неблагоприятных исходов составила 29,2%, что неудивительно при таком сочетании исходных данных.

Еще у двух больных отмечена *повышенная трабекулярность ЛЖ* (на фоне тяжелой ДКМП в рамках двусторонней феохромоцитомы и у пациента с признаками ГКМП).

Таким образом, полиморфность клинической картины при синдроме НКМ в значительной степени обусловлена наличием сочетанных заболеваний сердца, в первую очередь, других генетических КМП и миокардита, диагностика которого без морфологической верификации сложна, а в ряде случаев и невозможна.

Повышенная трабекулярность ЛЖ в целом наиболее часто выявлялась у пациентов с синдромом ДКМП и идиопатическими аритмиями (см. рис. 7.15). Наибольшие сложности с трактовкой повышенной трабекулярности возникают именно при наличии синдрома ДКМП, особенно при выраженной дилатации ЛЖ и снижении его сократимости (ФВ менее 30%), поскольку ни у одного из пациентов данной подгруппы патогенные мутации пока не выявлены. В этих случаях нельзя исключить вторичную (компенсаторную) природу гипертрофии трабекул в сочетании с их улучшенной визуализацией в растянутом желудочке.

Подострый миокардит стал основным и наиболее ярким проявлением болезни у небольшого числа пациентов, однако как одна из причин синдрома ДКМП и нарушений ритма он диагностирован суммарно у 2/3 (21) пациентов с повышенной трабекулярностью ЛЖ, что можно расценивать двояко: некомпактный слой, не достигающий по толщине критериев диагноза, может быть не только следствием дисфункции ЛЖ, но и указанием на первичную

Источник KingMed.info

неполноценность миокарда, ставшую одной из причин столь тяжелой дисфункции ЛЖ. Например, об этом можно думать у пациента с саркоидозом и преобладанием выраженного поражения сердца при очень спокойном течении основного процесса в лимфатических узлах.

При аритмиях с нормальной структурой и функцией ЛЖ обнаружение повышенной трабекулярности с большей уверенностью можно считать признаком генетической неполноценности. То же касается и пациентов с другими формами КМП (ГКМП) - наличие у них даже не очень выраженного некомпактного слоя согласуется с представлением о первичной (генетической, саркомерной) природе болезни. Однако таких больных было мало, вероятно, саркомерные КМП демонстрируют более очевидную некомпактность (в тех случаях, когда характер мутации к этому предрасполагает). Весьма характерно, что среди пациентов с повышенной трабекулярностью полностью отсутствовал ишемический сценарий диагностики - ишемия также довольно специфична для развернутого НКМ и связана с его патогенезом (отсутствие коронарного кровоснабжения некомпактного слоя).

Ранее отмечено также отсутствие на ЭКГ низкого вольтажа комплекса *QRS*, подъема сегмента *ST* и патологических зубцов *Q*/комплексов *QS* у пациентов с повышенной трабекулярностью, что также может быть связано с отсутствием значимой ишемии. Для того чтобы более определенно судить о природе повышенной трабекулярности (а также развернутого синдрома НКМ у конкретного больного), необходимо: 1) продолжить поиск мутаций (возможно, у пациентов с повышенной трабекулярностью они просто иные, чем при НКМ, с более мягким нарушением функций и/или меньшей пенетрантностью); 2) оценить «поведение» некомпактного слоя в динамике; 3) отследить влияние выраженности некомпактного слоя на исходы болезни (см. ниже).

7.2.3. ИНФАРКТ (НЕКРОЗ) МИОКАРДА КАК ТИПИЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

При описании нескольких клинических сценариев диагностики НКМ неоднократно упоминались случаи развития острого инфаркта (или некроза) миокарда у пациентов с НКМ, которые являются весьма характерными и заслуживают специального обсуждения.

Как известно, сам термин «инфаркт» происходит от лат. *infarctus* - набивать, наполнять, то есть означает отмирание участка миокарда вследствие закупорки коронарной артерии (тромбоза). Согласно рекомендациям 2015 г., под инфарктом миокарда понимают некроз кардиомиоцитов, обусловленный острой миокардиальной ишемией, под инфарктом 2-го типа - не связанный с нестабильностью коронарной бляшки дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [6]. Но даже при таком расширенном толковании далеко не все случаи некроза миокарда у пациентов с НКМ подпадают под понятие инфаркта миокарда.

Большинство клинических критериев инфаркта миокарда (повышение уровня тропонина, симптомы ишемии, появление подъема сегмента *ST*, патологических зубцов *Q*, блокады ЛНПГ, локальных нарушений сократимости) недостаточно специфичны в том смысле, что не позволяют отграничить некроз миокарда, связанный с ишемией, от любого другого некроза (к примеру, вследствие прямого токсического, катехоламинового или вирусного повреждения кардиомиоцитов). Только визуализация тромба в артерии убедительно свидетельствует в пользу истинного инфаркта.

Из всей когорты пациентов с достоверным диагнозом НКМ нами отобрано 10 больных (7 мужчин и 3 женщины, средний возраст - $46,3 \pm 15,8$ года, от 30 до 76 лет) с развившимся на фоне НКМ острым инфарктом миокарда. В четырех случаях наличие НКМ подтверждено с помощью

Источник KingMed.info

трех визуализирующих методик (ЭхоКГ, МКСТ, МРТ сердца), еще в четырех - с помощью двух из них. В одном случае выполненная ранее МКСТ не выявила признаков НКМ, пациенту с выраженной почечной недостаточностью МКСТ/МРТ не проводились, диагноз поставлен с помощью ЭхоКГ. Средний срок наблюдения составил 10,5 [1,75; 32,25] месяцев, от 1 месяца до 10 лет.

Еще у ряда пациентов с НКМ из нашего регистра можно с достаточными основаниями подозревать перенесенный ранее инфаркт: об этом могут свидетельствовать эпизод острой декомпенсации в анамнезе и комплексы *QS* на ЭКГ. Однако в данном разделе мы анализируем лишь больных, у которых клиническая картина инфаркта развилась непосредственно у нас на глазах либо в недавнем прошлом, была при этом хорошо документирована и не вызывает сомнений.

Всем больным проведена оценка коронарного русла: выполнено семь коронарографий, семь МКСТ сердца с контрастированием, в одном случае исследование артерий проведено лишь посмертно. Дополнительно проводились определение уровня тропонина в крови ($n=7$), морфологическое исследование сердца с ПЦР-диагностикой вирусной инфекции (две ЭМБ, одно исследование эксплантированного сердца и две аутопсии), МРТ ($n=5$) и сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc ($n=6$).

Прежде всего, необходимо отметить, что у 4 из 10 пациентов именно развитие инфаркта стало первым проявлением основного заболевания (НКМ), еще у троих оно сопровождалось выраженным нарастанием явлений ХСН. Наконец, у двух больных инфаркт непосредственно привел к смерти (в одном случае - в сочетании с эмболическим инсультом). При этом только у 5 из 10 пациентов (50%) развилась клиническая картина, типичная для инфаркта миокарда: интенсивный ангинозный приступ, который стал поводом для немедленного обращения к врачу и регистрации ЭКГ с последующей госпитализацией. У трех из этих пациентов типичные боли сопровождалось появлением выраженной одышки вплоть до развития удушья.

Внезапно возникшее удушье стало единственным проявлением инфаркта еще у одной больной, у которой, несмотря на наличие многососудистого коронарного атеросклероза, полностью отсутствовали боли ангинозного характера. Стенокардия вообще не была характерна для пациентов, перенесших инфаркт, и отмечалась лишь у двух больных (с интактными коронарными артериями) из 10. Аритмический вариант инфаркта оказался столь же частым, как и типичные ангинозные боли с удушьем: у одного пациента заболевание проявлялось повторными эпизодами устойчивой ЖТ, в одном случае развилась ВСС (с успешной реанимацией), еще двое больных погибли от ФЖ и асистолии (всего 40%).

Уровень тропонина в крови определялся у семи больных и во всех случаях был повышен, в двух случаях наступила внезапная смерть, у пациента с успешной реанимацией в анамнезе сведений об уровне тропонина нет. На ЭКГ отмечались как признаки острейшей фазы инфаркта миокарда (подъем сегмента *ST*), так и формирование патологических зубцов *Q*, комплексов *QS* или отрицательных зубцов *T*. Наличие рубцовых изменений подтверждено у всех пациентов с помощью сцинтиграфии (очаговый дефект перфузии у пяти из шести больных), МРТ (субэндокардиальное отсроченное накопление контрастного препарата, истончение стенки ЛЖ у четырех из четырех больных, которым исследование проводилось после развития инфаркта) и МКСТ сердца (у трех из четырех). У двух больных диагноз инфаркта верифицирован посмертно (см. ниже).

Наиболее важные для понимания природы инфаркта клинические характеристики больных представлены в табл. 7.7. Далее мы перейдем к описанию различных сценариев развития

инфаркта миокарда у пациентов с НКМ, которые отражают несколько возможных механизмов этого осложнения.

Таблица 7.7. Основные клинические характеристики пациентов с некомпактным миокардом, перенесших инфаркт

Больной	Пол	Клиника	Тп	ЭКГ	Рубец	стенокардия	Коронарные атеросклероз	ФВ ЛЖ, %	Тромбоз сердца	Другие эмболии	МА	Вирус	Миокардит	Исходы
1.М., 39 лет	М	Ангинозный приступ, одышка	+	Подъем ST (V ₁ -V ₂)	МРТ (истончение, акинез. субэндо LGE), МСКТ	Нет	Минимальный	12	ЛЖ, ПЖ	Мозг, почка	Нет	Нет	Да (эксплант)	Трансплантация сердца
2.Ш., 38 лет	М	ЖК, синкопе	+	Подъем ST, снижение R (II, III, aVF)	МРТ (субэндо-LGE) с признаками микроваск. обструкции) Сцинти +	Нет	Нет	35	ПЖ	Нет	Нет	ВЭБ (кровь)	Да (МРТ)	ИКД
3.Ш., 30 лет	Ж	Ангинозный приступ, удушье	+	Подъем ST (V ₃ -V ₆)	МРТ (субэндо-LGE) с признаками микроваск. обструкции) Сцинти + МСКТ	Да (2-3 ФК)	Нет	15	ЛЖ	Мозг	Нет	Парво В19 (миокард)	Да (биопсия, МРТ)	
4.А., 37 лет, ГКМП	ж	ФЖ? Асистолия	??	Инверсия Т	-	Нет	Нет	60	ЛЖ	Мозг? ТЭЛА	Да	Нет	Нет (аутопсия)	Смерть
5. Т., 62 лет	ж	Удушье	+	QS (III, aVF)	МРТ (субэндо-LGE) с признаками микроваск. обструкции) Сцинти +	Нет	Окклюзия ПКА и ОА	21	Нет	Нет	Нет	ВЭБ (кровь)	Да (МРТ)	ИКД
6. Р., 72 лет	М	Ангинозный приступ	+	QS (III, aVF)	Сцинти +	Нет	Окклюзия ПКА, 50-90% ПМЖА, ОА	44	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Стентирование
7. У., 30 лет, ГКМП	М	вес	??	QS (III, aVF)	Сцинти +	Нет	Мостик ПМЖА 40%, без сненокардии	43	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	ИКД
8. Б., 42 лет	М	Ангинозный приступ	+	Q (VV ₄)	МСКТ (истончение)	Да	Нет	36	ЛЖ (в аневризме)	Нет	Нет	Нет	Нет	-
9.Т., 64 лет	М	ФЖ	??	ФЖ?	-	Нет	Нет	22	Нет	Нет	Нет	Нет	Да (аутопсия, МСКТ)	Смерть
10. Б., 48 лет	М	Ангинозный приступ	+	Отриц. Т	Сцинти +	Нет	Нет	31	Ушко ЛП (в анамнезе)	Нет	Да	Парво В19 (миокард)	Да (биопсия, МСКТ)	-

Инфаркт миокарда у пациентов с НКМ и присоединившимся острым/под-острым

миокардитом. Миокардит был диагностирован у 6 из 10 пациентов с НКМ, осложнившимся развитием инфаркта (60%, больные № 1, 2, 3, 5, 9 и 10 из табл. 1), причем у трех из этих пациентов до развития миокардита никаких клинических симптомов НКМ не отмечалось, несмотря на достаточно зрелый для НКМ возраст (40, 62 и 64 года). Двое больных отмечали появление умеренно выраженной одышки, один - пароксизмы МА еще до эпизода декомпенсации. У четырех пациентов появлению острой симптоматики предшествовала перенесенная респираторная инфекция, у трех был выявлен вирусный генотип в крови или миокарде.

Пациент № 1, 39 лет (см. клинический пример 25), с тонзиллэктомией, злоупотреблением алкоголем, транзиторной артериальной гипертензией перенес транзиторную ишемическую атаку (парез правой руки, дизартрия), еще через неделю - переднеперегородочный инфаркт миокарда без Q-зубца, тропонин - по 0,21 нг/мл. При исследовании экзплантатов сердца - минимальные признаки коронарного атеросклероза, выраженная трабекулярность ЛЖ без тромбоза, резкое утолщение пристеночного эндокарда и рыхлое расположение кардиомиоцитов под эндокардом (см. рис. 4.24), очаги мелко- и крупноочагового склероза и некроза в обоих желудочках, периваскулярные лимфоидные инфильтраты (более 15 клеток в поле зрения). В качестве механизма инфаркта миокарда (очагового некроза кардиомиоцитов) у ранее стабильного пациента должен в первую очередь рассматриваться сохранявшийся высокую активность миокардит с микроваскулитом, развившийся на фоне хронической ишемии миокарда под НКМ и алкогольной миокардиодистрофии (в прошлом). Можно думать также об эмболии в коронарную артерию с учетом доказанных эмболий в другие органы, их временной связи с инфарктом, тромбозом ЛЖ.

Клинический пример 58 (пациент № 2, табл. 7.7). Больной Ш., 38 лет, в 2009 г. был госпитализирован по поводу пневмонии, ЭКГ - в пределах нормы, при ЭхоКГ - умеренная дилатация ЛП. Оставался полностью бессимптомным до марта 2011 г., когда на фоне ОРВИ и кишечного расстройства отмечено развитие пароксизма тахикардии с ЧСС 150 в минуту с кратковременной потерей сознания. Бригадой СМП зарегистрирован пароксизм ширококомплексной тахикардии, при купировании которого на ЭКГ - элевация сегмента ST в III отведении. С диагнозом инфаркта задней стенки госпитализирован в ГКБ № 1, где проведена коронарография - артерии не изменены. При ЭхоКГ - дилатация левых камер сердца с ФВ ЛЖ 48%. В апреле 2011 г. по поводу пароксизма ЖТ вновь госпитализирован в ГКБ № 71. 06.06.2011 отметил развитие сердцебиения, вызвана бригада СМП, на ЭКГ - мономорфная ЖТ (рис. 7.22, справа). Пароксизм купирован ЭИТ и внутривенным введением кордарона в дозе 300 мг, доставлен в ГКБ № 4, где развилась полная АВ блокада с обмороком, потребовавшая имплантации временного ЭКС. Однократно наблюдался пароксизм ЖТ, купированный спонтанно. 10.06.2011 в НЦССХ им. А.Н. Бакулева имплантирован ИКД. При МРТ сердца - участки НКМ обоих желудочков с признаками тромботических наложений в верхушке ПЖ, воспалительных изменений миокарда обоих желудочков, рубцовые изменения по задней и заднеперегородочной стенкам ЛЖ, наличие участков микроваскулярной обструкции по МЖП, передней стенке с переходом на боковую стенку ЛЖ на уровне средних и верхушечных сегментов. Обнаружена ДНК ВЭБ в крови (ПЦР), АТ к антигенам кардиомиоцитов 1:320, гладкой мускулатуры - 1:320, ВПС - 1:320. Для лечения вирусно-иммунного миокардита поступил в ФТК.

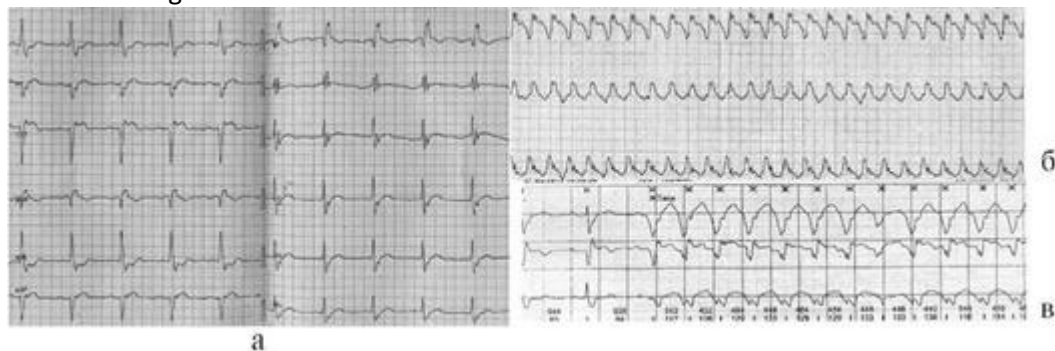


Рис. 7.22. ЭКГ больного Ш., 38 лет, с сочетанием некомпактного миокарда и подострого миокардита: а, б - электрокардиограммы, скорость записи - 25 мм/с; в - фрагмент холтеровского мониторирования (пробежка желудочковой тахикардии)

На ЭКГ (рис. 7.22, слева) - полная блокада ПНПГ, подъем сегмента **ST** в сочетании с комплексом **QS** в нижних отведениях, периоды предсердной стимуляции. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,8 см, КДО 162 мл, КСО 80 мл, ФВ 49%, толщина МЖП 1 см, нарушений локальной сократимости не выявлено, ПЖ 2,4 см, ЛП 85 мл, ПП 74 мл, митральная и трикуспидальная регургитация I-II степени, СДЛА 35 мм рт.ст. При ХМ (кордарон 400 мг/сут, карведилол 37,5 мг/сут) - работа ЭКС в режиме предсердной стимуляции (89% общего количества комплексов **QRS**), в дневное время частые пароксизмы ЖТ с ЧСС 100-120 в минуту (см. рис. 7.22), продолжительностью до 1 ч. Одиночные ЖЭ (около 200). Доза кордарона увеличена до 600 мг/сут (на этом фоне ЖТ не регистрировалась), проведена терапия ацикловиром (до элиминации вируса из крови), метипредом в стартовой дозе 48 мг/сут, варфарином, кардиотропная терапия, в результате которой состояние постепенно улучшилось, ФВ сохранялась на уровне 45-50%, размеры правых отделов на верхней границе нормы, трикуспидальная регургитация II-III степени (нельзя исключить и АДПЖ). В последующие годы преднизолон самостоятельно отменил, сохраняется умеренная иммунологическая активность (АНФ 1:80, АТ к антигенам гладкой мускулатуры и ВПС - 1:160). Длительно получает комбинацию кордарона 200 мг и пропafenона 150 мг, на фоне которой сохраняется около 1000 ЖЭ в сутки; пароксизмов устойчивой ЖТ и эпизодов срабатывания ИКД не отмечено.

Инфаркт (некроз) миокарда развился одновременно с другими проявлениями острого вирусного миокардита, убедительных данных в пользу эмболии не было. Рецидивирующая ЖТ была подавлена только после назначения базисной терапии миокардита.

Клинический пример 59 (пациентка № 3, см. табл. 7.7). Больная Ш., 30 лет, поступила в ФТК 30.11.2013 г. с жалобами на боли колющего, давящего характера за грудиной с иррадиацией в левую руку и подлопаточную, а также затылочную область, без определенной связи с физической нагрузкой, проходят самостоятельно, пресинкопальные состояния с гипотонией (АД до 70/50 мм рт.ст.), чувство нехватки воздуха, возникающее преимущественно ночью, в горизонтальном положении.

Из анамнеза: около 5 лет отмечала небольшую одышку и дискомфорт за грудиной при нагрузках, которые связывала с курением. В мае 2013 г., без четкой связи с чем-либо (в поезде) стала отмечать интенсивные колющие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку и подлопаточную область, нехватку воздуха, одышку. После курса терапии мелоксикамом боли уменьшились, однако нарастала одышка. В конце июля развилась серия приступов интенсивной боли за грудиной с онемением левой руки. В связи с наличием подъема сегмента **ST** и двухфазных зубцов **T** в отведениях V_3 -госпитализирована в ГНИЦПМ с диагнозом инфаркта миокарда, назначен тропонин по 0,1 нг/мл, коронарные артерии по данным коронарографии интактны.

Источник KingMed.info

При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,5 см, ФВ 25%, подозрение на тромбоз ЛЖ (рис. 7.23, г). При МРТ: НКМ с соотношением слоев 3:1, тромб в ЛЖ, ФВ менее 20%, участки интрамиокар-диального и субэпикардиального контрастирования в области верхушки ЛЖ и в перегородке и субэндокардиально-трансмурального контрастирования по нижней стенке (рис. 7.23, б). На фоне назначения кардиотропных препаратов и низкомолекулярного гепарина развился повторный ангинозный приступ с подъемом сегмента ST (рис. 7.23, а) и повышением уровня тропонина. Антифосфолипидных АТ и первичных тромбофилий не выявлено. Боли за грудиной сохранялись, при сцинтиграфии - дефект перфузии в области верхушечных сегментов передней и переднебоковой стенки с нарастанием его при нагрузке (рис. 7.23, в). Поступила в ФТК для верификации предполагаемого миокардита.

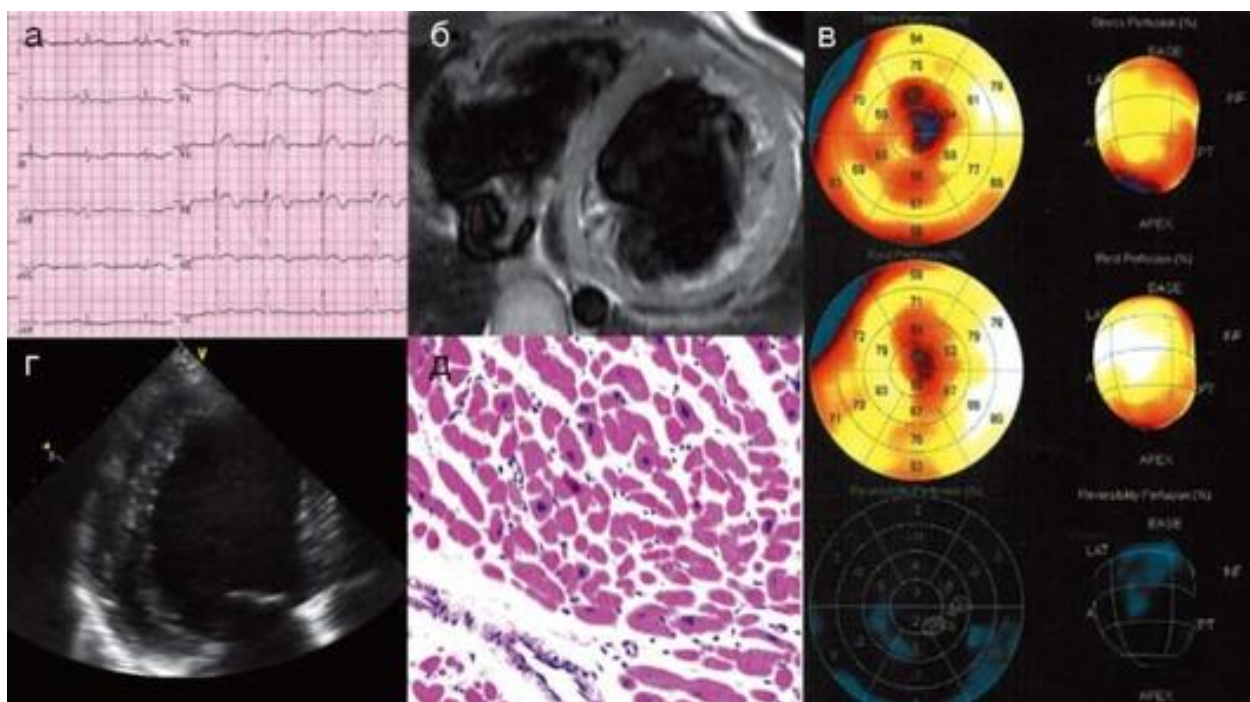


Рис. 7.23. Инфаркт (некроз) миокарда у больной Ш., 30 лет, с некомпактным миокардом и верифицированным миокардитом: а - ЭКГ после двух интенсивных ангинозных приступов; б - признаки некомпактного миокарда левого желудочка, сочетание субэндо- и субэпикардиального отсроченного накопления в миокарде на магнитно-резонансных томограммах; в - диффузно-очаговые дефекты перфузии на томосцинтиграммах миокарда; г - некомпактный слой миокарда на эхокардиограмме; д - биоптат миокарда правого желудочка, большое увеличение, окраска гематоксилин-эозином: лимфогистиоцитарная инфильтрация (более 14 клеток) периваскулярно и в интерстиции

В анализах крови: воспалительных изменений нет, признаки холестаза, повышение уровня сывороточного железа до 55-35 мкмоль/л при норме 9,0- 31,3, процент насыщения железом до 100-58% при норме до 55%. Генома кар-диотропных вирусов в крови не найдено, АТ к антигенам ВПС 1:320, остальные антикардиальные АТ в пределах нормы. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,6 см, толщина МЖП и задней стенки ЛЖ 1,1 см, КДО ЛЖ 201 мл, КСО 50 мл, ФВ 33%, VTI 12,7 см, глобальная деформация - 10,2%, dp/dt 1153 мм рт.ст., E/A 2,3, DecT 128 мс, E/E' 11,9, ЛП 100 мл, ПП 46 мл, ПЖ 2,5 см, толщина стенки 0,6-0,7 см, митральная регургитация I степени, СДЛА 23 мм рт.ст. Гипокинез верхушеч-ных сегментов. Повышенная трабекулярность ЛЖ (8:6 мм). При ХМ (кордарон 200 мг/сут, бисопролол 2,5 мг): 232 политопных ЖЭ, 2 куплета. ST-T - без динамики. При МСКТ сердца: тромбов не отмечено, ЛЖ шаровидной конфигурации, миокард неоднородной структуры; выявлена гипертрофия ЛЖ (передняя стенка - до 17 мм, МЖП - до 15

Источник KingMed.info

мм), в верхушечных сегментах боковой и задней стенки - повышенная трабекулярность с соотношением слоев до 1,8:1, в отсроченную фазу участки накопления контрастного препарата в основном в среднем слое переднеперегородочной и боковой стенок. Выполнена ЭМБ ПЖ: выявлены ДНК парвовируса В19 и признаки миокардита (сосуды с набухшим эндотелием и периваскулярными скоплениями лимфоцитов, более 14 в поле зрения) (рис. 7.23, д). При окраске по Перлсу и ШИК-реактивом накопления не выявлено. На фоне нерегулярной кардиотропной, антикоагулянт-ной терапии состояние стабилизировалось, ФВ увеличилась до 33%, однако от базисной терапии миокардита и имплантации ИКД больная отказалась. В результате ДНК-диагностики выявлена патогенная мутация в гене *MyBPC3*, которая типична как для изолированного НКМ, так и для его сочетаний с ГКМП, подозрение на которую отвергнуто быть не может.

Дальнейшее течение заболевания осложнилось развитием инсульта (вероятно, эмболического характера). В качестве механизма инфаркта (как минимум одного из двух, на фоне начатой терапии гепарином) может обсуждаться эмболия в коронарные артерии, однако развитие повторных эпизодов некроза миокарда, устойчивой к лечению стенокардии (как до, так и после инфаркта) с большей вероятностью могут рассматриваться в рамках парвовирусного миокардита с васкулитом. Безусловно, есть все основания думать и о сочетании этих механизмов, значимость которых усугубляется на фоне тяжелой систолической дисфункции миокарда.

Пациентка № 5, 62 лет, имеет 40-летний стаж курения, физические нагрузки всю жизнь переносила хорошо. В марте 2014 г. отметила появление влажного кашля и однократный приступ удушья, при флюорографии - подозрение на пневмонию. С конца месяца появились и нарастали одышка, отеки ног, обесцвечивание кала. В анализах крови - 6-7-кратное повышение уровней АСТ и АЛТ с последующей нормализацией. На ЭКГ через 1 месяц - резкое уменьшение зубца R в отведении III, тропонин I 0,12 нг/мл. При ЭхоКГ: снижение ФВ до 21% без локальных гипокинезов, КДР ЛЖ 6,1 см, митральная и трикуспидальная регургитация III степени, признаки НКМ, при МРТ НКМ с соотношением слоев до 3,5:1, субэпикардальное отсроченное накопление в нижнем, нижнеперегородочном, латеральном сегментах ЛЖ и субэндокар-диальное в нижнебазальных сегментах ЛЖ (на 75% толщины) с признаками микроваскулярной обструкции. При МСКТ и коронарографии - огибающая и правая коронарные артерии окклюзированы, с заполнением дистальных отделов по коллатералям. При сцинтиграфии миокарда дефектов перфузии не выявлено.

Казалось бы, поражение коронарных артерий однозначно объясняет механизм инфаркта. Однако хронический характер окклюзий, полное отсутствие стенокардии, несоответствие тяжести систолической дисфункции объему очагового поражения, данные МРТ, одновременное развитие гепатита, выявление в крови ДНК ВЭБ и нарастающие в динамике титры антикардиальных АТ (к антигенам кардиомиоцитов 1:320, гладкой мускулатуры и ВПС - 1:160) в сочетании с выраженным положительным эффектом комплексного лечения (ацикловир, плаквенил, варфарин, кардиотропная терапия) свидетельствуют в большей степени в пользу воспалительного (вирусного?) генеза некроза на фоне ишемии. Можно думать и о дестабилизации бляшек вследствие миокардита, активной вирусной инфекции. С учетом отсутствия признаков ишемии и значимого поражения ПМЖА от коронарного шунтирования решено пока воздержаться; имплантирован ИКД, эпизодов его срабатывания за 3 года не отмечено.

Клинический пример 60 (пациент № 9, см. табл. 7.7). Больной Т., 64 лет, поступил в ФТК 30.11.2015 с жалобами на одышку при небольших физических нагрузках (подъем на два лестничных

пролета), пастозность голеней и стоп, нечастые ощущения сердцебиения, перебои в работе сердца, повышение АД максимально до 160/90 мм рт.ст.

Из анамнеза: до последнего времени хорошо переносил физические нагрузки, не обследовался. В январе 2015 г. перенес ОРВИ, после чего постепенно (примерно с мая) стал отмечать появление и нарастание одышки, подъемы АД до 160/90 мм рт.ст. На ЭКГ - переходящая полная блокада ПНПГ, признаки умеренной гипертрофии ЛЖ. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 7,2 см, ФВ 54% с последующим снижением до 22%, по данным коронарографии артерии интактны. Высокие титры антикардиальных АТ (к антигенам эндотелия 1:320, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и ВПС сердца - 1:160) подтверждали диагноз миокардита как ведущей причины острой декомпенсации.

На ЭКГ: ЧСС 46 в минуту, ЭОС отклонена влево, снижение амплитуды зубцов *R* в отведениях II, III, aVF, V₁-V₃. В динамике - появление полной блокады ПНПГ с шириной комплекса *QRS* 148 мс. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,7 см, КДО 199 мл, КСО 154 мл, ФВ 22%, толщина МЖП 1,2 см, Е/А 0,53, ПЖ 2,8 см, ЛП 70 мл, ПП 59 мл, митральная регургитация I степени. При МСКТ сердца: коронарные артерии интактны, гипертрофия миокарда ЛЖ (передняя стенка - до 18 мм), миокард в области боковой стенки с повышенной трабекулярностью, в отсроченную фазу контрастирования - небольшие участки накопления в субэпикардальном и среднем слоях в области верхушки и боковой стенки. При ХМ зарегистрировано более 15 000 ЖЭ, более 100 пробежек неустойчивой ЖТ, тенденция к брадикардии. Начато насыщение кордароном, пробежки ЖТ подавлены, число экстрасистол снизилось до 5000 в сутки. Планировалась имплантация ИКД. Однако через 2 недели без предшествующей симптоматики и динамики на ЭКГ развилась остановка кровообращения, регистрировалась ФЖ, устойчивая к повторным разрядам дефибриллятора (отмечены лишь кратковременные периоды медленного узлового ритма) и введению антиаритми-ков, констатирована смерть больного.

При аутопсии (рис. 7.24, а) - выраженное повышение трабекулярности ЛЖ, которое соответствует картине НКМ, а также пестрые очаги некроза в передней, боковой и задней стенках ЛЖ (рис. 7.24, б, в) при практически интактных коронарных артериях, отсутствии тромбов в их просвете, а также в полостях сердца. Отсутствие выраженных застойных изменений в печени, селезенке, признаков шоковой почки свидетельствовало в пользу мгновенного наступления смерти.

Микроскопически выявлены лимфоцитарная инфильтрация в сохранных участках миокарда (рис. 7.24, г, е), а также признаки очагового некроза, расцененные как проявление миокардита, разрывы кардиоми-оцитов и стаз эритроцитов в микрососудах вследствие рецидивирующей ФЖ (рис. 7.24, г) и, что очень существенно для понимания некроза, микротромбоз сосудов (рис. 7.24, д); вирусного генома не обнаружено.

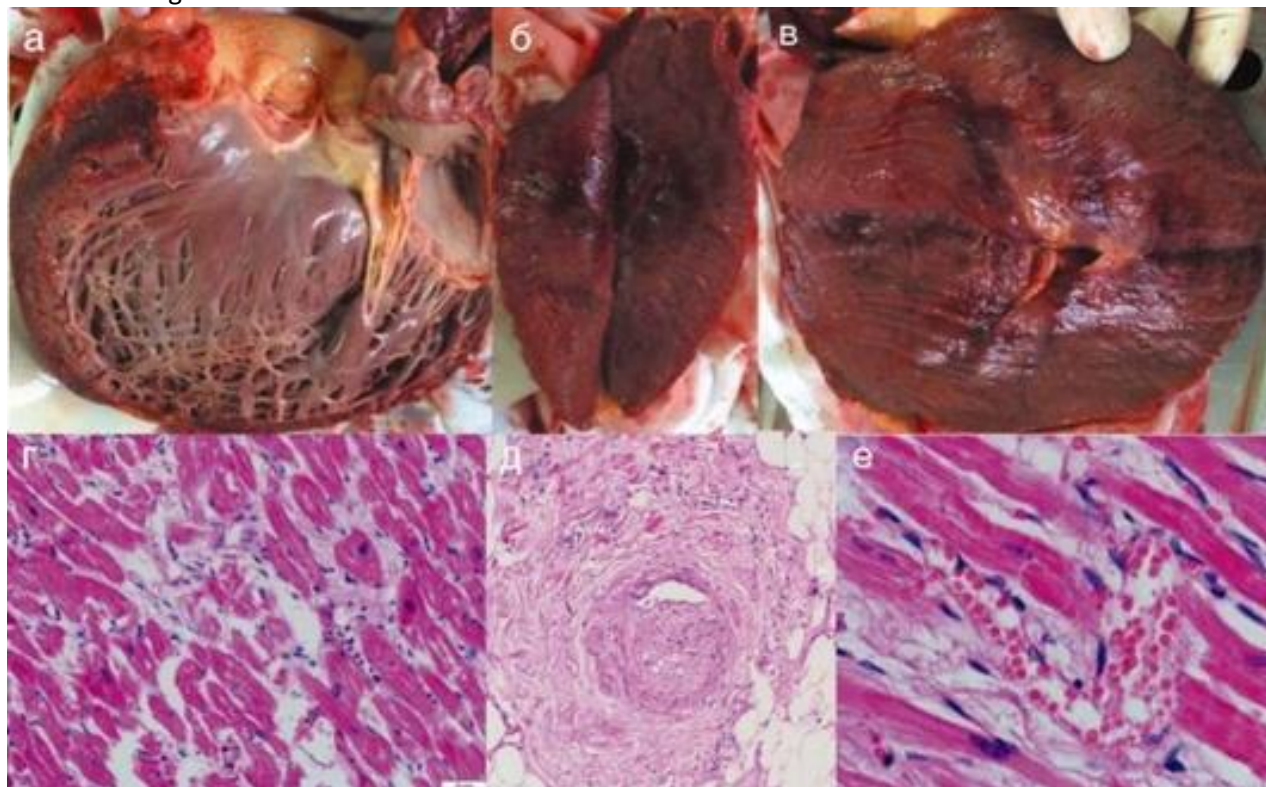


Рис. 7.24. Инфаркт миокарда у больного Т., 64 лет, с некомпактным миокардом, верифицированным миокардитом и участками некроза с кровоизлияниями: а-е - данные аутопсии: макропрепараты - некомпактный миокард левого желудочка (а), пестрый миокард (участки некроза и кровоизлияний) в задней и передней стенках левого желудочка (б, в); микропрепараты (окраска гематоксилин-эозином, большое увеличение) - лимфогистиоцитарная инфильтрация в интерстиции с некрозом и разрывами кардиомиоцитов (г, е), тромбоз микрососуда (д) и стаз эритроцитов (е) (пояснения см. в тексте)

Патологоанатомами было выставлено два конкурирующих диагноза - «НKM» и «инфаркт миокарда», причем развитие инфаркта они склонны были объяснять внезапным ухудшением микроциркуляции, однако после микроскопического исследования диагноз инфаркта был снят. Верифицированный активный миокардит, множественность участков некроза, полное отсутствие клинических признаков обширного инфаркта (болей, нарастания одышки, изменений на ЭКГ) до наступления внезапной смерти убедительно свидетельствуют в пользу воспалительной природы фатального некроза миокарда на фоне малого сердечного выброса и НКМ.

Пациент № 10, 48 лет, с 2010 г. отмечал эпизоды аритмии, в 2011 г. на ЭКГ случайно выявлена МА, при ЭхоКГ ФВ ЛЖ 53%, синусовый ритм восстановлен методом ЭИТ. В сентябре 2014 г. на фоне полного здоровья отметил появление выраженной одышки, госпитализирован в РКНПК. Зарегистрирована МА, при ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,5 см, ФВ ЛЖ 30-35%, митральная регургитация II- III степени; при чреспищеводной ЭхоКГ - тромб в ушке ЛП. По данным коронарографии коронарные артерии интактны. Назначены варфарин, престариум, конкор, диуретики. В декабре при госпитализации в ФТК ЭхоКГ-данные прежние, при МСКТ - субэпикардальное отсроченное накопление в миокарде обоих желудочков, высокие титры антикардиальных АТ (АНФ, АТ к антигенам кардиомиоцитов, ВПС - 1:160). Выполнена ЭМБ ПЖ: выявлены геном парвовируса B19, морфологические признаки активного миокардита.

Начата терапия метипредом 32 мг/сут (с последующим снижением до 4 мг/сут) в сочетании с азатиоприном 150 мг/сут; попытка ЭИТ после исключения внутрисердечного тромбоза и насыщения кордароном эффекта не имела. Отмечены уменьшение одышки до I ФК, возрастание

Источник KingMed.info

ФВ ЛЖ до 45%, уменьшение степени митральной регургитации до I, нормализация СДЛА; титры антикардиальных АТ оставались умеренно повышенными. В сентябре 2015 г. в покое развилась интенсивная жгучая боль за грудиной с иррадиацией в левую руку и резкой слабостью, холодным потом. Вызвана бригада СМП, боль купирована введением морфина, госпитализирован. Уровень тропонина составил 23 нг/мл, через 12 ч выполнена коронарография - изменений не выявлено. Направлен в ФТК, где подтвержден диагноз инфаркта (отрицательные зубцы *T* в отведениях V_4-V_6 , гипокинез и снижение ФВ до 31% при ЭхоКГ, очаговый дефект перфузии при сцинтиграфии), к лечению добавлены клопидогрель (на 1 месяц) и аспирин. Клинических данных в пользу обострения миокардита с развитием острого некроза миокарда не получено (не отмечено значимого нарастания дилатации ЛЖ, признаков застойной ХСН, нарастания выраженности аритмии, титров антикардиальных АТ). Однако при ЭхоКГ впервые выявлены достоверные признаки НКМ, наличие которого подтверждено при МРТ (как и наличие постинфарктного рубца), что позволяет обсуждать в качестве механизмов инфаркта миокарда тромбоэмболию у пациента с МА и тромбозом предсердия в анамнезе (несмотря на терапию варфарином с оптимальным МНО), а также тромбоз *in situ* вследствие коронарита.

Инфаркт миокарда у пациентки с НКМ с внутрисердечным тромбозом и верифицированной эмболией в коронарные артерии. Если предполагать эмболический механизм инфаркта можно было у ряда пациентов (особенно при доказанном тромбозе ЛЖ), то верифицировать этот механизм при жизни не удалось ни разу. В реальности такого механизма нам пришлось убедиться у секционного стола.

Клинический пример 61 (пациентка № 4, см. табл. 7.7). Больная А., 37 лет, в возрасте 17 лет при диспансеризации на ЭКГ выявлены признаки гипертрофии ЛЖ, по этому поводу не обследовалась, лечение не проводилось. В 2000 г. находилась на стационарном лечении в ФТК в связи с повышением температуры тела до 39 °С, с диагнозом «подострый инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана». Тогда же впервые диагностирована ГКМП с обструкцией выходного тракта ЛЖ (градиент давления в выводном тракте ЛЖ 44 мм рт.ст.). Проводилось лечение ампициллином, гентамицином, показаний к операции не было (сохранялась митральная регургитация II степени). В течение длительного времени состояние оставалось удовлетворительным. При ЭхоКГ от 2006 г.: МЖП 1,9 см, задняя стенка ЛЖ 1,5 см, ФВ 53%, обструкции не выявлено. В 32 года в Италии родила сына, беременность протекала без осложнений, врачам о заболевании сердца не сообщала. С 2011 г. на фоне сильного стресса отметила появление перебоев в работе сердца. Наблюдалась в Болонском центре КМП с диагнозом «ГКМП, необструктивная форма». Зарегистрированы эпизоды МА/ТП (3-4 эпизода), купирующиеся самостоятельно. При ХМ: 922 ЖЭ, 2 пробежки ЖТ из 5 комплексов *QRS*, 5790 НЖЭ. Нарушения ритма расценены как доброкачественные. Начата терапия биспрололом 5 мг/сут, что сопровождалось развитием умеренной синусовой брадикардии, онемения, посинения рук, общим недомоганием. При ХМ: 3720 НЖЭ, 5 пробежек СВТ из 5-8 комплексов, 737 ЖЭ, 4 пробежки ЖТ до 6 комплексов *QRS*.

В 2012 г. обследовалась в ФТК. На ЭКГ: ритм синусовый, признаки гипертрофии ЛЖ (индекс Соколова-Лайона 37 мм) с нарушением реполяризации (фоновая депрессия сегмента *ST* до 2 мм, неглубокие отрицательные зубцы *T* в отведениях I, aVL, V_4-V_6). При ХМ в процессе насыщения кордароном: 306 НЖЭ, 1 триплет, 3 пробежки СВТ из 5 комплексов *QRS*, 840 ЖЭ. При ЭхоКГ: впервые выявлены признаки НКМ (в сочетании с ГКМП), ЛП 5,1 см, объем 130 мл (рис. 7.25, а), КДР ЛЖ 5,3 см, толщина МЖП 1,2-1,4 см, задней стенки ЛЖ 1,0 см, КДО ЛЖ 64 мл, КСО 27 мл, ФВ - 60%, множественные эктопированные хорды на фоне повышенной трабекулярности ЛЖ, ПЖ 2,8 см, ПП 56 мл, Е 123 см/с, А 52 см/с, Е/А 2,4, митральная регургитация II степени, расположенная

эксцентрично. Соотношение некомпактного и компактного слоев 9:8 мм. Диагноз подтвержден с помощью МРТ: «асимметрическая гипертрофия миокарда ЛЖ» (МЖП в базальной трети - до 16 мм, в средней трети - 18 мм, в верхушечной трети - 12 мм). В области задней стенки ЛЖ определяется зона НКМ толщиной до 13-14 мм (толщина компактного миокарда 7-9 мм). Отмечены обширные участки субэпикардального контрастирования миокарда МЖП, верхушки и задней стенки ЛЖ (рис. 7.25, б-г). Тип контрастирования более характерен для поствоспалительного поражения миокарда, чем для фиброзного поражения при ГКМП, однако других данных о миокардите не получено (антикардиальные АТ в пределах нормы). Можно было думать о постепенной трансформации ГКМП в НКМ (см. следующую главу). На фоне насыщения кордароном аритмия была полностью подавлена, самочувствие нормализовалось; от имплантации ИКД пациентка отказалась.

Состояние резко ухудшилось в марте 2014 г.: внезапно развились дизартрия, слабость в левых конечностях, при поступлении в стационар на ЭКГ - МА с ЧСС 120 в минуту, депрессия сегмента ST и инверсия зубца T в I отведении. В тот же день наступила остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия без эффекта. При аутопсии отмечены выраженная трабекулярность ЛЖ (рис. 7.25, д, е) с наличием красных тромбов в межтрабекулярных пространствах, очаги фиброза в миокарде задней стенки и свежий очаг некроза с перифокальным венчиком в переднеперегородочной области (рис. 7.25, з), в устье огибающей коронарной артерии - красный, обтурирующий просвет тромб; выраженный диффузный кардиосклероз (рис. 7.25, ж). Выявлены также ишемический очаг в височной доле правого полушария головного мозга, тромбы в просвете сегментарных ветвей правой легочной артерии.

Механизмом фатального инфаркта явилась эмболия из ЛЖ в неизмененную коронарную артерию, которая развилась на фоне пароксизма МА неизвестной давности практически одновременно с эмболией в головной мозг (тромб не найден) и легочную артерию.

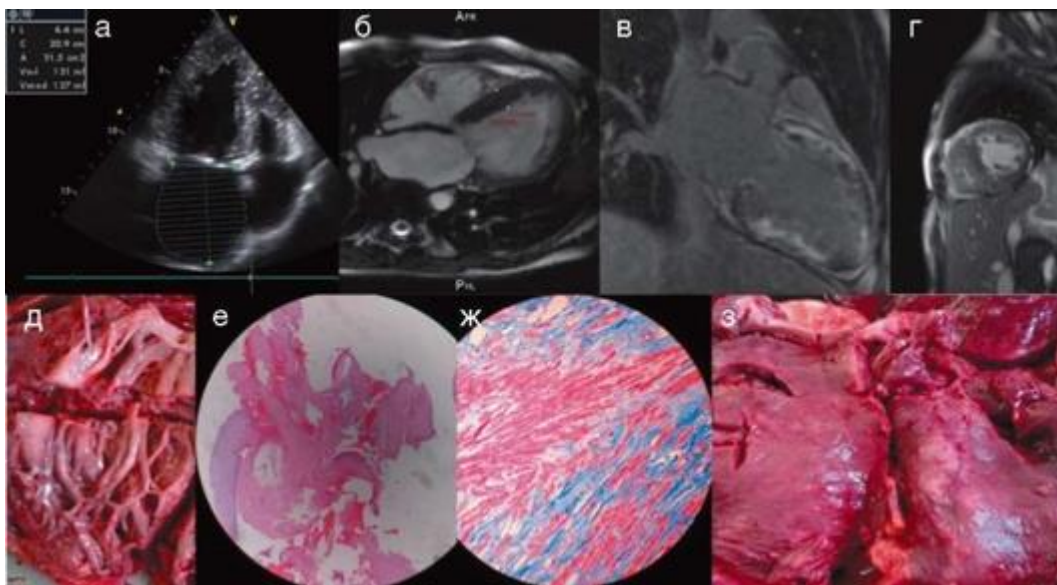


Рис. 7.25. Эмболический инфаркт миокарда у больной А., 37 лет, с сочетанием гипертрофической кардиомиопатии, некомпактного миокарда и инфекционного эндокардита в анамнезе: а, б - выраженная дилатация левого предсердия, некомпактный миокард левого желудочка и гипертрофия межжелудочковой перегородки по данным эхокардиографии (а) и магнитно-резонансной томографии (б); признаки некомпактного миокарда и выраженное интрамиокардиальное отсроченное накопление (магнитно-резонансная томография); д-з - данные аутопсии: макропрепарат, некомпактный миокард левого желудочка, макропрепарат (д) и микропрепарат, окраска гематоксилин-эозином, малое увеличение (е); диффузный

Источник KingMed.info

мелкоочаговый кардиосклероз, микропрепарат, окраска по Мэссону, большое увеличение (ж); острый инфаркт миокарда левого желудочка, интактная коронарная артерия (после удаления из нее обнаруженного тромба), макропрепарат. Данные аутопсии предоставлены профессором Л.В. Гундоровой (пояснения см. в тексте)

Повторный инфаркт миокарда у пациента с тяжелым стенозирующим коронарным атеросклерозом. У единственного из наших пациентов наиболее вероятным механизмом инфаркта представляется тромбоз коронарной артерии, хотя и в данном случае нельзя исключить вклад НКМ (эмболия?).

Пациент № 6, 76 лет, с верифицированным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (в 2007 г. выполнено бедренно-подколенное шунтирование, после которого постоянно принимает варфарин), в 59 лет перенес инфаркт миокарда без предшествующей и последующей стенокардии, на ЭКГ сохранялись патологические зубцы Q в отведениях III и aVF. Наличие очаговых изменений заднебоковой локализации подтверждено при сцинтиграфии. В то же время при ЭхоКГ в 2014 г. выявлены достоверные признаки НКМ, ФВ составила 47%, КДР 5,4 см. В связи с почечной недостаточностью (СКФ менее 30 мл в минуту) коронарография, МСКТ и МРТ не проводились.

В мае того же года появились ангинозные боли, при госпитализации отмечено повышение уровня тропонина, постепенное снижение ФВ до 42-32% (на фоне присоединения пневмонии) с нарастанием одышки и отеков, диагностирован не Q-образующий инфаркт миокарда, при коронарографии - 50-90% стенозы ПМЖА, окклюзия правой коронарной артерии, 80% стеноз огибающей артерии; выполнено стентирование ПМЖА.

Инфаркт миокарда у больных НКМ с неустановленным механизмом развития.

Наконец, у двух больных не получено данных о коронарном атеросклерозе, тромбозе левых камер сердца, миокардите, тромбофилии, что делает суждение о механизмах инфаркта (некроза) миокарда особенно трудным.

Пациент № 7, 30 лет (см. рис. 8.6), с отягощенным семейным анамнезом (отец умер в 49 лет, дядя в 35 лет от ИМ?), в 18 лет освобожден от армии в связи с выявленной асимметричной обструктивной ГКМП; принимал аспирин, продолжал заниматься спортом. В августе 2013 г. перенес пневмонию, в ноябре - эпизод длительной потери сознания на работе. При госпитализации - МА, картина отека легких, сведений об изменениях на ЭКГ и уровне тропонина нет. Проводилась продленная искусственная вентиляция легких с последующей установкой трахеостомической трубки. При ЭхоКГ: КДР 5,3 см, ФВ 43%, толщина базального отдела МЖП до 19 мм, обструкции нет, гипо-/ акинезия и истончение верхушечно-перегородочных и задневерхушечных сегментов ЛЖ. При МСКТ - мостик над ПМЖА с ее стенозированием в диастолу до 30-40%, гипертрофия ЛЖ до 28 мм, НКМ в области верхушки и прилежащих сегментов с соотношением слоев. При сцинтиграфии - дефект перфузии в области верхушки и прилежащих отделах переднеперегородочной области и заднебоковой области ЛЖ. Выявлена патогенная мутация в гене MYBPC3. С учетом высокого риска ВСС имплантирован ИКД. Эпизод остановки сердца и выявленные в последующем признаки очагового поражения в области верхушки ЛЖ со снижением ФВ на фоне ГКМП свидетельствуют в пользу перенесенного инфаркта. Можно лишь предполагать выраженное нарушение микроциркуляции в гипертрофированном миокарде и под НКМ, особенно при наличии мышечного мостика; одновременное развитие МА не позволяет исключить и эмболический механизм инфаркта.

Источник KingMed.info

Пациент № 8, 42 лет, перенес передний Q-образующий инфаркт миокарда без предшествующей стенокардии; через 1 месяц обследован повторно в связи с нарастанием одышки. На ЭКГ: патологические зубцы Q в отведениях V₁-V₃, комплекс QS и застывшая кривая в отведениях V₄. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,5 см, ФВ 36%, тромбированная аневризма верхушки ЛЖ, признаки НКМ. При коронарографии - артерии практически интактны. При МСКТ: КИ 142 ЕД, НКМ с соотношением слоев до 2,5:1 в области базальных сегментов боковой и задней стенок, истончение миокарда передней стенки, перегородки и верхушки. С учетом повышения кальциевого индекса при повторном визуальном анализе коронарограмм не исключалось наличие плоских пристеночных бляшек; возможности проведения внутрисосудистого УЗИ не было. Кроме того, выявлено умеренное повышение уровня гомоцистеина (до 18,3 мкмоль/л), что увеличивает риск тромбообразования. Повышения титра АТ к кардиолипину не отмечено, специфический АНФ 1:80, АТ к антигенам эндотелия 1:320, но для диагностики миокардита этих данных недостаточно. Инфаркт миокарда носил типичный коронарогенный характер, однако причина поражения (закупорки?) артерий осталась неясной. Наличие НКМ вновь ставит на повестку дня вопрос об эмболии.

Таким образом, частота развития инфаркта миокарда при НКМ составила в нашем регистре не менее 10% за год (средний срок наблюдения), что уже само по себе не позволяет считать это сочетание случайным. Для сравнения: частота развития инфаркта у пациентов с хронической ИБС оценивается на уровне 0,6-2,7% [6]. В то же время симптомы ишемии (собственно, стенокардия) были не столь уж часты у пациентов с НКМ, перенесших инфаркт (они встретились всего у 20%), что позволяет думать о несколько различных механизмах ишемии и инфаркта при НКМ.

К сожалению, мы не имеем возможности сопоставить полученные результаты с результатами других авторов, поскольку такие данные в известных нам описаниях относительно крупных групп пациентов с НКМ не приводятся. Описания инфаркта у пациентов с НКМ касаются обычно единичных случаев. Возможно, при более частом назначении антикоагулянтов, которое практикуется отдельными авторами, частота инфаркта окажется существенно ниже; то же может касаться и пациентов с изолированными формами НКМ, которые в нашей группе составили лишь около 1/3. Несомненно, полученные нами данные о частоте инфаркта при НКМ нуждаются в проверке на более крупных выборках больных и более длительных сроках наблюдения и, надеемся, станут поводом для аналогичного анализа в других центрах.

При НКМ нами установлено как минимум *три механизма развития инфаркта* (если точнее, очагового некроза миокарда), важнейшим из которых является присоединение миокардита.

В литературе подобный механизм некроза при НКМ практически не описан, как и вообще единичны описания сочетаний миокардита и НКМ [46, 59, 69, 105, 128, 182]. Некоторые авторы рассматривают НКМ как вторичный феномен вследствие тяжелого поражения миокарда, однако доказательства такой точки зрения не приводятся. Подробный анализ частоты, проявлений и последствий миокардита у наших больных МА проведен ниже, отметим лишь, что у многих из них диагностика генетической КМП, в том числе семейной, задолго предшествовала миокардиту и в отдельных случаях КМП генетически верифицирована. Очевидно, генетически неполноценный миокард особенно уязвим и представляет собой удобную площадку для развития воспаления, чаще всего в ответ на вирусную инвазию.

Развитие некроза при этом может быть обусловлено несколькими причинами: и прямым токсическим воздействием вирусов на кардиомиоциты (напрашивается аналогия с фульминантными формами вирусного гепатита), и микроваскулитом, который усугубляет

Источник KingMed.info

хроническую ишемию под некомпактным слоем, и индукцией тромбообразования в микрососудах под действием эндотелиотропных вирусов (парвовируса B19, HHV6), и дестабилизацией коронарных атеросклеротических бляшек вследствие системного воспаления. В пользу микроваскулита как важного механизма не только инфаркта, но и хронической ишемии свидетельствует упорная стенокардия у отдельных пациентов с миокардитом, но без атеросклероза.

Не говоря уже об описанных отечественными патологоанатомами паренхиматозных формах миокардита, протекающих с преобладанием тяжелого поражения кардиомиоцитов (вплоть до некроза) над межучточным воспалением, и о таком общепризнанном критерии миокардита, как повышение уровня тропонина, которое убедительно свидетельствует о некрозе, имеется достаточное число современных описаний миокардита, протекающего с очаговым некрозом миокарда под маской инфаркта или с развитием типичного инфаркта миокарда.

К примеру, описаны парвовирусный миокардит с клинической картиной инфаркта, резким повышением уровня тропонина, локальным нарушением сократимости, дефектом перфузии при сцинтиграфии и очаговым отсроченным накоплением в среднем слое миокарда и под эпикардом [30]; острый Коксаки В-вирусный миокардит у пациента 17 лет с типичной клинической картиной и МРТ-признаками заднего инфаркта с тромбозом интактной правой коронарной артерии [145]; фатальный геморрагический инфаркт с типичной нейтрофильной инфильтрацией по периферии на фоне гриппозного (H1N1) лимфоцитарного миокардита и небольшого коронарного атеросклероза [123] и т.д.

На фоне НКМ оснований для развития некроза в рамках миокардита тем больше, что имеется исходная ишемия (вследствие неполноценного кровоснабжения НКМ, малого выброса из ЛЖ и др.).

Следует отметить, что единственным неинвазивным методом, который помогает разграничить истинный инфаркт и некроз при миокардите, является, по-видимому, МРТ. Недавно показано, что МРТ обладает наибольшей чувствительностью в диагностике именно инфарктоподобного (с морфологически верифицированным некрозом) варианта острого миокардита и гораздо менее информативна при так называемом кардиомиопатическом и аритмическом вариантах [102]. При этом отсроченное накопление было субэпикардиальным, интрамиокардиальным, трансмуральным.

Однако у наших пациентов с миокардитом, НКМ и клинической картиной инфаркта МРТ-картина была весьма своеобразной: отмечено сочетание субэпикардиального (воспалительного) типа отсроченного контрастирования в одних участках и субэндокардиального (ишемического) типа с одновременным истончением миокарда в других, а также наличие участков микроваскулярной обструкции. В литературе подобных описаний нам не встретилось, что позволяет считать данный ЭКГ-паттерн специфичным для миокардита с истинным очаговым некрозом на фоне НКМ. Отметим также, что для изолированного НКМ вообще довольно характерно отсроченное накопление в разных слоях миокарда [257], в том числе субэндокардиальное, особенно у основания трабекул, которое мы видим довольно часто и которое как раз и может отражать хроническую ишемию с фиброзом в этой зоне [139]. Показано отрицательное влияние площади этого фиброза на течение заболевания [70].

Вторым механизмом инфаркта при НКМ, не вызывающим сомнений и подпадающим под классическое определение инфаркта миокарда, является эмболия в коронарные артерии, которая была доказана у одной из наших больных при аутопсии и может предполагаться у некоторых других пациентов на основании выявления у них тромбоза ЛЖ и/или развития

эмболий в другие органы. Понятно, что эмболию нельзя исключить и при отсутствии таких проявлений. В литературе описания эмболических инфарктов не столь часты (во многом в связи с трудностями верификации такого механизма), однако именно при НКМ это нередко упоминаемый механизм инфаркта [29, 81, 178, 197].

Ведущими факторами тромбообразования являются снижение ФВ (менее 40%) и отсутствие антикоагулянтной терапии (см. ниже); безусловно, имеет также значение наличие МА. Вопрос о профилактике эмболического инфаркта при НКМ заслуживает специального обсуждения, как и вопрос об анти-коагулянтной терапии при НКМ в целом. Отметим лишь, что делаются успешные попытки экстраполировать на пациентов с НКМ шкалу CHADS₂, в том числе и при отсутствии аритмии [239]. В качестве дополнительных показаний к назначению антикоагулянтов должно обсуждаться и наличие устойчивой к стандартной терапии стенокардии.

Наконец, у пациентов с НКМ возможно развитие банального инфаркта миокарда вследствие сопутствующего коронарного атеросклероза, хотя среди наших больных инфарктом таких пациентов было явное меньшинство (один очевидный случай и один сомнительный вследствие одновременного развития миокардита). Сочетание НКМ и выраженного коронарного атеросклероза не является казуистикой ввиду большой распространенности последнего, описан и инфаркт миокарда у подобных пациентов [29, 65, 178, 242]. Однако даже в этих случаях мы не можем исключить попадание тромба в сосуд из полости ЛЖ. Наличие НКМ усугубляет постинфарктное ремоделирование ЛЖ и заметно ухудшает прогноз.

Очень сложный вопрос: могут ли нарушения микроциркуляции, свойственные НКМ, сами по себе приводить к развитию очагового некроза? Именно о таком механизме инфаркта говорят при отсутствии других причин [112]. Предполагают, помимо отсутствия нормального кровоснабжения НКМ, диссекцию и разрывы миокарда, дефекты метаболизма, избыточный уровень АТ к тропонину у пациентов с ишемией [79]. Доказать этот механизм инфаркта миокарда можно, вероятно, только методом исключения, особенно если думать о спазме мелких коронарных артерий. Однако если это признается возможным при инфаркте 2-го типа (к примеру, при тяжелой анемии, когда ишемия также носит диффузный характер), то при НКМ имеется не меньше оснований для подобного некроза.

У двух наших пациентов инфаркт миокарда развился на фоне сочетания НКМ с ГКМП, что также следует считать дополнительным фактором риска. Хорошо известны тяжелые нарушения микроциркуляции с клинической картиной ишемии при ГКМП, связанные и с относительным несоответствием толщины гипертрофированного миокарда количеству сосудов, и с фиброзно-гипертрофическими изменениями в стенках самих сосудов, приводящими иногда к полной обтурации их просвета. Особым проявлением ГКМП является аневризма верхушки ЛЖ, которая наблюдается примерно у 2% больных, чаще при среднем уровне обструкции ЛЖ [72]. Выявление субэндокардиального отсроченного накопления при МРТ и тромбоз аневризмы свидетельствуют о ее связи с некрозом миокарда [167], о чем можно думать и у нашего больного.

Дополнительным фактором ишемизации миокарда явился у него мышечный мостик над ПМЖА.

Сочетание НКМ с ГКМП является также фактором, повышающим риск развития эмболических осложнений (и инфаркта, в частности). При этом имеют значение не столько снижение ФВ, которое может отсутствовать у этих больных или развиваться поздно, сколько дилатация ЛП и особенно развитие МА. Сочетание ГКМП и аритмии рассматривается на сегодня как безусловное показание к назначению антикоагулянтной терапии - это тем более верно и для пациентов с одновременным наличием НКМ. Кроме того, и сочетание НКМ с ГКМП (в том числе без МА, систолической дисфункции и доказанного внутрисердечного тромбоза) должно ставить вопрос о назначении антикоагулянтов; дополнительным фактором риска является увеличение ЛП. У одной

Источник KingMed.info

из наших пациенток с ГКМП и НКМ в анамнезе имелся также инфекционный эндокардит, что нельзя считать случайным, хотя в литературе такие тройные сочетания пока не описаны. О возможности эндокардита как причины инфаркта миокарда и других эмболических осложнений при НКМ, в том числе изолированном, также не следует забывать.

Очевидно, именно наличием нескольких потенциальных механизмов инфаркта (очагового некроза) миокарда при НКМ обусловлено то, что реализация хотя бы некоторых из них приводит к развитию инфаркта существенно чаще, чем если бы это осложнение было монопатогенетическим. Собственно, и другие клинические проявления НКМ (сердечная недостаточность с дила-тацией камер, желудочковые аритмии, внутрисердечное тромбообразование) обусловлены не одним, а целым рядом патогенетических факторов, которые могут в разных сочетаниях присутствовать у разных больных, что и делает данное заболевание столь клинически полиморфным и неуклонно прогрессирующим при неблагоприятном сочетании нескольких факторов у одного пациента.

Важным практическим аспектом проблемы представляется достижение согласия с патологоанатомами по вопросам формулировки диагноза инфаркта миокарда у пациентов с НКМ. В тех случаях, когда установлен непосредственный механизм инфаркта (эмболия, тромбоз как на фоне атеросклероза, так и без него), этот механизм должен выноситься в диагноз. Если на фоне НКМ диагностирован миокардит, инфаркт (некроз) должен расцениваться как осложнение обоих заболеваний. Наконец, когда имеется изолированный НКМ и не найдено тромбов в полостях сердца и коронарных артериях, инфаркт, вероятно, может расцениваться как следствие резкого ухудшения кровоснабжения под некомпактным слоем в рамках основного заболевания.

Завершая описание клинических проявлений НКМ, охарактеризуем результаты генетической диагностики в нашем регистре больных и корреляции ее результатов с клинической картиной.

7.2.4. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ НЕКОМПАКТНОМ МИОКАРДЕ И ГЕНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

В литературе сообщается о различной частоте обнаружения патогенных мутаций при НКМ, что очень сильно зависит от критериев отбора. Авторами рекомендаций по генетической диагностике КМП НКМ в целом рассматривается как заболевание с невысокой эффективностью и целесообразностью генетической диагностики, хотя признается возможная польза такой диагностики у отдельных больных [8]. На 2017 г. информативность ДНК-диагностики при разных формах НКМ оценивалась на уровне 20-40% [93]. Частота обнаружения мутаций в генах саркомерных белков составляет при НКМ около 20% [49].

На генетическую природу НКМ с наибольшей вероятностью указывали отягощенный семейный анамнез, а также сочетанные формы КМП (сценарий диагностики б, 24 больных), хотя отсутствие этих признаков несколько не исключало возможность выявления мутации. Случаи внезапной смерти, КМП, в том числе ГКМП, неясной ХСН и необъяснимых смертей относительно молодых родственников, а также внекардиальных признаков предполагавшейся у пробанда болезни (миодистрофии, синдрома Нунан) отмечены у 24 больных (23,3%) с НКМ и у 4 пациентов (12,9%) с повышенной трабекулярностью ЛЖ. При этом случаев постановки диагноза НКМ в семье до верификации диагноза у пробанда не было.

Интересен случай верификации НКМ у сына, отец которого был нашим пробандом из группы повышенной трабекулярности (до обследования сына генетическая природа болезни у отца только предполагалась). В другой семье у матери диагностирован достоверный НКМ, в то время

Источник KingMed.info

как у дочери - повышенная трабекулярность. В двух семьях диагноз НКМ поставлен матери и сыну, двум братьям, еще в трех семьях сочетались случаи НКМ и ГКМП (у разных членов семьи либо у одного, в том числе с полной трансформацией гипертрофического фенотипа в некомпактный); в двух семьях с миодистрофией у детей пробанда имелись только признаки миопатии, у матери - мио-патия и ГКМП. Такие комбинации КМП в одной семье с высокой вероятностью указывали либо на саркомерную природу болезни, либо (при наличии миопатии) на десминопатию.

Генетическое исследование проведено или проводится у большинства больных и включает секвенирование кодирующих последовательностей и прилегающих интронных областей генов *MYH7*, *MYBPC3*, *TPM1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *ACTC1*, *TAZ*, *ZASP (LDB3)*, *MYL2*, *MYL3* на платформе PGM Ion Torrent с использованием панели олигопраймеров AmpliSeq. Выявленные генетические варианты подтверждают прямым секвенированием по Сенгеру. Дополнительно на платформе PGM Ion Torrent проводится поиск мутаций в генах, не включенных в панель AmpliSeq: *LMNA*, *DES*, *PKP2*, *DSG2*, *SCN5A*. У пациентов с сочетаниями КМП выбор гена определяется характером второй КМП. Результаты ДНК-диагностики у наших больных представлены в табл. 7.8.

Таблица 7.8. Результаты генетической диагностики у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка

№	Ген	Клинический вариант НКМ	Семейный анамнез
1		ГКМП, миокардит	ВСС отца 53 лет
2	<i>MyBPC3</i>	РКМП, саркоидоз	ГКМП у дочери и сына
3		ГКМП (?), острый миокардит	Неотягощен (?)
4	<i>MyBPC3</i> + <i>MYH7</i>	АДПЖ (?), миокардит	Неотягощен (?)
5	<i>TTN</i>	ДКМП	НКМ у брата
6	<i>DES</i>	ДКМП, миодистрофия	ГКМП, ЭКС, миопатия у матери, ЭКС у деда по матери
7		ДКМП, миодистрофия	Миопатия у сына
8	<i>DSP</i>	АДПЖ, миокардит	Неотягощен (?)
9	<i>LAMP2</i>	Болезнь Данона	ГКМП у брата и матери

Общая эффективность ДНК-диагностики составила на сегодня 8,7% в расчете на всех больных, в том числе 25,0% у пациентов с отягощенным семейным анамнезом и у 29,2% пациентов с сочетанными КМП. Почти в половине случаев (44,4%) мутации выявлены в генах саркомерных белков, в том числе в двух генах у одной больной. У пациентов с повышенной трабекулярностью ЛЖ, в том числе с семейными формами болезни, мутаций пока не найдено. Таким образом, генетическая природа НКМ доказана у части наших пациентов и рассматривается как высоковероятная у абсолютного большинства пациентов с отрицательными на сегодня результатами ДНК-диагностики. Однако важнейшим эпигенетическим (но также имеющим генетическую предрасположенность) модификатором течения болезни у пациентов с НКМ является, несомненно, миокардит.

7.2.5. ЧАСТОТА И ЗНАЧЕНИЕ МИОКАРДИТА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ

Как отмечено выше, в литературе по синдрому НКМ описания его сочетаний с миокардитом буквально единичны. Они не упоминаются в работах с большим числом случаев НКМ, в устной беседе не отмечал таких сочетаний и А. Frustaci, который «специализируется» на выявлении миокардита у пациентов с генетическими КМП и иными невоспалительными заболеваниями сердца. В устной беседе С. Stöllberger предположила, что НКМ является вторичным и исчезает по мере разрешения миокардита. Однако наши данные свидетельствуют, что это не так - НКМ не уходит, его первичная природа доказана обнаружением патогенных мутаций в генах,

Источник KingMed.info

ответственных за развитие НКМ, одновременно с морфологической верификацией миокардита (см. клинический пример 59). По-видимому, имеет место гиподиагностика как НКМ, так и миокардита: при синдроме ДКМП нозологическая диагностика вообще сложна, выявление одной из возможных причин расценивается как достаточный результат.

Если при АДПЖ миокардит давно признан частью болезни и выдвигается даже на роль острой фазы данной КМП, то при НКМ все описания носят довольно экзотический характер (в рамках сепсиса, токсоплазмоза, ку-лихорадки и др.), миокардит не рассматривается как частый и закономерный спутник НКМ. Есть описания и более типичных миокардитов у пациентов с НКМ - острого, хорошо диагностируемого при МРТ [128]; острого с развитием устойчивой ЖТ [105], а также вирусного миокардита у детей и взрослых [59, 182]. В недавней работе (Санкт-Петербург) миокардит выявлен у пяти из семи пациентов с НКМ при исследовании эксплантированного сердца [3]. Однако все это описания единичных случаев, совершенно нет работ по оценке частоты миокардита в более или менее существенных выборках пациентов с НКМ, не изучались частота и значение хронического, латентного миокардита у пациентов с НКМ и ДКМП, а также с аритмиями, другими типичными проявлениями синдрома.

Наш опыт (с применением биопсии миокарда), опубликованный еще в 2012 г. [2], показывает, что миокардит и НКМ - сочетание совсем не редкое и не случайное. Результаты комплексной диагностики в регистре из 103 больных полностью подтверждают этот предварительный вывод.

Среди всех пациентов с достоверным НКМ миокардит диагностирован нами в 53,4% случаев (у 55 больных) (рис. 7.26), в том числе у 44,4% с аритмическим вариантом НКМ, у 12,5% - с ишемическим вариантом (не считая случаев острого миокардита с некрозом миокарда), у 57,5% - с вариантом хронического синдрома ДКМП и у 50,0% - с сочетанными КМП (ГКМП, РКМП, АДПЖ, миодистрофиями). Не выявлено миокардита ни у кого из пациентов с бессимптомным течением НКМ, в то время как у всех пациентов с 5-м сценарием диагностики он протекал остро и во всех случаях определял клиническую картину болезни, в том числе массивный некроз (инфаркт) миокарда.

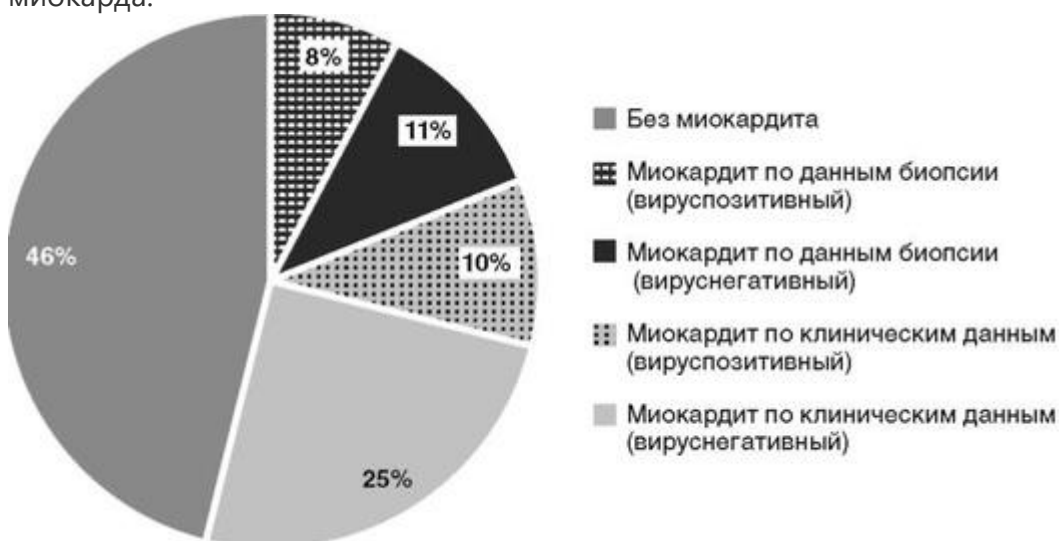


Рис. 7.26. Частота диагностики миокардита у пациентов с некомпактным миокардом

В 19 случаях диагноз миокардита верифицирован морфологически: у 14 пациентов - с помощью ЭМБ ПЖ, у двух - с помощью интраоперационной биопсии ЛЖ в ходе операции обратного ремоделирования, у двух - при исследовании эксплантированного сердца (в том числе после ЭМБ) и у трех - при аутопсии. Еще в одном случае диагноз генерализованного сарко-идоза с поражением сердца поставлен на основании биопсии внутригрудных лимфатических узлов,

биопсия миокарда не проводилась (см. клинический пример 41). Отметим, что макроскопические признаки НКМ выявлены у всех больных, у которых проводилось посмертное/послеоперационное исследование сердца (сведений об интраоперационном впечатлении о миокарде ЛЖ у оперированного больного у нас нет) (см. рис. 4.23, 7.23, 7.24). К микроскопическим признакам НКМ можно отнести прежде всего склероз и выраженное утолщение миокарда, а также повышенную трабекулярность при исследовании препаратов ЛЖ (см. рис. 4.24). Диагноз НКМ генетически верифицирован у четырех пациентов с морфологическими признаками миокардита (мутации в гене **MyBPC3** у трех и **DSP** - у одного).

По данным морфологического исследования миокардит расценен как активный у 10 больных, как пограничный - у шести; в трех случаях признаки активности были минимальны (у одного из больных при последующем исследовании эксплантированного сердца отмечено полное стихание активности, см. клинический пример 35). Вирусный геном в миокарде выявлен у восьми пациентов (42,1%): парвовирус В19 - у семи, HHV6 - у двух, ВЭБ - у двух, вирус простого герпеса 1-го типа - у одного и ЦМВ - у одного, в том числе микст-инфекция парвовирусом В19, HHV6, ВЭБ и ЦМВ у одного пациента (при аутопсии). Вирусный геном в крови выявлен у четырех пациентов с морфологически подтвержденным миокардитом, в том числе ВЭБ, HHV6 и их сочетание при отсутствии генома тех же вирусов в миокарде.

Из неинвазивных методов для диагностики использовалось определение в крови вирусного генома (всего выявлен у 14 больных, или 25,5%), уровня антикардиальных АТ (повышены в 3-4 раза в 90,9%, специфический АНФ обнаружен в 52,7% случаев), а также ЭхоКГ (выпот в перикарде), МРТ, МСКТ сердца, сцинтиграфия миокарда. Вирусопозитивный миокардит (по крови или миокарду) диагностирован у 18 больных (32,7%). Анамнестические указания на возможность миокардита (связь заболевания или выраженной декомпенсации с инфекцией, острое начало, давность симптомов менее 1 года, полная анамнестическая триада) имелись у 28 больных (50,9%), системные иммунные проявления - у четырех. В целом диагноз ставился на основании тех критериев, которые подробно изложены в главе 5. Особенностью постановки диагноза миокардита на фоне НКМ была сложность оценки уровня АТ к антигенам кардиомиоцитов, повышение которых могло быть признаком вторичной иммунной реакции на первичное повреждение кардиомиоцитов.

Далее мы приводим результаты сравнения исходных клинических и структурно-функциональных параметров у больных НКМ с миокардитом и без него, а также динамики этих параметров в результате лечения (кардио-тропного у всех, базисного у пациентов с миокардитом).

Очевидны выраженные и достоверные различия (табл. 7.9): присоединение миокардита к НКМ в любой его форме, не зависящее от пола и возраста, сопровождалось: а) значительным усугублением дисфункции ЛЖ - достоверно большими его размерами (КДР, КДО, КСО), достоверно более низкой ФВ (33 в сравнении с 44% у больных без миокардита) и, как следствие, более тяжелой митральной недостаточностью и более выраженной легочной гипертензией; б) достоверно более тяжелой ХСН (как стадией, так и ФК); в) достоверно более частым развитием наиболее опасных желудочковых аритмий (устойчивой и неустойчивой ЖТ) и, как следствие, более частыми оправданными шоками дефибрилляторов. О более тяжелом поражении миокарда ЛЖ свидетельствовали также достоверно более частое выявление недостаточного нарастания зубцов R на ЭКГ и нарушений внутрижелудочковой проводимости (средняя продолжительность QRS 133 мс в сравнении с 108 мс в группе без миокардита).

Таблица 7.9. Сравнение исходных параметров у пациентов с некомпактным миокардом в сочетании с миокардитом и без него

Клинический признак	НКМ	НКМ	Достоверность различий
	с миокардитом	без миокардита	
Мужчины	58,2%	60,4%	НД
Возраст, годы	43,9±13,4	47,5±16,3	НД
Стадия ХСН	IIA [IIA; IIB]	I-IIA [0; IIA]	p<0,01
ФК ХСН	2 [1; 3]	1,75 [0; 2]	p<0,01
Летальность	14,5%	4,2%	p=0,077
«Смерть + трансплантация»	23,4%	6,3%	p<0,05
ЖЭ в сутки	824 [32; 3503]	200 [9; 2690]	НД
Неустойчивая/устойчивая ЖТ	67,3%	29,3%	p<0,01
Оправданные шоки ИКД	38,9%	0	p<0,05
МА (любая форма)	36,4%	27,1%	НД
СССУ	7,3%	8,3%	НД

Окончание табл. 7.9

Клинический признак	НКМ с миокардитом	НКМ без миокардита	Достоверность различий
АВ блокада	14,5%	14,65%	НД
Недостаточное нарастание зубца R	48,0%	21,6%	p<0,05
Продолжительность комплекса QRS	133±12 мс	108±3 мс	p=0,074
Стенокардия (I-III ФК)	16,4%	25,0%	НД
Эмболии	9,1%	4,2%	НД
Внутрисердечный тромбоз/эмболии	18,2%	14,6%	НД
КДР ЛЖ, см	6,2±0,7	5,8±0,9	p<0,05
КДО ЛЖ, мл	164,5±70,0	131,1±54,0	p<0,01
КСО ЛЖ, мл	97 [67; 141]	76 [42; 102]	p<0,01
ФВ ЛЖ, %	33,8±13,5	44,7±13,6	p<0,001
ФВ менее 35%	60,0%	22,9%	p<0,001
dp/dt	772 [593; 875]	735 [513; 944]	НД
VTI	11,0±3,8	12,9±3,6	НД
Толщина МЖП, мм	9,7±2,2	11,0±3,3	НД
ЛП, см	4,4±0,8	4,3±1,4	НД
ЛП, мл	93,9±33,9	93,9±43,7	НД
ПП, мл	75,6±38,4	64,4±30,4	НД
ПЖ, см	3,0±0,7	2,8±0,6	p<0,05
СДЛА, мм рт.ст.	38,4±16,3	30,5±12,9	p=0,057
Е/А	1,5 [1,1; 2,6]	1,3 [0,7; 2,0]	НД
Митральная регургитация, степень	1 [1; 2]	1 [0,5; 2]	p=0,05
Трикуспидальная регургитация, степень	1 [0,5; 2]	0,75 [0,075; 1]	НД
Всего больных	55	48	-

Примечание. НД - недостоверно.

По сути дела, показатели в правой колонке (НКМ без миокардита) - это та степень функциональных и структурных нарушений, которая свойственна «чистому» НКМ: ФВ около 45% (40-50%) и очень умеренная степень дилатации ЛЖ наиболее типичны для НКМ. Однако у 40% этих больных ФВ все же была ниже 35%, что не позволяет, конечно, считать умеренность нарушений абсолютным критерием, речь идет именно о средних значениях. Не очень характерны для НКМ в целом и рестриктивные нарушения, о чем свидетельствует нормальное среднее значение соотношения Е/А и умеренная дилатация предсердий (в том числе и у пациентов с миокардитом).

Источник KingMed.info

Кроме того, имелась четкая тенденция к более высокой летальности у пациентов с миокардитом - она составила 15,5 в сравнении с 4,2% у больных без миокардита. Различия по суммарному показателю «смерть + трансплантация» достигли степени достоверности - среди больных с миокардитом этой конечной точки достигал каждый пятый пациент. Среди умерших/переживших трансплантацию сердца больных с миокардитом основной причиной смерти/трансплантации была терминальная ХСН (9 из 11), и лишь две смерти носили характер внезапной аритмической (на фоне декомпенсации ХСН), в то время как среди больных НКМ без миокардита одна смерть и одна пересадка были обусловлены тромбоэмболическими осложнениями МА, одна развилась по неизвестному механизму (предполагается внезапная смерть). Соответственно, задача лечения миокардита, критически усугубляющего ХСН, является первоочередной для снижения летальности больных НКМ. Эффективность этого лечения у значительной части исходно тяжелых больных подтверждает анализ наших данных.

Всего базисная терапия миокардита проводилась у 42 из 55 больных (76,4%) и включала противовирусное лечение (ацикловир, ганцикловир, внутривенно Ig) у 13 (в том числе изолированное у семи) и ИСТ у 33 пациентов: монотерапию плаквенилом - у 14, стероидную терапию - у 18, в том числе в комбинации с плаквенилом - у двух и с азатиоприном - у семи; монотерапия азатио-прином проводилась еще у двух больных. Средняя доза плаквенила составила 200 [200; 350] мг/сут, глюкокортикоидов в пересчете на преднизолон - 30 [10; 40] мг/сут, азатиоприна - 150 [75; 150] мг/сут. Наиболее активная ИСТ проводилась у пациентов с острым/подострым миокардитом (сценарий диагностики 5). Имелись также существенные различия по частоте назначения основных кардиотропных препаратов (табл. 7.10): больным миокардитом мы достоверно чаще назначали ингибиторы АПФ, блокаторы минералокортикоидных рецепторов, кордарон и непрямые антикоагулянты, что было обусловлено большей выраженностью у них ХСН.

Таблица 7.10. Частота назначения основных кардиотропных препаратов у пациентов с миокардитом и без него

Препараты	НКМ с миокардитом	НКМ без миокардита	Достоверность различий
β-Адреноблокаторы	74,5%	62,5%	НД
Ингибиторы АПФ	78,2%	37,5%	p<0,001
Спиронолактон/эплеренон	67,3%	39,6%	p<0,01
Амиодарон	76,4%	22,9%	p<0,001
Варфарин/НОАК	58,2%	29,2%	p<0,01
Аспирин	16,4%	18,8%	НД
Всего больных	55	48	-

Примечание. НОАК - новые оральные антикоагулянты.

У части больных отслежена динамика основных структурно-функциональных параметров при среднем сроке наблюдения 14 [6; 36] месяцев у пациентов с миокардитом и 8 [2; 22] месяцев у больных без миокардита. В результате комплексного лечения (как отмечено выше, оно включало и имплантацию ресинхронизирующих устройств при наличии показаний) только у пациентов с миокардитом в процессе наблюдения отмечена достоверная положительная динамика ФВ и более выраженное улучшение по другим параметрам (КДО ЛЖ, СДЛА), чем у больных без миокардита; особенно это касалось пациентов с острым/подострым миокардитом (сценарий диагностики 5), у которых проводилась и более активная ИСТ (рис. 7.27). Несомненно, эти данные нуждаются в дальнейшем проверке на большем количестве больных, однако предварительные результаты свидетельствуют о том, что лечение миокардита в дополнение к кардиотропной

терапии оправдано при НКМ. Оно открывает реальную перспективу уменьшения летальности вследствие ХСН.

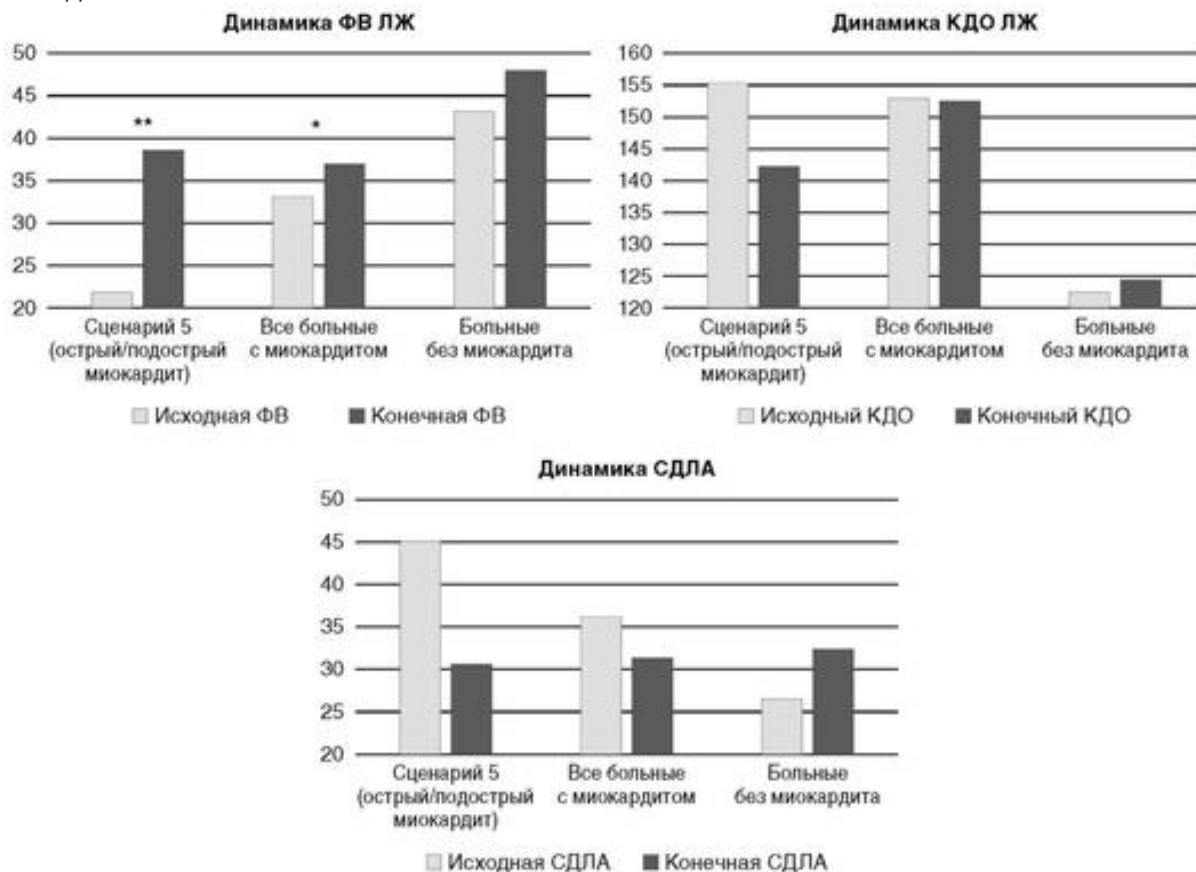


Рис. 7.27. Динамика основных ЭхоКГ-параметров у части пациентов с некомпактным миокардом. Достоверность различий до и после лечения с уровнем значимости: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Природа выявленного нами с высокой частотой миокардита у пациентов с НКМ может обсуждаться: наши данные свидетельствуют о том, что как минимум у части больных это банальный вирусный или вируснегативный, то есть в целом инфекционно-иммунный, миокардит, который развивается на благоприятной почве НКМ. У какой-то части пациентов это может быть и вторичная воспалительная, аутоиммунная по преимуществу реакция, возникающая в ответ на первичное повреждение кардиомиоцитов с обнажением их антигенов. Это повреждение, в свою очередь, может быть связано как с генетическим дефектом белков кардиомиоцитов, так и с хроническим или острым ишемическим повреждением. Однако каковы бы ни были причины миокардита, он становится важным фактором прогрессирования болезни и требует специального лечения.

Кроме того, должны быть оценены и жестко сформулированы показания к назначению стандартной кардиотропной терапии ХСН у больных без выраженной исходной дисфункции: учитывая выявленную нами тенденцию к увеличению объема ЛЖ и СДЛА у пациентов с чистым НКМ на фоне невысокой частоты назначения β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов минералокортикоидных рецепторов, мы считаем необходимым поставить вопрос о возможно более раннем назначении хотя бы первых двух классов препаратов у пациентов с диагнозом НКМ независимо от выраженности исходных структурно-функциональных нарушений. Задачей-минимум в лечении этих больных является сдержать прогрессирование дисфункции миокарда, однако можно рассчитывать и на некоторое стабильное улучшение.

7.2.6. ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА (АРИТМИИ, ТРОМБОЭМБОЛИИ, ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ)

Помимо прогрессирования ХСН, которое в значительной степени зависит от присоединения миокардита (первичного или вторичного) и отчасти связанного с миокардитом инфаркта (некроза) миокарда, НКМ свойственно развитие других, довольно специфических осложнений, которые угрожают жизни больного. К их числу относятся нарушения ритма и проводимости, тромбоэмболии, а также инфекционный эндокардит.

Нарушения ритма и проводимости сердца при НКМ далеко не ограничиваются ЖЭ/ЖТ. Ишемическое повреждение с развитием крупно- и мелкоочагового кардиосклероза рассматривается как основной механизм аритмий при НКМ, при этом участкам фиброза по МРТ соответствуют электрически анормальные зоны [50]. Субэндокардиальный фиброз выявляли при аутопсии у детей с НКМ, погибших внезапно, в отличие от пациентов с иными причинами внезапной смерти [133]. Возможность индукции ЖТ с помощью физической нагрузки может свидетельствовать о роли преходящей ишемии в генезе аритмий при НКМ [219]. Еще одной причиной аггравации аритмий вплоть до развития электрического шторма может стать активный миокардит.

По частоте у детей с НКМ преобладают АВ блокады, WPW-синдром и ЖТ; ФЖ развивается более чем у 10%; у взрослых, по данным литературы, на первый план выходят ЖТ и МА, частота ФЖ снижается [233]. В недавней обзорной работе на эту тему показана частота ЖТ у разновозрастных больных от 0 до 38% (в детском регистре из 242 больных - 17%), МА - от 1 до 29%; все остальные аритмии встречались реже, частота внезапной смерти составила от 0 до 19% (в детском регистре 6%) [164]. В литературе имеются редкие упоминания о сочетании НКМ не только с АДПЖ [262], но и с каналопатиями (синдромы Бругада [28], удлиненного интервала Q-T [174]), сообщается также о большей частоте вариантов аритмогенного гена натриевых каналов *SCN5A* у больных НКМ и аритмиями в сравнении с больными без аритмий, о возможной роли нарушения вегетативной иннервации сердца в генезе аритмий [175].

Сообщения об успешной РЧА при МА, ЖТ единичны: процедура осложняется глубоким расположением аритмогенных фокусов и риском развития тромбоэмболий [87]. Основным методом профилактики внезапной смерти остается имплантация ИКД, однако дополнительные факторы риска ее развития (кроме эпизодов ЖТ/ФЖ в анамнезе) четко не определены, особенно если больной не подпадает под категорию ДКМП высокого риска (с ФВ менее 35% и ХСН от II ФК и выше). Если в предыдущей версии европейских рекомендаций сам диагноз НКМ рассматривался как возможное показание к имплантации ИКД в целях первичной профилактики (правда, с классом IIb и уровнем доказательности C), то в редакции 2015 г. специальных рекомендаций для пациентов с НКМ вообще нет [195].

Несомненно, в основе такой неопределенности лежат выраженная клиническая гетерогенность самого НКМ и его частые ассоциации с другими, потенциально аритмогенными заболеваниями. Помимо обычных для ДКМП факторов риска, у детей показано прогностическое значение изменений сегмента ST и отрицательных зубцов T на ЭКГ, а также стигм дисэмбриогенеза [230]. Применительно ко взрослым это может означать более комплексный генотип. Уже упоминалось о том, что наличие феномена LGE при МРТ, который так хорошо работает при других КМП, также пока не подошло на роль предиктора внезапной смерти. Оценка роли ЭФИ, пробежек ЖТ при ХМ и так далее у взрослых практически не проводилась.

Частота основных нарушений ритма и проводимости у наших пациентов с различными клиническими сценариями НКМ показана на рис. 7.28. Закономерно, что наиболее опасные и

Источник KingMed.info

симптомные виды нарушений ритма и проводимости регистрировались чаще у пациентов с наиболее тяжелыми клиническими формами НКМ - синдромом ДКМП, его сочетанием с острым/подострым миокардитом и другими КМП. Истинная внезапная смерть (с успешной реанимацией или нет) встретила только при последних двух, наиболее аритмогенных вариантах НКМ, хотя пробежки неустойчивой ЖТ регистрировались у половины пациентов с синдромом ДКМП. МА была свойственна либо изолированному аритмическому варианту НКМ (более 40% больных в этой группе), либо хроническим вариантам НКМ с выраженной дилатацией и перегрузкой ЛП - синдрому ДКМП и сочетаниям с другими КМП. При остром миокардите, как уже отмечено, МА чаще всего развиться не успевала, что косвенно свидетельствовало против тяжелой дисфункции миокарда до развития миокардита. Частота блокад (полных блокад ножек пучка Гиса, а также СССУ и АВ блокады, потребовавших постоянной стимуляции) также закономерно росла от 4-го к 6-му варианту НКМ. У пациентов с изолированным аритмическим вариантом преобладали поперечные блокады.

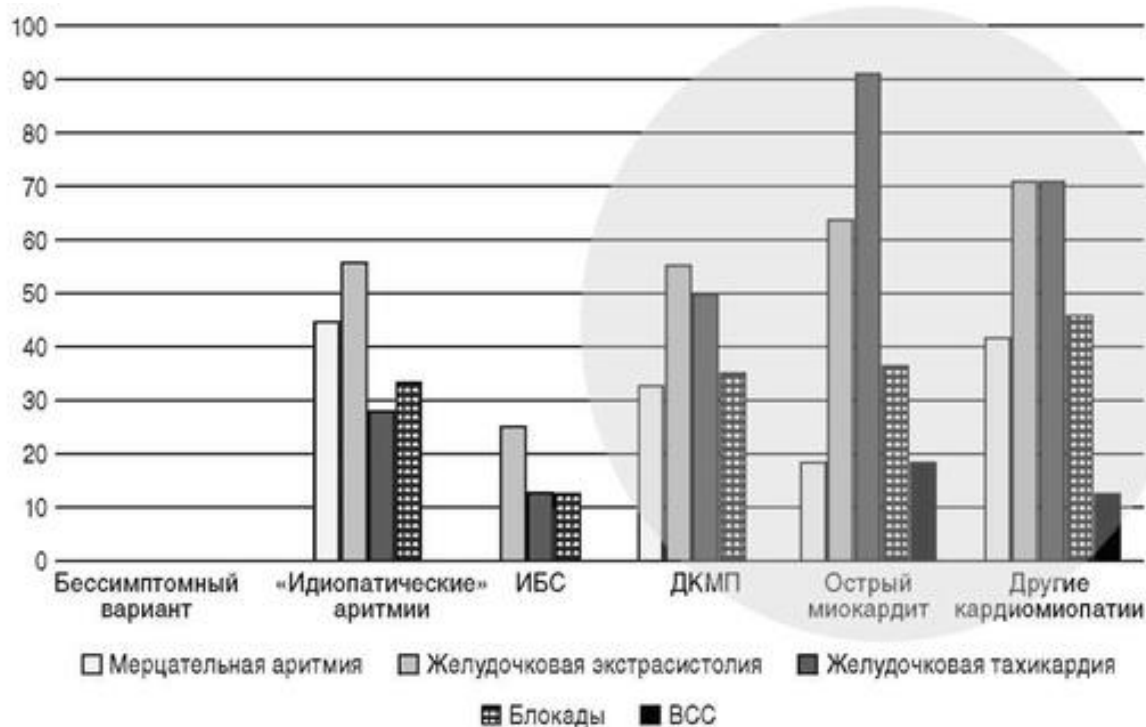


Рис. 7.28. Частота аритмий у пациентов с различными клиническими сценариями некомпактного миокарда

При анализе факторов, которые ассоциировались с развитием тех или иных аритмий, установлено следующее:

- развитие МА отмечено у пациентов с большей давностью болезни, ассоциировалось с наличием СССУ, четко коррелировало с размерами как ЛП ($117,4 \pm 44,0$ в сравнении с $82,1 \pm 29,6$ мл у больных без МА,

AUC 0,722; $p < 0,001$), так и ПП ($90,5 \pm 45,8$ в сравнении с $60,0 \pm 22,3$ мл,

AUC 0,721; $p < 0,001$), а также с толщиной МЖП ($11,2 \pm 2,9$ в сравнении с

$9,9 \pm 2,7$ мм; $p < 0,05$);

- частота пароксизмальной и устойчивых форм МА (персистирующей и постоянной) была примерно одинаковой (17:16), кордарон назначен 54,5% пациентов с МА, не прямые

Источник KingMed.info

антикоагулянты - 81,8% больных; единственная попытка РЧ-изоляции устьев легочных вен была неэффективна;

- частота тромбозов/эмболий и эмболий у пациентов с МА составила соответственно 15,2 и 9,1% и не отличалась достоверно от этих показателей у больных без МА (17,1 и 5,7%);
- количество ЖЭ наиболее четко коррелировало, помимо клинического варианта НКМ, с давностью болезни, размерами ЛЖ и ФВ ЛЖ, то есть с выраженностью дисфункции ЛЖ;
- для устойчивой и неустойчивой ЖТ, а также случаев внезапной смерти отмечена четкая корреляция не только с давностью болезни, остротой ее начала, основным клиническим вариантом НКМ, выраженностью ХСН, ФВ ЛЖ, но и с наличием миокардита; как отмечено выше, частота развития данных аритмических событий составила 67,3% у пациентов с миокардитом и лишь 29,3% без него ($p < 0,01$);
- летальность у пациентов с неустойчивой ЖТ, а также устойчивой ЖТ/ФЖ была достоверно выше, чем у пациентов без этих видов аритмий (19,0 и 11,1%, суммарно 17,6% в сравнении с отсутствием летальных исходов; $p < 0,05$);
- у больных с устойчивой/неустойчивой ЖТ/ФЖ на ЭКГ достоверно чаще выявлялись снижение вольтажа комплексов *QRS* (23,9 и 8,6%) и недостаточное нарастание зубца *R* (52,2 и 17,1%) ($p < 0,05$) - эти признаки могут рассматриваться в качестве кандидатов на роль предикторов жизнеугрожающих аритмических событий у пациентов с НКМ; в то же время продолжительность комплекса *QRS* была больше у больных без аритмий (126 в сравнении с 121 мс);
- единственным клиническим признаком, с которым коррелировало развитие оправданных шоков дефибрилляторов, было наличие сопутствующего миокардита (см. табл. 7.9).

ИКД-терапия, по данным литературы, используется у пациентов с НКМ чаще, чем во многих других нозологических группах. В регистре из 140 человек с почти 5-летним сроком наблюдения CRT/ИКД/CRT-D имплантированы 43% больных [231]. В специально созданном европейском регистре КМП пациенты с НКМ отдельно не оценивались [76].

Дефибрилляторы имплантированы 28 нашим больным с НКМ (27,2% всех пациентов), в том числе ИКД-19 и CRT-D - девяти. Дефибрилляторы имплантированы в целях вторичной профилактики внезапной смерти шести пациентам и в целях первичной профилактики - 22 (78,6%). При среднем сроке наблюдения за этими больными (не вполне совпадающим со сроком после имплантации ИКД) 30 [12,5; 53,5] месяцев оправданные срабатывания ИКД по поводу ЖТ/ФЖ (антитахикардическая стимуляция и/или дефибрилляция) отмечены у семи больных (25,0%), в том числе у трех из группы вторичной профилактики (50,0%) и четырех из группы первичной профилактики (18,2%). Не отмечено связи шоков с отягощенным семейным анамнезом, основным диагнозом (сценарием диагностики) и функциональными параметрами - в условиях, когда у всех больных имелась генетическая КМП, лишь дополнительное развитие миокардита оказало значимое влияние на частоту аритмических событий, что еще раз доказывает определяющую роль этиологии в генезе аритмий (см. главу 4).

Среди пациентов с оправданными срабатываниями дефибрилляторов троим проведено морфологическое исследование миокарда, подтвердившее диагноз миокардита разной степени активности - активного, пограничного и почти полностью стихшего. В последнем случае в ЛЖ выявлен не только мелко-, но и крупноочаговый кардиосклероз, который может рассматриваться в качестве морфологической основы злокачественной аритмии. У пациентки с

сочетанием НКМ, миокардита и АДПЖ такой основной для аритмий, наряду с воспалением, стало типичное фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ.

Внутрисердечный тромбоз является причиной нередких **тромбоэмболических осложнений** у пациентов с НКМ. Тромбоз развивается не только в ушке ЛП у пациентов с МА, но и в ЛЖ, а также в других камерах сердца, к чему предрасполагают само наличие рыхлого губчатого слоя в сочетании со снижением сократимости ЛЖ.

При среднем сроке наблюдения наших пациентов с НКМ 12 [2; 31] месяцев внутрисердечный тромбоз выявлен с помощью трансторакальной/чреспищеводной ЭхоКГ и/или МРТ/МСКТ в ходе первичного обследования, ранее (в анамнезе) или в процессе проспективного наблюдения в 15,5% случаев (16 больных), эмболические события развились в 6,8% случаев (семь больных), в том числе ОНМК - у четырех, эмболический инфаркт миокарда - у одного, тромбоэмболия в почечную артерию - у одного и в мелкие артерии глаза - у одного. В одном случае эмболический инфаркт развился одновременно с ОНМК и ТЭЛА, что стало причиной гибели больной (см. клинический пример б1). Естественно, имелась корреляция между тромбозами и эмболиями, но полного соответствия не было: даже массивный тромбоз не всегда осложнялся эмболией, не при всякой эмболии удавалось выявить тромбоз.

Частота выявления тромбоза и эмболий коррелировала с применением двух и трех методов визуализации, то есть возрастала при использовании МСКТ и/или МРТ сердца в сравнении с изолированной ЭхоКГ. Во всех случаях, за исключением одного (больная с пароксизмальной МА), эмболические события развились при отсутствии (до назначения) антикоагулянтной терапии. Еще у одного пациента на фоне постоянной МА и терапии варфарином развился инфаркт, эмболическую природу которого мы считаем наиболее вероятной. Однако при подсчете мы не учитывали случаи инфаркта миокарда у пациентов с неизменными коронарными артериями, в которых эмболический механизм недоказуем. Общее количество пациентов, у которых развились тромбоз и/или эмболия, составило 21 (20,4% за год наблюдения). Это высокий показатель. Однако при сравнении больных в пределах нашей базы данных ДКМП наличие НКМ у пациентов с синдромом ДКМП не оказало достоверного влияния на частоту эмболий. Данные литературы относительно частоты тромбоэмболических осложнений НКМ и их предикторов немногочисленны. В одном из крупных регистров SIEC (229 пациентов с НКМ без МА, средний возраст 49,5 лет, у 50% - систолическая дисфункция, срок наблюдения 7,3 года) внутрисердечный тромбоз выявлен у одного пациента (с болезнью Бехчета), тромбоэмболические осложнения - у четырех (1,7%); авторы делают вывод о том, что НКМ сам по себе не является фактором риска тромбоэмболий и не требует назначения антикоагулянтов [83]. Одновременно фактически той же группой авторов публикуются данные о 15% частоте инсультов среди 104 больных НКМ с мио-патией и без нее, причем как минимум один фактор риска инсульта имелся у 15 больных [92].

Для пациентов с НКМ необходимо создание собственной шкалы факторов риска тромбоэмболий, она должна не только включать МА, но и быть независимой от нее. В частности, в 2013 г. была проведена оценка распространенности факторов риска (шкалы CHADS₂ и CHADS₂VASc) у 169 больных НКМ с тромбоэмболическими осложнениями и без них: установлены достоверные различия по частоте гипертонии и факторов риска из обеих шкал, что позволило авторам рекомендовать шкалу CHADS₂ для принятия решения о назначении антикоагулянтов у пациентов с НКМ, в том числе при отсутствии МА [239]. Частота тромбоэмболических событий в этой работе составила 15%, за одним исключением: никто из этих больных не получал антикоагулянтов. Наиболее признанными показаниями к назначению непрямых антикоагулянтов

Источник KingMed.info

являются МА и снижение ФВ менее 40%, хотя никаких доказательств в отношении этого показателя нет [95, 173].

При анализе возможных предикторов тромбоэмболических событий у наших больных наиболее существенными факторами оказались объем ЛП (его пограничное значение 90 мл обладает чувствительностью 89% и специфичностью 67%) и повышение Е/А, значение которого 2,0 обладало чувствительностью 89% и специфичностью 78% (табл. 7.11).

Таким образом, рестрикция с последующим увеличением ЛП является, очевидно, одним из главных предикторов и патогенетических механизмов тромбообразования у пациентов с НКМ. На втором по значимости месте стоит КДО ЛЖ (пограничное значение - 125 мл), его КДР и систолическая функция - в меньшей степени. В качестве интегрального высокозначимого параметра выступает ФК ХСН как показатель и рестриктивной, и систолической дисфункции. Однако при многофакторном анализе только объем ЛП и отношение Е/А сохраняли самостоятельное значение в предсказании тромбо-зв/эмболий у пациентов с НКМ.

Таблица 7.11. Факторы, ассоциированные с развитием тромбозов/эмболий у пациентов с некомпактным миокардом

Факторы риска	С тромбозом/ эмболией	Без тромбоза/ эмболии	Достоверность различий	AUC (ROC- анализ)
Женский пол	33,3%	42,7%	НД	
Возраст	43,4±13,6 года	46,0±15,1 года	НД	
ФК по NYHA	3 [1; 3]	2 [1; 3]	p<0,05	0,759
Наличие ГКМП	9,5%	9,8%	НД	-
Коронарный атеросклероз	11,8%	10,3%	НД	-
Имплантированное устройство	47,6%	41,5%	НД	-
Стенокардия	38,1%	15,9%	p<0,05	<0,6
МА	33,3%	31,7%	НД	<0,6
Миокардит	61,9%	51,2%	НД	0,667
Объем ЛП	117,2±35,6 мл	88,9±37,6 мл	p<0,01	0,827
КДР ЛЖ	6,4±0,8 см	5,9±0,8 см	p<0,05	0,688
КДО ЛЖ	174,2±57,1 мл	142,6±65,9 мл	p<0,05	0,775
ФВ	30,7±11,1%	41,0±14,6%	p<0,01	<0,6
Митральная регургитация	2 [1; 2,5]	1 [0,5; 2]	p<0,05	0,662
Объем ПП	83,6±32,3 мл	67,0±35,3 мл	НД	0,722
Размер ПЖ	3,2±0,7 см	2,8±0,7 см	p<0,05	0,614
Е/А	2,4 [2,25; 3,05]	1,3 [0,9; 1,7]	p<0,001	0,833
Степень повышения АД	0 [0; 2]	0 [0; 2]	НД	-
Прием антикоагулянтов*	76,2%	36,6%	p<0,01	-
Летальность	9,5%	9,8%	НД	-
Всего больных	21	82	-	-

* За одним исключением назначены после выявления тромбоза/эмболии.

Главной неожиданностью этого анализа стали отсутствие различий по частоте МА у пациентов с тромбозами/эмболиями и без них и не очень высокая прогностическая значимость снижения ФВ. Возможно, это связано с общей высокой частотой МА либо, что более вероятно, с высокой частотой назначения антикоагулянтов при ее наличии (81,8%) - во всяком случае списывать ее из числа предикторов тромбоза, конечно, не стоит. То же отчасти касается и ФВ, которую мы уже использовали как показание к назначению антикоагулянтов (при ФВ менее 40%, независимо от МА, антикоагулянты получали 57,7% больных). С другой стороны, у пациентов с тромбоэмболическими проявлениями достоверно чаще встречалась стенокардия - этот факт

Источник KingMed.info

может свидетельствовать в пользу того, что в основе не только инфаркта миокарда, но и хронической ишемии могут лежать микротромбозы в некомпактном слое, что требует, вероятно, назначения антикоагулянтов.

У пациентов с ГКМП и имплантированными устройствами мы не получили прироста осложнений, что также может быть связано с приемом антикоагулянтов 40 и 54% из них. Однако эти факторы тоже могут изучаться в роли предикторов тромбозов. При имплантации ИКД больше оснований опасаться осложнений, поскольку возможны немотивированные разряды по поводу МА (при выявлении внутрисердечного тромбоза необходимо ставить вопрос о временном отключении шокового электрода). После назначения антикоагулянтов развитие эмболии отмечено лишь у одной пациентки с пароксизмальной МА, устойчивой к терапии кордароном, новых случаев диагностики тромбозов не было. Эффективность антикоагулянтов в целом не вызывает сомнений, вопрос лишь в том, каким именно пациентам с НКМ их следует назначать.

На основе проведенного анализа мы предлагаем список возможных критериев для отбора пациентов с НКМ на антикоагулянтную терапию (своеобразную шкалу), которые должны оцениваться в совокупности и быть расположены по убыванию их «веса»:

- внутрисердечный тромбоз (в том числе в анамнезе);
- эмболические осложнения в анамнезе;
- МА;
- ФВ менее 40%;
- объем ЛП от 90 мл и более;
- отношение Е/А от 2,0 и более;
- КДР ЛЖ от 6,0 см и более;
- КДО ЛЖ 125 мл и более;
- III ФК ХСН;
- инфаркт/некроз миокарда с неустановленным механизмом;
- микроваскулярная стенокардия;
- имплантация ИКД (?);
- наличие любого фактора риска из шкалы CHADS₂?
- одновременное наличие ГКМП?
- достоверный диагноз НКМ?

Следующим этапом исследований должна стать проспективная оценка прогностической значимости этой модели и эффективности антикоагулянтов. В своей практике мы уже принимаем ее к руководству - ждать крупных рандомизированных исследований у пациентов с НКМ не приходится, а цена неназначения антикоагулянтов слишком велика. На сегодня непрямые антикоагулянты принимают 44,7% наших больных, в том числе варфарин - 31 больной, ривароксабан - 11, дабигатран - три и эпиксабан - один пациент. Отметим, кстати, что случаев серьезных (тем более фатальных) кровотечений мы на фоне лечения не наблюдали.

Источник KingMed.info

Аспирин назначен по разным соображениям 18 больным (17,5%). Показаниями были перенесенный инфаркт миокарда, наличие коронарного или периферического атеросклероза и различные вмешательства на коронарных/периферических артериях, а также необходимость профилактики венозного тромбоза у пациентов с варикозной болезнью. Однако в восьми случаях мы назначали аспирин лишь в связи с наличием НКМ, не видя достаточных оснований для антикоагулянтной терапии. У двух пациентов на этом фоне развились тромбоз и ОНМК (в одном случае - без достоверной МА), что потребовало замены аспирина антикоагулянтами. Есть мнение, что антиагреганты (не только аспирин) эффективны в лечении хронической ишемии у пациентов с НКМ и, в частности, стенокардии. Доказательства этого предположения нам неизвестны, проверить его трудно в связи с невозможностью зафиксировать нарушения микроциркуляции клиническими методами. Мы согласны с тем, что назначить аспирин (клопидогрель?) в ряде случаев надежнее, чем не назначить ничего, однако важнейшей задачей представляется ужесточение показаний к назначению не прямых антикоагулянтов.

Инфекционный эндокардит не относят к традиционным осложнениям НКМ. Однако даже теоретически склонность к этому заболеванию можно предполагать в связи с наличием обширного губчатого слоя с замедленным турбулентным кровотоком и микротромбозами. Существуют буквально единичные описания эндокардита на фоне НКМ, которые пока не дают статистических оснований говорить о повышенной уязвимости НКМ к бактериемии. В базе данных Medline имеется пять статей (четыре из них - группы С. Stöllberger): три случая закончились фатально (пневмония, сепсис, почечная и сердечная недостаточность), диагноз эндокардита подтвержден при аутопсии (отмечена кальцификация пристеночного эндокарда вследствие повторных эпизодов эндокардита); единственный случай *Brucella*-эндокардита закончился успешным протезированием двух клапанов; эндокардит, вызванный *Staph. aureus*, - фатально; в двух случаях НКМ сочетался с митохондриальной болезнью, миопатией [88, 90, 238, 265].

Мы наблюдали инфекционный эндокардит и его последствия у трех пациентов с НКМ (два с поражением аортального клапана и один - митрального у пациентки с ГКМП) (см. клинические примеры 54 и 61) и еще в одном случае - у пациента с тремя электродами от CRT-D. Верифицировать вегетации и локализовать поражение с помощью чреспищеводной ЭхоКГ у него не удалось, хотя из крови высеян патогенный микроорганизм *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, чувствительный к ципрофлоксацину. Возвращаться к этому антибиотику нам приходилось неоднократно в связи с возобновлением температурных «свечек» до 39 °С с одновременным нарастанием общевоспалительных изменений в крови. Прием препарата в течение 14-21 дней приводил к стойкой ремиссии, но лишь на несколько месяцев. В дальнейшем один из электродов был заменен, обнаружен его перелом с микротромбозом. Но эпизоды лихорадки не прекратились - очередной возник через 6 месяцев. Можно предполагать и пристеночное поражение в трабекулярном слое, подобно описанному в литературе, а склонность к повторным обострениям такого эндокардита и относительно мягкие последствия считать особенностью заболевания именно на фоне НКМ.

Лишь в одном из наших случаев предполагаемый с высокой вероятностью эндокардит в анамнезе привел к аортальной недостаточности III степени; оперировать пожилого больного не представлялось возможным в связи с тяжелой систолической дисфункцией (ФВ менее 20%) и почечной недостаточностью. У двух других пациентов поражение клапана, развившееся в исходе эндокардита, не было настолько тяжелым (аортальная недостаточность I-II степени и митральная II степени) и не требовало оперативного лечения - возможно, основной процесс локализовался не на клапанах, а в пристеночном эндокарде. Двое из четырех наших пациентов с эндокардитом

Источник KingMed.info

погибли: хотя эндокардит не был непосредственной причиной смерти, возникшая после него клапанная недостаточность усугубила ХСН и повлияла на развитие фатальной МА с тромбоэмболиями.

Практический вывод состоит в том, что пациенты с НКМ должны, вероятно, рассматриваться в группе повышенного риска эндокардита, особенно когда принимается решение об имплантации им многокамерных стимуляторов. Выделить какие-либо иные, специфические факторы заражения на примере наших больных мы не можем, по-видимому, профилактика должна проводиться по общим принципам и включать антибактериальное прикрытие всех инвазивных процедур на сердце и сосудах (включая, вероятно, ЭФИ и РЧА).

7.2.7. ЛЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ

Кардиотропная терапия пациентов с НКМ на сегодня не имеет какой-либо специфики. Главный вопрос состоит в том, как рано следует назначать препараты для лечения ХСН (β -адреноблокаторы, ингибиторы АНФ, блокаторы минералокортикоидных рецепторов) и способен ли какой-то класс препаратов повлиять на прогрессирование дисфункции миокарда вследствие НКМ. В литературе ответа на эти вопросы практически нет (не говоря уже о специально спланированных исследованиях).

Частота назначения основных кардиотропных препаратов, а также другие виды лечения у всех пациентов с НКМ представлены в табл. 7.12. В целях более дифференцированного анализа результатов лечения и уточнения показаний к нему все больные были разделены в зависимости от ФВ ЛЖ - 45% и более ($n=37$; 35,9%) или менее ($n=66$; 64,1%) этого уровня.

Таблица 7.12. Основные виды лечения у больных некомпактным миокардом

Вид лечения	ФВ менее 45%	ФВ 45% и более	Достоверность различий
ПВТ	19,7%	2,7%	$p<0,05$
ИСТ	40,9%	29,7%	НД
β -Адреноблокаторы	77,3%	54,1%	$p<0,05$
Ингибиторы АПФ	72,7%	35,1%	$p<0,001$
β -Адреноблокаторы и/или ингибиторы АПФ	83,3%	64,9%	$p<0,05$

Окончание табл. 7.12

Вид лечения	ФВ менее 45%	ФВ 45% и более	Достоверность различий
Спиронолактон/эплеренон	71,2%	24,3%	$p<0,001$
Амиодарон	51,5%	24,2%	$p<0,001$
Варфарин/НОАК	56,1%	24,3%	$p<0,01$
Аспирин	16,7%	18,9%	НД
Имплантация устройств:	40,9% 4 13	21,6%	
ЭКС;	1	2	
ИКД;	9	6	
CRT;			
CRTD			
РЧА	1 (1,5%)	5,4%	-
Операции на открытом сердце	1 (1,5%)	0	-
Трансплантация сердца	5 (7,7%)	0	-
Летальность	8 (12,1%)	2 (5,4%)	НД
Всего больных	66	37	-

Примечание. НД - недостоверно.

Источник KingMed.info

Пациентам с ФВ менее 45% мы достоверно чаще назначали все основные классы препаратов для лечения ХСН, а также кордарон и непрямые антикоагулянты, чаще проводилась имплантация устройств (в том числе ресин-хронизирующих); летальность была у них недостоверно выше, трансплантация сердца выполнялась только в этой группе больных (одна из четырех больных погибла в ранние сроки после трансплантации от геморрагического инсульта). Несмотря на такие различия в объеме медикаментозного лечения, имело смысл сопоставить динамику основных структурно-функциональных параметров у пациентов с различной исходной ФВ, а также в зависимости от назначения или неназначения ингибиторов АПФ и/или β -адреноблокаторов (рис. 7.29).

Достоверная динамика ФВ отмечена только у пациентов с исходно более выраженной дисфункцией и у пациентов, получавших препараты для лечения ХСН. Однако следует отметить, что из анализа исключались больные, быстро выбывшие из регистра в связи со смертью или выполнением им трансплантации сердца (в этом случае повторная ЭхоКГ не проводилась, но клинического улучшения не было). При анализе динамики ФВ и КДО ЛЖ у пациентов с различными сценариями диагностики мы отметили достоверное улучшение только у пациентов с острым/подострым миокардитом (см. рис. 7.27). У больных с аритмическим НКМ, хронической ДКМП и сочетанными КМП отмечено небольшое недостоверное улучшение, и лишь у пациентов с ишемической маской НКМ ФВ имела тенденцию к минимальному снижению.

Таким образом, выявлены три фактора, которые оказывали влияние на степень улучшения структурно-функциональных параметров у пациентов с НКМ:

- степень выраженности исходной дисфункции (при большей степени динамика более очевидная, за исключением умерших больных);

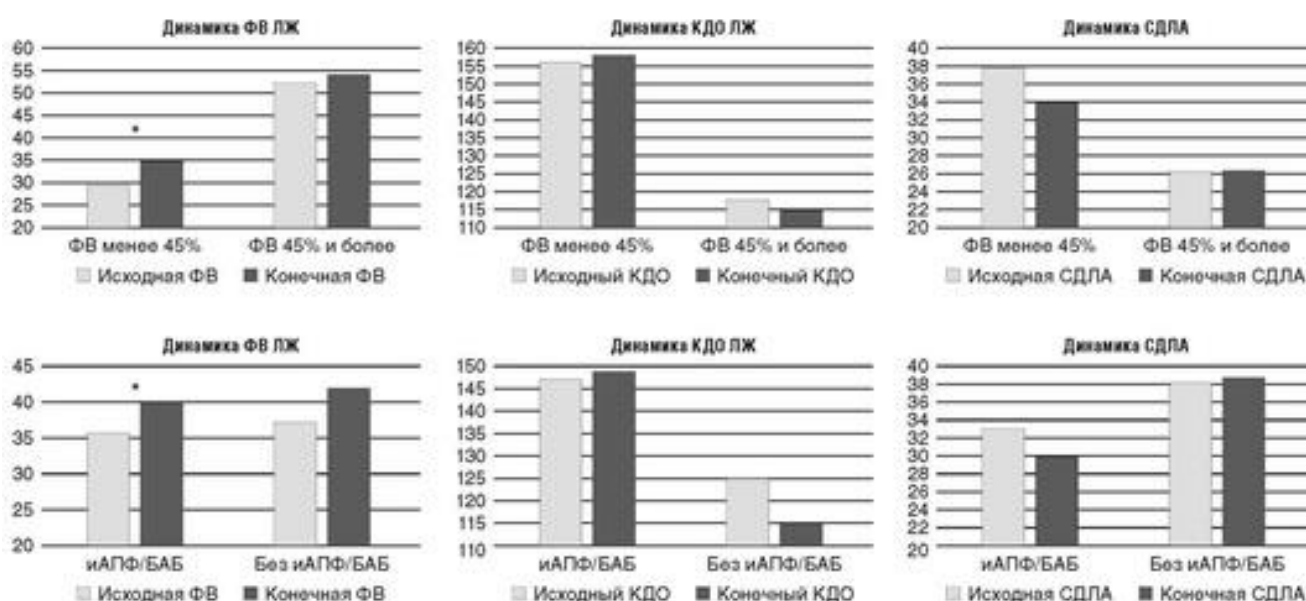


Рис. 7.29. Динамика основных структурно-функциональных параметров у пациентов с некомпактным миокардом в зависимости от исходной фракции выброса и терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/ β -адреноблокаторами. Достоверность различий до и после лечения с уровнем значимости: * $p < 0,01$

- наличие или отсутствие миокардита (при наличии миокардита, особенно острого/подострого и ИСТ, положительная динамика более выраженная);

- назначение/неназначение ингибиторов АПФ и/или β -адреноблокаторов (при их назначении положительная динамика более выраженная).

Имеет смысл продолжить изучение эффективности препаратов в более однородных группах (с одинаковой степенью систолической дисфункции и др.), однако уже эти результаты свидетельствуют о значимости своевременного выявления и лечения миокардита, а также раннего назначения современной терапии ХСН у пациентов с НКМ. В литературе имеются сведения о стабильном течении так называемого изолированного (без систолической дисфункции) НКМ [223], однако таких пациентов в нашем регистре явное меньшинство. Нам представляется, что необходимо стремиться к назначению хотя бы одного класса препаратов сразу после постановки диагноза НКМ, в том числе при сохранной ФВ, и проводить специальные проспективные исследования у таких больных.

Ресинхронизирующая терапия проводилась 10 больным с НКМ. Эффект ее можно оценить как удовлетворительный у четырех больных, очень хороший - у двух. Еще два пациента должны быть отнесены к категории нереспондеров: в одном случае это был больной десминопатией, которому в дальнейшем выполнена трансплантация сердца, в другом - пациент с сопутствующим миокардитом, у которого не отмечено заметного возрастания ФВ после имплантации устройства, несмотря на уменьшение степени диссинхронии, но и ухудшения благодаря комплексной терапии тоже нет. У двух больных оценить динамику невозможно (один вскоре умер после экстренной операции, другому аппарат имплантирован совсем недавно). Особо необходимо отметить двух суперреспондеров (см. клинический пример 26), которые к моменту имплантации находились в очень тяжелом состоянии, пациентка пережила клиническую смерть; в одном случае ФВ после имплантации устройства возросла почти до 50%, проявления некомпактности на этом фоне тоже уменьшились (ЭхоКГ); оба больных вернулись к активной жизни. По данным литературы, хорошо отвечает на CRT лишь 1/3 пациентов с НКМ (в сравнении с 60% при ДКМП [198]), однако наш опыт несколько более оптимистичен.

Важным результатом этого наблюдения представляется также отсутствие достоверного ухудшения во всех подгруппах больных НКМ, которому, как считается, свойственно неуклонно прогрессирующее течение. Вместе с тем полной нормализации структуры и функции миокарда не отмечено ни у кого из больных, имевших исходную дисфункцию ЛЖ. Не наблюдали мы также достоверных случаев исчезновения некомпактного слоя при улучшении систолической функции, отчасти возможности оценки такой динамики ограничивались противопоказаниями к повторной МРТ. Однако в немногих случаях выполнения нами контрольной МСКТ наличие НКМ подтверждалось. Наиболее типичными вариантами динамики были либо умеренное улучшение, либо стабилизация состояния на исходном уровне (как при наличии дисфункции, так и без нее). У небольшой части больных мы наблюдали также небольшое снижение исходно нормальной ФВ.

Во всяком случае можно говорить о том, что современная комплексная медикаментозная терапия в сочетании с хирургическими методами лечения может в значительной степени сдерживать прогрессирование дисфункции миокарда. В одном случае успешно выполнена операция обратного ремоделирования сердца с имплантацией устройства вспомогательного кровообращения PulsCath, хотя наличие НКМ рассматривается хирургами как фактор, существенно повышающий риск кардиохирургического вмешательства. Сообщения об операциях на клапанах и вентрикулопластике единичны [35, 159, 224, 263], имеется также описание резекции некомпактного слоя в сочетании с протезированием митрального клапана у пациента с IV ФК ХСН [103]. Однако методом выбора в хирургии НКМ пока остается пересадка сердца. Тем не менее, несмотря на применение всего арсенала возможностей (за исключением

Источник KingMed.info

практически недоступных в России искусственных ЛЖ), избежать летальных исходов и трансплантации сердца не удалось.

По данным одного из крупных регистров (140 пациентов с НКМ) летальность при среднем сроке наблюдения 4,5 года составила 5,7% в год, в том числе частота внезапной смерти - 2,1% [231]. Более поздние данные не менее крупного регистра свидетельствуют о 15% суммарной частоте смертельных исходов и случаев трансплантации у пациентов с НКМ за год [229]. Об очень близком уровне летальности сообщают и авторы детского регистра (155 пациентов с НКМ): летальность - 14%, основными причинами смерти стали ХСН, ВСС, неврологические осложнения, сепсис [125]. В другом регистре летальность среди 242 детей составила 12,8%, частота ВСС - 6,2% [44]. Есть данные и о летальности при сроках наблюдения до 8 лет (22%) и до 11 лет (35%) [78].

В нашей группе летальность среди всех пациентов с НКМ при среднем сроке наблюдения 1 год составила 9,7% (10 больных), что подтверждает в целом не очень благоприятный прогноз при НКМ (рис. 7.30). Трансплантация сердца выполнена пятерым больным (в связи с терминальной ХСН - четверым и в связи с массивным внутрисердечным тромбозом на фоне неку-рабельной мерцательной тахикардии - одной). Четверо пациентов после трансплантации живы. Таким образом, суммарной конечной точки «смерть + трансплантация» достигли на сегодня 14 больных (13,6%).



Рис. 7.30. Исходы и вмешательства у 103 пациентов с некомпактным миокардом

Среди причин смерти на первом месте стоят терминальная ХСН (четверо больных, непосредственным толчком к смерти стали пневмония и экстренная абдоминальная операция у двух больных) и внезапная аритмическая смерть у троих: у пациента с сочетанием НКМ, АДПЖ и миокардита (см. клинический пример 19), у больного с инфарктом (некрозом) миокарда на фоне миокардита (см. клинический пример 60) и еще у одной пациентки с подострым миокардитом и тяжелой систолической дисфункцией миокарда. Одна смерть развилась вследствие эмболического инфаркта миокарда и инсульта (см. клинический пример 61), одна - после трансплантации сердца и в одном случае механизм смерти точно не известен.

Наш анализ возможных предикторов смерти у пациентов с ХСН показал следующее (табл. 7.13): из хорошо известных предикторов, которые «работают» и при других КМП, в первую очередь, при ДКМП, подтвердили свое значение при НКМ только ФК ХСН, ФВ, наличие вирусного генома в крови/ миокарде, блокады ножек пучка Гиса и продолжительность комплекса QRS в целом

(пограничное значение - 115 мс, чувствительность и специфичность - 100%). Не играло существенной роли наличие признаков рестрикции. В литературе сообщается также о высоком прогностическом значении NT-proBNP, превышающем прогностические возможности ФВ [229]. Определение уровня NT-proBNP может рассматриваться как один из критериев раннего назначения ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов.

Таблица 7.13. Факторы, ассоциированные с летальным исходом у пациентов с некомпактным миокардом

Факторы риска	Летальный исход	Остались в живых	Достоверность различий	AUC (ROC-анализ)
Сценарий диагностики	5,5 [4,75; 6]	4 [3; 5]	p<0,01	0,833
Острое начало	60,0%	22,6%	p<0,05	0,917
Вирус в крови/миокарде	75,0%	26,8%	p<0,05	<0,6
ФК по NYHA	3 [2; 4]	2 [1; 3]	p<0,01	0,917
Наличие ГКМП	30,0%	7,5%	НД	<0,6
ЖЭ в сутки	1389 [917; 8887]	244 [22; 2722]	p<0,05	1,0
Наличие ЖТ	90,0%	45,2%	p<0,05	0,917
Блокада ЛНПГ	40,0%	17,2%	p<0,05	0,750
Блокада ПНПГ	40,0%	5,4%	p<0,001	1,0
Продолжительность QRS	136±4 мс	122±10 мс	p<0,05	1,0
Гипертрофия ЛЖ на ЭКГ	75,0%	37,0%	p<0,05	<0,6
Толщина МЖП	12,2±2,7 мм	10,1±2,7 мм	p<0,05	<0,6
ФВ	28,2±13,9%	40,0±14,2%	p<0,05	<0,6
Е/А	2,4 [1,1; 2,8]	1,37 [1; 2,2]	НД	<0,6
Всего больных	10	93	-	-

В то же время выявлены высокоспецифичные именно для НКМ (в сравнении с ДКМП) предикторы смерти с очень высокой площадью под кривой (AUC) по данным ROC-анализа: сценарии 5 и 6 клинической диагностики (острый/подострый миокардит на фоне НКМ и сочетание НКМ с другими КМП), острое начало заболевания (вообще не свойственное генетическим КМП), высокая частота ЖЭ (пограничное значение - около 10 000-11 000 в сутки) и наличие устойчивой/неустойчивой ЖТ, а также одновременное наличие ГКМП, гипертрофии ЛЖ по данным ЭКГ и ЭхоКГ (в детской популяции при гипертрофическом фенотипе отмечали несколько лучший прогноз, чем при ДКМП и РКМП [125]). При многофакторном анализе ни один из факторов не сохранил достоверного самостоятельного значения, поэтому оцениваться они должны в совокупности. Однако установленный профиль предикторов смерти весьма своеобразен и должен учитываться в первую очередь при отборе пациентов на ИКД-терапию и трансплантацию.

Перспективы снижения летальности при НКМ мы видим в пяти направлениях, таких как: 1) отработка показаний к возможно более раннему назначению кардиотропных препаратов (β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и др.) у больных без значимой систолической дисфункции ЛЖ на момент постановки диагноза НКМ; 2) своевременная диагностика и лечение миокардита; 3) отработка показаний к более агрессивной антикоагулянтной терапии; 4) уточнение показаний к имплантации дефибрилляторов, в том числе с учетом характера патогенных мутаций; 5) своевременное выполнение трансплантации сердца пациентам с отсутствием эффекта от комплексного лечения.

7.2.8. КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА У ВЗРОСЛЫХ

В 2012 г. мы опубликовали свою классификацию сценариев диагностики (клинических вариантов) НКМ у взрослых [2], не зная о вышедшей двумя годами раньше работе J.A. Towbin [252], в которой он, по сути, предлагает то же самое - выделяет различные клинические варианты (подтипы) НКМ как новой формы сердечной недостаточности. Тем отраднее нам было обнаружить совпадение с нашими данными очень во многих аспектах и позднее прочесть дополненный вариант той же классификации в работе J.A. Towbin и соавт. 2015 г. [251]. Нам было важно, что этот автор подтвердил возможность и бессимптомного, и аритмического варианта НКМ, то есть укрепил нашу убежденность в том, что некомпактная КМП не ограничивается только НКМ в форме синдрома ДКМП.

J.A. Towbin выделил следующие семь подтипов НКМ с различными исходами:

- изолированный НКМ ЛЖ (бессимптомный вариант с нормальной функцией ЛЖ, 25% среди детей); мы отнесли к бессимптомному варианту и пациента с дисфункцией ЛЖ по данным ЭхоКГ, поскольку исходили в первую очередь из отсутствия клинических проявлений (ХСН, аритмий и т.д.);
- изолированный НКМ ЛЖ с аритмиями;
- дилатационная форма НКМ ЛЖ;
- гипертрофическая форма НКМ ЛЖ;
- гипертрофическая и дилатационная форма НКМ ЛЖ;
- рестриктивная форма НКМ ЛЖ;
- НКМ ЛЖ в сочетании с врожденными пороками сердца;
- правожелудочковый, или бивентрикулярный, НКМ (вариант добавлен в 2015 г.).

Подчеркнем: J.A. Towbin считает все указанные варианты формами самого НКМ, некомпактной КМП и не расценивает их как простые сочетания. Мы считаем, что у пациентов с ГКМП (в том числе ее фенокопиями - болезнью Данона, например) и РКМП (в том числе ее вторичными формами, РКМП в рамках больших генетических синдромов, например, синдрома Нунан), а также ДКМП в рамках АДПЖ, первичных миодистрофий (см. ниже) можно говорить и о сочетаниях двух КМП; хотя, как будет отмечено еще неоднократно, сказать, в какой степени одна мутация может определять сразу весь фенотип, очень сложно. В связи с этим мы выделяем единую форму НКМ - сочетания с другими первичными КМП (дополнительно к синдрому ДКМП, который скорее, но тоже не всегда можно расценивать как проявление самого НКМ).

Кроме того, в классификации J.A. Towbin полностью отсутствуют ишемические формы болезни (в том числе НКМ с инфарктом миокарда), хотя клинически они очень своеобразны и могут не иметь какого-либо определенного морфофункционального фенотипа. Наконец, в этой классификации полностью отсутствует упоминание миокардита, который оказывает существенное влияние как на фенотип болезни, так и на ее течение и прогноз (один из самых неблагоприятных вариантов - НКМ у пациентов с острым/подострым миокардитом). Не находят в ней отражения пограничные формы, которые у значительной части больных могут рассматриваться как более мягкая форма НКМ (повышенная трабекулярность), а также возможность вторичного (приобретенного) синдрома НКМ, которую мы исключить не можем. Не упоминает J.A. Towbin и о возможности сочетания НКМ ЛЖ с АДПЖ, а также с каналопатиями. Пациентов с каналопатиями и НКМ мы почти не наблюдали (число пациентов с каналопатиями в

нашем аритмическом регистре вообще не очень велико). Лишь у пациентки с болезнью Гоше и повышенной трабекулярностью ЛЖ, не достигающей критериев НКМ (тем не менее имеются минимальная дилатация камер и снижение ФВ на фоне МА, а также желудочковые нарушения ритма при отсутствии МР-признаков перегрузки миокарда железом и анемии), мы диагностировали синдром удлиненного интервала Q-T (проводится поиск патогенных мутаций).

Однако в литературе имеются указания на возможность сочетания НКМ с синдромом Бругада, особенно часто в японской популяции [225], синдромом удлиненного интервала Q-T, обусловленного мутацией в гене *KCNQ1* [135, 170], с обусловленной мутацией в гене *RYR2* полиморфной катехоламинергической тахикардией [209], поэтому такие варианты мы также внесли в классификацию. С другой стороны, мы не видим смысла вносить в нее все возможные сочетания НКМ с внесердечными заболеваниями (талассемией, поликистозом и др.), поскольку фенотип поражения сердца при этом укладывается в рамки нашей классификации, а вторичная природа НКМ не доказана.

В педиатрической практике классификация несколько упрощена и включает изолированный (22,6% из 155 детей с НКМ), дилатационный (58,7%), гипертрофический (11,0%), рестриктивный (1,9%) и промежуточный (7,7%) фенотипы [125]. В целом это соотношение очень близко к тому, что мы наблюдали у взрослых; упомянуты даже два случая миокардита у пациентов с НКМ, что дало авторам основание расценивать НКМ как самостоятельное заболевание. Работа интересна с точки зрения оценки не только соотношения основных фенотипов, но и их динамики в процессе наблюдения: у очень небольшого числа пациентов с изолированным НКМ (6,1%) развился определенный фенотип, описано по одному случаю трансформации ДКМП в ГКМП и смешанный рестриктивно-гипертрофический фенотип. Эти данные подтверждают и наше впечатление о большой стабильности вариантов НКМ в целом, особенно если исключить пациентов с миокардитом. Как и мы, авторы не выявили различий в исходах у пациентов с банальной ДКМП и НКМ-ДКМП.

С учетом всего вышеизложенного предлагаем несколько переработанный и дополненный по сравнению с 2012 г. вариант нашей клинической классификации НКМ у взрослых.

Клиническая классификация НКМ

1. Бессимптомный вариант.
2. Изолированный аритмический вариант (с миокардитом и без него): - изолированная МА; - ЖЭ/неустойчивая ЖТ; - устойчивая ЖТ/ФЖ/ВСС; - сочетание желудочковых и наджелудочковых аритмий; - сочетание нарушений ритма и проводимости (блокады ножек, АВ блокада).
3. Ишемический вариант:
 - микроваскулярная стенокардия (с миокардитом и без него);
 - инфаркт миокарда (эмболический, вследствие миокардита, коронарного атеросклероза);
 - сочетание микроваскулярной стенокардии и инфаркта миокарда; - ишемические проявления при сочетании НКМ и коронарного атеросклероза.
4. Тромбоэмболический вариант.
5. Острый/подострый миокардит у пациентов с НКМ.

Источник KingMed.info

6. Синдром ДКМП (некомпактная КМП):

- с миокардитом; - без миокардита.

7. НКМ в сочетании с другими КМП/пороками сердца:

- с ГКМП (и ее фенокопиями);

- РКМП (первичной и вторичной);

- АДПЖ;

- системными миодистрофиями;

- каналопатиями (синдромом удлиненного интервала Q-T, Бругада и др.);

- врожденными пороками сердца (ДМПП, ДМЖП, стенозом легочной артерии и др.).

Этиологические варианты синдрома НКМ

• Первичный (генетически детерминированный): - генетически верифицированный;

- генетически неверифицированный.

• Вторичный (вследствие тяжелой дисфункции миокарда)?

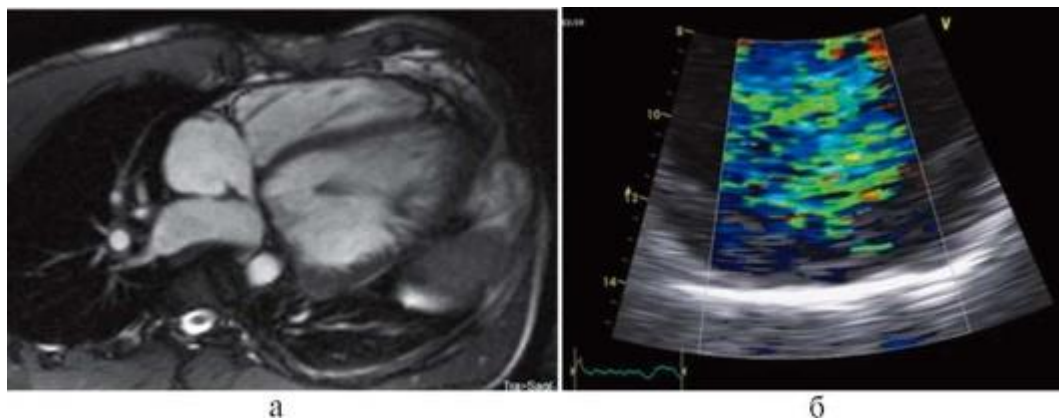


Рис. 7.31. Повышенная трабекулярность миокарда левого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии (а) и доплеровской эхокардиографии (б), не достигающая количественных критериев некомпактного миокарда

Классификация по степени выраженности некомпактного слоя

• Повышенная трабекулярность миокарда (соотношение от 1:1 и более, но менее 1:2) (рис. 7.31).

• НКМ (соотношение от 1:2 и более).

Таким образом, регистр взрослых пациентов с НКМ включает 103 больных (еще 30 - с повышенной трабекулярностью ЛЖ) и продолжает пополняться. Для постановки диагноза НКМ целесообразно использовать не менее двух методик (ЭхоКГ, МСКТ, МРТ), в качестве единственного метода диагностики наиболее информативно применение МРТ. НКМ у взрослых редко бывает изолированным (не более 1/3 в нашей серии наблюдений), из врожденных заболеваний сочетается как с пороками сердца (ДМПП, ДМЖП, стеноз легочной артерии, двустворчатый аортальный клапан и др.), так и с другими первичными КМП (АДПЖ, ГКМП и ее фенокопии, первичная и вторичная РКМП, первичная миодистрофия, 23%). Наличие признаков РКМП или ГКМП у пациентов с НКМ может рассматриваться либо как сочетание двух КМП, либо как вариант проявления самого НКМ. Семейный анамнез отягощен у 23,3% пациентов с НКМ и

Источник KingMed.info

12,9% с повышенной трабекулярностью ЛЖ. Патогенные мутации (в генах *MyBPC3*, *MYH7*, *TTN*, *DSP*, *DES*, *LAMP2*) выявлены при НКМ в 8,7%, в том числе в 25,0% случаев у пациентов с отягощенным семейным анамнезом, и в 29,2% случаев у пациентов с другими КМП.

Выделены шесть основных сценариев диагностики (клинических вариантов НКМ): бессимптомный (1,9%), НКМ под маской «идиопатических» аритмий (17,5%), ИБС (7,8%), ДКМП (38,8%), НКМ у пациентов с острым/ подострым миокардитом (10,7%) и в сочетании с другими первичными КМП (23,3%); дополнительно следует выделить тромбоэмболический вариант (как первое проявление - в 1,9% случаев). Разработана клиническая классификация НКМ у взрослых, а также классификация по этиологии и степени выраженности НКМ. Описан инфаркт миокарда как типичное осложнение НКМ (9,7%), которое в большинстве случаев не связано с атеросклерозом; его основными механизмами являются тромбоэмболия в коронарные артерии из левых камер (тромбоз верифицирован в 55,6%, эмболии в другие органы развились в 33,3% случаев), присоединение миокардита, в том числе вирусного, а также, возможно, резкое ухудшение кровоснабжения под некомпактным слоем. Смертность среди пациентов с инфарктом составила 22,2% при среднем сроке наблюдения 9 [1,5; 38,5] месяцев, средствами его профилактики являются антикоагулянтная терапия и лечение миокардита.

ХСН диагностирована почти у 80%, МА - у 34%, устойчивая/неустойчивая ЖТ - у 51,5% больных. Относительно специфичны для НКМ подъем сегмента **ST** в отведениях V_1 - V_2 , низкий вольтаж комплекса **QRS**, недостаточное нарастание зубцов **R** в грудных отведениях, патологические зубцы **Q**/комплексы **QS**. Наиболее частой причиной изменения стабильного течения НКМ (выраженная декомпенсация ХСН, необъяснимое прогрессирование нарушений ритма и проводимости, в первую очередь ЖЭ/ЖТ) является присоединение миокардита (53,4% в нашем регистре), в том числе вирусопозитивного (у 18%), который верифицирован морфологически у 19 больных, сопровождался достоверно более выраженной дисфункцией ЛЖ и более частой ЖТ (был единственным предиктором оправданных шоков дефибрилляторов) и подлежит активному лечению. Морфологическая диагностика информативна в верификации как первичных КМП (включая сам НКМ), так и миокардита.

При среднем сроке наблюдения 12 [2; 31] месяцев внутрисердечный тромбоз выявлен в 11,7%, эмболические события развились в 6,8% случаев. В качестве основных предикторов тромбозов и эмболий выделены объем ЛП более 90 мл, Е/А более 2,0, КДР ЛЖ более 6 см, высокий ФК ХСН, низкая ФВ. Значение МА не доказано в связи с высокой частотой назначения таким больным антикоагулянтов. Дефибрилляторы имплантированы 27,2% больных, частота оправданных шоков составила 25% при сроке наблюдения около 3 лет. Возможным специфическим осложнением НКМ является также инфекционный эндокардит (3,9%). Течение НКМ в целом отмечалось небольшим стабильным улучшением, степень которого зависела от выраженности исходной дисфункции, наличия миокардита и назначения ингибиторов АПФ и/или β -адреноблокаторов. Летальность за год наблюдения составила 9,7%, показатель «смерть + трансплантация» - 12,6%. Основными причинами смерти были терминальная ХСН, внезапная аритмическая смерть, эмболический инфаркт.

У пациентов с повышенной трабекулярностью ЛЖ (некомпактным слоем, не достигающим количественных критериев диагноза) отмечаются преимущественно изолированные аритмии и синдром ДКМП, по исходным структурно-функциональным параметрам они не отличаются от больных с достоверным НКМ. Требуется дальнейшего изучения вопрос о возможности компенсаторного характера НКМ при выраженной систолической дисфункции и его регресса в процессе лечения.

Рекомендации относительно диагностики и лечения НКМ у взрослых:

- НКМ может быть выявлен у больного любого возраста как с диагностированным ранее заболеванием сердца (ИБС, гипертоническая болезнь, врожденные пороки сердца, КМП, миокардит и др.), так и при отсутствии всяких симптомов и не должен считаться исключительно редким заболеванием, особенно у пациентов с необъяснимыми аритмиями и синдромом ДКМП;
- отягощенный семейный анамнез и патогенные мутации не являются обязательными для диагностики НКМ и на сегодняшний день выявляются у меньшей части пациентов с достоверным НКМ;
- клинически НКМ может протекать в бессимптомной форме (обнаруживается случайно), под маской «идиопатических» аритмий (желудочковых, наджелудочковых, нарушений продольной и поперечной проводимости, их сочетаний, внезапной смерти в анамнезе), ИБС (стенокардии, инфаркта миокарда), синдрома ДКМП, тромбоэмболического синдрома (ОНМК и др.), может быть впервые диагностирован у пациентов с тяжелым острым/ подострым миокардитом и другими генетически детерминированными КМП (ГКМП, РКМП, АДПЖ, системные миодистрофии и др.);
- всем больным с «идиопатическими» аритмиями, синдромом ДКМП, ишемическими проявлениями (включая инфаркт миокарда) при неизмененных коронарных артериях, а также предполагаемым или верифицированным миокардитом наряду с ЭхоКГ должно проводиться одно из лучевых визуализирующих исследований (МСКТ или МРТ сердца с внутривенным контрастированием) для исключения НКМ, особенно при отягощенном семейном анамнезе;
- при подозрении на НКМ при ЭхоКГ, а также при выявлении его достоверных признаков всем больным должно быть выполнено одно из дополнительных визуализирующих исследований (МСКТ или МРТ) для подтверждения клинического диагноза; МСКТ предпочтительна у пациентов с синдромом ДКМП и ишемическими симптомами для одновременной оценки коронарных артерий, МРТ более информативна в оценке отсроченного контрастирования миокарда; идеальным является выполнение обоих исследований;
- при выявлении признаков НКМ при МСКТ или МРТ сердца ЭхоКГ-подтверждение диагноза НКМ не обязательно (он может ставиться и при отсутствии убедительных признаков НКМ при ЭхоКГ), однако желательно его подтверждение с помощью второго лучевого метода визуализации; для оценки достоверности диагноза и прогноза необходима оценка дополнительных количественных критериев НКМ (количество сегментов, масса НКМ), а также отсроченного контрастирования миокарда;
- у всех пациентов с диагнозом НКМ должно проводиться обследование, направленное на исключение миокардита (оценка анамнеза и системных иммунных проявлений, определение ДНК кардиотропных вирусов и антикардиальных АТ в крови, оценка отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде при МРТ/МСКТ, выпота в полости перикарда и др.), особенно при тяжелом течении, необъяснимых обострениях ранее стабильного заболевания, остром появлении симптомов, наличии устойчивых к лечению нарушений ритма (в первую очередь ЖТ) и систолической дисфункции ЛЖ;
- показанием к биопсии миокарда у больных с НКМ являются высокая клиническая вероятность миокардита или необходимость его исключения перед принятием решения о выполнении трансплантации сердца (у пациентов с синдромом ДКМП, инкурабельными желудочковыми аритмиями);

- всех больных с диагнозом НКМ следует направлять на консультацию генетика в целях уточнения клинической формы болезни и определения объема генетической диагностики; положительный результат ДНК-диагностики учитывается при принятии решения об имплантации ИКД или включении в лист ожидания на трансплантацию сердца;
- во всех случаях постановки диагноза НКМ должны решаться вопросы: 1) об объеме стандартной кардиотропной терапии; 2) о наличии показаний к назначению непрямых антикоагулянтов; 3) о наличии показаний к имплантации ИКД/CRTD; 4) о наличии показаний к трансплантации сердца;
- при наличии минимальных признаков систолической дисфункции ЛЖ, в том числе по данным тканевой доплерографии, его начальной дилатации, а также симптомов ХСН вследствие иных механизмов (рестриктивные изменения, МА и др.) следует стремиться к назначению комбинации β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ; при полностью сохранном ЛЖ и отсутствии симптомов возможна монотерапия β -адреноблокаторами, при развернутой ХСН препараты назначают по общим принципам лечения ХСН;
- показаниями к назначению непрямых антикоагулянтов у пациентов с НКМ являются верифицированный внутрисердечный тромбоз и/или тромбоэмболические осложнения, наличие любой формы МА, ГКМП, систолической дисфункции ЛЖ (ФВ менее 40%), ХСН III-IV ФК, увеличения объема ЛП более 90мл, нарушения диастолической функции по рестриктивному типу (Е/А более 2,0), КДР ЛЖ более 6 см; антикоагулянты могут быть также назначены при наличии микроваскулярной стенокардии, инфаркта (некроза) миокарда в анамнезе с неустановленным механизмом; при отсутствии убедительных показаний к назначению антикоагулянтов может быть назначена антиагрегантная терапия;
- сам по себе диагноз НКМ не является показанием к обязательной имплантации ИКД, необходимо выявление дополнительных факторов риска: устойчивой ЖТ/ФЖ/прерванной клинической смерти или систолической дисфункции ЛЖ с ФВ менее 35% (имплантация обязательна), а также отягощенного по внезапной смерти семейного анамнеза, выявление патогенной мутации с установленным риском внезапной смерти и/или нескольких патогенных мутаций, сочетания НКМ с ГКМП, АДПЖ, тяжелым миокардитом, необъяснимых обмороков, индукции устойчивых желудочковых нарушений ритма при ЭФИ, наличия неустойчивой ЖТ и резистентной к лечению частой ЖЭ (более 10 000), снижения вольтажа комплексов **QRS** и недостаточного нарастания зубца **R**, показаний к постоянной кардиостимуляции;
- антиаритмики назначают по общим принципам, само по себе выявление НКМ не является противопоказанием к назначению препаратов I класса; дополнительно может рассматриваться вопрос о проведении РЧА (у пациентов с резистентными к медикаментозному лечению МА, ТП, частой ЖЭ, а также ЖТ), однако следует учитывать более низкую эффективность РЧА в сравнении с больными без НКМ; при выполнении РЧА, как и при имплантации устройств, целесообразна антибактериальная профилактика эндокардита;
- лечение миокардита проводится по ранее изложенным принципам для пациентов с аритмиями и синдромом ДКМП, оценка его эффекта должна проводиться несколько позже (через полгода-год) в сравнении с больными без НКМ;
- все больные с диагнозом НКМ, независимо от его клинического варианта, должны проходить минимальное обследование (ЭКГ, ХМ, ЭхоКГ, при необходимости ПЦР на ДНК кардиотропных вирусов и анализ на антикардиальные АТ) не реже 1 раза в год либо при ухудшении состояния (появлении новых симптомов, развитии обмороков и др.) в целях уточнения объема

Источник KingMed.info

медикаментозной терапии и переоценки показаний к хирургическим методам лечения (РЧА, имплантации устройств, трансплантации сердца);

- всем больным с диагнозом НКМ, независимо от верификации его генетической природы и отягощенности семейного анамнеза, необходимо предлагать обследование ближайших родственников в минимальном объеме (ЭКГ, ХМ и ЭхоКГ), при наличии подозрений на НКМ родственникам необходимо выполнение одного из визуализирующих исследований (МСКТ/МРТ); ДНК-диагностика у родственников, в том числе клинически здоровых, целесообразна при обнаружении патологической мутации у пробанда.

7.3. Первичные системные миодистрофии (миопатии)

Первичные миопатии (миодистрофии) представляют собой группу генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежат патогенные мутации в генах белков миоцитов, приводящие к структурной и функциональной неполноценности как скелетной, так и сердечной мускулатуры. Кардиологи и кардиохирурги сталкиваются с этими больными на этапе развития у них тех или иных признаков КМП. К ним относятся в первую очередь различные нарушения ритма и проводимости сердца, а также прогрессирующая дилатация камер сердца со снижением их сократимости, которая на определенном этапе достигает критериев ДКМП. Возможны и другие морфофунк-циональные варианты КМП (гипертрофическая, рестриктивная, сочетания с НКМ) [93].

В общей когорте взрослых пациентов с синдромом ДКМП пациенты с первичными миопатиями составляют не очень большую долю (в нашем регистре из 220 пациентов с синдромом ДКМП - 9, или 4,1%) при общей частоте генетически верифицированных форм ДКМП, по данным литературы, на уровне 20-35% [191], однако они отличаются молодым возрастом и нередко тяжелым прогрессирующим течением заболевания. Своевременное выявление у пациентов с ДКМП признаков миопатии позволяет отнести такую ДКМП к первичной (истинной, генетически детерминированной) и существенно сужает круг поиска для генетика, однако не исключает присоединения миокардита и других факторов усугубления дисфункции миокарда. Для кардиолога важно в первую очередь заподозрить группу заболеваний (первичные миодистрофии), после чего обязательными участниками обследования становятся невролог, по возможности имеющий специализацию в данной области, и клинический генетик, поскольку верифицировать конкретную форму миодистрофии для кардиолога гораздо сложнее.

Тем не менее основные представления об особенностях «своих» миоди-строфий кардиолог тоже должен иметь. К миопатиям с наиболее частым и серьезным вовлечением сердца по типу ДКМП в относительно позднем (не детском) возрасте относятся [191]:

- ламино-/эмеринопатии (МЭД);
- десминопатии (в том числе миофибриллярная миопатия);
- саркогликанопатии (миопатия Эрба, поясно-конечностная);
- митохондриальные миопатии;
- миотоническая дистрофия (болезнь Штейнерта, мутация в гене протеинкиназы).

Следует отметить также, что сочетание КМП и скелетной миопатии возможно в рамках системных болезней (дерматомиозита и др.), AL-амилоидоза (см. главу 8), некоторых болезней накопления (Данона, Помпе, см. главу 8). Помимо клинических признаков скелетной миопатии, далеко не всегда очевидных, выделяют лабораторные «красные флаги», которые позволяют

Источник KingMed.info

заподозрить нейромышечные заболевания у пациентов с КМП - повышение уровня КФК и лактата в крови [202]. Эти простые маркеры, безусловно, помогают в диагностике первичной ДКМП, однако и целый ряд других признаков выделяет этих больных в особую группу и требует специальных подходов к нозологической диагностике и выбору методов лечения (преимущественно хирургического). Сопоставление частоты клинических и лабораторных признаков различных миопатий представлено в табл. 7.14.

Таблица 7.14. Дифференциальная диагностика первичных миодистрофий с поражением сердца

Признак	Ламино-/эмеринопатии	Десминопатии	Митохондри-альные миопатии (синдром Кернса-Сейра и др.)	Поясно-конечностная миопатия Эрба	Дистрофинопатии	Миотоническая дистрофия
1	2	3	4	5	6	7
Тип наследования	Аутосомно-доминантное, Х-сцепленное	Аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное	Все + матрили-неарное	Аутосомно-рецессивное, аутосомно-доминантное	Х-сцеп-ленное	Аутосомно-доминантное

Продолжение табл. 7.14

1	2	3	4	5	6	7
Особенности поражения мышц	Проксимальная слабость в руках и дистальная в ногах, в мышцах тазового пояса, ригидность шейного отдела позвоночника, контрактуры в локтевых суставах, ретракция ахилловых сухожилий	Слабость и атрофия дистальных мышц ног, затем кистей и туловища, лица и шеи	Птоз, офтальмоплегия, нарушения речи, дисфа-гия, слабость и атрофия мышц тазового пояса и конечностей, болезненные судороги при нагрузках	Слабость в мышцах плечевого и тазового пояса и спины с развитием их атрофии, сколиоз, осиная талия	Слабость в мышцах конечностей с ранним вовлечением дыхательной мускулатуры	Миотониче-ские спазмы в начале движений, преимущественно в кистях рук и жевательной мускулатуре, механическая миотония, атрофия мышц лица (маскообразное лицо), шеи, дисталь-ных мышц конечностей
Вид КМП	ДКМП, АДПЖ	РКМП, ДКМП, ГКМП, АДПЖ	ГКМП, ДКМП, РКМП, НКМ	ДКМП	ДКМП	ДКМП
Изолированная КМП	Возможна	Возможна	-	-	Возможна	-
Умственная отсталость	-	-	+	-	+	+
Нарушения походки	+	-	+	+	+	-
Дополнительные проявления	-	Полиней-ропатия, снижение рефлексов	Атаксия, сенсорная невропатия, атрофия зрительного нерва, пигментный ретинит, головные боли, эпилепсия, диабет, миоглобинурия	-	-	Субкап-сулярная катаракта, эндокринные расстройства
КФК	+	+	-	+	+	+
Лактат	-	-	+	-	-	-

Источник KingMed.info

АВ блокада	++	+	+	-	Короткий интервал P-Q	+
Немое предсердие	+	-	-	-	-	-
Задне-боковой инфаркт	-	-	-	+	+	-

Окончание табл. 7.14

1	2	3	4	5	6	7
Электронейромиография (ЭНМГ)	Первично-мышечный тип поражения	-	Нормальная или близкая к норме	Первично-мышечный тип поражения	Миопатия, невропатия аксонального или сенсомоторного типа	Миотонические ряды
Биопсия мышц	Неспецифические признаки	Дезорганизация Z-дисков, хаотичное расположение миофибрилл, скопления белковых масс внутри миоцитов (ИГХ - десмин)	Рваные красные волокна	Атрофия, фиброзно-жировое замещение миоцитов, очаги некроза, вакуоляризация цитоплазмы, при ИГХ - отсутствие саркогликанов	Псевдогипертрофии, частично разрушенные дистрофинпозитивные миоциты, некроз, различный диаметр миоцитов	Множественные мышечные волокна с центральными ядрами, атрофия миоцитов

Миодистрофия Эмери-Дрейфуса проявляется прогрессирующей слабостью мышц конечностей с нарушением походки, сгибательными контрактурами локтевых суставов и ахилловых сухожилий. Классическая форма МЭД обусловлена мутациями в гене эмерина и наследуется по X-сцепленному рецессивному типу [38]. В настоящее время известны не менее пяти других генов, мутации в которых приводят к развитию аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной и X-сцепленной рецессивной форм этого заболевания (**LMNA**, **SYNE1**, **SYNE2**, **TMEM43** и **FHL1**). Белок эмерин в комплексе с ламинном, ламининами и другими белками входит в состав сложного актино-вого комплекса, который формирует структуру оболочки ядра клетки [120]. В российской популяции пациентов с ДКМП и подозрением на МЭД мутации в генах эмерина и ламина встретились в соотношении 4:7 [5]. Описаны случаи сочетания мутаций в обоих генах [168].

Полиморфизмом клинических проявлений отличаются как собственно МЭД, так и различные ламинопатии, одной из форм которых является изолированная ДКМП с нарушениями проводимости [143]. Частота развития ауто-сомно-доминантных форм МЭД составляет 1-3 на 100 000 населения [143]. Типичным является медленное прогрессирование болезни; описывают как мягкие формы с поздним дебютом и слабой выраженностью симптомов, так и раннее начало с быстрым прогрессированием [39]. КМП развивается не у всех пациентов с МЭД, однако носит непредсказуемый характер [180]. В когорте из 53 больных МЭД поражение сердца было диагностировано у 12, при этом не было четкой корреляции между фенотипом и локализацией

Источник KingMed.info

мутации; частота мутаций **de novo** составила 76% [39]. Сообщается и о специфичных мутациях в гене ламина, приводящих к раннему поражению сердца [31].

Десмин является структурным белком, который участвует в формировании мышечного цитоскелета и входит в состав волокон Пуркинье (его мутации приводят к развитию блокад). В нашем регистре у двух из трех пациентов с десминопатией (и только у них) была выявлена блокада ЛНПГ. Десминопатия клинически проявляется слабостью дистальных скелетных мышц (дистальная миопатия), которая распространяется проксимально и ведет к тетрапарезу; могут вовлекаться мышцы спины, лица, сгибатели шеи, дыхательная мускулатура, типично развитие атрофий. При ЭНМГ выявляют признаки миопатии и аномальную спонтанную активность. Поражение сердца в рамках десминопатии отмечают у 74% больных, в том числе изолированное - у 22% [254].

Дистрофии относятся к белкам сарколеммы и выполняет функцию стабилизатора мембраны во время мышечных сокращений, его дефекты повышают чувствительность мембраны к механическим воздействиям, что приводит к некрозу миоцитов и развитию заместительного фиброза. Дистрофинопатии являются причиной тяжелых миодистрофий, которые проявляются в детском возрасте (миопатии Беккера и Дюшенна), однако могут быть впервые диагностированы и у взрослых пациентов с ДКМП и умеренной мышечной слабостью [169]. Мутация дистрофина впервые была выявлена как причина X-сцепленной ДКМП в 1993 г. [250]. В крупном регистре взрослых пациентов с ДКМП доля дистрофинопатий составила 7,8% больных в возрасте от 17 до 54 лет (в среднем 34 года), причем у шести пациентов отмечена изолированная ДКМП; почти половина пациентов с дистрофинопатией пережили трансплантацию сердца или умерли в ее ожидании [67].

Характерным признаком поражения сердца при дистрофинопатиях считают ЭКГ-проявления заднебокового инфаркта миокарда (высокие зубцы R в отведениях V₁-V₂ и патологические зубцы Q в боковых или нижних отведениях) в сочетании с гипо-/акинезами ЛЖ в той же области, морфологической основой которых является истончение стенки ЛЖ вследствие атрофии, фиброзно-жирового замещения [169]; одновременно выявляли также признаки НКМ [203]. Дистрофинопатии являются единственным видом первичной миопатии, при котором установлен положительный эффект стероидной терапии (доза 0,5-0,75 мг/кг в сочетании с препаратами кальция) в отношении поражения как скелетных мышц, так и сердца, хотя механизмы такого эффекта не описываются [217].

Митохондриальные миопатии характеризуются мультисистемностью поражения, что закономерно вытекает из универсальной роли митохондрий в функционировании всех органов и систем (от генетиков приходилось слышать, что при любом необъяснимом полиорганном поражении следует думать о возможности митохондриальных болезней). Однако в самостоятельную группу они выделились лишь в конце XX в., их частота оценивается на сегодня на уровне 1:8500 [146]. Патогенные мутации возникают в собственной ДНК митохондрий. Для миопатии весьма характерно поражение глазной мускулатуры. Сердце, наряду с мозгом, глазами и мышцами, особенно чувствительно к дефициту митохондриальной энергии и является одним из тех органов, которые наиболее часто страдают при митохондриальных болезнях [146].

Возможно развитие любого фенотипа КМП, включая гистиоцитозную, НКМ и синдром такотсубо, однако наиболее частым вариантом является ГКМП [89]. ДКМП в сочетании с АВ блокадой чаще диагностируется в рамках синдрома Кернса-Сейра (птоз, офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, мозжечковая атаксия, диабет, нефропатия). Еще одним типичным синдромом, включающим поражение сердца, является так называемый MELAS

Источник KingMed.info

(митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды). В качестве скрининга используется определение уровня лактата, пирувата, КФК, а также глюкозы в крови (однако нормальный их уровень не исключает диагноза). Диагноз митохондриальных болезней строится на сочетании клинических, биохимических, гистологических и генетических данных.

Саркогликан, мутации в котором приводят к развитию поясно-конеч-ностной миопатии, является компонентом дистрофино-гликопротеинового комплекса клеточных мембран. К развитию семейной формы ДКМП чаще приводят доминантные мутации в гене саркогликана [47]. При форме 2E данной миопатии поражение сердца было выявлено у 63% больных, положительного эффекта от применения глюкокортикоидов отмечено не было. Отмечают независимость поражения сердца от выраженности скелетной миопатии и возможность его более раннего проявления [220]. Наконец, поражение сердца в рамках миотонической дистрофии может ограничиться развитием АВ блокады или желудочковых аритмий, но может прогрессировать вплоть до ДКМП и становиться причиной летальных исходов у 20-30% пациентов с этим видом миопатии [134].

В Европе существуют немногие регистры взрослых с КМП в рамках ней-ромышечных заболеваний [121, 138, 176, 213], однако генофенотипические корреляции, принципы стратификации риска и ведения таких больных четко не определены. В России описания ограничиваются отдельными клиническими случаями, регистры практически отсутствуют.

Клиническая характеристика пациентов с первичными миодистрофиями. Среди наших пациентов мы диагностировали системные миодистрофии с поражением сердца (преимущественно ДКМП) у девяти больных (пять мужчин и четыре женщины), их средний возраст составил $31,4 \pm 13,8$ года (от 16 до 63 лет) и был существенно меньше, чем средний возраст в общей когорте пациентов с синдромом ДКМП. Помимо обязательного для наших пациентов с ДКМП обследования (с определением уровня антикардиальных АТ и генома кардиотропных вирусов), этим больным определялся также уровень КФК в крови, в семи случаях выполнена МСКТ сердца с оценкой отсроченного контрастирования, в трех - МРТ, проведены игольчатая ЭНМГ ($n=5$), консультация невролога ($n=7$), а также ЭМБ ПЖ ($n=1$), исследование эксплан-тированного сердца ($n=3$), биопсия скелетной мышцы ($n=1$), аутопсия ($n=1$), в том числе с проведением ИГХ-исследования.

Все пациенты консультированы генетиком (в лаборатории медицинской генетики РНЦХ). Генетическое исследование включало поиск мутаций методами прямого секвенирования по Сенгеру и полупроводникового секвенирования на платформе PGM Ion Torrent в кодирующих и прилежащих интронных областях генов *LMNA*, *DES*, *EMD*, а также с использованием панелей олиго-праймеров AmpliSeq: панели «Саркомерные гены, ответственные за ДКМП» (гены *MYBPC3*, *TAZ*, *TRPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYH7*, *TNNI3*, *TNNT2*) и панели «Гены, ответственные за другие формы синдрома ДКМП». По запросам семей были проведены ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование родственников пациентов с выявленными мутациями. Основные клинические, лабораторно-инструментальные данные, сведения о хирургическом лечении и исходах заболевания собраны в табл. 7.15. Некоторые из этих больных были подробно представлены в главе 4 (см. клинический пример 20) (рис. 4.27, 4.29).

Таблица 7.15. Клинические, структурно-функциональные характеристики пациентов с кардиомиопатией в рамках первичных миопатий, исходы заболевания

Признак	Пациент 1 (Д.)	Пациент 2	Пациент 4	Пациент 5	Пациент	Пациент	Пациент	Паци-	Всего
---------	----------------	-----------	-----------	-----------	---------	---------	---------	-------	-------

		(С.)	3(С.)	(Н.)	(П.)	6 (С.)	7(Д.)	8 (Б.)	ент 9 (Ш.)	
Пол	м	М	ж	м	М	ж	Ж	Ж	м	5 м/4 ж
Возраст, годы	16	38	63	22	23	29	38	26	28	-
Срок наблюдения, мес	2	60	51	34	20	39	29	3	9	-
Трансплантация/срок ЭКС/ИКД/CRTD	-	Да/51 ИКД	- ЭКС	Да/31 CRTD	Да/14 CRTD	-	- CRTD	-	- икд	33,3% 66,7%
Оправданные шоки	-	Да	-	Нет	Нет	-	Да	-	Да	60,0%
Тромбоэмболии	-	-	-	ОНМК	-	-	-	-	-	11,1%
Стадия/ФК ХСН	ПБ/IV	ПБ/III	ПА/III	ПБ/II	ПБ/III	Нет	ПА/III	ПБ/IV	ПБ/III	-
Острота декомпенсации	+++	+	+	++	++	+	++	+++	+	-
Смерть	Да	-	-	-	-	-	-	Да	Да	33,3%
Причина смерти/ трансплантации	Миокардит	Электрический шторм	-	ХСН	ХСН	-	-	Пневмония	ХСН	-
Ген	DES	EMD	EMD	LMN	DES	LMN	DES	?	?	-
Мутация	c.del112G	c.del619C	c.del619C	p.E372D	c.330_338del	c.1458	p.A337P	-	-	-
	1-й экзон (от матери)*	6-й экзон	6-й экзон	6-й экзон	1-й экзон	1459delGT	5-й экзон			
						8-й экзон				
De novo	Нет (делеция от матери), да (делеция от отца)	Нет	Нет данных	Да	Нет	Нет данных	Нет данных	?	?	
Клинически больные родственники	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	Нет	Нет	55,6%
Возраст дебюта миопагии	12	5	-	18	22	?	32	20	10	-
ИМТ, КГ/М2	13,24	23,77	26,74	20,81	15,43	21,82	20,80	13,17	16,65	-
КФК, ЕД/л	380	458	-	822	153	-	727	148	473	-
Возраст дебюта КМП, годы	15	31	45	21	10	29	29	28	27	-
НКМ	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	Да	Нет	33,3%

Окончание табл. 7.15

Признак	Пациент 1 (Д.)	Пациент 2 (С.)	Пациент 3(С.)	Пациент 4 (Н.)	Пациент 5 (П.)	Пациент 6 (С.)	Пациент 7(Д.)	Пациент 8 (Б.)	Пациент 9 (Ш.)	Всего
Миокардит	Да	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	55,6%
Вирусный геном	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	ВЭБ (кровь)	Нет	11,1%
Снижение вольтажа комплекса QRS на ЭКГ	Да	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Да	Нет	Да	55,6%
СССУ	Нет	Да	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	44,4%
АВ блокада	Нет	II степени	III степени	I степени	I степени	I степени	I степени	Нет	II-III степени	77,8%
Блокады ножек пучка Гиса	Нет	Нет	Нет	Нет	ЛНППГ	Нет	ЛНППГ	Нет	Нет	22,2%
МА	Нет	Да	?	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	33,3%
ЖЭ в сутки	2117	Более 4000	Нет	41	Более 3000	10394	768	912	50 000	

Источник KingMed.info

Неустойчивая ЖТ	Да	Да	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	77,7%
Устойчивая ЖТ/ФЖ	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да	44,4%
КДРЛЖ, см	5,7	7,0	6,4	6,1	5,4	4,6	6,6	6,0	5,2	-
КДО/КСО ЛЖ, мл	124/106	305/188	128/60	167/119	98/79	99/35	136/89	101/86	124/87	-
ФВ ЛЖ, %	12	33	50	29	19	65	31	19	30	-
VTI, см	9,3	-	-	8,0	8,7	23,2	14,7	6,8	11,0	-
dp/dt, мм рт.ст.	655	-	769	478	350	1818	826	553	669	-
ПЖ	2,9 см	2,8 см	3,4 см	123 мл	4,3 см	2,6 см	2,4 см	2,6 см	3,8/94 см/мл	-
ЛП/ПП, мл	53/46	187/148	175/150	128/160	83/67	60/36	62/40	46/44	97/135	-
Митральная/фикус-пидальная регургитация, степень	I/II	I/II	I-II/III	II/III	I/II	I/O	II-III/I	0-I/O-I	II/III	-
Е/А	2,6	-	-	2,7	-	2,2	1,5	2,8	-	-
СДЛА, мм рт.ст.	53	46	50	43	29	N	35	65	-	-

* А также частичная делеция аллеля неизвестной протяженности в локусе 2q35 (от отца).

Большинство пациентов (2/3) были моложе 30 лет, у пяти из них отмечено быстрое нарастание симптомов ХСН. В целом ХСН имелась у 8 пациентов, была бивентрикулярной (IIБ стадия) у шести и соответствовала IIA стадии у двух больных. Преобладал III ФК ХСН, ее проявления отсутствовали лишь у пациентки, направленной в ФТК для обследования по поводу беременности. Для удобства изложения (оценки особенностей диагностики и лечения в зависимости от генетической природы болезни) мы начнем характеристику пациентов с результатов ДНК-диагностики. Однако в клинике постановка генетического диагноза была обычно завершающим (в том числе посмертным) этапом обследования, направленного на установление нозологической природы синдрома ДКМП.

Результаты ДНК-диагностики. Патогенные мутации, лежащие в основе заболевания, были выявлены у семи из девяти пациентов: у трех больных из неродственных семей - в гене *DES*, у двух - в гене *LMNA* и у двух членов одной семьи (сына и матери) - в гене *EMD*. Мутация *de novo* диагностирована у двух из семи пациентов. По двум мутациям (делеция у пациента 1 и миссенс-мутация у пациента 4) проведено исследование родителей и установлено, что мутация возникла *de novo*; по другим больным таких данных нет, так как отсутствует биологический материал от родителей.

Семейный анамнез. Более чем у половины больных (пяти из девяти) имелись ближайшие родственники, у которых можно было заподозрить нейромышечное заболевание. Мать в семье с X-сцепленным наследованием (больная 3, мутация в гене *EMD*) длительное время наблюдалась по месту жительства по поводу гипертонии, ИБС, порока сердца, уже в 45 лет ей был имплантирован ЭКС в связи с выраженной синусовой брадикардией и синкопальными состояниями. При обследовании в ФТК данных об ИБС получено не было, митральная недостаточность расценена как относительная. Мать пациента 5 с десминопатией длительное время страдает осиплостью голоса (отмеченной также и у сына), ГКМП (?), ей и ее отцу имплантированы ЭКС. Матери и деду больной 6 (с ламинопатией) были имплантированы ЭКС, в молодом возрасте умерли внезапно прабабушка, дед (в 49 лет), мать умерла в возрасте 54 лет от ХСН (постмиокардитический кардиосклероз), с 34 лет страдала нарушениями ритма и проводимости.

У пациентов с мутациями *de novo* (1 и 4) и с неустановленной природой заболевания (8 и 9) не выявлено отягощенного семейного анамнеза. У пяти больных есть дети, причем сын пациентки 7 имеет симптомы мышечной слабости; обследование у детей пока не проведено (в том числе в связи с отказом родителей). Таким образом, в семьях наших пациентов кардиальные симптомы

преобладали над признаками периферической миопатии (возможно, в связи с субклиническим течением последней и отсутствием ее трагических, запоминающихся в семье последствий).

Анамнез заболевания и общеклиническое обследование. У самих пациентов симптомы периферической миопатии в большинстве случаев предшествовали появлению первых проявлений КМП, четверым из них ранее ставились диагнозы миопатии Эрба, прогрессирующей, первично-мышечной дистрофии, проводились курсы метаболической терапии, однако ни разу диагноз не был верифицирован генетически. Характерно, что ни в одном случае поражение скелетных мышц не приковало больных к инвалидному креслу и не привело к существенному ограничению их профессиональных возможностей до того момента, как развилась декомпенсированная ХСН. Это отличает взрослых пациентов с миопатиями от детей с дистрофинопатиями (миопатиями Беккера и Дюшенна).

У шести больных на момент поступления в ФТК имелся несомненный анамнез (мышечная слабость, нарушения походки, частые падения, осиплость голоса) и те или иные объективные признаки миопатии с сопутствующими расстройствами, такими как птоз, атрофия мимических мышц, утолщенные губы (губы тапира), уменьшение конечностей в окружности, атрофия мышц (особенно проксимальных групп), снижение мышечной силы, сгибательные контрактуры в локтевых суставах, ослабление сухожильных рефлексов, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, выраженный сколиоз, воронкообразная грудь, крыловидные лопатки. У всех пациентов с клинически явной миопатией было выявлено стойкое повышение уровня КФК в крови. Уровень лактата был исследован у двух больных, существенных отклонений не выявлено.

Кроме того, весьма характерным внешним признаком был прогрессирующий выраженный дефицит массы тела (ИМТ менее 20 и даже 15 кг/м²), отмеченный у всех больных с десминопатией и обоих пациентов с неустановленной природой миопатии. По-видимому, для больных с МЭД этот признак менее характерен, хотя отчасти это обусловлено более старшим возрастом и более доброкачественным течением у женщин. Дефицит массы тела обусловлен атрофией скелетных мышц, которая в двух случаях подтверждена морфологически (прижизненная биопсия у больной 8 и аутопсия у пациента 1) (рис. 7.32): выявлены резкая дистрофия миоцитов, фиброзно-жировое замещение мышечной ткани, в одном случае отмечена также воспалительная реакция (вторичная на повреждение?), которая, очевидно, способствовала усугублению клинической симптоматики.

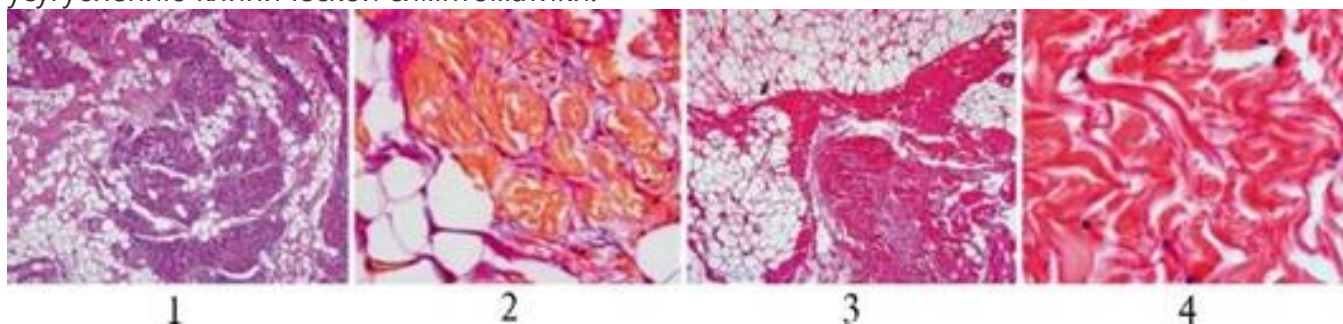


Рис. 7.32. Морфологическое исследование скелетных мышц: 1-й, 2-й фрагменты - аутопсия, больной 1 (обусловленная мутацией в гене *DES* миофибрилярная миопатия); 3-й, 4-й фрагменты - прижизненная биопсия, больная 7 (неустановленная миопатия). Окраска гематоксилин-эозином (1, 3, 4) и по Ван Гизону, малое (1, 3) и большое (2, 4) увеличение. Выраженный перимускулярный склероз (2, розовый цвет), дистрофия (отсутствие поперечной исчерченности, неоднородность), коагуляционный некроз отдельных волокон с полным исчезновением ядер и воспалительной реакцией (1), разволокнение и хаотичное расположение миоцитов рванного вида с

апоптозными тельцами между ними без воспалительной реакции (4), замещение мышечных волокон полями жировой и фиброзной ткани на 40-50% (1, 2, 3)

Следует отметить, что морфологическое исследование мышц, проведенное без применения ИГХ и специальных методов окраски (например, на «рваные красные волокна» при митохондриальных миопатиях), не позволило заподозрить определенную генетическую природу болезни. При ЭНМГ у четырех пациентов из пяти (с десмино-, ламинопатиями) выявлен первично-мышечный тип поражения и лишь у больной 8 с неуточненной миопатией - признаки сенсорно-моторной полинейропатии нижних конечностей. Неврологом при осмотре этот диагноз подтвержден, однако выявлены также проявления миопатического синдрома. Неврологический осмотр также ни в одном случае не позволил предположить конкретный вид миопатии.

Практически у всех больных первыми симптомами поражения сердца были нарушения ритма и проводимости, которые стали поводом для кардиологического исследования и в первые годы не сопровождались картиной ДКМП (имеются сведения о нормальной ФВ). У всех четырех женщин в анамнезе были беременности - у более старших (с более поздним дебютом) они не привели к появлению кардиальных симптомов, однако у двоих более молодых именно беременность стала фактором развития частой НЖЭ (пациентка 6) и быстрого нарастания бивентрикулярной ХСН (пациентка 8). В первом случае беременность благополучно завершилась (кесарево сечение), во втором она оказалась внематочной и закончилась операцией.

Нарушения ритма и проводимости сердца. Проявления синдрома СССУ в виде синусовой брадикардии были характерны прежде всего для пациентов с мутациями в генах *LMNA* и *EMD*. Приступы Морганьи-Эдамса-Стокса стали основанием для имплантации ЭКС больной 3, у нее же на момент обследования в клинике регистрировалось отсутствие собственной электрической активности предсердий и проведения на желудочки при отключении стимулятора. В той же семье отмечена АВ блокада высоких степеней, в то время как у остальных (за исключением больного 8 с неуточненной природой болезни) она не превышала I степени. Блокада ЛНПГ исходно регистрировалась только у двух пациентов с десминопатией.

Пароксизмальная МА была диагностирована у 1/3 больных (исключительно с МЭД) и наиболее ярко проявилась у пациента 4 - будучи бессимптомной, она возникла в молодом возрасте (20 лет) и привела к развитию двух тяжелых кардиоэмболических инсультов (рис. 7.33, г), в результате которых у больного наблюдался стойкий неврологический дефект, маскировавший картину миопатии (гемипарез, полная афазия). Других тромбоэмболических осложнений у наших больных не было. В одном случае (пациент 2) вслед за пароксизмами развилась персистирующая форма МА/ТП, проведение ЭИТ осложнилось устойчивой ЖТ.

Из желудочковых нарушений ритма наиболее частыми были пробежки неустойчивой ЖТ (отсутствовали только у двух женщин с мутациями в генах *LMNA* и *EMD*). Экстрасистолия не всегда была частой, в то же время у четырех пациентов с различной природой миопатии (неуточненная, МЭД, десминопатия) отмечено развитие устойчивой ЖТ (рис. 7.33, в) с трансформацией в ФЖ. Таким образом, можно предполагать большую частоту нарушений проводимости и МА при наличии мутации в генах *LMNA* и *EMD* в сравнении с десминопатиями, в то время как жизнеугрожающие желудочковые аритмии типичны для всех групп больных. Весьма характерным ЭКГ-признаком, который в сочетании с аритмиями и блокадами имеет, несомненно, диагностическое значение, было снижение вольтажа комплексов *QRS* у пяти из девяти больных (рис. 7.33, а). Постоянная стимуляция желудочков у больной 3 не позволяет достоверно судить об отсутствии этого признака (у ее сына и больной 6 с МЭД снижения

вольтажа нет). В то же время выраженные признаки гипертрофии ЛЖ у пациентки 7 (рис. 7.33, б) в совокупности с рядом других симптомов свидетельствуют об иной природе заболевания (митохондриальная миопатия?). Отмечается корреляция степени атрофии скелетных мышц и снижения вольтажа комплекса **QRS** - оба признака преобладали у пациентов с десминопатией.

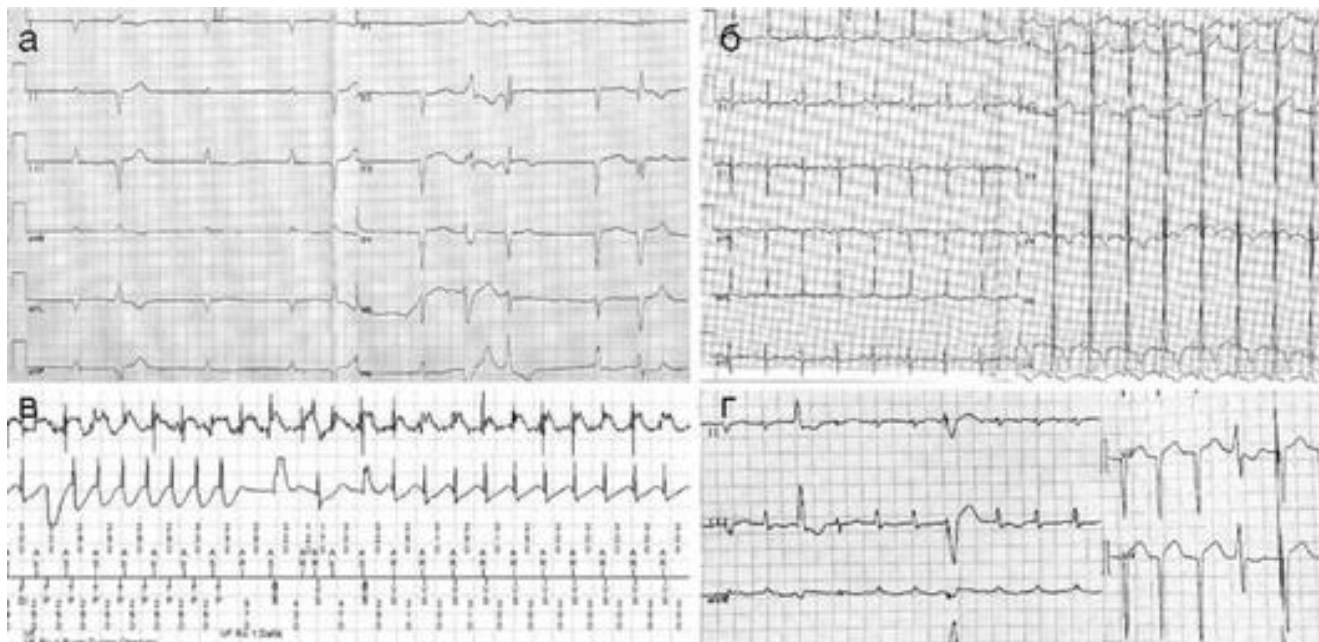


Рис. 7.33. Изменения на ЭКГ при разных формах миопатий: а, б, г - стандартная электрокардиограмма, скорость записи - 25 мм/с; в - запись электрограммы из памяти CRTD; а (больной 9, неуточненная миопатия) - узловой ритм, частая политопная желудочковая экстрасистолия, резкое снижение вольтажа и амплитуды зубцов R в грудных отведениях; б (больная 8, неуточненная миопатия) - синусовая тахикардия, признаки гипертрофии левого желудочка; в (больная 7, десминопатия) - эпизод желудочковой тахикардии, которая рецидивирует после разряда дефибриллятора; г (больной 4, ламинопатия) - мерцательная тахикардия с единичными комплексами от бивентрикулярной стимуляции

Структурно-функциональная характеристика КМП. У 2/3 больных при ЭхоКГ выявлена развернутая картина ДКМП (рис. 7.34, а), о тяжести которой свидетельствовали не только значительное снижение ФВ (в среднем $29,0 \pm 13,0\%$) и других показателей сократимости (VTI, dp/dt), но и выраженная митральная и трикуспидальная регургитация, легочная гипертензия, нарушения диастолической функции по рестриктивному типу. В двух случаях десминопатия проявлялась также наличием НКМ (рис. 7.34, б). У пациента 9 с неуточненной природой болезни преобладали изменения ПЖ [его выраженная дилатация со снижением ФВ до 20% (рис. 7.34, в), рефрактерный к лечению асцит], что в сочетании с опасными аритмиями (замещающий узловой ритм, до 50 000 ЖЭ и пробежки ЖТ до 10 с) и развернутой миопатией свидетельствовало о грубом структурном дефекте белков миоцитов; мутаций в генах **LMNA** и **EMD** не выявлено. Напротив, у матери пациента 2 с МЭД к 63 годам отмечалась лишь очень умеренная систолическая дисфункция (ФВ - 50%).

В одном случае (пациентка б) не только размеры камер сердца, но и ФВ выброса ЛЖ оставались в пределах нормы, больная с верифицированной МЭД иотягощенным в трех поколениях семейным анамнезом поступила в клинику на этапе появления политопных нарушений ритма. Наконец, у больной 8, несмотря на некомпактный слой миокарда, тяжелую систолическую дисфункцию и ФВ менее 15% при отсутствии блокады ЛНПГ, дилатации желудочков и регургитации отмечено не было, что можно объяснить быстротой развития тяжелой дисфункции

вследствие присоединения миокардита (см. ниже), однако степень рестриктивных нарушений (Е/А 2,8) была у этой больной максимальной.

МСКТ и МРТ сердца с внутривенным контрастированием сыграли определенную роль в уточнении поражения миокарда. Помимо исключения коронарной патологии, у двух пациентов верифицирован НКМ. Кроме того, выявлено субэпикардальное и трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде (у двух при МРТ и у трех при МСКТ) (рис. 7.34, г), которое с наибольшей вероятностью свидетельствовало в пользу сопутствующего миокардита, хотя нельзя исключить возможность данного феномена (особенно интрамиокардиального накопления) как отражения фиброза в рамках первичной КМП.

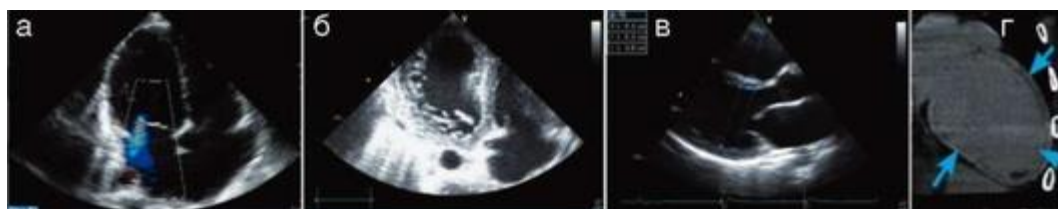


Рис. 7.34. Возможности визуализирующих методов при разных формах миопатий: а - эхокардиограмма пациента 4, дилатация всех камер сердца, выраженная митральная регургитация (типичная картина дилатационной кардиомиопатии); б - эхокардиограмма пациентки 8 (некомпактный миокард левого желудочка); в - эхокардиограмма пациента 9 (выраженная дилатация правого желудочка при нормальном размере левого); г - мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием пациента 1 (диффузное трансмуральное, со стороны эпикарда, отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде левого желудочка как признак подострого миокардита и фиброза, подтвержденных при аутопсии)

Верификация миокардита как причины острой декомпенсации. Во всех случаях необходимо было исключать миокардит как ведущую причину декомпенсированной ХСН и прогрессирующих нарушений ритма и проводимости. Основания для этого давала в первую очередь связь декомпенсации с перенесенной инфекцией (ОРВИ, пневмонией), отмеченная у пяти больных. Значимое (в 3-4 раза) повышение титра АТ к различным антигенам сердца, включая АТ к ядрам кардиомиоцитов, было выявлено у тех же пяти больных, а также у больного 9, у которого оказался максимальным титр АТ к антигенам кардиомиоцитов (1:320). Эта иммунная реакция расценена как вторичная в ответ на выраженное первичное повреждение кардиомиоцитов при отсутствии других данных о миокардите (однако полностью исключить его без биопсии не представлялось возможным). У остальных пациентов значимого повышения антикардиальных АТ выявлено не было, у больной 8 выявлен ген ВЭБ в крови.

ЭМБ выполнена пациенту 4 с клиническим подозрением на миокардит - выявлена картина миоэндокардита низкой степени активности (рис. 7.35, а). У пациента 2 с МЭД при исследовании эксплантированного сердца признаков миокардита не отмечено, что также соответствовало клиническим данным; обнаружены типичные для данного заболевания (хотя и недостаточно специфичные) неравномерность диаметра кардиомиоцитов (с преобладанием истончения), миоциты с распадающимися ядрами, участки апоптоза, выраженный диффузно-очаговый кардиосклероз (рис. 7.35, б). Диагноз миокардита подтвержден у больного 1 при аутопсии (рис. 7.35, в, д, е): выявлены лимфогистиоцитарные инфильтраты более 14 клеток в эндокарде и интерсти-ции миокарда, в том числе периваскулярно, выраженный периваскулярный склероз. Вирусного генома в миокарде ни у кого из больных не обнаружено.

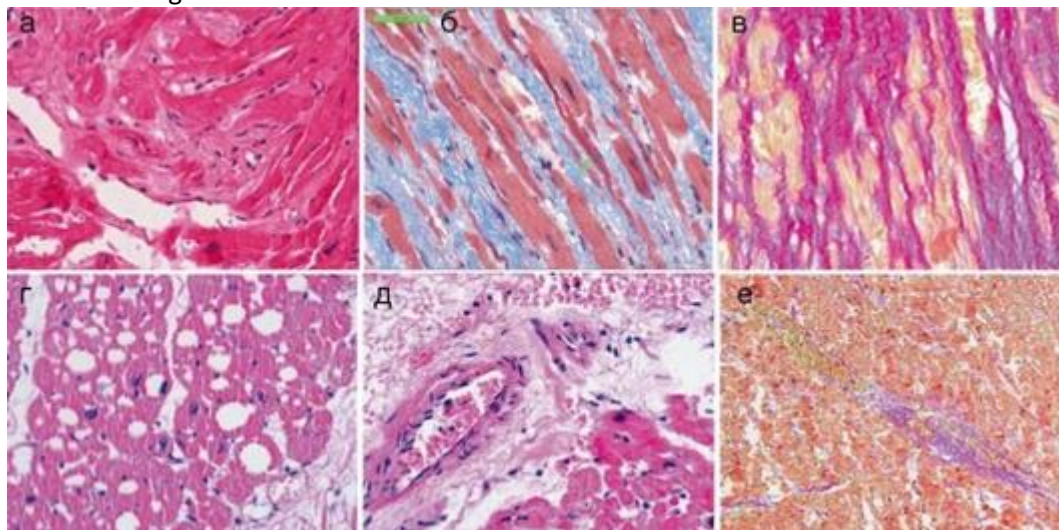


Рис. 7.35. Морфологическое исследование миокарда при разных формах миопатий: а - эндомикардиальная биопсия правого желудочка пациента 4 с ламинопатией, окраска гематоксилин-эозином, большое увеличение (выраженная гипертрофия, дистрофия кардиомиоцитов с потерей поперечнополосатой исчерченности, неравномерное утолщение интерстиция со скоплением 14-16 лимфоцитов в поле зрения); б - исследование эксплантированного сердца пациента 2 с миодистрофией Эмери-Дрейфуса, препарат ЛЖ, окраска по Мэссону, малое увеличение (кардиомиоциты неравномерной толщины, с преобладанием их истончения, распадом ядер, диффузно-очаговый склероз) (фотографии предоставлены морфологом ФНЦ трансплантологии Н.П. Можейко); в-е - аутопсия пациента с десминопатией, препараты ЛЖ (в, г), ЛП (д) и ПЖ (е). Окраска по Ван Гизону (в, е) и гематоксилин-эозином (г, д), большое (в-д) и малое (е) увеличение [периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты (д) и склероз (е), кардиомиоциты с лизисом ядер и цитоплазмы (г), диффузный склероз интерстиция (в)]

В то же время именно аутопсия у больного 1 дала ключ к постановке генетического диагноза: сохранные кардиомиоциты имели глыбчатый вид (за счет скопления измененных митохондрий?), с апоптозными тельцами, очаговым лизисом ядер и цитоплазмы (вплоть до тотального в отдельных участках) (рис. 7.35, г), ШИК-положительного материала не найдено. При ИГХ-исследовании (в ФНЦ трансплантологии; А.Г. Куприянова) в составе инфильтратов обнаружены преимущественно макрофаги (CD68⁺), что может расцениваться как результат лечения миокардита, выявлена фиксация IgM и C4d-компонента комплемента, иммунных комплексов в артериях и артерио-лах; реакция с АТ к десмину полностью отсутствовала, что позволило предположить и генетически подтвердить патогенную мутацию в гене десмина.

Медикаментозное и хирургическое лечение, исходы. Помимо стандартной кардиотропной терапии в максимально переносимых дозах, проводилось лечение сопутствующего миокардита, однако с учетом миопатии использовались преимущественно мягкие режимы иммуносупрессии (плаквенил или азатиоприн без глюкокортикоидов). Лишь больному 1 с тяжелым острым миокардитом была проведена пульс-терапия метипредом (500 мг № 3) с последующим назначением 24 мг/сут в сочетании с внутривенным вливанием Ig, оказавшая временный стабилизирующий эффект, - пациент погиб через 1 месяц. Больной 8, которая страдала повторными пневмониями и ОРВИ вследствие врожденного иммунодефицита, стероидная терапия назначалась до поступления в клинику и не дала эффекта. Был проведен курс противовирусного лечения ацикловиром и внутривенным вливанием Ig - с незначительным улучшением; через 3 месяца больная погибла от пневмонии. Фатальный исход отмечен и у

Источник KingMed.info

пациента 9: по жизненным показаниям ему был имплантирован ИКД, на фоне постоянной стимуляции ПЖ сохранялась его недостаточность, реимплантирован CRT-D, через 9 мес большой погип от терминальной ХСН.

ИКД за время наблюдения был имплантирован также больному 2 с учетом наличия у него показаний к постоянной стимуляции, умеренного снижения ФВ (на момент имплантации более 35%) и несомненной генетической природы ДКМП. Верификация мутации в гене *EMD* и неоднократные оправданные срабатывания ИКД по поводу ЖТ подтвердили правильность этого решения. Однако нельзя исключить, что имплантация устройства и 20-30% стимуляция ПЖ могли ускорить прогрессирование ДКМП, отмеченное в течение полугода. В связи с развитием электрического шторма пациент был экстренно госпитализирован в ФНЦ трансплантологии, где установлена система ЕСМО и через 3 дня успешно проведена трансплантация сердца. Его матери, как отмечено выше, в возрасте 45 лет был имплантирован двухкамерный ЭКС, замененный позднее аналогичным устройством. ХСН заметно не прогрессирует, желудочковые нарушения ритма у нее полностью отсутствуют.

CRT-D имплантирован троим больным - у двоих пациентов с десмино-патией имелась ДКМП в сочетании с миокардитом и НКМ, блокада ЛНПГ; у больного 4 с ламинопатией полной блокады ЛНПГ не было, однако выраженная синусовая брадикардия предполагала постоянную стимуляцию желудочков, что при исходном снижении ФВ до 20% рассматривалось как показание к бивентрикулярной стимуляции. Двоим из этих пациентов (мужчинам с ламинопатией и десминопатией) успешно выполнена трансплантация сердца в ФНЦ трансплантологии в связи с терминальной ХСН, в том числе больному с ОНМК в анамнезе - по экстренным показаниям, с применением системы ЕСМО (см. клинический пример 62). Обоим проводилось лечение миокардита плаквенилом 200 мг/сут, однако влияния на исход заболевания это не оказало.

Таким образом, трое больных умерли и троим успешно выполнена трансплантация сердца, которая стала единственной реальной альтернативой гибели от ХСН и нарушений ритма. Все три пациента, пережившие трансплантацию (с МЭД, ламинопатией и десминопатией), находятся в хорошем состоянии. Остаются живы без трансплантации только три женщины (с мутациями в генах *LMNA*, *EMD* и *DES*), двум из которых имплантированы устройства (ЭКС и CRT-D).

Оправданные срабатывания дефибрилляторов зарегистрированы у трех из пяти пациентов с различными вариантами миопатии, ЖТ была купирована только разрядом (антитахистимуляция неэффективна).

Клинический пример 62. Больной Н., 22 лет, поступил в ФТК 03.09.2014 г. Жалоб при поступлении активно не предъявлял, что связано с афазией.

Из анамнеза: родители 48 лет, брат 29 лет и новорожденная дочь (2 недели) клинически здоровы. В 2012 г. в течение полугода служил в морской пехоте, затем комиссован (в связи с дорсопатией). Считал себя практически здоровым человеком, занимался спортом. В мае 2013 г. без видимых причин мамой замечена асимметрия лица, был госпитализирован в ГКБ № 68 с диагнозом ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии (по типу кардиоэмболического), МА. Диагноз подтвержден при МРТ головного мозга. Синусовый ритм восстановился, рекомендован прием кардиомагнитола. В марте 2014 г. отметил появление слабости в правых конечностях, нарушение речи. Госпитализирован в ГКБ № 13 с диагнозом ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии, МА неизвестной давности. Проводился системный тромболизис. Диагноз подтвержден данными МСКТ и МРТ головного мозга. В крови выявлено повышение уровня КФК (349 ЕД/л, далее до 1045 ЕД/л) при нормальном уровне МВ-КФК; АТ к

Источник KingMed.info

Sm-антигену, ДНК, АНЦА в пределах нормы. Волчаночный антикоагулянт 1,24 (0,80-1,20), гомоцистеин в пределах нормы.

При ЭхоКГ выявлены диффузный гипокинез с зонами акинеза, ФВ 17%, КДР ЛЖ 6,4 см, ЛП 155 мл, ПП 98 мл. При ХМ: 6300 НЖЭ и 2400 ЖЭ трех морфологий. Кардиологом высказывалось мнение о возможности первичной ДКМП, перенесенного миокардита, постинфарктном кардиосклерозе, анти-фосфолипидном синдроме. Проводилась терапия кордароном, конкором, ксарелто. Консультирован в РКНПК имени А.Л. Мясникова, рекомендовано МРТ сердца, исключение тромбофилии (не проводилась). В дальнейшем отмечено нарастание одышки, двустороннего гидроторакса, ФВ 23%. К лечению добавлены диуретики. В июле 2014 г. находился в ГКБ № 51. При МРТ сердца (ЛРЦ, консультирован профессором В.Е. Синицыным) - дилатация всех камер сердца (КДР ЛЖ 6,2 см, ЛП 4,2 см, ПП 6,8 см, ПЖ 5,1 см) со снижением сократительной способности желудочков (ФВ ЛЖ не более 20%), митральной (II-III степени) и трикуспидальной (III степени) регургитацией, без признаков гипертрофии и участков LGE. Отмечена повышенная трабекулярность ЛЖ в области верхушки ЛЖ. При КТ-ангиографии данных о ТЭЛА не получено. Волчаночный антикоагулянт и АТ к кардиолипину отрицательны. При выписке рекомендованы генетическое тестирование в Финляндии, консультация в ФТК для решения вопроса о биопсии миокарда.

При поступлении в ФТК состояние средней тяжести. Склеры субиктерич-ны, отеков нет. Дыхание жесткое, ослаблено в базальных отделах. Тоны сердца приглушенные, выслушивается слабый систолический шум на верхушке. ЧСС - 56 в минуту, ритм правильный, АД 110/70 мм рт.ст. Живот несколько увеличен в объеме за счет асцита. Печень +2 см. Сенсомоторная афазия. В биохимическом анализе: признаки холестаза, КФК 822 ЕД/л. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 60 в минуту, вольтаж комплексов *QRS* в стандартных отведениях резко снижен, отклонение ЭОС вправо. Комплексы *QS* в отведениях I, aVL, V₁-V₃. Интервал *P-Q* 312 мс, комплекс *QRS* 112 мс. При ХМ на фоне терапии кордароном 100 мг/сут, конкором 2,5 мг/сут интервал *P-Q* до 280 мс, ЧСС днем 43-74 в минуту (в среднем 49 в минуту), ночью 41-55 в минуту (в среднем 43 в минуту), 157 НЖЭ и 41 ЖЭ (две морфологии), в том числе 3 куплета, 1 триплет. При ЭхоКГ: ЛП 128 мл, КДР ЛЖ 6,1 см, ФВ 29%. ПЖ: ФВ 38%, КДО 123 мл. ПП 160 мл, VTI 8 см/с. Митральная (II степени) и трикуспидальная (III степени) регургитация, dp/dt 478 мс, E/A 2,7, СДЛА 43 мм рт.ст. Признаки межжелудочковой, предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой диссин-хронии. По данным МСКТ коронарные артерии не изменены, в отсроченную фазу накопления контрастного препарата миокардом нет.

Генетическая природа ДКМП представлялась наиболее вероятной с учетом таких фактов, как: 1) очень молодой возраст пациента при отсутствии яркого начала кардиальной декомпенсации; по нашим данным, тяжелый миокардит у столь молодых пациентов почти всегда начинается остро, во многих случаях имеется четкая связь с перенесенной инфекцией; 2) сочетание ранней МА, ЖЭ, НЖЭ и разноуровневых нарушений проводимости; 3) характерная ЭКГ-картина - низкий вольтаж *QRS* и комплексы *QS* при отсутствии коронарной патологии, локальных нарушений сократимости по данным ЭхоКГ и рубцов по данным МРТ; 4) полное отсутствие отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде по данным МРТ и МСКТ, что необычно для миокардита тяжелого течения, в сочетании с повышенной трабекулярностью в области верхушки; 5) выраженное увеличение размеров и снижение ФВ ПЖ; 6) повышение уровня КФК при нормальной МВ-КФК в сочетании с анамнестическими данными о дорсопатии как причине досрочного прекращения службы в армии; 7) инсульты, кардиоэмболическая природа которых не доказана (могут быть обусловлены поражением мелких сосудов в рамках системного генетического заболевания).

Источник KingMed.info

В то же время важной задачей представлялась верификация (или исключение) потенциально курабельного сопутствующего миокардита. Сложность состояла в отсутствии данных ЭхоКГ на момент развития первого инсульта (2013), во время службы в армии и в более ранние сроки, что не позволяло судить о скорости прогрессирования болезни. ДНК кардиотропных вирусов в крови не обнаружено. Антикардимальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:160, кардиомиоцитов - 1:80, гладкой мускулатуры - 1:80, ВПС - 1:160. При ЭМБ ПЖ (см. рис. 7.35, а) вирусного генома не выявлено, эндокард утолщен, набухший, с признаками неоангиогенеза, под эндокардом - массивный пласт жировой ткани, содержащий участки неоангиогенеза. Выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, дистрофические изменения вплоть до потери поперечной исчерченности, кардиомиоциты гомогенизированы, «лаковые». Интерстиций неравномерно склерозирован и содержит очаговые периваскулярные скопления лимфогистиоцитарных элементов (преимущественно лимфоциты, 14-16 клеток при большом увеличении). Заключение: межжелудочковый миоэндокардит низкой степени активности, субэндокардиальный липоматоз на фоне возможных генетических изменений. При ЭНМГ выявлены изменения потенциалов двигательных единиц дельтовидной, передней большеберцовой мышц по первично-мышечному типу. Консультирован неврологом: последствия перенесенного ОНМК, оценить признаки первичной миопатии на этом фоне сложно. Выполнена ДНК-диагностика, выявлена патогенная мутация в гене *LMNA*. У родителей патогенных мутаций не найдено. Таким образом, диагностирована МЭД в сочетании с хроническим вируснегативным миоэндокардитом низкой степени активности.

Проводилось лечение фуросемидом 40 мг, верошпироном 50 мг/сут, конкором 1,25 мг/сут, кордароном 100 мг/сут, престариумом 2,5 мг/сут, варфарином, плаквенилом 200 мг/сут. С учетом высокого риска ВСС, а также синусовой брадикардии и неизбежного усугубления межжелудочковой диссинхронии в случае имплантации двухкамерного ИКД 25.09.2014 имплантирован CRT-D; несколько уменьшилась (до I-II) степень трикуспидальной недостаточности, межжелудочковая задержка на фоне постоянной стимуляции желудочков составила 31 мс. Состояние оставалось относительно стабильным.

В конце декабря 2014 г. отмечено нарастание застоя по обоим кругам кровообращения (одышка, небольшие отеки, асцит, правосторонний гидроторакс более 4 л, артериальная гипотония), возникшее на фоне рецидива МА с ЧСС 120 в минуту и отмены кордарона, госпитализирован в ГКБ № 51. Уровень NT-proBNP составил 25 577 пг/мл (при норме до 100 пг/мл), в крови нарастали гипона-триемия, признаки холестаза и цитолиза, сохранялась МА (см. рис. 7.32, г). Выявлены также тромб в верхушке ЛЖ, правосторонняя нижнедолевая пневмония. Выполнена плевральная пункция, проводилась антибактериальная терапия, инотропная поддержка [добутамин по 4,5 мкг/кг в минуту, норэпи-нефрин (Норадреналин*) внутривенно капельно], при попытках уменьшения которой нарастала гипотония. Консультирован кардиохирургом НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского на предмет имплантации искусственного ЛЖ: выполнение операции нецелесообразно в связи с выраженной недостаточностью ПЖ; 13.01.2015 переведен в ФНЦ трансплантологии, где имплантирована система ЕСМО и в последующем успешно выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Состояние пациента на 2017 г. хорошее, проводится нейрореабилитация с некоторым положительным эффектом.

Таким образом, среди всех пациентов с синдромом ДКМП пациенты с клиническими признаками скелетной миопатии/повышением КФК составили небольшую (4,1%), но яркую группу с высокой результативностью генетической диагностики и неблагоприятным прогнозом при отсутствии трансплантации. Патогенные мутации верифицированы у 77,8% больных в трех генах - *LMNA*, *EMD* и *DES*, трансплантация сердца успешно выполнена в каждой из этих подгрупп.

Источник KingMed.info

Европейские данные также свидетельствуют о том, что верифицировать мутацию у пациентов с ДКМП в рамках нейромышечных заболеваний удастся существенно чаще (в 62%), чем при семейных (25%) и спорадических (8%) формах ДКМП [255]. Ламинопатии являются наиболее частой находкой в этой группе, хотя они могут протекать и без скелетной миопатии, в целом они ответственны за 2-5% случаев несемейной и 5-10% семейной ДКМП [116]. Средний возраст развития нарушений проводимости при ламинопатиях составляет 40 лет, возраст развития ДКМП - 42 года [179], хотя КМП в рамках МЭД может возникать в любом возрасте; считается, что X-сцепленной форме свойственно более раннее и тяжелое поражение сердца. Поражение сердца может значительно опережать появление ярких симптомов периферической миопатии. По данным некоторых авторов, диагноз миодистрофии был поставлен лишь через 3,6 года после развития идиопатических предсердных аритмий (в среднем в возрасте 29,5 лет) [240].

Наши данные в целом подтверждают эти закономерности: наиболее тяжелое течение МЭД отмечено у пациента с ламинопатией без ярких проявлений скелетной миопатии, перенесшего трансплантацию сердца в 22 года, причем важной причиной усугубления картины ДКМП стало присоединение миокардита. Случаи развития кардиоэмболического инсульта с успешным тромболизисом у пациентов с МЭД встречаются в литературе [244], однако повторные инсульты как первое проявление болезни являются безусловной казуистикой [205]. Можно лишь сожалеть о том, что при первом инсульте у нашего пациента, несмотря на регистрацию МА, не была выполнена ЭхоКГ, не говоря уже об углубленном кардиологическом исследовании.

Что касается поражения сердца в рамках десминопатий, в отдельных сериях пациентов описывают преимущественно рестриктивный фенотип [207]. Вместе с тем при ДКМП выявлены признаки, очень сходные с одним из наших больных, - вакуолизация цитоплазмы кардиомиоцитов, значительное уменьшение их количества, а также трансмуральное LGE при МРТ, которое мы расценили как признак миокардита, однако при аутопсии выявили сочетание миокардита и выраженного фиброза. С учетом данных литературы можно предполагать существенный вклад фиброза в формирование характерного паттерна при МРТ и считать его до некоторой степени специфичным для данной болезни. Те же морфологические изменения (напоминающие АДПЖ, одну из фенотипов десминопатий) ответственны, очевидно, за снижение вольтажа комплексов QRS на ЭКГ и уменьшение объема мышц и массы тела, что подтвердила и аутопсия дельтовидной мышцы нашего больного.

Необходимо отметить также, что у всех троих пациентов с десминопатией диагностирован миокардит. При исследовании скелетной мышцы нами также выявлена выраженная воспалительная реакция, которая в данном случае может рассматриваться как вторичная (одновременно выявлен коагуляцион-ный некроз миоцитов). Однако миокардит был четко связан с перенесенной инфекцией и имел яркую клиническую симптоматику, что подтверждает его самостоятельное значение, но на почве своеобразной генетической патологии миокарда. Миокардит, а также некомпактный слой миокарда с его неполноценным кровоснабжением у двух больных могут быть ответственны за развитие не очень типичного для десминопатий фенотипа ДКМП. Отметим, что в литературе лишь недавно описан случай рецидивирующего миокардита у пациента с десминопатией, протекавшей бессимптомно до момента присоединения миокардита [40].

Наши данные о сочетании ДКМП в рамках миопатий с миокардитом достаточно уникальны. При ламинопатиях и МЭД такие сочетания в доступной литературе вообще не описаны. Вместе с тем тема взаимодействия наследственных КМП и миокардита является одной из наиболее обсуждаемых среди европейских экспертов по болезням миокарда в последнее время. По

Источник KingMed.info

нашим данным, частота подобных микстов достигает 23% среди пациентов с синдромом ДКМП (см. главу 4). Из миопатий сочетания с миокардитом известны для миодистрофии Дюшенна [161].

Природа воспаления у подобных больных требует уточнения. Обсуждается роль аутоиммунных механизмов в развитии ДКМП при МЭД, в частности, установлено повышение титра АТ к тропонину в сравнении с контролем, более выраженное при X-сцепленной, чем при аутосомно-доминантной форме МЭД [172]. При этом нельзя исключить, что воспалительный процесс в миокарде носит вторичный по отношению к генетически запрограммированной гибели клеток характер (особенно при отсутствии вирусного генома). Анализ нашей когорты пациентов говорит о том, что присоединение миокардита является несомненным фактором ухудшения прогноза при различных миопатиях: поражение сердца не только манифестирует раньше (в том числе раньше описанных в литературе сроков), но и сопровождается более тяжелой систолической дисфункцией (средняя ФВ $22,0 \pm 7,9$ в сравнении с $44,5 \pm 16,3\%$ у больных без миокардита; $p < 0,05$), а также большей частотой достижения суммарной точки «смерть + трансплантация» (80 против 50%).

Возможность лечения миокардита у пациентов с миопатиями требует дальнейшего изучения.

Заслуживает специального обсуждения и вопрос о показаниях к имплантации различных устройств у пациентов с миопатиями. В обновленной редакции Европейских рекомендаций по диагностике и лечению желудочковых аритмий 2015 г. в качестве показания к имплантации ИКД в рамках первичной профилактики выделены (независимо от ФВ) мутации в **LMNA** и нейротоническая (1-го типа), поясно-конечностная 1В-дистрофия с показаниями к стимуляции и желудочковыми аритмиями (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [195]. ДКМП при ламинопатиях значительно чаще требует имплантации ИКД в сравнении с изолированными (без миопатии) семейными формами ДКМП (53 и 23%; $p = 0,005$ [152]). Установлена высокая частота оправданных срабатываний ИКД (52% при сроке наблюдения 62 мес) у пациентов с ламинопатиями и нарушениями проводимости, в том числе при относительно сохранной ФВ (более 45%) [15].

Наши данные свидетельствуют о 60% частоте оправданных шоков при сроке наблюдения 8 [4,5; 16,5] месяцев у пациентов с миопатией (десмино-, эмеринопатия, неустановленный тип). При наличии показаний к стимуляции и желудочковых аритмий следует рассматривать имплантацию ИКД при любых видах миопатий. В качестве дополнительных факторов риска внезапной смерти могут учитываться удлинение интервала **P-Q** и наличие LGE по данным МРТ [18, 114]. Весьма актуальным показанием к имплантации является ожидание трансплантации сердца вне клиники (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C), причем темпы прогрессирования болезни плохо поддаются прогнозированию, но в целом высоки: как показывает опыт больного 2, при исходной ФВ более 35% срок до выполнения трансплантации составил всего 9 месяцев, и основным поводом для ее выполнения стало развитие электрического шторма.

Определенное «опережение» показаний может касаться и выбора между ИКД/CRT-D: у больных миопатиями с ожидаемым высоким процентом стимуляции желудочков и прогрессированием систолической дисфункции предпочтение должно отдаваться CRT-D, как это признано и в рекомендациях по сердечной недостаточности 2016 г. [193]: «CRT предпочтительна перед правожелудочковой стимуляцией с точки зрения уменьшения смертности у пациентов со сниженной ФВ, независимо от ФК, при наличии показаний к стимуляции желудочков и высокой степени АВ блокады» (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Опыт двух наших пациентов, которым вначале был имплантирован ИКД, подтверждает это (больному 9 произведена реимплантация CRT-D).

Источник KingMed.info

Прогноз при поражении сердца в рамках миопатий является очень серьезным. Выживаемость к 45 годам при ламинопатиях составляет лишь 31% в сравнении с другими больными ДКМП [247]. Среди 20 симптомных носителей мутаций в гене LMNA трансплантация сердца была выполнена шести (30%) в среднем возрасте 39 лет [213]; метаанализ дает те же цифры (27%) [132]. Среди 20 пациентов с десминопатией летальность также составила 30% [207]. Интересно, что даже снижение экспрессии десмина в миокарде пациентов с идиопатической ДКМП оказалось жестким предиктором неблагоприятного прогноза [184].

Главный вывод из наблюдения за нашими пациентами с миодистрофиями подтверждает данные литературы: КМП в рамках миопатий имеет неуклонно прогрессирующее течение и плохой прогноз. К 29 [3; 34] месяцам наблюдения суммарной конечной точки «смерть + трансплантация» достигли 66,7% больных, летальность составила 33,3%. Даже среди пациентов с ДКМП такое течение заболевания следует рассматривать как крайне неблагоприятное, и определяется оно в первую очередь наличием генетической патологии (мутациями во всех трех генах).

Женский пол оказался благоприятным прогностическим признаком не только в семье больных МЭД с X-сцепленным наследованием, но и у пациентов с ламино-/десминопатиями. Ген эмерина *EMD* локализован на X-хромосоме, поэтому мужчины, гемизиготные носители мутаций, характеризуются тяжелым течением заболевания и ранней манифестацией по сравнению с женщинами, гетерозиготными носительницами мутаций в эмерине. Таким образом, тяжесть клинических проявлений связана с эффектом дозы мутантного аллеля. Существуют данные, что у женщин с мутациями в гене *LMNA* признаки КМП манифестируют примерно на 10 лет позже, чем у мужчин [176], реже развиваются желудочковые аритмии и терминальная ХСН [253]. В отношении десминопатий таких данных найти не удалось. Имеются сообщения об успешной беременности у женщин с десминопатией [82], что подтверждает и опыт нашей больной, имеющей двоих детей. Тем не менее одна женщина с неустановленным типом миопатии и врожденным иммунодефицитом в нашем исследовании погибла. Можно думать, что отсутствие генетической верификации у двух пациентов с развернутой клинической симптоматикой явилось дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором.

На сегодняшний день в клинической практике отсутствуют методы специфического лечения первичных миопатий с поражением сердца, хотя для миофибриллярной миопатии такие разработки проводятся. К сожалению, попытки генной терапии при ламинопатиях носят пока сугубо экспериментальный характер [20]. Найти сведения об успешном и длительном использовании искусственного ЛЖ у взрослых пациентов с представленными мио-дистрофиями нам не удалось. Трансплантация у этих больных остается единственным методом спасения жизни и одновременно сопряжена с рядом специфических проблем: трудностями анестезиологического пособия в связи с поражением дыхательных мышц, вовлечением задних шейных мышц, повышенным риском аспирации (гастроэзофагеальный рефлюкс), рабдоми-олиза, злокачественной гипертермии, усугублением периферической миопатии под действием стероидов вследствие стимуляции катаболического пути АКТ1/FOXO1, снижения синтеза белков, гипокалиемии.

Эти сложности были успешно преодолены в ФНЦ трансплантологии, в том числе благодаря применению современных схем иммуносупрессии, хотя данная патология является редкой для трансплантологов (в крупных центрах по трансплантации реципиенты с миопатиями составляют лишь 1-2% [206, 210]). Пациенту с ламинопатией операция была выполнена, несмотря на повторные обширные ОНМК в анамнезе, оставившие стойкий неврологический дефицит (в том числе полную афазию); проведение нейрореабилитации стало возможно только после

Источник KingMed.info

восстановления полноценной сердечной деятельности. У трех погибших больных существенными ограничениями для трансплантации служили возраст (16 лет), резкое снижение массы тела, врожденный иммунодефицит и необратимая полиорганная недостаточность.

Медикаментозное лечение КМП в рамках первичных миодистрофий не имеет определенной специфики, за исключением назначения стероидов при миопатиях Дюшенна и Беккера (см. выше). Кстати, не вполне ясно, эффективна ли эта терапия у пациентов с изолированной ДКМП (без миопатии) вследствие дистрофинопатии. В педиатрической и неврологической практике широко назначаются курсы разнообразной метаболической терапии, однако строгих доказательств эффективности этого лечения в отношении сердца нет. В то же время в специальных исследованиях подтверждена эффективность ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов в лечении (в том числе на ранних стадиях) КМП в рамках миопатий Дюшенна и Беккера [117].

Принципиальные положения относительно диагностики и лечения КМП в рамках первичных (генетически детерминированных) миодистрофий:

- среди всех пациентов с синдромом ДКМП пациенты с КМП в рамках первичных миопатий составляют лишь 4,1%, но могут быть выделены уже при стандартном обследовании;
- на ДКМП в рамках системных миодистрофий указывают семейный анамнез (преобладают признаки КМП), клинически манифестная скелетная миопатия, возраст до 30 лет, выраженный дефицит массы тела, снижение вольтажа комплексов **QRS** на ЭКГ и блокада ЛНПГ (для десминопатии), прогрессирующие нарушения АВ проводимости и признаки СССУ (для ламино-/эмеринопатий), быстрое развитие правожелудочковой недостаточности;
- в качестве скрининга на системные миодистрофии всем больным с синдромом ДКМП необходимо проводить определение уровня КФК в крови, для активного выявления клинически неясной миопатии - неврологическое обследование (осмотр неврологом), ЭНМГ (выявляет первично-мышечный тип поражения);
- таргетная ДНК-диагностика, проведенная с учетом клинических признаков, высокоинформативна у данной категории больных (результативность - 77,8%);
- биопсия скелетных мышц и миокарда целесообразна как для выявления специфических признаков определенной миопатии (особенно с применением ИГХ-исследования), так и для диагностики/исключения сопутствующего миокардита;
- присоединение миокардита является непосредственной причиной ранней и быстрой декомпенсации КМП у половины больных (средняя ФВ $22,0 \pm 7,9$ против $44,5 \pm 16,3\%$ у пациентов без миокардита; $p < 0,05$, частота достижения суммарной точки «смерть + трансплантация» - 80 против 50%) и должно активно исключаться во всех случаях необъяснимой декомпенсации;
- лечение миокардита менее эффективно, чем у пациентов без генетической основы ДКМП и миопатии, которая ограничивает возможности назначения ИСТ и в значительной степени определяет прогноз;
- ДКМП в рамках верифицированных миопатий должна рассматриваться как показание к имплантации кардиовертеров-дефи-брилляторов (при наличии показаний к постоянной стимуляции - CRT-D) предпочтительно перед ЭКС, особенно с учетом высокой частоты неустойчивой и устойчивой ЖТ, наличия НКМ и сопутствующего миокардита; с другой стороны, необходимо учитывать возможность прогрессирования правожелудочковой дисфункции после имплантации аппарата;

Источник KingMed.info

- ДКМП в рамках первичных миодистрофий у взрослых характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом (при общем сроке наблюдения 29 [6; 45] месяцев умерли и перенесли успешную трансплантацию сердца 66,7% больных), что требует своевременной постановки вопроса о трансплантации; более легкое течение и лучшие исходы (выживание без трансплантации) характерны для женщин;
- в современных высокоспециализированных центрах трансплантация сердца может успешно выполняться больным с ДКМП в рамках системных миодистрофий, несмотря на наличие ряда специфических сложностей, связанных с поражением скелетной мускулатуры.

Глава 8. СИНДРОМ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА И РЕСТРИКТИВНЫЕ КАРДИОМИОПАТИИ

В эту главу мы объединили две группы первичных болезней миокарда, которые реже встречаются в нашей клинической практике в сравнении с синдромом ДКМП, «идиопатическими» аритмиями и различными формами миокардита, проще всего было бы назвать их ГКМП и РКМП. Однако, во-первых, как и в случае ДКМП, эти привычные и, казалось бы, ясно очерченные формы КМП отчетливо распадаются на целый спектр нозологий, что позволяет говорить о них во множественном числе (гипертрофические и рестриктивные КМП); во-вторых, эти фенотипы не так уж редко сочетаются у одного и того же больного, что затрудняет их четкую классификацию (пример такого смешанного фенотипа представляют собой развернутые формы амилоидоза); в-третьих, в ряде случаев дифференциальная диагностика между фенотипами первичных КМП бывает очень сложна (ГКМП с рестриктивным фенотипом, РКМП с гипертрофией стенок сердца). В связи с этим мы рассмотрим эти виды КМП в одной главе, отталкиваясь, как обычно, от тех синдромов, с которыми встречаемся при первичной диагностике.

8.1. Синдром первичной гипертрофии миокарда (истинная гипертрофическая кардиомиопатия и другие причины)

Под первичной гипертрофией миокарда следует понимать выявление объективных признаков этого феномена (при ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ и МСКТ сердца) либо при отсутствии хорошо известных причин вторичной гипертрофии в ответ на хроническую или острую перегрузку миокарда объемом/давлением (для ЛЖ - артериальной гипертонии, пороков сердца, в первую очередь аортальных, для ПЖ - хронической легочной гипертензии или ТЭЛА, для обоих - длительных и интенсивных спортивных тренировок), либо при несоответствии выраженности этих причин степени гипертрофии.

8.1.1. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА С ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ И СПОРТИВНЫМ СЕРДЦЕМ

Очевидно, что дифференциально-диагностические сложности начинаются уже на этом этапе. Камнем преткновения становится наличие у больного любой, даже самой умеренной, преходящей и недавней артериальной гипертонии - при появлении этой строчки в анамнезе (что пациенты иногда потом решительно отрицают) диагноз «гипертоническое сердце» становится неизбежным объяснением не только гипертрофии миокарда, но и всех других кардиальных симптомов, которые выявлены у больного и часто не имеют к гипертонии никакого отношения.

Мы неоднократно приводили примеры больных с гипертоническим анамнезом (в том числе с гипертонией 3 степени), у которых в качестве ведущей причины упорных нарушений ритма был выявлен миокардит (см. клинические примеры 1, 13, 15). В качестве наиболее ярких случаев постановки диагноза «гипертоническое сердце» в кардиологических центрах Москвы вспомним пациентов с массивной тазовой артериовенозной мальформацией и развернутой аритмической формой АДПЖ (см. клинические примеры 16, 47) - в первом случае даже серьезной гипертонии у больного не было.

Диагноз «**гипертоническое сердце**» нередко становится следующей палочкой-выручалочкой кардиолога после того, как исключены разумные основания для постановки первого диагноза на все случаи жизни - ИБС (то есть при коронарографии не выявлено признаков атеросклероза и не доказано наличие ишемии). Вместе с тем при наличии современной мощной поликомпонентной гипотензивной терапии с отчетливым протективным влиянием на органы-мишени, которую так

Источник KingMed.info

или иначе получает значительная часть гипертоников, диагноз «гипертоническое сердце» даже при выявлении выраженной гипертрофии миокарда и ХСН должен стать, скорее, диагнозом исключения. Подтверждением тому является практически полное исчезновение в нашей практике гипертонических отеков легких (врачи скоропомощных больниц, конечно, с этим не согласятся, но еще 15-20 лет назад и мы сталкивались с этим осложнением достаточно регулярно).

Мы нисколько не отрицаем реальности такого осложнения гипертонии, но при постановке диагноза «гипертоническое сердце» должны соблюдаться жесткие критерии, как положительные, так и отрицательные. В строгом смысле, о наличии гипертонического сердца можно говорить только при развитии застойной ХСН (как диастолического, так и систолического характера), для которой нет дополнительных причин. Определить долю гипертонии в генезе ХСН тоже бывает непросто. Но как минимум у пациента должны быть выявлены собственно гипертрофия ЛЖ (без нее нет гипертонического сердца) и корректно оцененное нарушение диастолической функции; дополнительно в пользу гипертонического ремоделирования сердца будут свидетельствовать относительная митральная недостаточность и дилатация ЛП, в том числе с развитием МА. Подтверждением кардиального происхождения одышки при отсутствии объективных признаков застоя будет повышение уровня BNP. Но это лишь положительные критерии диагноза.

Одновременно должны исключаться другие причины гипертрофии и первичные болезни миокарда, которые могут протекать с истинной или псевдогипертрофией, особенно в случае развития дилатации ЛЖ. В этих случаях очень часто мы говорим лишь об элементах гипертонического сердца у больных, имеющих и другие, более значимые или равнозначные причины синдрома ДКМП. В качестве иллюстрации еще раз сошлемся на итальянскую работу, в которой миокардит выявлен в качестве причины декомпенсации гипертонического сердца в 40% случаев [59]. Несомненно, в постановке диагноза «гипертоническое сердце» имеет значение сам гипертонический анамнез: у больного не просто должны эпизодически регистрироваться высокие показатели АД, но он должен достаточно длительно и большую часть времени жить с высоким давлением. Давно отмечено, что четкой корреляции уровня АД и степени гипертрофии ЛЖ нет, но в целом эта зависимость, безусловно, существует.

По сути дела, истинное и наиболее тяжелое гипертоническое сердце развивается либо у пациентов с резистентной артериальной гипертонией, которых не так много, либо у пациентов с вторичными, симптоматическими формами гипертонии. И критерием определяющей роли гипертонии в развитии гипертрофии ЛЖ у таких больных служит ее частичный регресс после устранения причины симптоматической гипертонии (когда это возможно). В качестве яркого примера истинного декомпенсированного гипертонического сердца приведем историю болезни пациента с необычной причиной вторичной гипер-тензии, хотя и в этом случае сама выраженность изменений сердца потребовала серьезной дифференциальной диагностики с первичным синдромом гипертрофии миокарда, а также исключения дополнительных причин дисфункции ЛЖ. Отметим, что пациент был направлен к нам с диагнозом «миокардит».

Клинический пример 63. Больной Х., 38 лет, обратился в ФТК 13.04.2017 г. с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках и в горизонтальном положении (полная невозможность спать в последние несколько суток), отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме, практически постоянное повышение АД до 180-220/120-150 мм рт.ст., сонливость, общую слабость, однократный эпизод покраснения мочи.

Источник KingMed.info

Из анамнеза: семейный анамнез отягощен по гипертонии. В течение жизни считал себя здоровым человеком, физические нагрузки переносил хорошо, по профессии повар. В 2013 г. стал беспокоить сухой кашель, температура тела не повышалась, по данным рентгенографии состояние расценено как пневмония, проведен курс антибактериальной терапии. В 2014 г. (2015? Точно не помнит) случайно зарегистрировано повышение АД до 180/110 мм рт.ст., сопровождавшееся головокружением. Был назначен эналаприл, который принимал нерегулярно, затем отменил. АД не контролировал, его повышение (фиксировалось при редких измерениях) субъективно не ощущал. Ухудшение состояния - в течение 10 дней: внезапно появилась и стала нарастать одышка, усиливающаяся в горизонтальном положении, возникли отеки нижних конечностей, увеличился в объеме живот. По данным УЗИ: печень увеличена (левая доля - 98 мм, правая доля - 187 мм), нижняя полая вена расширена (29 мм), в плевральных полостях и брюшной полости определяется свободная жидкость. Терапия не проводилась, состояние не улучшалось, рекомендовано обратиться в ФТК. На ЭКГ (рис. 8.1, а) - синусовый ритм с ЧСС 116 в минуту, элевация сегмента ST до 1 мм в отведениях V_1 - V_3 , позднее отмечено появление коронарных зубцов T. При ЭхоКГ (выполнена впервые в жизни): КДР ЛЖ 5,0 см, ФВ 42%, МЖП, 5 см, ЗСЛЖ 1,7-1,8 см, ЛП 134 мл, ПП 124 мл, СДЛА 58-63 мм рт.ст., трикуспидальная регургитация II-III степени, митральная и легочная II степени. С подозрением на ТЭЛА госпитализирован в отделение реанимации. АД 220/120 мм рт.ст. В анализах крови: лейкоцитоз до 10 000/л, креатинин 2,03 мг/дл, СКФ (СКD-EPI) 40 мл/мин/1,73 м², тропонин T отрицательный. При МСКТ с внутривенным контрастированием данных за ТЭЛА не получено, двусторонний гидроторакс (до 18 мм), гидроперикард (до 14 мм), асцит, посттуберкулезные изменения правого легкого, внутригрудных лимфатических узлов, образование мочевого пузыря с неровными, бугристыми контурами около 60×70 мм. Начата диуретическая, гипотензивная терапия, одышка уменьшилась. Переведен в ФТК.

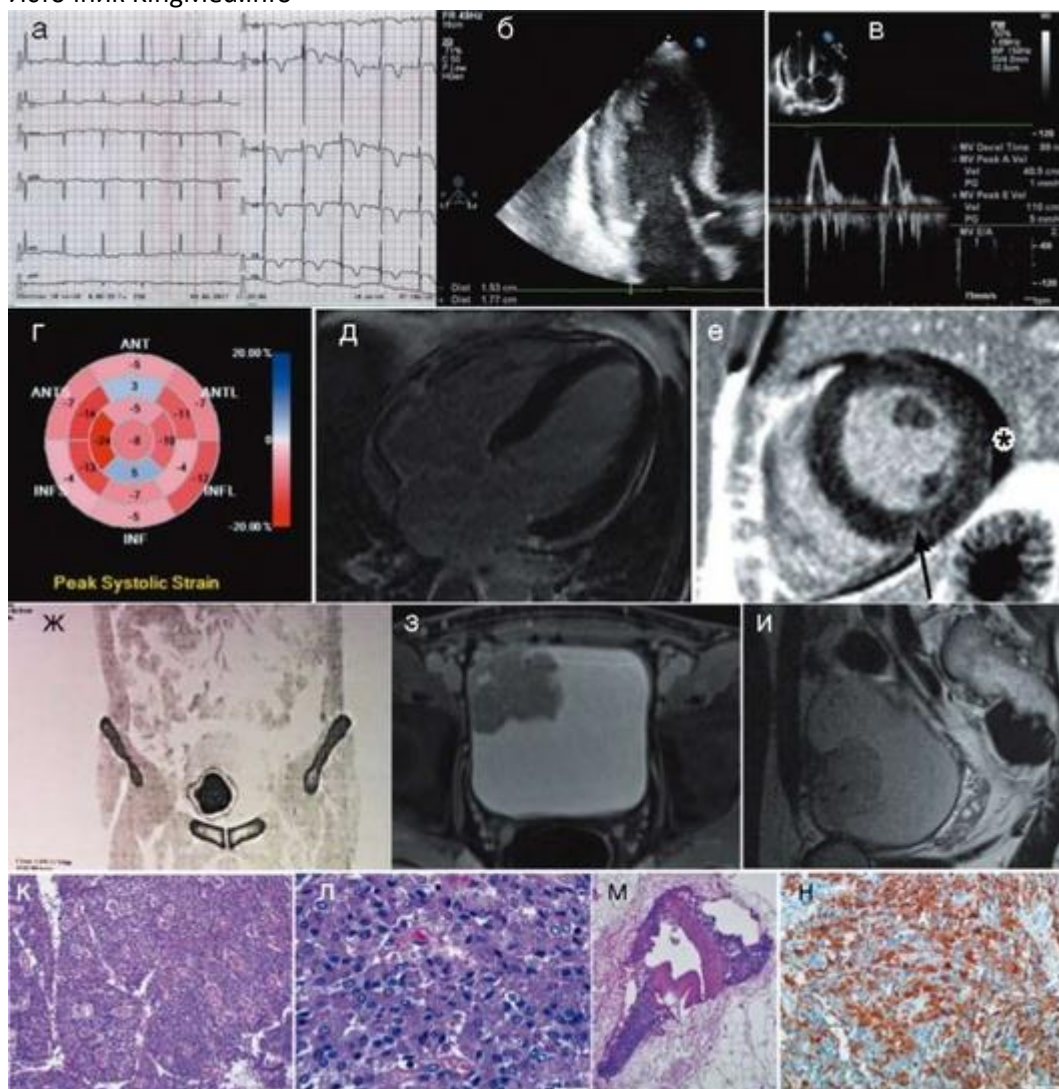


Рис. 8.1. Результаты инструментального исследования у больного х., 38 лет: а - ЭКГ, скорость записи - 25 м/с, амплитуда - 1 мВ=10 мм; б, в - эхокардиограммы (профессор В.П. Седов) (гипертрофия левого желудочка - до 1,77 см, E/A - 2,7); г - снижение глобальной деформации миокарда левого желудочка по большинству сегментов; д, е - магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием (профессор В.Е. Синицын, канд. мед. наук Е.А. Мершина): симметричная гипертрофия миокарда до 16-17 мм, дилатация полостей сердца, гидроперикард* (д - четырехкамерная проекция, контрастирования не выявлено; е - короткая ось, стрелкой указан неспецифический участок контрастирования в месте пересечения волокон левого и правого желудочков); ж - сцинтиграфия с ¹³¹J-MIBG (активное накопление препарата в опухоли мочевого пузыря); з, и - магнитно-резонансная томография мочевого пузыря (T1-взвешенное изображение в поперечной плоскости после внутривенного введения контрастного препарата, T2-взвешенное изображение в сагиттальной плоскости: мягкотканная опухоль по типу цветной капусты размером 5,3×4,8×6,0 см определяется по переднеправой стенке пузыря с признаками инвазии его стенки на протяжении 3 см); к-н - морфологические препараты удаленной опухоли мочевого пузыря: к, л, м - окраска гематоксилин-эозином (опухоль из солидных, папиллярных и трабекулярных структур, из крупных полиморфных клеток овальной и округлой формы, в отдельных участках - сосочковые структуры, напоминающие уротелиальный эпителий; единичные фигуры митозов, распространение на паравезикальную клетчатку), н - иммуногистохимическое исследование на хромогранин А (экспрессия - в 85% опухолевых клеток, сохраняются группы негативных опухолевых клеток)

Источник KingMed.info

При переводе: отеки голеней и стоп. В легких дыхание ослаблено в нижних отделах, преимущественно справа, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС - 98 в минуту, АД 160/115 мм рт.ст. Живот несколько увеличен в объеме. Печень +1,5 см. С учетом полученных на первом этапе обследования данных наиболее вероятным диагнозом, объясняющим весь комплекс симптомов, представлялась параангиома мочевого пузыря. Однако диагноз требовал верификации - урологами и специалистами по лучевой диагностике опухоль расценивалась как рак. Кроме того, необходимо было исключить первичные болезни миокарда (гипертония могла рассматриваться и как эссенциальная, и как нефрогенная). В анализах крови сохранялись воспалительная активность (лейкоциты 8000-10 000, СРБ 17 мг/л, фибриноген 5,81 г/л), небольшая гипергликемия (до 6,3 ммоль/л). В анализах мочи - микрогематурия (от 1-3 до 10-18 в поле зрения), небольшая протеинурия (0,28-0,35?). При ХМ - синусовая тахикардия, нарушений ритма нет. При СМАД [на фоне введения лазикса 80 мг внутривенно, терапии нифедипином (Кордафлексом-ретард *) 80 мг/сут, конкором 2,5 мг] среднее АД днем - 154/117 мм рт.ст., ночью 174/128 мм рт.ст., максимальное систолическое АД 199 мм рт.ст. (07:25), диастолическое 145 мм рт.ст. (07:25). Картина глазного дна позволяет думать о злокачественной гипертонии (симптом звездного неба).

Генома кардиотропных вирусов в крови нет. Антикардальные АТ: АНФ нет, остальные - 1:80 (в пределах нормы). При повторной ЭхоКГ (профессор В.П. Седов) (рис. 8.1, б-г): выраженная гипертрофия ЛЖ (МЖП и ЗСЛЖ 1,5-1,7 см). Выраженная дилатация обоих предсердий. СДЛА 55 мм рт.ст. Обращает на себя внимание неоднородная гиперэхогенность миокарда ЛЖ с признаками его систолической и диастолической (по рестриктивному типу) дисфункции, Е/А 2,7. VT1 13 см, глобальная деформация - 8% (N не менее 18). Выпот в полости перикарда с максимальной сепарацией за ЗСЛЖ 8 мм. Повышенная трабекулярность ЛЖ. Можно думать о болезни накопления миокарда. Морфометрические признаки РКМП. При МРТ сердца (ЛРЦ, профессор В.Е. Синицын, Е.А. Мершина) (рис. 8.1, д, е): сердце увеличено в размерах, преимущественно за счет левых отделов (КДР ЛЖ 58 мм, ЛП 53×83 мм). Индексированный КДО ЛЖ 101 мл/м² (в норме 47-92 мл/м²). Полость ПП также умеренно расширена (52×64 мм). ПЖ не дилатирован (КДР 47 мм), индексированный КДО ПЖ 76,1 мл/м². Отмечается выраженная симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ: толщина МЖП 17 мм, ЗСЛЖ 16 мм. Толщина миокарда ПЖ обычная, 3-4 мм. Диффузное снижение сократимости ЛЖ, ФВ 47%. После внутривенного введения контрастного препарата в отсроченную фазу участков накопления не выявлено. Данных об интрамиокардиальном фиброзе, рубцовом и поствоспалительном поражении миокарда не получено, признаков амилоидоза сердца нет.

В биоптатах подкожной жировой клетчатки при окраске конго красным амилоида не найдено. Таким образом, данных, указывающих на миокардит, амилоидоз, саркоидоз, болезни накопления, а также синдром такотсубо, получено не было; диагнозу РКМП противоречила выраженная гипертрофия ЛЖ. С учетом длительного и постоянного повышения АД (в клинике до 190-220/120 мм рт.ст. ежедневно) диагностировано гипертоническое сердце. Консультирован также фтизиатром, диаскин-тест положительный, однако с учетом регресса выпота в плевральных полостях и перикарде в результате мочегонной терапии активный туберкулез отвергнут.

Одновременно обследование было направлено на верификацию природы опухоли мочевого пузыря и гипертонии. При УЗДГ почечных артерий стенозов не выявлено. ТТГ 9,60 МЕ/л (0,3-4,0), Т3 и Т4 в пределах нормы. Альдостерон в крови 189 пг/мл (25-315). В суточной моче до назначения док-сазозина (Кардуры*) метанефрин 14 мкг/сут (N менее 320), норметанефрин 640 мкг/сут (N менее 390). В повторном анализе на фоне приема кардуры мг/сут метанефрин 31,9

Источник KingMed.info

мкг/сут, норметанефрин 1468 мкг/сут. Таким образом, избирательное выраженное повышение продукции норадреналина в организме подтверждено. При КТ, МРТ органов брюшной полости и малого таза других опухолей надпочечниковой или иной локализации не выявлено. Тем не менее, с учетом большой редкости феохромоцитомы мочевого пузыря и сходства опухоли с раком для исключения иных норадреналинпродуцирующих опухолей проведена сцинтиграфия всего тела с ¹³¹I-MIBG: активное накопление препарата отмечено только в опухоли мочевого пузыря, что свидетельствовало о гиперэкспрессии в ней адренергических рецепторов (рис. 8.1, ж). Совместной бригадой урологов и эндокринных хирургов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. отделением Е.А. Безруков, Л.И. Ипполитов и др.) выполнена резекция опухоли мочевого пузыря. При гистологическом и ИГХ-исследовании - высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (нейроэндокринный рак, G1) с участками уротелиальной дифференцировки (рис. 8.1, з-к). Направлен в Институт онкологии им. Герцена. Продолжена гипотензивная терапия кордафлексом-ретард 40 мг/сут, конкором 5 мг, фуросемидом, тамсулозином (Омником*) 2-4 мг с хорошим гипотензивным эффектом (подъемы АД выше 150/90 мм рт.ст. не фиксировались). ФВ ЛЖ составила 52%.

Однако в дальнейшем (к октябрю 2017 г.) на фоне нерегулярного приема препаратов вновь отмечено нарастание явлений бивентрикулярной сердечной недостаточности со снижением ФВ до 35% и нарастанием толщины стенок ЛЖ до 17-20 мм. При возобновлении гипотензивной терапии АД не превышало 130/80 мм рт.ст. (при офисном измерении), в результате внутривенного введения лазикса одышка и отеки регрессировали. При контрольных МРТ и цистоскопии данных о рецидиве и распространении опухоли не получено, уровень норметанефрина мочи - в пределах нормы. Отсутствие регресса гипертрофии ЛЖ обусловлено не только далеко зашедшими его изменениями, но и небольшим периодом времени после удаления параганглиомы и отсутствием стабильной нормотензии.

В случае феохромоцитомы дисфункция миокарда с развитием тяжелого синдрома ДКМП может быть связана не только с декомпенсацией гипертонического сердца, но и с прямым повреждающим действием катехоламинов на миокард, которое приводит к развитию воспаления и некроза [57]. У данного пациента, несмотря на лабильные «коронарные» зубцы *T* в грудных отведениях, на отсутствие такого повреждения позволяют надеяться неоднократные отрицательные анализы крови на тропонин, возрастание ФВ еще до операции, а также относительно невысокий уровень норадреналина при нормальном уровне адреналина (у другой нашей пациентки с тяжелой ДКМП и двусторонней феохромоцитомой уровень норметанефрина в моче составлял 16 500 мкг/сут).

Приведенный пример подтверждает также наше впечатление о том, что максимальная толщина стенок ЛЖ при гипертрофии, обусловленной артериальной гипертензией, не превышает 16-17 мм, а чаще бывает не более 13-15 мм. Характер гипертрофии обычно диффузный, что помогает отдифференцировать от гипертонического сердца многие асимметричные формы ГКМП (с преимущественной гипертрофией МЖП, верхушечную форму и др.). В то же время при других (не ГКМП) вариантах первичной гипертрофии миокарда она тоже бывает диффузной и неотличима от гипертонической; это требует выявления более специфичных признаков КМП. Не менее сложно бывает определить степень гипертрофии, которая еще укладывается в рамки **спортивного сердца**. Этому вопросу посвящено множество работ, но абсолютных критериев диагностики спортивного сердца, допустимых границ гипертрофии у спортсменов по-прежнему не существует. В 2017 г. опубликована обновленная редакция международного консенсуса по интерпретации ЭКГ у спортсменов (предыдущая датировалась 2010 г.) [49], целью которого является определение тревожных ЭКГ-симптомов, выходящих за рамки спортивного

Источник KingMed.info

сердца и требующих дальнейшего обследования. К нормальным ЭКГ-признакам у спортсменов-европеоидов авторами отнесены:

- увеличенный вольтаж комплексов *QRS* по типу гипертрофии ЛЖ или ПЖ;
- неполная блокада ПНПГ;
- ранняя реполяризация/подъем сегмента *ST*;
- отрицательный зубец *T* в отведениях V_1 - V_3 у лиц моложе 16 лет;
- синусовая брадикардия или аритмия;
- эктопический предсердный или узловой ритм;
- АВ блокада I степени или II степени 1-го типа.

Группу пограничных признаков составили отклонение ЭОС влево или вправо, признаки гипертрофии ЛП или ПП, полная блокада ПНПГ: если встречается 2 и более таких признаков, необходимо дальнейшее обследование. Наконец, к признакам болезни отнесены:

- отрицательные зубцы *T*;
- депрессия сегмента *ST*;
- патологические зубцы *Q*;
- полная блокада ЛНПГ;
- продолжительность комплекса *QRS* от 140 мс и выше;
- ϵ -волна;
- признаки предвозбуждения желудочков;
- удлинение интервала *Q-T*;
- Бругада-подобный паттерн I типа;
- синусовая брадикардия менее 30 в минуту.
- АВ блокада II степени 2-го типа или III степени;
- две ЖЭ и более;
- предсердные или желудочковые тахикардии.

Поскольку большинство патологических признаков (за исключением особо специфичных - ϵ -волны, Бругада-подобного паттерна и длинного интервала *Q-T*) могут быть проявлением ГКМП, интересно было проверить информативность предложенных критериев именно для дифференциальной диагностики ГКМП и спортивного сердца. Подобная работа была проведена ведущими экспертами по первичным КМП на 200 пациентах с ГКМП без систолической дисфункции и симптомов ХСН и на 563 спортсменах [170]. Изолированные вольтажные критерии гипертрофии ЛЖ были выявлены у спортсменов почти в 30% случаев, чего практически не отмечено при ГКМП (0,5%). Только при ГКМП в 59% случаев выявлена депрессия сегмента *ST*, в 28,5% - патологический зубец *Q* и в 6% - полная блокада ЛНПГ; несопоставимо чаще (70 и 1,4%) отмечались отрицательные зубцы *T*, за исключением отрицательных зубцов *T* в отведениях V_1 - V_4 в сочетании с подъемом точки *J* (это признак встречался только у спортсменов). В результате чувствительность новых критериев в диагностике ГКМП составила 93%, специфичность - 95,9%.

На эти критерии, несомненно, можно ориентироваться для выявления истинной ГКМП у спортсменов.

Что касается ЭхоКГ-критериев, то допустимая толщина стенок ЛЖ была понижена для спортсменов с 15 до 12 мм на основании большого количества наблюдений, показавших, что гипертрофия более 12 мм для спортсменов не характерна [141]. Таким образом, сочетание достаточно простых ЭКГ- и ЭхоКГ-признаков дает инструмент для вполне корректной дифференциальной диагностики (конечно, при условии точного измерения толщины стенок при ЭхоКГ и правильного наложения электродов при регистрации ЭКГ). При абсолютно нормальной ЭКГ и гипертрофии более 12 мм рекомендуют повторить обследование через 3 месяца [53]. Из дополнительных признаков ГКМП отметим КДР ЛЖ менее 54 мм (чувствительность и специфичность - 100%) [28]. В пользу ГКМП говорят и те специфичные ЭхоКГ-изменения, о которых речь еще впереди [асимметричная гипертрофия МЖП, феномен SAM (*Systolic Anterior Motion* - переднесистолическое движение створки митрального клапана) и др.].

На наш взгляд, широкое применение существующих критериев привело бы к существенному снижению необоснованных диагнозов «спортивное сердце» («Раз вы не гипертоник, значит, спортсмен», - приходилось слышать нашим молодым пациентам с гипертрофией ЛЖ). Но в реальности спортсмен может быть и гипертоником, и тогда многие из спортивных критериев работать перестают. МРТ и МСКТ дают наиболее корректные сведения о толщине стенок сердца на разных уровнях и должны использоваться во всех сомнительных, а также и во многих очевидных случаях, в том числе и для оценки отсроченного накопления. У спортсменов феномен LGE описан - например, у марафонцев его выявляли чаще (как ишемического, так и неишемического типа), чем в сопоставимой группе контроля [24]. Но при отсутствии других изменений интерпретация этого признака вряд ли возможна.

В своей практике нам, естественно, тоже периодически приходится решать вопрос, может ли гипертрофия миокарда ЛЖ объясняться только спортивными занятиями пациента, сопоставлять интенсивность тренировок и выраженность гипертрофии и т.д. Все равно в каждом случае этот вопрос решается индивидуально, как и вопрос о природе гипертрофии у пациентов с гипертоническим анамнезом (только ли гипертония?). По-видимому, только изолированные вольтажные критерии на ЭКГ с толщиной стенок не более 12 мм могут не вызывать особенного беспокойства; в остальных случаях мы склонны перестраховаться и провести МРТ/МСКТ (особенно если при нагрузке появляется динамика ST); в ряде случаев это давало не предполагаемые по ЭхоКГ находки (например, НКМ вместо гипертрофии). Очень важно также, что при многих первичных заболеваниях, о которых будет идти речь в следующих разделах, степень диффузной гипертрофии может быть минимальной (11-12 мм), но есть другие признаки, которые настораживают в отношении поиска болезни миокарда.

8.1.2. СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И СПЕКТР ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРИЧИН ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Наиболее частой формой (причиной) первичной гипертрофии миокарда является собственно ГКМП. Под ГКМП сегодня понимают генетически детерминированное заболевание, которое характеризуется гипертрофией ЛЖ, не объяснимой вторичными причинами, при отсутствии его дилатации и при сохраненной ФВ [99]. Это наиболее частая из истинных КМП (долгое время ее частота оценивалась на уровне 1:500, но последние обзорные работы говорят уже частоте 1:200 [100]), при которой в наибольшем проценте случаев удается верифицировать генетическую природу болезни, обусловленную преимущественно мутациями в генах саркомерных белков с

аутосомно-доминантным типом наследования. Почти у 60% больных удается выявить семейный характер заболевания [99].

Кроме того, среди других видов КМП ГКМП отличается относительно доброкачественным течением, хотя это относится далеко не ко всем формам и не ко всем пациентам. Основными осложнениями болезни, представляющими потенциальную опасность для жизни, являются развитие ВСС, тромбоэм-болических осложнений и ХСН - как вследствие нарушения диастолической функции гипертрофированного и постепенно подвергающегося фиброзу замещению миокарда, так и вследствие развития дилатационной (декомпен-сированной) фазы со снижением систолической функции, которое возможно у меньшей части больных.

Клиническая диагностика истинной ГКМП, как и при большинстве других КМП, базируется в первую очередь на ЭхоКГ-признаках, а также на выявлении синдрома гипертрофии ЛЖ с нарушениями реполяризации на ЭКГ (табл. 8.1). Малые критерии находят особое применение у пациентов с семейной формой заболевания, когда степень гипертрофии у родственников пробанда может быть минимальной. О некоторых из этих форм, имеющих особенности течения, мы еще будем говорить подробнее. Помимо степени гипертрофии, имеет диагностическое значение характер ее распределения, нашедший отражение в анатомической классификации заболевания (табл. 8.2): наиболее характерна для истинной ГКМП асимметричная гипертрофия, особенно гипертрофия МЖП с обструкцией выводного тракта ЛЖ или без нее. Не так редко отмечается и поражение ПЖ, которое в отдельных случаях может носить практически изолированный характер (см. клинический пример 79).

Таблица 8.1. Инструментальные критерии диагноза «гипертрофическая кардиомиопатия» (McKenna W.J. et al., 1997)

Диагноз является достоверным при сочетании одного большого и одного малого (эхокардиогра-фия) или одного малого критерия (эхокардиография) и двух малых (электрокардиография)		
	Большие критерии	Малые критерии
ЭКГ	<ul style="list-style-type: none"> • Признаки ГЛЖ с нарушением реполя-ризации. • Инверсия зубца T в отведениях I, aVL, V₃-V₆ (≥3 мм) или II, III, aVF (≥5 мм). • Аномальные зубцы Q (>25 мс, или 1/4 R) по крайней мере в двух отведениях от II, III, aVF, W или I, aVL, V₅-V₆ 	<ul style="list-style-type: none"> • Блокада одной из ножек пучка Гиса или умеренно выраженные нарушения проводимости (V₄-V₆). • Умеренные нарушения реполяриза-ции в отведениях V₄-V₆. • Глубокий S в отведениях V₂ (>25 мм)
ЭхоКГ	<ul style="list-style-type: none"> • тМЖП (передней части) ≥13 мм, тМЖП (задней части) ≥15 мм, тЗС ≥13 мм, тЛЖ (своб.) ≥15 мм. • Систолическое смещение створок МК (контакт створки с МЖП) 	<ul style="list-style-type: none"> • тМЖП (передней части) ≥12 мм, тМЖП (задней части) ≥14 мм, тЗС ≥12 мм, тЛЖ (своб.) ≥14 мм. • Умеренное систолическое смещение створок МК. • Увеличение створок МК

Таблица 8.2. Анатомическая классификация гипертрофической кардиомиопатии

1. ГКМП с вовлечением ЛЖ
1.1. Асимметричная гипертрофия:
• МЖП с обструкцией (или без нее) выносящего тракта ЛЖ;
• верхушки сердца (апикальная);
• мезовентрикулярная обструктивная (по типу песочных часов);
• заднеперегородочного отдела и/или боковой стенки;
• передне-боковой области ЛЖ (без вовлечения перегородки).
1.2. Симметричная (концентрическая) гипертрофия
2. ГКМП с вовлечением ПЖ

Однако истинная (преимущественно саркомерная) ГКМП является хотя и самой частой, но далеко не единственной причиной первичной гипертрофии миокарда. Спектр генетически детерминированных или приобретенных заболеваний миокарда с его первичной гипертрофией

или псевдогипертрофией настолько широк, что сегодня о первичной гипертрофии миокарда надо тоже говорить как о синдроме (термины «синдром ГКМП» или «гипертрофические КМП» во множественном числе представляются менее удачными).

В отличие от синдрома ДКМП, нозологический полиморфизм синдрома первичной гипертрофии миокарда определяется в значительной степени первичным генетическим дефектом (во всяком случае определенности здесь гораздо больше, чем при ДКМП), и большинство неГКМП-вариантов синдрома (так называемых фенокопий ГКМП) протекают с теми или иными системными проявлениями, которые облегчают постановку нозологического диагноза. Однако, как и при ДКМП, в течение первичных КМП с гипертрофией миокарда (как истинной ГКМП, так и ее масок) могут вмешиваться привходящие факторы, в том числе миокардит, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике в рамках этого синдрома.

Последние рекомендации европейских экспертов по диагностике и лечению ГКМП, опубликованные в 2014 г., придерживаются именно такого подхода - об этом свидетельствует появляющийся на первых страницах документа спектр возможных причин ГКМП (рис. 8.2) [15]. Собственно, к истинной ГКМП следует относить только те 40-60%, которые обусловлены мутациями в генах саркомерных белков, главным образом миозина-7 (**MYH7**) и миозинсвязывающего протеина С 3-го типа (**MYBPC3**). Хотя и эта группа клинически очень неоднородна (выделяют такие клинические формы ГКМП, как апикальная, асимметричная обструктивная и необструктивная, с преобладанием рестриктивных изменений, с исходом в декомпенсацию и др.), однако те заболевания, которые представлены в правой части рисунка и приводят к фенокопиям ГКМП, отличаются своеобразным набором клинических признаков, разными подходами к лечению и совершенно различным прогнозом.

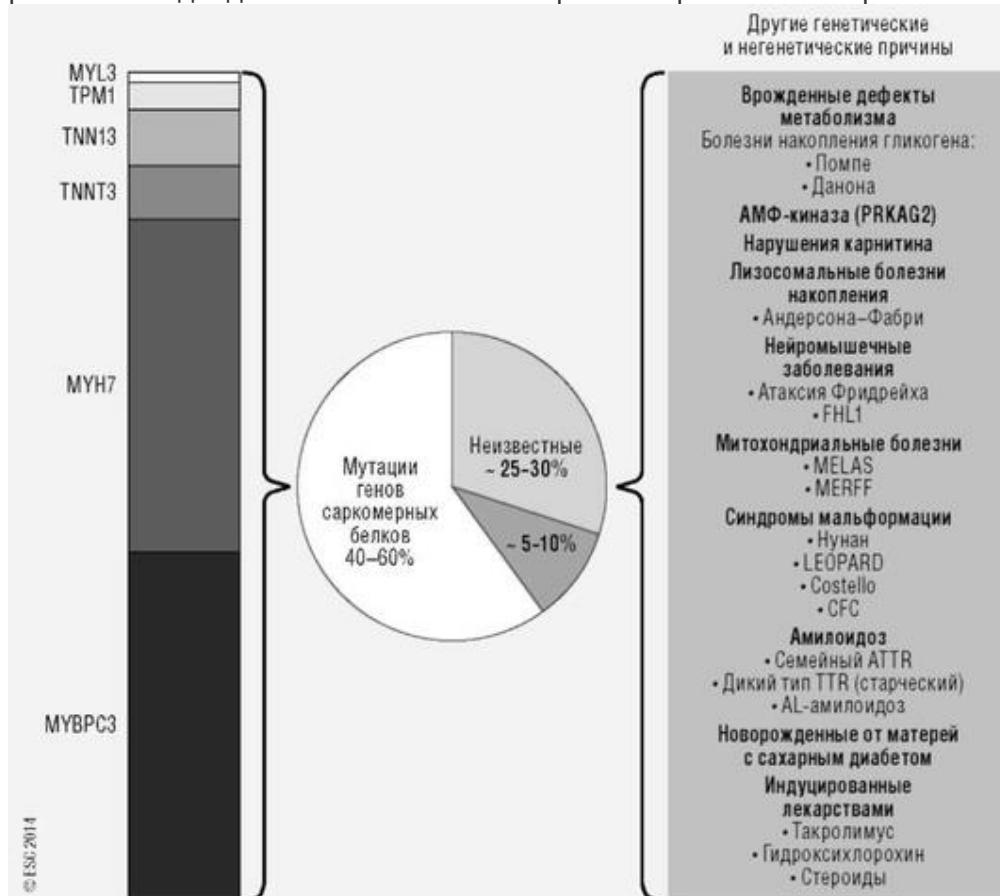


Рис. 8.2. Этиология гипертрофической кардиомиопатии по данным экспертов Европейского общества кардиологов. FHL1 - 4,5 LIM домен протеина 1, CFC - *cardiofaciocutaneus*, MELAS

Источник KingMed.info

- *mitochondrial encephalomyelopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes*, MERFF - *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*, LEOPARD - *lentiginos, ECG abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormal genitalia, retardation of growth, sensorineural deafness*, TNN - *troponin*, TPM - *tropomyosin*, MYL - *myosin light chain*

Исходя из этого, нозологическая диагностика у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда представляется следующей (после выяснения его первичности) и важнейшей задачей. В ряде случаев эти задачи решаются одновременно - установление генетической природы болезни из группы истинной ГКМП и ее фенкопий автоматически решает вопрос в пользу первичности гипертрофии. Но чаще мы идем от осознания необычности (первичности) гипертрофии к выяснению ее причины.

8.1.3. РЕЗУЛЬТАТЫ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРТРОФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОПСИИ МИОКАРДА И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Далее представлены результаты нозологической диагностики в когорте пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда в том понимании, которое было сформулировано в начале этого раздела. Минимальная толщина МЖП, при которой пациенты включались в этот регистр, составляла 12 мм (по данным ЭхоКГ), хотя чаще она была от 15 мм и выше. Именно такую степень гипертрофии считают единственным обязательным критерием диагноза ГКМП у взрослых [15]. В типичных случаях диагноз ГКМП ставился нашим больным на основании их морфометрических данных, однако при менее типичных признаках (в том числе при меньшей степени гипертрофии) определенный диагноз устанавливался только на основании результатов молекулярно-генетического исследования (то есть при выявлении определенной патогенной мутации) и/или данных биопсии (например, амилоидоз).

В регистр включены 46 больных, 21 женщина и 25 мужчин, их средний возраст составил $45,8 \pm 15,6$ года (от 18 до 83 лет). Помимо стандартных методов кардиологического исследования (ЭКГ, ХМ, ЭхоКГ), дополнительно по показаниям выполнялись МСКТ, МРТ сердца, коронарография, определение генома кардиотропных вирусов в крови и титров антикардиальных АТ, неврологическое обследование, ЭНМГ, а также морфологическое исследование миокарда у 20 больных - ЭМБ ПЖ ($n=11$), интраоперационная биопсия ЛЖ в ходе расширенной миэктомии (хирург профессор С.Л. Дземешкевич) ($n=8$), исследование эксплантированного сердца ($n=1$), аутопсия ($n=1$) с окраской гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, конго красным, ШИК-реактивом, по Перлсу и ПЦР-диагностикой вирусной инфекции (герпетическая группа, парвовирус В19). Практически все больные консультированы врачом-генетиком в РНЦХ, после чего определен индивидуальный объем необходимой ДНК-диагностики методом прямого секвенирования по Сенгеру. Панель, которая использовалась для диагностики при истинной ГКМП, включала 10 генов, кодирующих саркомерные белки (*MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYH7*, *TNNI3* и *TNNT2*). При подозрении на фенкопии проводился поиск мутаций в соответствующих генах.

Результаты нозологической диагностики у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда представлены на рис. 8.3.

Диагноз генетически верифицирован у 13 больных (28,3%), в том числе выявлены саркомерные и несаркомерные мутации в соотношении 6:7 (табл. 8.3). Это соотношение абсолютно соответствует данным европейских экспертов, которые отводят на долю саркомерных мутаций 40-60% (у нас - 46,2%). Однако если отсечь всех пациентов с болезнями накопления

Источник KingMed.info

(болезнью Фабри, Данона), амилоидозом, атаксией Фридрейха и синдромом LEOPARD, у которых несаркомерная природа болезни не вызывает сомнения, то оставшиеся 68% (то есть 2/3) пациентов с истинной ГКМП могут быть с большой вероятностью расценены как пациенты с саркомерной ГКМП (соответствующие мутации выявлены у пяти из них).

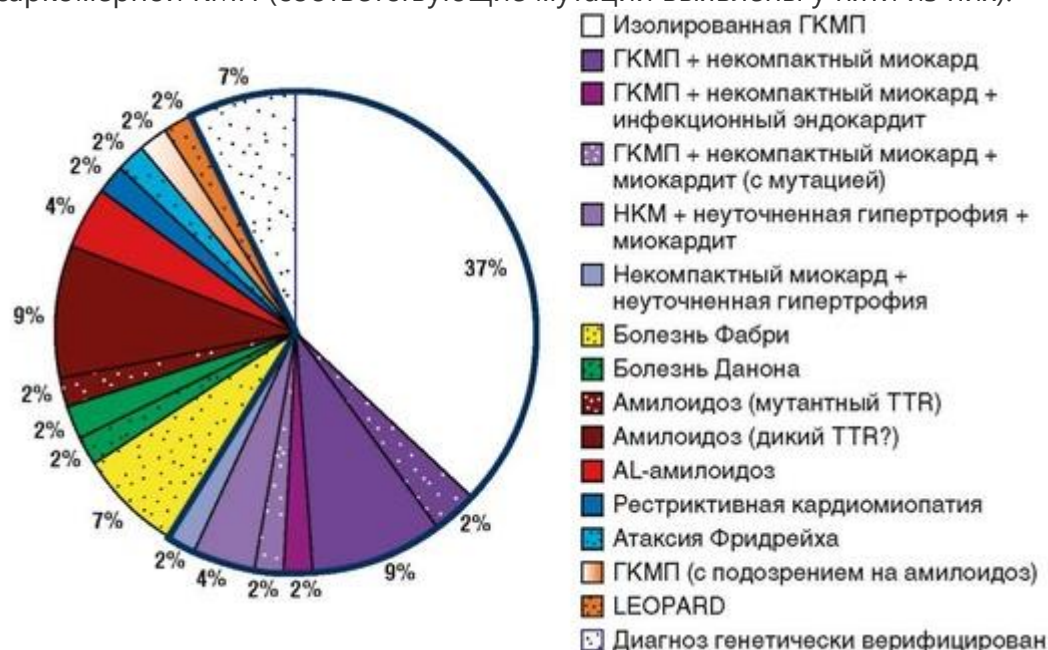


Рис. 8.3. Этиология синдрома первичной гипертрофии левого желудочка (собственные данные). Жирным контуром выделен сектор истинной гипертрофической кардиомиопатии и ее сочетаний с некомпактным миокардом (предположительно соответствует доле саркомерных мутаций 68%)

Таблица 8.3. Спектр патогенных мутаций, выявленных у пациентов с синдромом первичной гипертрофии левого желудочка

Ген	Клинический диагноз	Количество больных	Доля среди всех мутаций, %
<i>Гены саркомерных белков (истинная ГКМП)</i>			
<i>MYH7</i>	ГКМП	1	7,7
<i>MYBPC3</i>	ГКМП	2	38,5
	ГКМП + НКМ	3	
<i>Гены несаркомерных белков (фенокопии ГКМП)</i>			
<i>GLA</i>	Болезнь Фабри	3	23,1
<i>LAMP2</i>	Болезнь Данона	1	7,7
<i>TTR</i>	Амилоидоз	1	7,7
<i>FXN</i>	Атаксия Фридрейха	1	7,7
<i>PTPN11</i>	Синдром LEOPARD	1	7,7

Среди несаркомерных причин синдрома первичной гипертрофии ЛЖ основную долю (семь больных, или 15%) составил амилоидоз, однако мутант-ный тип транстиретинового (TTR) амилоидоза выявлен лишь у одного из этих пациентов, еще у четверых диагностирован (точно или предположительно) старческий амилоидоз TTR типа и у двоих - AL-амилоидоз, не имеющие генетической природы (см. подробнее в следующем разделе данной главы). По данным литературы, только наследственный ATTR составляет 5% среди всех случаев гипертрофии ЛЖ более 15 мм у пациентов, средний возраст которых составил 62 года [45].

Таким образом, при относительно небольшом числе больных мы столкнулись с практически полным спектром причин синдрома первичной гипертрофии миокарда, причем примерно в тех же соотношениях, которые описывают в литературе. И это несмотря на то, что ГКМП является

Источник KingMed.info

гораздо более частым заболеванием, чем ее фенотипии. Вероятно, многие пациенты с ГКМП долгое время остаются бессимптомными, в том числе благодаря отсутствию систолической дисфункции, в то время как к нам обращаются лишь пациенты с развернутыми проявлениями болезни; скрининг мы не проводим.

Охарактеризуем каждую из клинических подгрупп в сопоставлении с данными генетического и морфологического исследований.

8.1.4. ИСТИННАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ (САРКОМЕРНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ)

Изолированная форма истинной ГКМП диагностирована у 20 больных преимущественно на основании клинических данных, хотя у трех из них выявлены саркомерные мутации в генах *MYH7* и *MyBPC3* (у брата и сестры) (см. клинический пример 41). Их средний возраст не отличался от группы с гипертрофией в целом (46 лет). Толщина МЖП по данным ЭхоКГ в среднем по группе была $17,5 \pm 3,2$ мм, толщина задней стенки ЛЖ $13,0 \pm 3,1$ мм, однако по данным МСКТ/МРТ сердца максимальная выраженность гипертрофии достигала $27,2 \pm 5,9$ мм. Средний КДР ЛЖ составил у этих больных $4,6 \pm 0,7$ см, КДО ЛЖ $93,0 \pm 31,6$ мл, ФВ ЛЖ $63,6 \pm 9,1\%$, ПЖ $2,8 \pm 0,4$ см, однако была типична дилатация ЛП (его средний объем составил $106,3 \pm 37,5$ мл) и в меньшей степени ПП ($71,7 \pm 22,5$ мл), имелась тенденция к повышению СДЛА ($30,9 \pm 9,4$ мм рт.ст.).

Отмечены следующие клинические формы ГКМП:

- обструктивная (10 больных, или половина всей группы) - наиболее ясная с точки зрения диагностики и наиболее тяжелая среди пациентов с ГКМП: у всех больных имелась сердечная недостаточность IIA-IIБ стадии, II-III ФК, у трех - МА (преимущественно перси-стирующая), которая была связана с перегрузкой ЛП и приводила к заметному нарастанию ХСН, у пяти - митральная недостаточность II- III степени, обусловленная феноменом SAM. Девяти пациентам выполнена расширенная миэктомия в РНЦХ, в том числе с протезированием митрального клапана. Хирургами отмечены признаки дисплазии клапана, эктопия и выраженная гипертрофия папиллярных мышц, что позволило им говорить о диффузно-генерализованной форме ГКМП [4]. Шестерым из оперированных больных предварительно имплантированы ИКД (в одном случае отмечено его оправданное срабатывание на вводном этапе миэктомии), один пациент погиб в раннем послеоперационном периоде от ХСН (в анамнезе он имел алкогольную септальную аблацию и стентирование ПМЖА, интраоперационно отмечены выраженное фиброзирование и повышенная жесткость миокарда ЛЖ, показанием к операции стала тяжелая митральная недостаточность);
- необструктивная асимметричная ГКМП с преимущественной гипертрофией МЖП (семь больных); в целом они отличались более легким клиническим течением (отсутствием столь выраженной ХСН), однако у трех пациентов имелись клинически значимые проявления коронарной недостаточности, у двоих - рецидивирующая МА;
- апикальная (верхушечная) форма ГКМП (две пациентки), проявлением которой были, помимо типичных изменений на ЭКГ («коронарные» зубцы Т преимущественно в левых грудных отведениях), симптомы ишемии, ставшие основным поводом для обращения к кардиологу пациентки 61 года и в сочетании с изменениями на ЭКГ потребовавшие дифференциальной диагностики с ИБС. Во втором случае относительно стабильное течение ГКМП осложнилось присоединением иммунного миокардита в сочетании с пневмонитом, что привело к нарастанию одышки, появлению пароксизмов МА, некоторому снижению систолической функции ЛЖ и

потребовало стероидной терапии. Ведущие эксперты по проблеме ГКМП не считают апикальную форму доброкачественной, поскольку внезапная смерть развивается и при ней [100];

- диффузная гипертрофия ЛЖ выявлена у одного пациента с семейной формой ГКМП (что наряду со степенью гипертрофии позволяло уверенно говорить о первичной ее природе). В пользу истинной ГКМП свидетельствовали сохранная ФВ, отсутствие внесердечных проявлений системного заболевания. К сожалению, пациент погиб внезапно до имплантации ИКД.

Обмороки отмечены у четырех больных (20%) с изолированной ГКМП, предобморочные состояния - еще у одного, и лишь в двух случаях они могли расцениваться как аритмогенные, у трех больных была более вероятна гипо-тензия (как ортостатическая, так и не связанная четко с какими-либо факторами). Однако неадекватное снижение АД во время СМАД ни у кого из этих больных не зарегистрировано, у одного отмечена лабильность АД с преобладанием гипертензии.

Пробежки неустойчивой ЖТ зарегистрированы при ХМ у шести больных, МА имела у семи пациентов (или 35%, у пяти персистирующая и у двух пароксизмальная), двоим больным по этому поводу предпринимались попытки РЧА, которые стойкого эффекта не имели. ЭКС в связи с выраженной синусовой брадикардией и невозможностью проведения адекватной терапии β -адреноблокаторами/кордароном имплантирован двум пациентам. Отметим, что постоянная ЭКС с имплантацией электрода в ПЖ рассматривается как достаточно эффективный метод уменьшения обструкции ЛЖ при наличии показаний к септальной аблации за счет создания искусственной диссинхронии (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) [15], однако мы лишь наблюдали таких пациентов у коллег (эффект действительно был).

ИКД, помимо пациентов с обструктивной формой, имплантирован также больному с семейной формой саркомерной кардиомиопатии и расчетным риском внезапной смерти за 5 лет 4,82% на основании у него дополнительных факторов риска (пробежки неустойчивой ЖТ и признаки ишемии при нагрузке) (см. клинический пример 41). Всего ИКД был имплантирован семерым пациентам (35%), зарегистрировано одно его оправданное срабатывание, однако срок наблюдения за большинством пациентов этой группы недостаточно большой (в среднем 3 [3; 14] месяца), как и их количество, чтобы проводить серьезный статистический анализ. Дизопирамид, как и другие антиаритмики I класса, в целях снижения сократимости мы не применяли (в первую очередь, в связи с его длительным отсутствием в России), хотя эта идея в мире живет, появляются все новые работы, в которых показаны его эффективность и относительная безопасность при обструктивной ГКМП [10].

Показания к имплантации ИКД у пациентов с ГКМП заслуживают специального обсуждения. Появление калькулятора риска внезапной смерти в ближайшие 5 лет (2014) [15], несомненно, оптимизировало отбор пациентов на эту процедуру. Применяя этот калькулятор сегодня к пациенту с семейной формой, погибшему внезапно, мы понимаем, что с имплантацией устройства надо было торопиться (на тот момент такого инструмента в наших руках не было). В то же время по прошествии 3 лет многие авторы говорят о том, что низкий расчетный риск отнюдь не гарантирует больных от внезапной смерти (как это было и со шкалой CHADS₂). Кроме того, многие пациенты попадают в зону промежуточного риска (4-6% за 5 лет) и требуют индивидуального решения. Наконец, необходима постоянная переоценка риска у каждого конкретного больного. P. Elliott однажды очень наглядно продемонстрировал, как меняется расчетный риск при небольших изменениях исходных параметров (например, появлении пробежек неустойчивой ЖТ всего из трех QRS или нарастании степени гипертрофии).

Ведется интенсивный поиск дополнительных факторов риска внезапной смерти, которые необходимо учитывать при решении вопроса об имплантации ИКД и которые работают у

пациентов с низким риском согласно данным калькулятора. Напомним, что в калькулятор (сайт: <http://doc2do.com/hcm/webHCM.html>) включены такие параметры, как возраст (с его увеличением риск внезапной смерти заметно снижается), максимальная толщина стенок ЛЖ по данным ЭхоКГ, максимальный градиент в выводном тракте ЛЖ, диаметр ЛП, наличие семейных случаев ВСС, пробежек неустойчивой ЖТ и необъяснимых обмороков у пациента. Речь идет в данном случае об оценке риска у пациентов без устойчивой ЖТ/ФЖ в анамнезе, то есть о первичной профилактике. Имплантация ИКД в целях вторичной профилактики не вызывает сомнений и закреплена как в рекомендациях по лечению ГКМП, так и в рекомендациях 2015 г. по профилактике внезапной смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [125]. К малым факторам риска, значение которых при ГКМП доказано или интенсивно обсуждается, относятся:

- ХСН III-IV ФК и/или ФВ менее 50%, рестриктивный паттерн [50];
- выраженность фиброза (отсроченного накопления контрастного препарата) по данным МРТ более 15%; феномен LGE выявляется у 40-60% пациентов с ГКМП (что несколько снижает его роль в отборе на ИКД), зависит от толщины стенки ЛЖ и не зависит от наличия обструкции, однако частота развития внезапной смерти имеет линейную зависимость от объема отсроченного накопления [31], что и следует принимать во внимание. При площади фиброза 15% ОР развития внезапной смерти достигает 2 или 5% за 5 лет, в связи с чем этот уровень и выбран в качестве точки отсчета (при 20% он составляет уже 6,3%, а при 40% фиброза - 15,5% независимо от локализации фиброза). Одновременно нарастание площади фиброза повышает риск развития конечной стадии ГКМП с декомпенсацией, а его отсутствие свидетельствует о низком риске внезапной смерти. В качестве причины развития фиброза, соответствию которому феномену LGE доказано при гистологическом исследовании [110, 112], рассматривают хроническую микроваскулярную ишемию у пациентов с ГКМП;
- выраженная коронарная недостаточность (либо сочетание с ИБС) сама по себе является неблагоприятным прогностическим фактором;
- неадекватное снижение АД во время физической нагрузки или желудочковых аритмий;
- выявление мутаций в генах саркомерных белков в сравнении с пациентами без этих мутаций [97];
- выявление двух (у 2,5-5,0% больных [82, 158]) или трех (менее 1% [71]) патогенных мутаций у одного пациента;
- эксцентричная ЭКГ (продолжительность комплекса QRS более 120 мс, низкий вольтаж комплексов QRS; паттерн инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST - подъем сегмента ST в сочетании с высокими положительными зубцами T в грудных отведениях [117]);
- обструкция на среднем уровне ЛЖ/апикальная аневризма;
- алкогольная септальная абляция в анамнезе;
- наличие МА [50];
- интенсивная физическая активность (занятия спортом больным ГКМП запрещены).

Выраженный рестриктивный фенотип у пациентов с ГКМП также представляет собой особый, неблагоприятный вариант течения, при котором многие из перечисленных факторов риска присутствуют одновременно. В развернутой форме мы наблюдали подобный фенотип лишь у пациента с выраженным интраоперационным фиброзом (который отчасти был обусловлен

Источник KingMed.info

проведенной ранее алкогольной септальной аблацией), а также у молодой больной, которой проводилась дифференциальная диагностика с РКМП (см. клинический пример 64).

Клинические признаки ишемии при ГКМП обусловлены не только микро-васкулярной дисфункцией в условиях патологической гипертрофии, но и наличием мышечных мостиков (интрамиокардиальным залеганием коронарных артерий с их сдавлением в систолу), которое мы выявили у шести больных (из 16, которым выполнялась коронарография или МСКТ), то есть в 37,5% случаев. Наличие мышечных мостиков было отличительным признаком истинной ГКМП, который ни разу не встретился при ее фенотипах. К сожалению, оперативное лечение в таких случаях в России практически не проводится, даже в случае выполнения миэктомии, хотя практически у всех пациентов с этим проявлением ГКМП мы видели объективные и клинические признаки ишемии.

У двух пациентов одновременно с ГКМП диагностирован также гемодинамически значимый коронарный атеросклероз, в том числе у больного 41 года с семейной ГКМП - 95% стеноз ПМЖА (по данным МСКТ), который устранить не успели; очевидно, что риск внезапной смерти при подобных неблагоприятных сочетаниях дополнительно возрастает. В литературе описаны также коронарные телеангиэктазии, дренирующиеся в полость желудочка, которые были выявлены при коронарографии в 2,5% случаев (в сравнении с 0,1% в популяции) и сопровождалась достоверно более выраженным фиброзом по данным ЭМБ [60].

Еще одним угрожающим жизни осложнением ГКМП являются инсульты. Факторы риска их развития также широко обсуждаются. Наличие любой формы МА у пациента с ГКМП рассматривается как жесткое показание к назначению непрямых антикоагулянтов независимо от присутствия каких-либо иных факторов риска по шкале CHADS₂VASC (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [15]. Основную сложность, как при НКМ, составляет оценка риска инсультов при отсутствии МА. Никаких определенных рекомендаций на этот счет не существует. Тем не менее частота инсультов при ГКМП оценивается на уровне 3% за 5 лет, в том числе у больных без МА: в большом ретроспективном когортном исследовании (4821 больной) предикторами развития инсульта оказались, помимо МА, возраст, размеры ЛП (линейная связь с частотой тромбоэмболий), максимальная толщина стенки ЛЖ, тромбоэмболии в анамнезе, ФК ХСН и наличие заболеваний сосудов [76].

Наиболее реальными кандидатами на роль критериев назначения антикоагулянтов являются размер ЛП более 5 см и тромбоэмболические события в анамнезе. Однако в специальных исследованиях у пациентов с синусовым ритмом эти факторы риска, а также эффект от назначения антикоагулянтов не изучались. Среди наших пациентов с изолированной ГКМП развитие ОНМК по ишемическому типу отмечено у двоих (при среднем сроке наблюдения 7 [3; 24] месяцев): в одном случае инсульт четко носил кардиоэмболический характер (пациент с персистирующей МА самостоятельно снизил кратность приема дабигатрана до 1 раза в сутки, после развития ОНМК в ушке ЛП был выявлен тромб); однако вторая пациентка погибла от повторного инсульта (вероятно) при отсутствии жестких показаний к приему антикоагулянтов (см. клинический пример 64).

Общая летальность в группе пациентов с изолированной ГКМП составила 15% (3 больных): помимо представленной ниже, это уже упоминавшиеся пациенты с семейной формой ГКМП и ИБС (внезапная смерть в 41 год) и с миэктимией в сочетании с протезированием митрального клапана (смерть в ранний послеоперационный период от ХСН). Несомненно, это высокий показатель, тем более что как минимум одна смерть могла быть предотвращена.

Клинический пример 64. Больная З., 17 лет, впервые поступила в ФТК 26.05.2010 г. с жалобами на одышку при умеренных физических нагрузках (подъем по лестнице на 1-2 этажа), приступы сжимающей боли за грудиной, возникающие при несколько больших нагрузках, самостоятельно проходящие в покое, онемение и ограничение движений в правых конечностях.

Из анамнеза: семейный анамнез не отягощен. В детстве серьезно не болела, перенесла ветряную оспу, краснуху. Физические нагрузки переносила хорошо, активно занималась физкультурой. В возрасте 9 лет после перенесенной ОРВИ впервые был выслушан шум в области сердца. В 10 лет без видимой причины появились одышка при умеренных нагрузках, сжимающие боли за грудиной, которые проходили в покое. Была госпитализирована, обсуждались диагнозы постстрептококкового (ревматического?) миокардита, КМП, ДМПП. Медикаментозная терапия не назначалась. С этого времени была полностью освобождена от занятий физкультурой, продолжала учиться, наблюдалась врачами по месту жительства, назначалась преимущественно метаболическая терапия, с 2008 г. - 3,125 мг карведилола (увеличение дозы приводило к выраженной гипотонии). В 2003 г. обследовалась в НЦССХ им. А.Н. Бакулева - при ЭхоКГ отмечено умеренное расширение ЛП (3,5 см) и ЛЖ (КДР 4,6 см) без снижения ФВ, небольшое нарушение диастолической функции, локальное утолщение МЖП (в форме песочных часов); клапанных пороков и ДМПП не выявлено, состояние расценено как кардиопатия. Уровень одышки оставался прежним (возникала при подъеме на 1-2 этажа, при продолжении подъема сопровождалась сжимающей болью за грудиной, купировалась в покое в пределах 5-10 мин), ставились диагнозы ДКМП, постмиокардитического кардиосклероза. При ХМ в 2006 г. выявлены безболевы эпизоды косонисходящей депрессии сегмента ST (до 6 мм) при нагрузках, нарушений ритма не было. В январе 2008 г. находилась на обследовании в НИИ педиатрии РАМН. При иммунологическом исследовании выявлялись двукратное повышение уровня ЦИК, IgG к ЦМВ, ВЭБ, микоплазме, снижение количества всех субпопуляций В-лимфоцитов, их активности, активности Т-хелперов и повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов. При ЭхоКГ подтверждено локальное утолщение МЖП (в выводном тракте ЛЖ до 1,8 см, в остальных отделах - 1,2 см), расширение обоих предсердий при нормальных размерах желудочков, утолщение передней стенки ПЖ до 6 мм, рестриктивная диастолическая дисфункция. При ХМ ЭКГ нарушений ритма не выявлено, диагностирован феномен WPW. При КТ органов грудной клетки выявлены внутригрудная лимфаденопатия (множественные лимфатические узлы до 12 мм, преимущественно в ретрокавальной, парааортальной, бифуркационной группах), гидроперикард. Реакция Манту отрицательная. Состояние было расценено как РКМП с недостаточностью трех клапанов, гидроперикард, феномен WPW. К лечению добавлены верошпирон 12,5 мг, фозиноприл в минимальной дозе, проведены также курсы инъекций иммуноглобулина человека нормального (Интраглобина*) в дозе 0,5 г/кг № 10 с положительной динамикой показателей иммунного статуса.

С января 2008 г. часто болела, перенесла бронхит и пневмонию, отметила учащение одышки и болей за грудиной. В 2009 г. в РНЦХ выполнена коронарография: при селективной катетеризации левой коронарной артерии отмечен сброс контраста через хорошо развитые коллатерали в заднюю межжелудочковую артерию от правой коронарной (что характерно для значимых стенозов последней), гипокинез зоны ее кровоснабжения, при селективной катетеризации правой коронарной артерии - конкурентный кровоток по задней межжелудочковой. Сделан вывод об аномальном строении коронарной системы сердца. Состояние оставалось стабильным до 1 марта 2010 г., когда без видимой причины развилось ОНМК в бассейне левой среднечерепной артерии (афазия, правосторонняя гемиплегия). При КТ головного мозга (в день поступления) - небольшая зона гиподенсного сигнала в области бледного шара и скорлупы

Источник KingMed.info

слева, при МРТ (от 11 марта) - геморрагический (?) очаг размером 3,5×2,0 см в левой перивентрикулярной области, левый боковой желудочек поддавлен. При ЭхоКГ от 01.03.2010 - асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ (МЖП 18 мм, ЗСЛЖ 12 мм) с нарушением систолической функции (ФВ 51%), умеренная регургитация на клапанах, расширение правых камер сердца и ЛП. Проводилась терапия глицином, этилметилгидроксипиридина сукцинатом (Мексидолом*), Актовегином*, клексаном 0,4 № 3, этамзила-том (Дициноном*); речь восстановилась, улучшилась функция конечностей. Антитромботическая терапия не назначалась. При повторной МРТ – участок кистозно-глиозных изменений 5×50 мм в подкорковых ядрах слева, расширение левого бокового желудочка, при МР-ангиографии интракраниальных артерий аневризматических расширений не выявлено, задние соединительные артерии гипоплазированы, остальные - нормального диаметра, без признаков стенозирования. Консультирована кардиологом, направлена в ФТК.

При поступлении: признаков застоя не выявлено, небольшой акцент II тона над легочной артерией, шумов в сердце нет. В анализах крови: АСЛО 758 МЕ/мл (норма до 125), в остальном без отклонений. Частых полиморфизмов (F2F5), предрасполагающих к тромбофилии, а также повышения титров АТ к кардиолипину и изменений в расширенной коагулограмме не выявлено. На ЭКГ (рис. 8.4, а) - признаки гипертрофии обоих предсердий и ЛЖ. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Неглубокие несимметричные отрицательные зубцы **T** с депрессией сегмента **ST до** 2 мм в отведениях II, III, aVF, V₄-V₆, подъем сегмента **ST** до 1 мм в отведениях aVR, V₁-V₂. При ХМ (карведилол, 125 мг): ЧСС днем 47-141 в минуту (в среднем 58 в минуту), ночью 35-79 в минуту (в среднем 45 в минуту), 210 политопных НЖЭ, усугубление исходной депрессии сегмента **ST** до 0,6-0,8 мВ при ЧСС более 100 в минуту (косонисходящая и горизонтальная) и в период восстановления (рис. 8.4, б). При ЭхоКГ: ЛП 5,2 см (150 мл), КДР ЛЖ 5,5 см, КДО 71 мл, КСО 25 мл, ФВ 65%, толщина МЖП 1,4-1,7 см (локальное утолщение, рис. 8.4, в), ЗСЛЖ 1,2 см, ПЖ 2,8 см, ПП 76 мл, митральная регургитация I-II степени, E/A 1,7, DecT 159 мс, СДЛА 45 мм рт.ст. В полости перикарда определяется умеренное количество жидкости. В ЛП впадает крупный сосуд диаметром 2,5 см, который может быть верхней полой веной или расширенным коллектором нижних легочных вен. При МСКТ сердца и легочных артерий данных за ТЭЛА не получено, верхняя полая вена и коронарный синус нормального диаметра, впадают в ПП. Определяется увеличение ЛП (97×58×76 мм без учета ушка). Легочные вены впадают в ЛП пятью коллекторами (вена средней доли впадает отдельным стволом). Коронарные артерии нормального строения, интактны. Миокард ЛЖ неравномерной толщины, с зонами гипертрофии до 18 мм, отсроченного накопления не выявлено. При МРТ сердца (рис. 8.4, г) толщина МЖП до 20 мм в базальной трети, в средней трети 5-6 мм. Предсердия расширены, толщина передней и нижней стенок ЛЖ 15-17 мм. Папиллярные мышцы утолщены до 7-8 мм. Признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ, а также участков отсроченного накопления не выявлено. Сделано заключение о наличии асимметричной гипертрофии миокарда ЛЖ без признаков фиброзных изменений. При скинтиграфии с нагрузкой - неравномерное распределение препарата с локальным снижением аккумуляции в области верхушки и апикальных отделах передней стенки ЛЖ. При ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы - небольшая асимметрия кровотока.

Проводилась дифференциальная диагностика между ГКМП и РКМП. В биоптатах подкожной жировой клетчатки при окраске конго красным амилоида не выявлено. Наиболее вероятной представлялась кардиоэмболическая природа инсульта, однако нельзя было исключить и первичное поражение мелких сосудов головного мозга в рамках основного заболевания (амилоидоз, болезнь накопления, сосудистые аномалии?). Оставалась неясной причина выраженной ишемической депрессии сегмента **ST**, которая не могла объясняться лишь

Источник KingMed.info

гипертрофией миокарда. Запись коронарографии от июля 2009 г. не сохранилась, однако диагноз «аномалия коронарного русла» требовал уточнения (несмотря на нормальные коронарные артерии по данным МСКТ сердца). Кроме того, можно было думать о поражении интрамиокардиальных артерий в рамках основного заболевания. С учетом отсутствия внутрисердечного тромбоза от применения антикоагулянтов решено воздержаться, назначен клопидогрель.

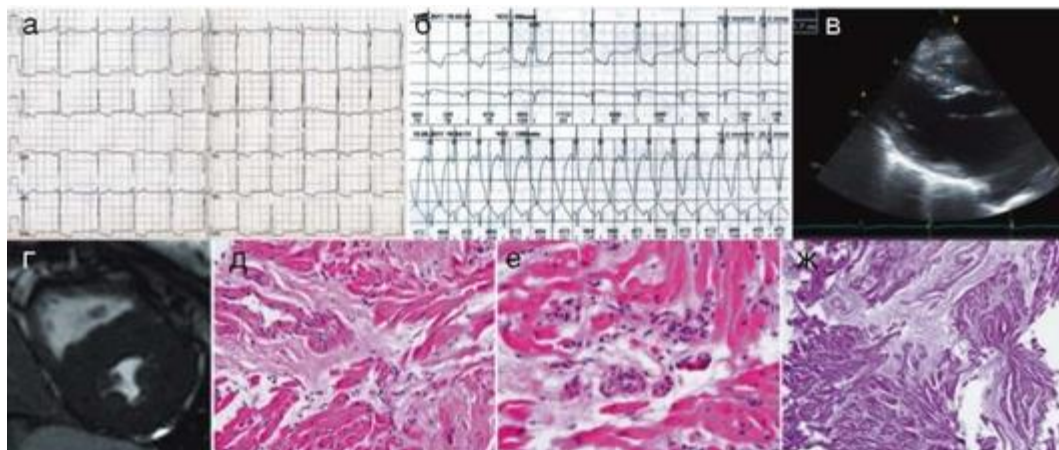


Рис. 8.4. Результаты инструментального исследования у больной 3., 17 лет: а - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с; б - фрагменты холтеровского мониторинга, скорость записи - 25 мм/с; в - эхокардиограмма (локальное утолщение межжелудочковой перегородки до 17 мм), магнитно-резонансная томограмма сердца (диффузная гипертрофия левого желудочка); д-ж - эндомиокардиальные биоптаты правого желудочка [окраска гематоксилинэозином, малое (д, ж) и большое (е) увеличение]: гипертрофия и хаотичное расположение кардиомиоцитов, сосуды с набухшим эндотелием, склерозом и гиалинозом стенок, очаговый склероз, скопления лимфогистиоцитарных элементов в интерстиции и периваскулярной зоне (пояснения см. в тексте)

Через 1 год больная повторно госпитализирована в ФТК, состояние без динамики. АСЛО отрицательный, генома кардиотропных вирусов в крови не выявлено, антикардиальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам кардиомиоцитов 1:160, гладкой мускулатуры - 1:80, ВПС - 1:320. На ЭКГ и при ХМ картина прежняя, при ЭхоКГ существенной отрицательной динамики также не отмечено (показатель E/A возрос до 2,2). Выполнены коронарография (никаких патологических изменений не отмечено) и ЭМБ (рис. 8.4, д-ж): вирусного генома не выявлено, обнаружены изменения миокарда в виде гипертрофии, причудливой формы ветвящихся кардиомиоцитов, мелкоочагового кардиосклероза с неоангиогенезом и лимфогистиоцитарным слабовыраженным инфильтратом в очагах склероза, что следует трактовать как ГКМП; отложений амилоида и PAS-положительной субстанции не найдено. Выявленная лимфогистиоцитарная инфильтрация носила, скорее, вторичный характер, однако с учетом данных анамнеза (выпот в полости перикарда, повышение титра АТ к стрептококку), повышения титра АТ к антигенам кардиомиоцитов и проводящей системы (1:160-1:320), а также вовлечения в воспалительный процесс интрамиокардиальных сосудов назначена терапия плаквенилом. В качестве причины ишемии рассматривались гипертрофия миокарда и обнаруженные при биопсии изменения мелких сосудов сердца, ведущим механизмом сердечной недостаточности является выраженная диастолическая дисфункция по рестриктивному типу вследствие гипертрофии и фиброза. Взята кровь для ДНК-диагностики. Продолжена терапия карведилолом, клопидогрелем, верошпироном, рекомендованы также курсы лечения предукталом в сочетании с омакором, не реже 1 раза в полгода - контроль за ЭхоКГ, ХМ в целях своевременного определения показаний

Источник KingMed.info

к имплантации ЭКС (ИКД?). Состояние больной на фоне терапии оставалось стабильным до весны следующего года, когда внезапно на улице развилось предобморочное состояние, была госпитализирована по месту жительства, через час констатирована смерть - со слов родственников, предположительно от инсульта. Данных аутопсии и ДНК-диагностики нет.

Судя по описанию, смерть этой больной не была внезапной, развитие инсульта представляется вполне вероятным. Причины и механизмы этой трагической смерти остались до конца не понятны, хотя у больной имелся и дополнительный фактор риска ВСС - выраженная коронарная недостаточность. Расчетный риск внезапной смерти (по сегодняшним представлениям) составлял у нее 3,54%. Однако усугубление ишемии могло привести и к острому повреждению миокарда. Во многих случаях за развитием инсульта стоит бессимптомная МА, но в данном случае подозревать ее в столь молодом возрасте нет достаточных оснований, за исключением выраженной дилатации ЛП. С другой стороны, жестких оснований для назначения непрямых антикоагулянтов (особенно с учетом геморрагической трансформации первого инсульта) у нее тоже не было. Возможно, только сам первый инсульт мог быть расценен как основание для более агрессивной терапии.

Интересно, что в качестве показаний к ЭМБ у пациентов с ГКМП авторы европейских рекомендаций рассматривают невозможность исключить не только болезни накопления, но и воспаление (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) [15]. Основанием для этой рекомендации могли стать работы группы A. Frustaci, в которых частота постановки диагнозов инфильтративных болезней составила 18% [61], а среди 42 пациентов с ГКМП и необъяснимой декомпенсацией миокардит при биопсии выявлен в 67% случаев (в половине случаев вирусопозитивный) и ни у кого из 77 пациентов со стабильным течением ГКМП [63]. Дилатации ЛЖ со снижением его сократимости у пациентов с изолированной ГКМП мы не отмечали, биопсия миокарда выполнялась преимущественно интраоперационно в целях набора группы сравнения для больных с миокардитом, однако и у этих пациентов процент обнаружения воспалительных изменений оказался неожиданно высоким. Результаты морфологического исследования у пациентов с ГКМП изложены в следующем разделе, поскольку в эту группу вошли пациенты не только с изолированной формой ГКМП. Еще в одном случае (у пациентки с апикальной формой ГКМП и выраженными системными иммунными проявлениями) миокардит был диагностирован клинически. Кроме того, у больного, погибшего после микотомии, ранее был диагностирован хронический инфекционно-иммунный экссудативный перикардит с максимальным объемом выпота до 1 л, что существенно усугубляло нарушения гемодинамики и ХСН (подробнее перикардиты у пациентов с ГКМП охарактеризованы в главе 9).

8.1.5. ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В СОЧЕТАНИИ С НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Следующую нозологическую подгруппу составили 10 больных, у которых истинная (предположительно или точно саркомерная) ГКМП диагностирована в сочетании с НКМ ЛЖ. У троих (37,5%) выявлена мутация в гене *MyBPC3*, что представляется вполне закономерным: мутации в этом гене являются одной из самых частых причин как изолированных форм ГКМП и НКМ, так и их сочетания, которое достаточно хорошо известно (в литературе описаны десятки таких больных, мутации выявляют у них примерно в 1/4 случаев). Вспомним также семью с мутацией в этом гене (см. клинический пример 41), в которой у отца в позднем возрасте диагностирован НКМ в сочетании с саркоидозом, а у обоих детей - необструктивная ГКМП. В литературе описан также случай сочетания ГКМП и НКМП с мутацией в гене тропонина I3 [145].

В данную подгруппу вошла также пациентка 36 лет с сочетанием ГКМП и некомпактного слоя ЛЖ (его соотношение с компактным составляет 1,4:1), старший брат которой (44 года) имеет несомненный НКМ без признаков ГКМП, но с присоединением тяжелого верифицированного при ЭМБ миокардита и развитием бивентрикулярной ХСН; носителем исходной мутации (вероятно, саркомерной) также мог быть отец, умерший внезапно. Интересно, что брату, как и сестре, с молодых лет ставился диагноз ГКМП (с толщиной миокарда ЛЖ до 22 мм), которая в ходе нашего обследования уже не выявлялась. При анализе двух этих семей возникает предположение о постепенной трансформации фенотипа ГКМП в НКМ (а в последующем, при присоединении саркоидоза/миокардита, - в РКМП и ДКМП), и в основе протекающей столь своеобразно КМП по крайней мере в одном случае лежит мутация в гене *MyBPC3*. По данным G. Capur и соавт., напротив, у пациентов с мутациями саркомерных белков, ассоциированными с ГКМП, некомпактность миокарда ЛЖ может предшествовать развитию ГКМП [27]. И тот и другой варианты течения свидетельствуют о глубоком родстве и патогенетическом единстве этих саркомерных КМП («*mixture*», по L. Monserrat).

Кроме более высокой частоты обнаружения саркомерной мутации, пациенты с сочетанием ГКМП и НКМ отличались от пациентов с изолированной ГКМП по целому ряду признаков:

- их средний возраст был почти на 10 лет меньше ($37,1 \pm 11,6$ года, медиана - 32,5 [29,5; 46,25] года, от 25 до 58 лет), что связано, конечно, с большей тяжестью течения болезни;
- типичной для изолированной ГКМП обструкции ЛЖ, а также апикальной формы у них не было (за одним исключением), средняя толщина МЖП составила $16,0 \pm 1,6$ мм, задней стенки ЛЖ $11,3 \pm 2,2$ мм, максимальная толщина стенок по данным МСКТ/МРТ $22,3 \pm 4,8$ мм; мышечный мостик выявлен у одного больного, митральная недостаточность II-III степени диагностирована у трех больных, и лишь в одном из этих случаев она в значительной степени объяснялась феноменом SAM (у одной больной митральная регургитация была следствием перенесенного несомненного инфекционного эндокардита (см. клинический пример б1), у второй - дилатации ЛЖ), то есть можно говорить о том, что наиболее яркие классические признаки ГКМП были существенно сглажены или не определялись при наличии данного сочетания;
- ХСН была главным клиническим проявлением у 6 из 10 больных и объяснялась не только выраженной диастолической дисфункцией (отношение E/A почти у всех было выше 2,0), но и одновременным наличием значимой/тяжелой систолической дисфункции ЛЖ в сочетании с его дилатацией: средняя ФВ составила в этой подгруппе $45,3 \pm 13,0\%$ (была нормальной только у трех больных, минимальная - 21%), КДР ЛЖ $5,5 \pm 0,7$ см, ЛП $124,0 \pm 60,8$ мл, СДЛА $31,2 \pm 12,5$ мм рт.ст.; оставались не сильно изменены правые камеры: ПП $62,1 \pm 24,5$ мл, ПЖ $2,5 \pm 0,4$ см; возможно, что у пациентов с декомпенсированной ГКМП (конечной стадией) частота одновременного наличия НКМ недооценивается (в том числе с учетом относительной недавности появления этого диагноза);
- МА вполне закономерно присутствовала у 7 из 10 больных (70%), протекала несколько чаще в пароксизмальной форме (у четырех из семи) и сопровождалась развитием внутрисердечного тромбоза (у двоих), ишемического инсульта (тоже у двоих) и инфаркта миокарда (см. клинический пример б1); с другой стороны, была высока частота желудочковых нарушений ритма: пробежки неустойчивой ЖТ были выявлены у девяти (90%) больных; два пациента пережили клиническую смерть с успешными реанимационными мероприятиями, ИКД имплантированы пяти больным (50% - максимальный процент среди наших пациентов с ГКМП), срабатываний их при среднем сроке наблюдения 21 [1,5; 47] месяц на фоне терапии кордароном

Источник KingMed.info

и β -адреноблокаторами пока не зафиксировано, однако одна больная с ИКД умерла (механизм смерти точно не известен);

- исходы были наихудшими в этой группе среди всех пациентов с ГКМП: летальность составила 50% (четверо больных), в том числе одна смерть - от инфаркта/инсульта, одна - от терминальной ХСН, одна - по неустановленной причине и одна - в ранний послеоперационный период после трансплантации сердца от геморрагического инсульта на фоне тромбоцитопении. Еще одной больной трансплантация сердца выполнена успешно по экстренным показаниям (критическая ХСН на фоне мерцательной тахикардии с ЧСС 130-150 в минуту и массивного внутрисердечного тромбоза, со снижением относительно сохранной на синусовом ритме ФВ до 22%). Таким образом, выживаемость без трансплантации составила всего 44,4% за 13 [2; 39,5] месяцев наблюдения. Есть аналогичные данные о худшем прогнозе при сочетании ГКМП с НКМ в сравнении с чистой ГКМП и в детской популяции [85].

Перспективы снижения смертности в этой подгруппе связаны прежде всего с более эффективной профилактикой тромбоэмболических осложнений. Можно ставить вопрос о том, что само сочетание ГКМП и НКМ следует рассматривать как показание к назначению антикоагулянтов, при наличии МА и снижении ФВ их необходимость не вызывает никаких сомнений. Кроме того, сочетание НКМ и ГКМП должно, очевидно, рассматриваться как самостоятельное показание к имплантации ИКД в целях не только вторичной, но и первичной профилактики внезапной смерти (особенно при наличии пробежек неустойчивой ЖТ, снижении ФВ). Однако у части больных единственным выходом будет оставаться трансплантация.

При всей своей тяжести эта подгруппа тоже не была однородной. Следует выделить, во-первых, двух пациенток с сохранной ФВ, которых мы наблюдали на протяжении многих лет: ГКМП у них до определенного момента протекала более или менее типично, серьезных осложнений какое-то время не было. Первой из них (см. клинический пример б1) диагноз ГКМП был поставлен в 17 лет одновременно с инфекционным эндокардитом, в то время как НКМ диагностирован лишь в 2012 г. Фатальными стали тромбоэмболии во время пароксизма МА. У второй НКМ и ГКМП были диагностированы одновременно (в возрасте 33 лет), все симптомы и осложнения, приведшие ее к urgentной трансплантации сердца, определялись наличием рестрикции с прогрессирующим увеличением ЛП (рис. 8.5) и резистентной к лечению мерцательной тахикардии (попытки РЧА эффекта не имели). Особенностью больной было наличие открытого овального окна, с которым можно было связать тяжелые приступы гемиплегической мигрени.

Во-вторых, следует выделить 3 больных, у которых с высокой вероятностью был заподозрен миокардит, подтвержденный с помощью ЭМБ. Тяжесть их состояния определялась в большей степени остро развившейся систолической дисфункцией, в то же время проявления ГКМП были не столь яркими, хотя у одной из больных этот диагноз предполагался с детства на основании данных ЭхоКГ; в остальных двух случаях выявлена патогенная мутация. У таких больных возникают сложности в выделении некомпактного слоя, который нередко (особенно раньше) принимали за признак гипертрофии ЛЖ. Возможно, в этом случае также имела место трансформация истинной ГКМП в НКМ. Оценить толщину компактного и некомпактного слоев точнее помогают МРТ или МСКТ сердца. Гипертрофия в этих случаях носит диффузный и умеренный характер.

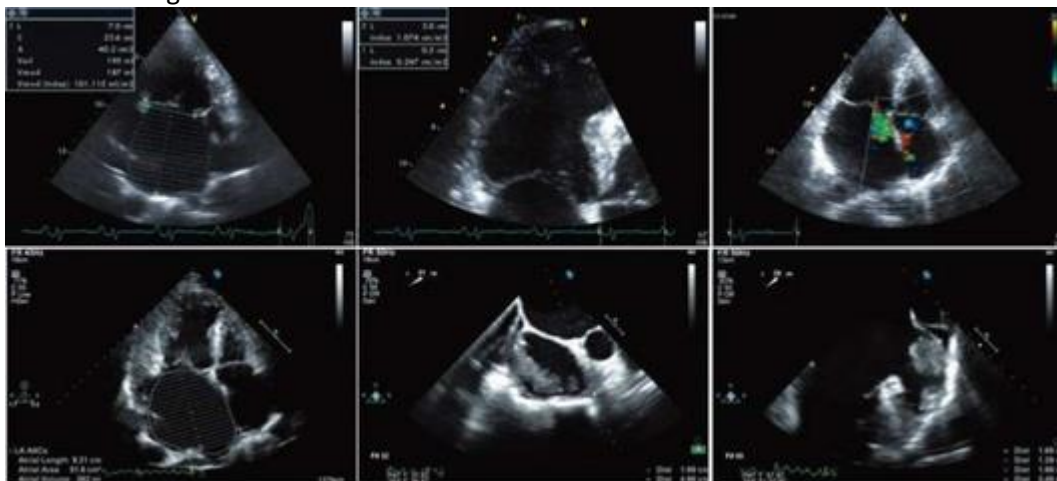


Рис. 8.5. Эхокардиограммы больной К. от 2010 г. (верхний ряд) и 2015 г. (нижний ряд). Выраженная прогрессирующая дилатация левого предсердия (левые снимки - увеличение объема с 187 до 262 мл); соотношение некомпактного и компактного слоев в стенке левого желудочка близко к 4, отчетливо выявляется локальная гипертрофия межжелудочковой перегородки (верхний ряд в центре); потоки регургитации через митральный клапан и открытое овальное окно слева направо (верхний ряд справа); массивные флотирующие тромбы правого (в центре) и левого (справа) предсердий по данным чреспищеводной эхокардиографии (нижний ряд); тромб выявлен также в верхушке левого желудочка

У двоих пациентов с сохранной ФВ отмечена не совсем обычная картина необструктивной гипертрофии перегородки: в одном случае гипертрофия с множественными глубокими расщелинами с бугристыми контурами и мышечным мостиком была расценена как сочетание ГКМП и НКМ (этот пациент пережил аритмическую клиническую смерть, однако мутации пока не найдены). В другом случае в области выходного тракта ЛЖ при ЭхоКГ найдено линейное эхопозитивное образование (мембрана? хорда?), создающее препятствие кровотоку, скорость которого практически не увеличивается при проведении пробы Вальсальвы и физическом напряжении (дискретный субаортальный стеноз). Кроме того, генетиком выявлены начальные проявления возможной миопатии (субатрофия мышц голени), что не позволяет до конца исключить вторичную природу ГКМП (ДНК-диагностика не завершена). Множественные клифты, которые вряд ли можно считать самостоятельной патологией (их сочетание с ГКМП известно [138]), описаны при МРТ еще у одной пациентки с несомненным сочетанием НКМ и ГКМП, признаками рестрикции и выраженными фиброзными изменениями (после имплантации ИКД погибла с неизвестным механизмом смерти).

Наконец, особо следует сказать о молодом пациенте с отягощенным семейным анамнезом, который поступил к нам в целях подготовки к удалению трахеостомы, установленной ему по поводу продленной искусственной вентиляции легких после клинической смерти. Его кардиологический диагноз бы не до конца ясен (ГКМП? ДКМП?). При обследовании выявлено сочетание признаков НКМ (соотношение слоев 2:1) и асимметричной ГКМП с максимальной толщиной стенок в базальных отделах до 28 мм (по МСКТ), а также аневризмы верхушки ЛЖ с пристеночным тромбом при неизмененных коронарных артериях (рис. 8.6). Выявлен мышечный мостик над ПМЖА, приводящий к ее 30-40% стенозированию в систолу, ФВ на фоне персистирующей формы МА составляла 43%. При сцинтиграфии миокарда подтверждена постинфарктная (рубцовая) природа аневризмы. Интересно, что после развития некроза миокарда с формированием аневризмы исчез градиент на уровне средних отделов ЛЖ, который определялся ранее (снижение сократительной функции ЛЖ? постепенная трансформация ГКМП

Источник KingMed.info

в НКМ?). Обнаружена мутация в гене *MyBPC3*, сопряженная с высоким риском внезапной смерти, имплантирован ИКД.

Однако и сама по себе форма болезни, выявленная у пациента, относится к вариантам с повышенным риском внезапной смерти. Считается, что к некрозу верхушечных отделов ЛЖ может приводить выраженная ишемия вследствие высокого перепада давления в ЛЖ, возможно, аневризма развивается как следствие этого перепада и без обязательного некроза. В нашем случае одновременное наличие НКМ и МА заставляет дополнительно предполагать эмболический вариант инфаркта, который проявился клинической смертью.



Рис. 8.6. ЭКГ (а) и эхокардиограмма (б) больного У., 30 лет. На электрокардиограмме (скорость записи - 25 мм/с): мерцательная аритмия с частотой сердечных сокращений 74 в минуту, снижение вольтажа комплекса *QRS* в стандартных отведениях, признаки гипертрофии левого желудочка и недостаточное нарастание зубца *R* в грудных отведениях, патологические зубцы *Q* в отведениях III, aVF. При ЭхоКГ - сочетание некомпактного слоя, асимметричной гипертрофии межжелудочковой перегородки, аневризмы верхушки левого желудочка и выраженной дилатации левого предсердия

Частоту данной формы (ГКМП с апикальной аневризмой) недавно оценили в крупном ретроспективном исследовании, включившем 1940 пациентов из двух центров, она составила всего 4,8% (93 случая) [137].

Частота внезапной смерти у них была 4,7% в год, а частота состоявшейся и прерванной внезапной смерти - 6,4% в год (в 3 раза больше, чем у остальных больных, 2% в год; $p < 0,001$), то есть сама по себе диагностика этой формы должна рассматриваться как показание к ИКД (хотя калькулятором она не учитывается). Авторы пишут о том, что около 1/3 пациентов с аневризмой имеют отягощенный семейный анамнез и/или саркомерные мутации, однако специфичной для данной формы ГКМП мутации, по-видимому, нет. Отметим, что сочетания аневризмы с НКМ в этой работе не упоминаются, средняя ФВ составила у пациентов с аневризмой 60%, развитие ХСН III-IV ФК отмечено лишь у 14% больных, что позволяет думать об особом вкладе НКМ в систолическую дисфункцию и связанной с ним ишемии у нашего больного.

В завершение описания пациентов с истинной (саркомерной) ГКМП представим **результаты морфологического исследования миокарда**, которое проведено у 14 больных (в том числе четыре ЭМБ, девять интраоперационных биопсий и одно исследование эксплантированного сердца вслед за ЭМБ, одна аутопсия). Если отбросить тех трех пациенток с сочетанием ГКМП и НКМ и тяжелой ХСН, у которых клинически был высоковероятен миокардит, ЭМБ выполнялась для его верификации и полностью подтвердила диагноз (в двух случаях выявлен также геном парвовируса B19 и HHV6), то у оставшихся пациентов с предполагаемым отсутствием миокардита (сохранная ФВ, отсутствие дилатации ЛЖ) результаты оказались довольно неожиданными (табл. 8.4; рис. 8.7).

Таблица 8.4. Непосредственные результаты морфологического исследования миокарда у пациентов с истинной гипертрофической кардиомиопатией

Результаты ПЦР/морфологический признак	Подгруппа без предполагаемого миокардита	Все больные
Вирусный геном, в том числе:	8 (72,7%) 7 (63,6%) 4 (36,4%) 1 (9,1%) 2/1 (27,3%)	11 (78,6%)
парвовирус В19;		8 (57,1%)
вирус герпеса 6-го типа;		5 (35,7%)
ВЭБ;		1 (7,1%)
одновременно вирус в крови/только в крови		4/1 (35,7%)
<i>Disarray</i> (хаотичное расположение миоцитов)	72,7%	64,3%
Гипертрофия кардиомиоцитов	100%	100%
Дистрофия кардиомиоцитов	81,8%	85,7%
Инфильтрация в миокарде (>14 лимфоцитов)	36,4%	50%
Инфильтрация в эндокарде	18,2%	14,3%
Субэндокардиальный липоматоз	36,4%	42,9%
Кардиосклероз	100%	100%
Склероз/гиалиноз сосудов	45,5%	57,1%
Морфологический диагноз миокардита	36,4%	50%
<i>n</i> (количество пациентов)	11	14

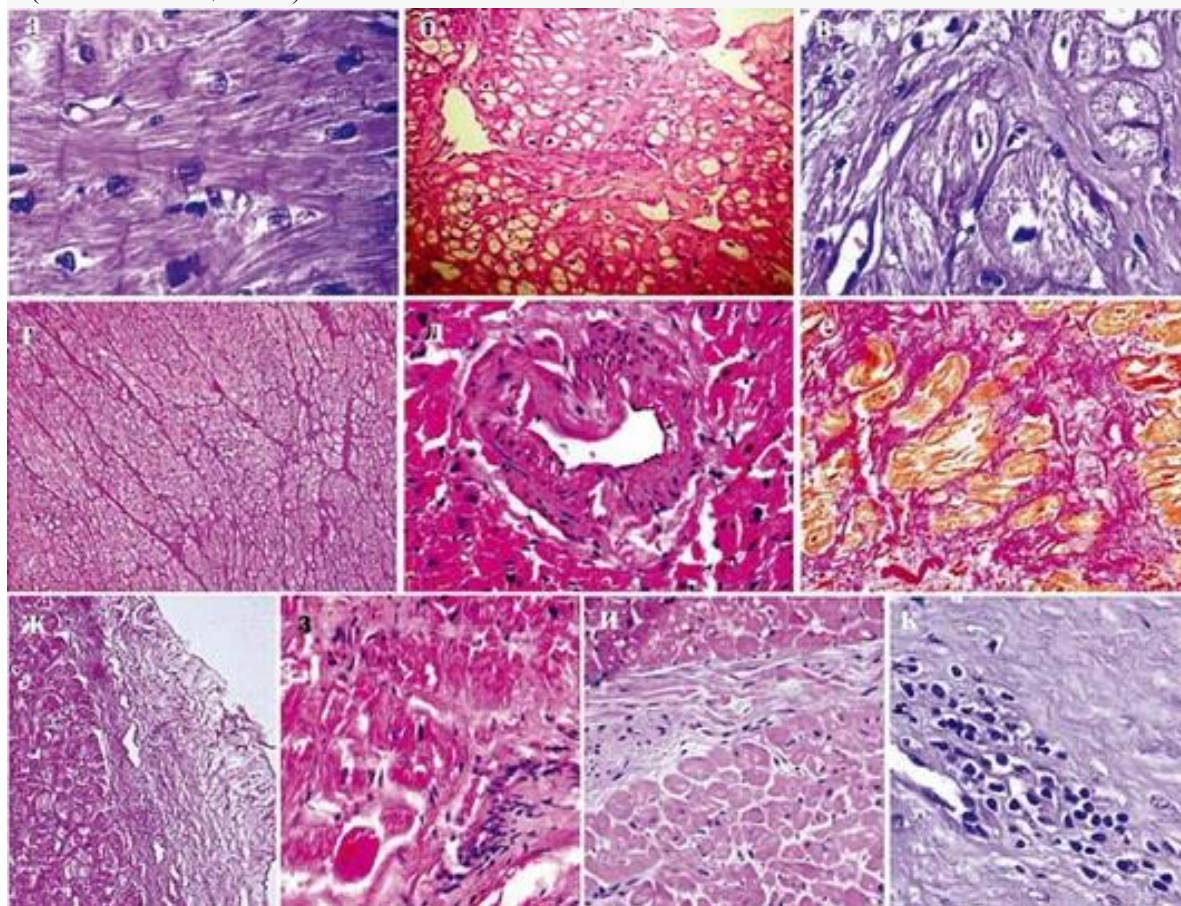


Рис. 8.7. Морфологические изменения у больных гипертрофической кардиомиопатией без предполагаемого миокардита. Окраска гематоксилин-эозином (а-д, ж-к) и по Ван Гизону (е), большое (а, в, д, е, з-к) и малое (б, г, ж) увеличение. Гипертрофия и хаотичное расположение кардиомиоцитов (а, в), их выраженная гидропическая (баллонная) дистрофия (д), гипертрофия гладкомышечной стенки сосудов с сужением их просвета (д), диффузный мелкоочаговый перимускулярный сетчатый склероз (г, е), набухание, утолщение и склероз эндокарда (ж), лимфогистиоцитарные инфильтраты в интерстиции (з, и) и эндокарде (к)

Прежде всего, это касается довольно высокой частоты воспалительных изменений (у трети больных) и более чем 70%-ной частоты обнаружения вирусного генома в миокарде, что существенно выше, чем у пациентов с синдромом ДКМП (обычно около 50%). У троих выявлена микст-инфекция (сочетание парвовируса В19 с HHV6 или ВЭБ). Объяснение столь высокой вирусопозитивности при относительно молодом возрасте больных можно искать только в повышенной тропности вирусов к генетически неполноценному миокарду. Особенно это касается HHV6, наличие которого ассоциировалось с морфологическими признаками миокардита (75%); такой корреляции не отмечено для парвовируса В19 (миокардит отмечен лишь в 28,6% случаев). Миокардит диагностирован у всех пациентов с микст-инфекцией.

Оправдано изучение влияния вируса на прогноз у пациентов с ГКМП (у нас он был выявлен почти тотально, однако следует помнить, что биопсия миокарда проводилась у больных с более тяжелыми формами ГКМП, в первую очередь, обструктивной). В литературе также имеются единичные сообщения о морфологических признаках воспаления (инфильтраты из CD3-позитивных лимфоцитов) в эндомикардиальных биоптатах у 37% (!) больных (тот же процент, что и в нашей работе) со стабильным течением ГКМП, степень которых коррелировала с выраженностью феномена LGE при МРТ и уровнем высокочувствительного СРБ в крови [92]. Авторы предполагают вторичный генез воспаления в ответ на повреждение саркомерных белков, однако наличие вирусного генома в данной работе не исследовалось. Но нельзя не согласиться с предположением о роли данного воспаления (какова бы ни была его природа) в развитии фиброза и о потенциальной курабельности такого воспаления.

Имелись клиничко-морфологические корреляции и у наших пациентов. Так, у больной с морфологическим диагнозом вирусопозитивного миоэндо-кардита (парвовирус В19 + HHV6 в миокарде и HHV6 в крови) были повышены титры антикардиальных АТ, только у нее через несколько месяцев после миэктомии отмечено развитие тяжелого инфекционного эндокардита, который потребовал длительной антибактериальной терапии. У второго пациента с микст-инфекцией в миокарде и геномом ВЭБ в крови отмечены выраженная баллонная (гидропическая) дистрофия кардиомиоцитов, резкое утолщение эндокарда без признаков миокардита. Клинически его отличали яркие ише-мические симптомы и резистентные к лечению пробежки неустойчивой ЖТ, которые могли объясняться и выраженной обструкцией ЛЖ.

Выявлены при гистологическом исследовании и несомненные признаки ГКМП - гипертрофия кардиомиоцитов и мелкоочаговый кардиосклероз у 100%, феномен *disarray* у 73%; его отсутствие не может трактоваться как признак, исключающий ГКМП. Кроме того, у большинства пациентов выявлены изменения мелких сосудов, которые могли рассматриваться как в рамках самой ГКМП (например, выраженная гипертрофия гладкомышечного слоя, приводящая к сужению просвета), так и в рамках сопутствующего миокардита (периваскулярные инфильтраты и склероз). Сетчатый склероз, по мнению морфологов, развился в исходе гибели кардиомиоцитов, замуровал сохраненные клетки и был морфологическим эквивалентом декомпенсации без дилатации. Упомянем также пациентку, не вошедшую в данный анализ, которой ЭМБ была выполнена в возрасте 30 лет (в 1994 г.) в РКНПК по поводу локального утолщения (опухоли?) МЖП и поставлен диагноз амилоидоза. Однако последующий относительно благополучный 20-летний катамнез сделал этот диагноз маловероятным. При пересмотре электронограмм действительно определяются фибриллы, подозрительные на амилоид; не найдено амилоида в кишке, мутации в гене *TTR*. При ЭхоКГ от 2015 г.: толщина МЖП 15 мм, ФВ 64%, Е/А 0,9, неоднородная гиперэхогенность миокарда, дилатация ЛП (133 мл), САМ, митральная регургитация I-II степени, легочной гипертензии нет. При МРТ: МЖП до 18 мм, базальная стенка до 26 мм с очагом отсроченного контрастирования. Хотя обструкция ЛЖ, полностью имитирующая ГКМП,

Источник KingMed.info

неоднократно описана при амилоидозе [122, 159], диагноз обструктивной ГКМП представляется нам гораздо более вероятным.

Этот пример показывает, что и ЭМБ (правда, сделанная не своими руками, при отсутствии возможности пересмотреть хорошие, свежие препараты) не всегда может дать окончательный ответ относительно нозологической сущности первичной гипертрофии ЛЖ. Кроме того, на примере этой больной можно вспомнить недавнее эссе В.Ж. Марон и М.С. Марон, в котором они опровергают многие сложившиеся мифы относительно ГКМП, в том числе и представление о том, что она всегда является прогрессирующей болезнью: многие пациенты спокойно проживают жизнь [100].

Далее мы остановимся на некоторых несаркомерных причинах первичной гипертрофии (или псевдогипертрофии) миокарда ЛЖ, с которыми столкнулись в своей практике.

8.1.6. БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

Заболевание описано дерматологами В. Андерсоном и Д. Фабри в 1898 г. (в англоязычной литературе более принято ее название *Anderson-Fabry disease*), поскольку одним из наиболее типичных ее проявлений являются множественные ангиокератомы на коже поясницы, ягодичных областей и др. Оно относится к лизосомным болезням накопления подгруппы сфинголипи-дозов, причиной являются мутации в гене α -галактозидазы *GLA*, в результате которых в цитоплазме и лизосомах клеток накапливается глоботриазилцера-мид (Gb3). Тип наследования - X-сцепленный рецессивный, поэтому болеют преимущественно (но не исключительно) мужчины. Появление первых симптомов отмечается обычно в возрасте до 10 лет, однако диагноз ставится, как правило, после 30 лет (у женщин все происходит позже). К основным проявлениям болезни Фабри относятся:

- грубые черты лица (о таких пациентах генетики говорят: «Коридорный диагноз»);
- плохая переносимость жары и холода (отморожения и ожоги вследствие пониженной чувствительности к тепловым факторам);
- нейропатия (интенсивное болезненное жжение в конечностях, протекающее в том числе остро и мучительно, - кризы Фабри);
- инсульты, обусловленные отложением субстрата в мелких артериях;
- нефропатия с исходом в почечную недостаточность;
- артериальная гипертензия;
- гипохромная микроцитарная анемия;
- паховые и иные грыжи;
- помутнение роговицы;
- утомляемость, депрессии, трудности в обучении.

В типичных случаях раньше всего появляются парестезии, признаки поражения сердца присоединяются обычно после 30 лет. Для болезни Фабри не отмечен высокий риск внезапной смерти, наиболее типичным кардиологическим проявлением служит постепенно прогрессирующая диффузная гипертрофия миокарда обоих желудочков с развитием диастолической дисфункции и нарушениями ритма, довольно часто наджелудочковыми аритмиями (МА).

Источник KingMed.info

Лабораторная диагностика при подозрении на болезнь Фабри проста: у мужчин проводят исследование активности α -галактозидазы в крови (она значительно снижена) и ДНК-диагностику; у женщин для подтверждения диагноза используют только ДНК-диагностику, поскольку за счет второго, нормально функционирующего гена в здоровой X-хромосоме активность фермента может быть не изменена или снижена незначительно. Заболевание является моногенным, поэтому отсутствие патогенной мутации в гене *GLA* позволяет его исключить.

В нашем регистре пациентов с синдромом первичной гипертрофии ЛЖ болезнь Фабри составила 6,5%. По литературным данным, частота болезни Фабри среди пациентов с неясной гипертрофией ЛЖ оценивается на уровне 4% [118]. Как отметил Р. Garcia-Pavia, исходя из частоты данной КМП, кардиолог за свою профессиональную жизнь может встретить в среднем 2-5 пациентов с болезнью Фабри (12-30, если принять во внимание по пять родственников на каждого пробанда). Мы диагностировали данное заболевание у двух больных мужского пола: один из них, молодой человек 34 лет, описан в главе 3 («идиопатические» аритмии) как пациент со случайно выявленной постоянной мерцательной брадиаритмией; диагноз был поставлен после ЭМБ (где выявлено накопление PAS-положительной субстанции) генетиком (см. рис. 3.11, в, г, з; 3.12). Особенностью поражения сердца было у него выраженное увеличение ЛП при минимальной степени гипертрофии (рис. 8.8, 1).

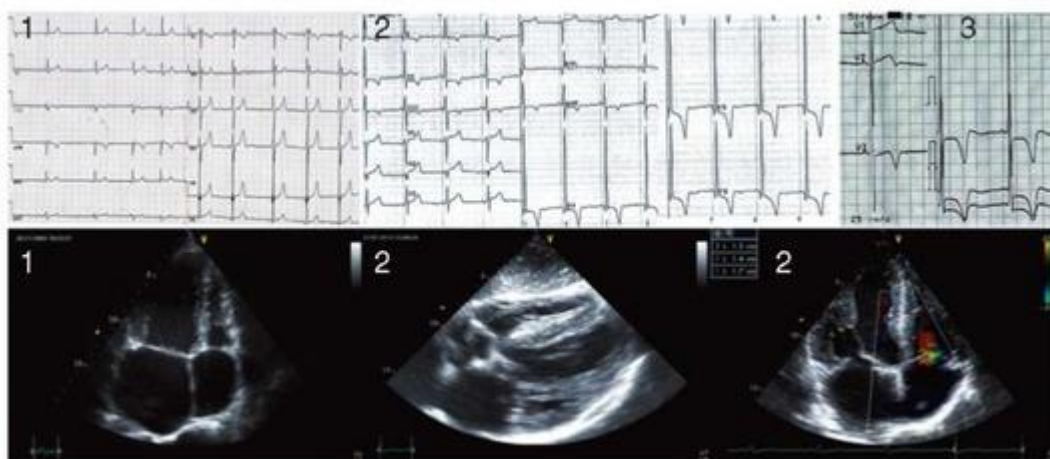


Рис. 8.8. ЭКГ и эхокардиограммы первого (34 года), второго (53 года) пациентов и третьей пациентки (51 год) с болезнью Фабри. ЭКГ: скорость записи - 25 мм/с, вольтаж - 10 мм/мм. Выраженные амплитудные критерии гипертрофии левого желудочка без снижения вольтаж в стандартных отведениях, с формированием глубоких отрицательных зубцов *T* у старших больных (2 и 3); мелковолновая форма мерцательной аритмии (1). При ЭхоКГ - выраженная дилатация предсердий при минимальной степени гипертрофии левого желудочка (1); диффузная гипертрофия и неоднородность миокарда левого и правого желудочков, выраженное утолщение межжелудочковой перегородки (17 мм) и трикуспидальная регургитация при умеренной дилатации предсердий (2)

Второй пациент на момент постановки диагноза был существенно старше (54 года), долгое время наблюдался неврологами в связи с головными болями, головокружением, неустойчивостью при ходьбе, при МРТ выявлялись признаки демиелинизирующего заболевания мозга, проводилась терапия глюко-кортикоидами без эффекта. Тем не менее состояние предположительно расценивалось как рассеянный склероз, перенес ОНМК по ишемическому типу. Параллельно выявлялись признаки гипертрофии ЛЖ, отрицательные зубцы на ЭКГ. Поражение сердца

Источник KingMed.info

расценивалось как инфаркт, ГКМП. Артериальной гипертонии, повышения уровня креатинина не было.

При обследовании в ФТК подтверждена гипертрофия ЛЖ, однако обратили на себя внимание ее диффузный характер (толщина МЖП и задней стенки ЛЖ - до 15 мм, боковой стенки до 17 мм, миокарда в области верхушки - до 18 мм; утолщены также папиллярные мышцы) без грубых нарушений диастолы и выраженного увеличения предсердий (Е/А 0,76, ЛП 76 мл, ПП 50 мл), выраженные вольтажные критерии гипертрофии ЛЖ на ЭКГ с нарушением реполяризации (рис. 8.8, 2). При ХМ: 122 НЖЭ, короткий пароксизм СВТ, депрессия сегмента **ST** при ЧСС 85-60 в минуту до 0,25 мВ. При МСКТ изменений коронарных артерий и отсроченного накопления не выявлено. Эти данные не совсем укладывались в картину истинной ГКМП. Кроме того, при осмотре обращено внимание на грубые черты лица, ангиокератомы в поясничной области - в совокупности с неврологическими проявлениями это делало диагноз болезни Фабри более чем вероятным (подтвержден биохимически и генетически).

Больная женщина 51 года была госпитализирована в нашу клинику с уже установленным диагнозом в связи с развитием очередного пароксизма МА. Заболевание проявлялось нейропатическими болями в конечностях, ангиоке-ратомами нетипичной локализации (на губах) и поражением сердца без признаков нефропатии; дважды перенесла ОНМК по ишемическому типу, которое расценивалось как кардиоэмболическое (однако тромб в сердце найден не был). Интересно, что диагноз ей был поставлен не в результате таргетной диагностики на основании клинического подозрения, а по данным комплексной NGS-диагностики в панели генов, ответственных за развитие ГКМП, в лаборатории L. Monserrat. По данным МРТ толщина МЖП достигала у нее 12 мм, однако на ЭКГ определяются столь же выраженные критерии гипертрофии ЛЖ, как и у второго больного (рис. 8.8, 3). Признаков LGE у нее также не выявлено, отмечено выраженное увеличение ЛП (46 мм), чему клинически соответствовала резистентная к РЧА МА.

При сравнении трех наших пациентов следует сказать о совершенно однотипных и характерных изменениях на ЭКГ: выраженность синдрома гипертрофии ЛЖ значительно превышает обычную для вторичной гипертрофии (даже при аортальных пороках) картину, у всех троих ярко выражены заостренные зубцы *T*, но у более молодого они еще положительны, в то время как у пациентов старше 50 лет - отрицательны, что отражает вовлечение в процесс гипертрофии верхушечных сегментов и, вероятно, более выраженные нарушения трофики миокарда. Такая же картина характерна для большинства болезней накопления, при которых накопление патологического субстрата происходит внутри кардиомиоцитов, в отличие от инфильтративных болезней (амилоидоза), при которых электрически инертная субстанция вытесняет миокард и приводит к резкому снижению амплитуды комплексов *QRS*.

В отношении степени гипертрофии по данным ЭхоКГ также можно говорить об определенной зависимости от возраста - у молодого мужчины она была гораздо менее выражена, чем у 54-летнего. Отсутствие выраженной гипертрофии у третьей больной того же возраста объясняется ее полом - у женщин болезнь Фабри обычно протекает легче и все проявления манифестируют в более позднем возрасте. Тем не менее существенное увеличение ЛП и МА отмечены как раз у более легких пациентов (молодого мужчины и женщины), по-видимому, далеко не все при болезни Фабри определяется степенью гипертрофии ЛЖ. Кстати, отметим, что в данном случае правильнее называть ее псевдогипертрофией, поскольку истинного утолщения миофи-брилл в кардиомиоцитах не происходит.

Все пациенты получают фермент-заместительную терапию, состояние их стабильно. Этот вид дорогостоящей и длительной медицинской помощи обеспечивается государством, решение о

Источник KingMed.info

его предоставлении принимается после экспертной оценки состояния больного и степени поражения различных органов консилиумом специалистов, имеющих специальную подготовку. Разработаны международные рекомендации по назначению и прекращению этого вида лечения [22]. Из кардиальных проявлений показанием к началу лечения являются гипертрофия более 12 мм без фиброза (или с минимальной ее выраженностью) и нарушения ритма (класс рекомендаций I).

Заместительная терапия способна существенно замедлить развитие КМП [51, 69]; разработан также новый класс препаратов (ингибитор глюкозилце-рамид-синтазы люцерастат, который препятствует продукции церамида [75]), однако в ряде случаев прогрессирование ХСН требует выполнения трансплантации, в том числе одновременной - сердца и почек [153].

У нашей больной заметное учащение пароксизмов МА (от 1 в 1-2 месяца до нескольких раз в день) произошло одновременно с началом фермент-заместительной терапии агалсидазой бета (Фабразимом*), полный антиаритмический эффект достигнут с помощью кордарона. Можно предполагать, что активизация обменных процессов в кардиомиоцитах в результате восполнения длительно существовавшего дефицита (по аналогии с синдромом реперфузии) могло стать причиной нарастания электрической нестабильности миокарда. Кроме того, в анализе крови выявлено резкое повышение титров антикар-диальных АТ (специфический АНФ 1:320, АТ к антигенам кардиомиоцитов и гладкой мускулатуры - 1:160), что расценено как вторичный иммунный миокардит, начата терапия плаквенилом. До начала фермент-заместительной терапии уровень АТ не исследовался, у первого из двух наших пациентов-мужчин он был нормальным.

В недавней работе А. Frustaci установлено, что при ЭМБ признаки иммуно-опосредованного миокардита имеются у 48 из 78 пациентов (56%) с болезнью Фабри, причем клинически их отличают большая тяжесть аритмий и боли в области сердца. Частота миокардита линейно нарастала с возрастанием толщины миокарда, в качестве его основного индуктора рассматривается иммунная реакция на Gb3, что подтверждается повышением уровня АНФ, антикардиальных АТ и АТ к миозину, который коррелировал с количеством CD3-позитивных клеток в инфильтратах; при МРТ признаки отека выявлены у 24 больных [64]. Миокардит является возможной причиной резистентности к фермент-заместительной терапии, предполагается возможность назначения азатиоприна для его лечения. Той же группой авторов описан и уникальный случай значительного нарастания толщины миокарда (с увеличением диаметра кардиомиоцитов и исчезновением вакуолей) в ответ на фермент-заместительную терапию, причиной которого была вторая мутация в саркомерном гене F-актинсвязывающего протеина *NEXN*; частота подобных сочетаний оценивается на уровне 0,4% среди всех пациентов с первичной гипертрофией миокарда [62].

8.1.7. БОЛЕЗНЬ ДАНОНА

Данное заболевание описано в 1981 г. и также относится к наследственным лизосомальным болезням накопления гликогена. В его основе лежат мутации в гене *LAMP2* (*Lysosomal-Associated Membrane Protein 2*). Наследование также X-сцепленное рецессивное, поэтому болеют преимущественно мужчины. Самой характерной особенностью болезни Данона является ее крайне неблагоприятный прогноз; если говорить точнее, болеют почти исключительно мальчики и молодые мужчины, поскольку уже к 20 годам развиваются ХСН и аритмии, до 30 лет при отсутствии трансплантации сердца пациенты практически не доживают.

В диагностике помогает еще целый ряд весьма характерных признаков:

Источник KingMed.info

- гипертрофия миокарда диффузная и резко выраженная - толщина миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациентов «взрослых» кардиологов практически всегда превышает 3 см; из всех причин первичной гипертрофии миокарда только болезни накопления гликогена (в том числе взрослая форма болезни Помпе) рано приводят к столь выраженному утолщению стенок ЛЖ;
- гипертрофия сочетается с прогрессирующим снижением ФВ, что вместе с выраженными нарушениями диастолы по рестриктивному типу создает крайне неблагоприятную комбинацию, приводящую к быстрому нарастанию явлений ХСН; у таких больных в систолу может практически полностью исчезать полость ЛЖ;
- утолщенный миокард акустически неоднороден, имеет характерный «полосатый» вид в М-режиме (рис. 8.9, 1), могут определяться глубокие расщелины в его толще (рис. 8.9, 2), которые соответствуют критериям НКМ;
- на ЭКГ, помимо резко выраженных амплитудных критериев гипертрофии ЛЖ практически во всех отведениях (индекс Соколова-Лайона может превышать 10 см), нередко выявляются признаки предвозбуждения (укороченный интервал P-Q);
- из внесердечных проявлений весьма характерны умственная отсталость, мышечная слабость, ретинопатия (пигментный ретинит);
- в крови может быть выявлено повышение уровней КФК и печеночных ферментов;
- при морфологическом исследовании миокарда могут быть выявлены мелкие (точечные) включения PAS-положительной субстанции в кардиомиоцитах (см. рис. 8.9, 1); высокоинформативно также ИГХ-исследование, которое устанавливает полное отсутствие белка LAMP2.

У пациентов с такой клинической картиной болезнь Данона должна быть заподозрена в первую очередь. Самым частым ошибочным диагнозом является ГКМП. Подтверждается или исключается диагноз достаточно просто (заболевание, насколько это известно на сегодня, является моногенным) - проводится поиск патогенных мутаций в гене *LAMP2*.

Мы поставили этот диагноз двум пациентам - 21 и 17 лет. В первом случае только на основании характерной клинико-инструментальной картины и данных ЭМБ, которую проводили для исключения других причин тяжелой систолической дисфункции: выявлены хаотичное расположение кардиомиоцитов и накопление PAS-положительной субстанции (см. рис. 8.9, 1). Провести ДНК-диагностику не успели: больной уехал и в дальнейшем на контакт не выходил; он отличался социальной дезадаптацией и отсутствием семьи (в связи со смертью родственников от болезни?).

У второго больного диагноз подтвержден с помощью ДНК-диагностики. Он поступил в ФТК с диагнозом обструктивной ГКМП, который был поставлен в НИИ педиатрии также его брату и матери, умершей внезапно. В возрасте 15 лет пациенту имплантирован ИКД, в его памяти зарегистрированы два эпизода ФЖ, которые купировались самостоятельно. В связи с повышением уровня АСТ до 296 МЕ/л, АЛТ до 279 МЕ/л, ЛДГ до 1970 ЕД/л, КФК до 994 ЕД/л был консультирован неврологом, данных, указывающих на первично-мышечную дистрофию и структурную миопатию, не выявлено. Наши сомнения в диагнозе ГКМП были связаны прежде всего с крайней степенью гипертрофии ЛЖ в таком возрасте (толщина МЖП по данным ЭхоКГ составила 32 мм, задней стенки ЛЖ - 36 мм, индекс Соколова-Лайона - менее 10 см) (рис. 8.9, 2), а также с легкой умственной отсталостью, повышением печеночных ферментов и КФК, подтвержденными в ФТК.

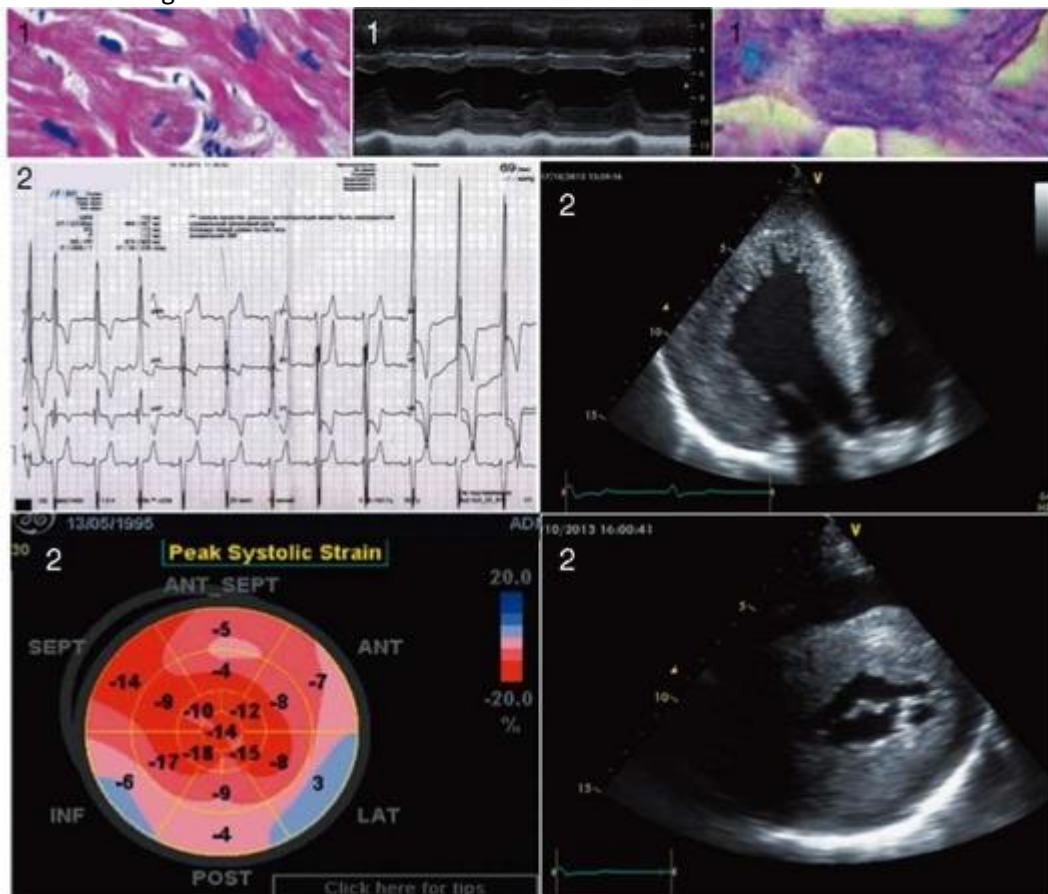


Рис. 8.9. Результаты инструментального исследования у пациентов с болезнью Данона: 1 - больной Ч., 21 год; 2 - больной Ф., 17 лет. ЭКГ: скорость записи - 25 мм/с, вольтаж - 10 мВ/мм. Выраженные амплитудные критерии гипертрофии левого желудочка с глубокими заостренными отрицательными зубцами Т. Эндомиокардиальная биопсия ПД - хаотичное расположение кардиомиоцитов, внутриклеточные включения PAS-положительной субстанции. При ЭхоКГ - выраженная гипертрофия и неоднородность структуры левого желудочка в М-режиме (1); тяжелая диффузная гипертрофия и неоднородность миокарда левого желудочка с выраженным сужением его полости в систолы и снижением глобальной деформации преимущественно базальных отделов (2)

Сохранная ФВ (68%) объяснялась, вероятно, молодым возрастом, однако выявлены нарушения глобальной деформации (рис. 8.9, 2), систолический градиент в выводном тракте ЛЖ был умеренным (32 мм рт.ст., при пробе Вальсальвы - до 44 мм рт.ст.), гипертрофии ПЖ не было. При МСКТ отмечена повышенная трабекулярность миокарда в средних и верхушечных сегментах (соотношение некомпактного и компактного слоев 1,2:1 - из-за выраженной гипертрофии компактного). В систолу полость ЛЖ в среднем и верхушечном сегментах облитерирована, толщина миокарда в области передней стенки вместе с некомпактным слоем - 57 мм, боковой стенки - до 42 мм, МЖП - до 36 мм. Кроме того, выявлено значимое повышение титра АТ к кардиомиоцитам, волокнам гладкой мускулатуры и проводящей системы (1:160), что может свидетельствовать о роли вторичных аутоиммунных реакций в прогрессировании систолической дисфункции у таких больных. На апрель 2018 г., через 5 лет после постановки диагноза, пациент жив (ему 23 года).

Еще одной лизосомальной болезнью накопления гликогена, которая может вызывать поражение сердца с фенотипом ГКМП, является *взрослая форма болезни Помпе (гликогеноза II типа)*. Это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит

Источник KingMed.info

недостаточность лизосомного фермента - кислой α -1,4-глюкозидазы (мальтазы). Частота взрослой формы составляет 1:60 000. Диагноз ставится при выявлении патогенной мутации в гене *GAA*, а также с помощью определения сниженного уровня фермента в крови или в тканях (мышцах, лейкоцитах, кожных фибро-бластах) методом сухого пятна, независимо от пола пациента.

Клинические проявления взрослой формы болезни Помпе включают прогрессирующую мышечную слабость тазового и плечевого пояса, трудности при вставании и ходьбе, нарушения дыхания (гипервентиляцию, ортопноэ, синдром ночного апноэ, дыхательную недостаточность), гипотрофию и снижение массы тела, головную боль по утрам и дневную сонливость, частые инфекционные заболевания дыхательных путей, макроглоссию, гепатомегалию; в крови определяется повышение уровня КФК, печеночных ферментов. Специфичным признаком поражения диафрагмы считают наличие значительной (более 10%) разницы ФЖЕЛ в положениях лежа и стоя. Поражение сердца при взрослой форме встречается существенно реже, чем при детской, и проявляется выраженной диффузной гипертрофией ЛЖ, признаками предвозбуждения. У бессимптомных со стороны сердца больных отсроченное накопление при МРТ выявляли в базальных отделах нижнебоковой стенки ЛЖ у 18%, что типично для болезни Фабри [23].

Для болезни Помпе, как и для болезни Фабри, разработана и успешно применяется фермент-заместительная терапия [87].

8.1.8. АТАКСИЯ ФРИДРЕЙХА

Заболевание характеризуется дегенеративным повреждением нервной системы вследствие нарушения синтеза белка фратаксина (с вторичным нарушением обмена железа). Оно описано в 1863 г., является наиболее частым видом наследственной атаксии, однако генетическая природа установлена существенно позже. В основе болезни лежит мутация в гене *FXN* белка, названного фратаксином, функция которого состоит в выведении железа из околомитохондриального пространства (отсутствие фратаксина приводит к избытку железа, вызывающему активацию свободнорадикальных процессов). Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно (носителем мутантного гена является один из 120 человек, но заболевают лишь 2-7 на 100 000 населения). Дебютирует в первые три десятилетия жизни.

К основным проявлениям атаксии Фридрейха относятся:

- атаксия (несогласованность работы мышц) при ходьбе, шаткость, спотыкания, падения;
- нарушение почерка;
- слабость в ногах, атрофия мышц конечностей;
- нарушение глубокой чувствительности (подтверждается с помощью ЭНМГ); исчезновение ахилловых и коленных рефлексов;
- дизартрия;
- искривление позвоночника, рук и ног;
- «стопа Фридрейха» (высокий и вогнутый свод, согнутые дистальные фаланги и разогнутые проксимальные), косолапость;
- нарушение или потеря слуха;
- атрофия зрительного нерва, катаракта, слепота;

Источник KingMed.info

• сахарный диабет, гипогонадизм, дисфункция яичников. Поражение сердца возникает рано по типу ГКМП (в отдельных случаях возможно также развитие ДКМП с рестриктивной гемодинамикой), постепенно приводит к снижению ФВ и более чем у половины больных является причиной смерти (50% не доживают до 35 лет) [156]. Необходимость в трансплантации сердца при этом заболевании может возникнуть уже в подростковом возрасте [166]. В большинстве случаев гипертрофия ЛЖ не превышает 15 мм; постепенно на фоне гипертрофии развивается фиброз, который может способствовать переходу в фазу дилатации. Толщина стенки ЛЖ по мере прогрессирования болезни может уменьшаться, рестриктивные изменения с дилатацией предсердий в целом не характерны [160]. Снижение ФВ отмечают примерно у 1/5 больных, оно зависит от возраста [132]. В исследовании на 15 больных доказаны перегрузка кардиомиоцитов железом, увеличение диаметра мышечных волокон, аномальная экспрессия в кардиомиоцитах митохондриального ферритина. Кроме того, выявлена инфильтрация CD68-позитивными (а также гепсидинпозитивными) макрофагами при отсутствии лимфоцитов у всех пациентов, которая соответствует далласским критериям миокардита - предполагается его реактивная (на ферритин и гепсидин) природа [88].

Клинический диагноз подтверждают по данным неврологического осмотра, а также МРТ головного и спинного мозга (атрофические изменения в продолговатом мозге и мозжечке, уменьшение поперечника спинного мозга, сколиоз позвоночника). В целях генетического подтверждения исследуются повторы нестабильной нуклеотидной последовательности GAA в гене *FXN*, количество которых бывает значительно увеличено по сравнению с нормой; гораздо реже находят точечные патогенные мутации. Корреляции кардиологических и неврологических симптомов не отмечено, что несколько затрудняет диагностику КМП [160].

В нашем отделении поставлен и генетически подтвержден диагноз атаксии Фридрейха у единственного пациента с ГКМП, выявленной в возрасте 12 лет; отмечались также головные боли, боли в позвоночнике, неустойчивость при ходьбе, падения, однако проявились эти симптомы несколько позднее. При объективном неврологическом обследовании были выявлены сколиоз, осте-опения, единичные мелкие очаги в области базальных ядер головного мозга. На ЭКГ выявлены умеренные (в отличие от болезней накопления) признаки гипертрофии ЛЖ с плавным подъемом сегмента ST (рис. 8.10). При ХМ нарушений ритма не зафиксировано. При ЭхоКГ выявлена очень умеренная гипертрофия (толщина МЖП 12-13 мм, задней стенки ЛЖ - 12 мм), однако обратила на себя внимание неоднородность миокарда (см. рис. 8.10), которая и стала толчком для поиска необычной этиологии диффузной гипертрофии (в первую очередь, болезней накопления).

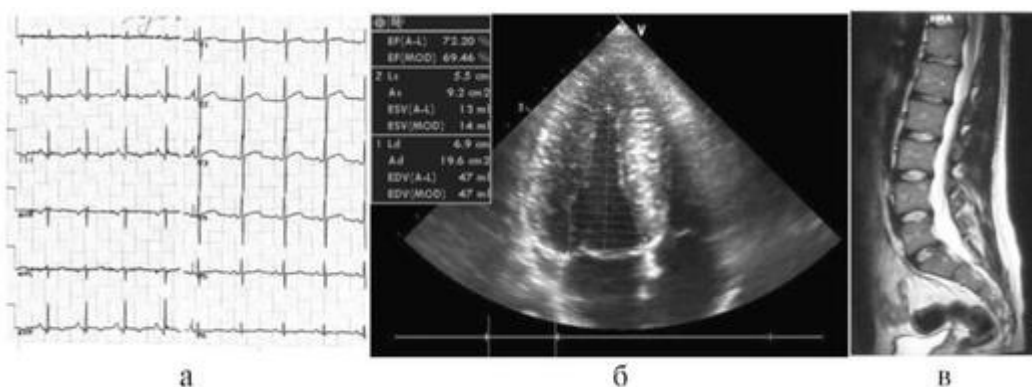


Рис. 8.10. Результаты инструментального исследования у пациента с атаксией Фридрейха: а - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с; б - эхокардиограмма, умеренная диффузная гипертрофия и

акустическая неоднородность миокарда левого желудочка при сохранной фракции выброса; в - магнитно-резонансная томограмма пояснично-крестцового отдела позвоночника (врожденное и приобретенное сужение позвоночного канала)

При МРТ сердца толщина МЖП до 15 мм, выявлена линейная зона отсроченного накопления в среднем сегменте задней стенки ЛЖ, не характерная для ГКМП. Уровень сывороточного железа в пределах нормы. С учетом длительного неврологического анамнеза и преобладания неврологических жалоб выполнена также МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (см. рис. 8.10) - выявлена картина остеохондроза, протрузии дисков Th11-L5, грыжи Шморля на уровнях Th11-S1, а также комбинированного врожденного и приобретенного стеноза позвоночного канала. Консультирован неврологом: горизонтальный нистагм при взгляде в стороны, речь несколько дизартрична, с дисфоническим компонентом; сухожильные рефлексy на ногах отсутствуют; непостоянный симптом Бабинского с обеих сторон; мышечная дистония, снижено мышечно-суставное чувство, более грубо в пальцах стоп; болевая чувствительность не нарушена. Походка спастико-атаксическая, атаксия усиливается при закрывании глаз. Критика к своему состоянию снижена. Сделано заключение о наличии атаксического синдрома (сенситивная и мозжечковая атаксия), поражения верхнего моторного нейрона; заподозрен и генетически подтвержден диагноз атаксии Фридрейха.

Точно такой же плавный подъем сегмента **ST**, как у нашего пациента, мы обнаружили в одной из обзорных работ по КМП в рамках атаксии Фридрейха [160]; отмечены также неглубокие отрицательные зубцы **T**, которые имелись и в нашем случае (причем на МРТ им до некоторой степени соответствовала зона отсроченного накопления в задней стенке). Вероятно, эти изменения можно считать специфичными для атаксии Фридрейха.

В целом первичная нозологическая диагностика гипертрофии миокарда ЛЖ в рамках последних двух заболеваний (болезни Данона и атаксии Фридрейха) относится, скорее, к прерогативе детских кардиологов, которые обычно первыми сталкиваются с такими пациентами. Во всяком случае постановка диагноза ГКМП в детском возрасте должна настораживать в отношении этих двух вариантов первичной гипертрофии. То же самое в значительной степени относится и к следующему наследственному заболеванию из этой группы.

8.1.9. СИНДРОМ LEOPARD

Название заболевания представляет собой аббревиатуру из первых букв наиболее частых проявлений синдрома, но одновременно несет и смысловой оттенок, поскольку самым типичным (хотя и не обязательным) проявлением является лентиго - пятна кофейно-молочного цвета, иногда выступающие над поверхностью кожи и распространенные по всему телу, в том числе на лице и шее. Вероятно, части больных эти пятна могут действительно придавать сходство с леопардом. Основные проявления синдрома включают:

- L - *lentiginos* (лентиго - распространенные плоские пятна желто-коричневого цвета);
- E - *ECG abnormalities* (аномалии на ЭКГ гипертрофия ЛЖ/ПЖ, АВ блокада, внутрижелудочковые блокады);
- O - *ocular hypertelorism* (зрительный, или окулярный, гипертелоризм: широко расставленные глаза, встречается также птоз);
- P - *pulmonary stenosis* (стеноз легочной артерии; возможны и другие пороки сердца);
- A - *abnormal genitalia* (аномалии половых органов: неопущение, дисплазия яичек; позднее начало цикла у женщин);

Источник KingMed.info

- R - *retardation of growth* (замедление не только роста, но и развития);
- D - *sensorineural deafness* (нейросенсорная тугоухость).

При отсутствии лентиго для диагностики синдрома необходимо наличие хотя бы трех признаков. Первый случай заболевания, еще не имевшего своего названия, был описан в 1936 г. Заболевание редкое, наследуется по аутосом-но-доминантному типу и более чем в 80% случаев вызывается мутациями в гене *PTPN11*, кодирующем протеин-тирозин-фосфатазу, однако у меньшей части больных в качестве причины синдрома выявляют мутации в гене *RAF1*. Мутации в обоих генах являются также причиной синдрома Нунан, аллель-ного варианта синдрома LEOPARD. К этой же группе примыкает синдром Костелло. При каждом из этих заболеваний описано поражение сердца по типу ГКМП. Изменения на ЭКГ отмечают примерно у 2/3 больных. Синдром Нунан напоминает синдром Шерешевского-Тернера, хотя кари-отип у больных нормальный. Заболевание одно время называли «гипертело-ризм с фенотипом Тернера». Синдром встречается у одного на 8000 новорожденных, наследуется также по аутосомно-доминантному типу, его отличают от варианта LEOPARD более выраженные внешние изменения: крыловидные складки на шее, вальгусная деформация локтевых суставов, низкорослость, лимфатические отеки кистей и стоп, птоз, треугольное лицо, впалая грудная клетка. Со стороны сердца наиболее типичны правые пороки сердца (врожденный легочный стеноз).

Синдром Костелло называют иначе фициокутанеоскелетный синдром, или CFS-синдром, и как вариант - CFC (*CardioFacioCutaneus*), встречается реже всего из этой группы (примерно 1 на 1 млн) и обусловлен мутациями в гене *HRAS*, который относится к группе RAS-онкогенов. Белки RAS-группы являются проводниками внутриклеточных сигналов. Клинически данный синдром отличают гиперкератоз, черный акантоз, темная кожа, папилломы, избыточная кожа на шее, ладонях и стопах, задержка роста и легкая умственная отсталость. Из висцеральных проявлений КМП является самым частым видом поражения.

Среди пациентов отделения диагноз синдрома LEOPARD был поставлен одному - мужчине 54 лет с обструктивной формой ГКМП, которая выявлена в 2009 г. при обследовании по поводу застойной ХСН. В 2010 г. в НЦССХ им. А.Н. Бакулева предпринята попытка РЧА в связи с интермиттирующим феноменом WPW (признаки предвозбуждения сохранялись). С этого же времени - обморочные состояния, возникавшие в положении лежа из-за развития резкой гипотонии. Градиент в ЛЖ достигал 130 мм рт.ст., однако от оперативного лечения отказались в связи с высоким периоперационным риском. В 2016 г. в ФТК при ЧПСС нарушения ритма не индуцированы, с учетом обструкции ЛЖ и пробежек неустойчивой ЖТ имплантирован ИКД; на фоне невозможности принимать кордарон (головные боли) развилась устойчивая МА. Помимо нарастания ХСН, сохранялись и неоднократно регистрировались в стационаре обмороки в положении лежа, АД в этот момент нередко не определялось, больной практически не мог спать лежа. На ЭКГ - признаки гипертрофии ЛЖ. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 6,0 см, ФВ 54%, ЛП 180 мл, ПП 103 мл, толщина МЖП 16 мм, задней стенки ЛЖ 13 мм, значимой обструкции нет (V_{max} 229 см/с, СДЛА 40 мм рт.ст. Соотнести обмороки с нарастанием внутрижелудочковой обструкции (рис. 8.11) или развитием жизнеугрожающих нарушений ритма не удавалось. Беспокоили также интенсивные боли в области сердца, однако при коронарографии изменений в коронарных артериях не выявлено. Артерии головы - без значимых стенозов.

Единственным объяснением постуральной гипотонии могли быть расстройства вегетативной регуляции, хотя обычно они приводят к гипотонии в ортостазе, но не в положении лежа. Пациент консультирован неврологом: с учетом данных ЭНМГ диагностирована аксональная моторно-сенсорная полинейропатия с проявлениями периферической вегетативной

Источник KingMed.info

недостаточности (при исследовании кожно-симпатических волокон с рук и ног выявлено значительное поражение с рук и грубое - с ног). Таким образом, отмечались системные проявления (КФК в норме).

На возможность необычной этиологии ГКМП указывали также некоторая неадекватность пациента в общении, первичное бесплодие (с его слов), высыпания на коже с раннего детства, которые локализовались на спине, туловище и напоминали веснушки. Консультирован генетиком - высыпания на коже расценены как лентиго, обращено внимание на асимметрию лица, особенно орбит. Заподозрен и подтвержден диагноз синдрома LEOPARD - выявлена типичная мутация в гене *PTPN11*; кариотип нормальный мужской - XY. К сожалению, обмороки сохранялись, в результате одного из них развился перелом основания черепа.

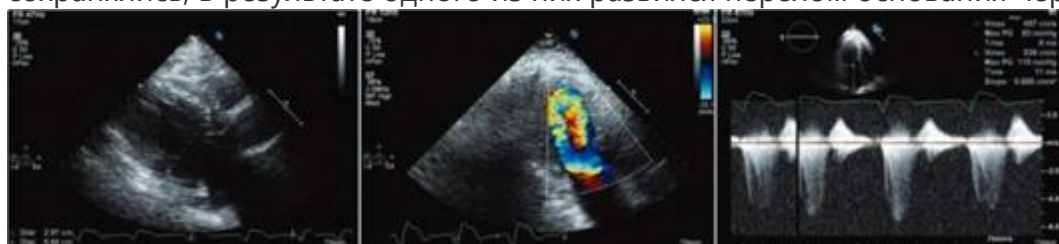


Рис. 8.11. Эхокардиограммы пациента с синдромом LEOPARD. Пограничные размеры обоих желудочков. Турбулентный поток в полости левого желудочка и измерение градиента

РКМП. Наконец, одному из пациентов с синдромом первичной гипертрофии ЛЖ был поставлен заключительный клинический диагноз «первичная (идиопатическая) РКМП», несмотря на максимальную толщину МЖП 19 мм. С самого начала наиболее вероятным представлялось наличие у больного системного амилоидоза с поражением сердца, однако никаких данных в пользу AL-амилоидоза получено не было, при ЭМБ амилоида в миокарде также не найдено. Мы подробнее рассмотрим историю болезни этого больного в разделе РКМП.

8.2. Дифференциальная диагностика истинной гипертрофической кардиомиопатии и других генетически детерминированных причин синдрома первичной гипертрофии миокарда

При большинстве из описанных фенокопий ГКМП главную роль в дифференциальной диагностике с истинной ГКМП сыграли внекардиальные, системные проявления болезни, которые в той или иной мере присутствовали у каждого пациента. Однако кардиолог может не обратить на них внимания, поэтому не менее важным нам представлялось выделение как особенностей поражения сердца при каждом из этих заболеваний, так и общего отличия кардиологических проявлений фенокопий от ГКМП.

С этой целью мы провели сравнительный анализ основных клинических, ЭКГ, ЭхоКГ и МСКТ-параметров у пациентов обеих подгрупп (табл. 8.5). В результате были выявлены признаки, которые достоверно отличались у пациентов с различной этиологией синдрома первичной гипертрофии ЛЖ, то есть с ГКМП и неГКМП. Из этого анализа исключены пациенты с сочетанием ГКМП и НКМ, отличия которых от пациентов с изолированной ГКМП обсуждались раньше.

Таблица 8.5. Сравнительная характеристика пациентов с истинной гипертрофической кардиомиопатией и другими наследственными заболеваниями, протекающими с синдромом первичной гипертрофии левого желудочка

Признак	ГКМП (без НКМ)	НеГКМП	Достоверность различий
<i>n</i>	20	15	-
Возраст	46,5±12,1 лет	50,4±20,5 лет	НД

Пол	40% - женщины	26,7% - женщины	НД
Отягощенный семейный анамнез	20%	13,3%	НД
ФК ХСН	2,0 [0; 3]	2,5 [1,75; 3]	НД
Обмороки/ВСС	35%	26,7%	НД
МА	40%	53,3%	НД
Гипертрофия ЛЖ на ЭКГ	80%	33,3%	p<0,05
Низкий вольтаж	0	26,7%	p<0,05
QRS	90 [80; 110] мс	105 [100; 133] мс	НД

Окончание табл. 8.5

Признак	ГКМП (без НКМ)	НеГКМП	Достоверность различий
МЖП	16,6±4,7 мм	16,2±5,0 мм	НД
Задняя стенка ЛЖ	12,1±3,8 мм	14,8±6,8 мм	НД
Зубцы Q/QS	20%	40%	НД
ФВ	63,6±9,1%	54,1±13,8%	p<0,05
Максимальная толщина стенки	17,2±2,6 мм	17,1±5,6 мм	НД
Гипертрофия ПЖ	5%	40%	p<0,05
Локальная гипертрофия МЖП	65%	0	p<0,001
Обструкция	45%	0	p<0,01
Митральная регургитация	1 [0,625; 1,875]	2 [1; 2]	НД
Мышечные мостики	6 из 16 (37,5%)	0 из 8	p=0,05
Летальность	15%	20%	НД

Для пациентов с ГКМП оказались специфичны асимметричная гипертрофия МЖП с обструкцией выводного тракта ЛЖ и наличие мышечных мостиков над коронарными артериями (эти признаки ни разу не встретились в противоположной подгруппе). Пациентов с неГКМП отличали снижение вольтаж комплексов QRS, гораздо более редкое обнаружение синдрома гипертрофии ЛЖ на ЭКГ, одновременное наличие гипертрофии ПЖ и достоверно более низкая ФВ ЛЖ. Снижение систолической функции представляется нам обязательным поводом для поиска необычной этиологии ГКМП, особенно если в анамнезе отсутствует длительный период существования гипертрофии с нормальной сократимостью.

Наши данные подтверждаются результатами большого сравнительного исследования 1697 пациентов, в котором систолическая дисфункция достоверно чаще регистрировалась у пациентов с фенокопиями ГКМП: ФВ менее 50% отмечена у 26% пациентов с фенокопиями в сравнении с 3% идиопатической или саркомерной ГКМП [136]. В наших группах этот показатель составил соответственно 53,8 и 15,8% (p<0,05).

Среди пациентов с верифицированными саркомерными мутациями развитие систолической дисфункции отмечали в 17% случаев, хотя обычно этот показатель не превышает 5% [65]. С другой стороны, у пациентов с конечной (дилатационной) стадией ГКМП частота выявления саркомерных мутаций (в 80% случаев - в генах *MYH7* и *MyBPC3*, в том числе в 20% - комплексный генотип, то есть несколько мутаций) достаточно высока и составляет 67%, что облегчает дифференциальную диагностику при ГКМП со сниженной ФВ [20].

Обнаружив диффузную гипертрофию одного или обоих желудочков в сочетании с низким вольтажом или, напротив, крайней степенью выраженности синдрома гипертрофии ЛЖ на ЭКГ у пациентов без обструкции и мышечных мостиков, кардиолог получает основания сомневаться в диагнозе истинной ГКМП и переходить к следующему этапу дифференциальной диагностики. Далее мы приводим таблицу по клинической дифференциальной диагностике основных наследственных заболеваний, протекающих с синдромом первичной гипертрофии миокарда, составленную с учетом как данных литературы [15, 129], так и собственного сравнительного

Источник KingMed.info

исследования. Нам кажется, что с применением этой таблицы у каждого пациента с признаками ГКМП и какими-либо внекардиальными проявлениями можно с большой долей вероятности предполагать то или иное заболевание и направлять больного к генетику, который имеет большой опыт работы с данным кругом заболеваний. Направление к генетику еще больше оправданно и при отсутствии у лечащего врача определенной диагностической концепции, при любом сомнении в диагнозе истинной ГКМП.

Таблица 8.6. Дифференциальная диагностика наследственных заболеваний, протекающих с синдромом первичной гипертрофии левого желудочка

Симптом	Болезнь Фабри	Болезнь Данона	Болезнь Помпе, взрослая форма	Синдромы LEOPARD/ Нунан/ Костелло	Атаксия Фридрейха	TTR-амилоидоз	Митохондриальная миопатия
Тип наследования	X-сцепленный рецессивный	X-сцепленный рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Ауто-сомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Все типы
Переносимость нагрузок	N	N/снижена	Снижена	N	Снижена	Снижена	Снижена
МА	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+
Короткий интервал P-Q	-	++	++	-	-	-	++
АВ блокада	++	-	-	+	-	++	++
Индекс Соколова-Лайона >50 мм	+++	+++	++	-	-	-	-
ГЛЖ (Эхо) >30 мм	-	+++	+++	-	-	-	-
Снижение ФВ		++					+
Утолщение АВ клапанов	+	-	-	-	-	+(и МПП)	-
Снижение вольтажа комплексов QRS	-	-	-	-	-	+++	-
Тип LGE при МРТ	Интрамиокардиально в базальных сегментах нижнебоковой стенки	В МЖП	В базальных отделах нижнебоковой стенки ЛЖ	-	МЖП, средний сегмент задней стенки ЛЖ	Диффузное субэндокардиальное	Интрамиокардиально в базальных сегментах нижнебоковой стенки
Артериальная гипертензия	++	+	-	Гипотония в положении лежа (?)	-	Ортостатическая гипотензия	-

Окончание табл. 8.6

Симптом	Болезнь Фабри	Болезнь Данона	Болезнь Помпе, взрослая форма	Синдромы LEOPARD/ Нунан/ Костелло	Атаксия Фридрейха	TTR-амилоидоз	Митохондриальная миопатия
Грубые черты лица	Типично	Возможно	Нехарактерно	-	-	Нехарактерно	Нехарактерно
Мышечная слабость	-	-	+	-	+	-	++
Птоз	-	-	-	+	-	-	++

Источник KingMed.info

Акропарестезии, невропатическая боль	+++	-	-	-	-	++	-
Непереносимость жары/ холода	+++	-	-	-	-	-	-
Ангиокератомы	+++	-	-	-	-	-	-
Лентиго	-	-	-	+++	-	-	-
Гипогидроз	+++	-	-	-	-	++	-
Нейросенсорная тугоухость	+	-	-	+	-	-	+
Нарушения зрения	Катаракта, помутнение роговицы	Пигментный ретинит	-	Гипертелоризм	-	Помутнение стекловидного тела	Ретинопатия, атрофия зрительного нерва
Нарушения походки	-	-	-	-	+++	++	++
Неврологические симптомы	Инсульты демиелинизация при МРТ	-	-	-	Атаксия, дизартрия	Дистальная сенсомоторная невропатия	Атаксия, инсульты-подобные эпизоды
Нефропатия	+++	-	-	-	-	++	++
Повышение печеночных ферментов	-	++	++	-	-	-	++
Повышение КФК	-	+	+	-	-	-	+
Другие клинические проявления	Грыжи		Дыхательные расстройства. Макроглоссия. Гепатомегалия	Стеноз легочной артерии. Дисплазия яичек, замедление роста	Диабет. Гипогонадизм. Дисфункция яичников	Двусторонний карпальный синдром	Диабет
Накопление ШИК+ субстрата в миокарде	+	+	+	-	-	-	-
Умственная отсталость	-	+	-	+	-	-	+

В заключение данного раздела остановимся на возможностях МРТ с контрастированием в дифференциальной диагностике при синдроме первичной гипертрофии миокарда и гипертрофии ЛЖ вообще. Характер и степень гипертрофии могут быть оценены достаточно точно, но обычно не имеют решающего значения в постановке диагноза. Принципиальным бывает лишь выявление локальной гипертрофии МЖП, верхушки ЛЖ, а также стенок ПЖ (что далеко не всегда может быть определено при ЭхоКГ). Несомненны преимущества метода как в дифференциальной диагностике ГКМП и НКМ, так и в подтверждении их одновременного наличия. Однако наибольшие надежды возлагаются на использование T1-режима и оценку феномена LGE.

При вторичной гипертрофии отсроченное накопление может быть обнаружено в любом сегменте ЛЖ, для аортального стеноза считают более специфичным субэндокардиальное или интрамиокардиальное LGE в базальных сегментах, в то время как при ГКМП фиброз развивается преимущественно в наиболее гипертрофированных сегментах, накопление нежное или точечное [119]. Специфичный паттерн LGE описывают для амилоидоза (см. ниже) - диффузное субэндокардиальное накопление по всей окружности ЛЖ, с отдельными полосками по ходу

отложений амилоида, напоминающими зебру (но возможно и субэпикардальное, интрамиокардиальное распределение). При болезни Фабри интрамиокардиальное накопление обнаруживают в базаль-ных отделах нижнебоковой стенки, и тот же паттерн описывают при других болезнях накопления (взрослой форме болезни Помпе), митохондриальной миопатии, атаксии Фридрейха (при которой мы наблюдали LGE в базальном сегменте задней стенки). Режим T1 без контрастного усиления (так называемый нативный T1-режим) в сопоставлении с оценкой экстрацеллюлярного объема (ECV) оказался весьма полезным в диагностике болезни Фабри и гемохроматоза, которые существенно отличаются по спектральным характеристикам в T1-режиме и показателю ECV от большинства других заболеваний миокарда [77] (рис. 8.12).

Таким образом, синдром первичной гипертрофии ЛЖ представляет собой именно синдром и не является синонимом нозологического понятия ГКМП, в основе которой, как правило, лежат мутации в генах саркомерных белков. Спектр причин синдрома первичной гипертрофии миокарда у взрослых весьма широк - доля изолированной ГКМП составила лишь 46%, доля всех форм ГКМП (изолированной и в сочетании с НКМ, предположительно или точно саркомерной) - 68%. Среди фенотипов ГКМП выявлены амилоидоз сердца (наиболее часто), болезни Фабри, Данона, атаксия Фридрейха, синдром LEOPARD и первичная РКМП. Эффективность ДНК-диагностики у пациентов с синдромом первичной гипертрофии составила 28,3%, саркомерные (наиболее часто в гене *MyBPC3*) и несаркомерные мутации выявлены в соотношении 6:7.

При изолированной ГКМП, в отличие от несаркомерных форм первичной гипертрофии, ФВ ЛЖ достоверно выше ($63,6 \pm 9,1$ и $54,1 \pm 13,8\%$; $p < 0,05$), несмотря на выраженную обструкцию ЛЖ у половины больных. Вирусный геном выявлен в миокарде у 78,6% пациентов с истинной ГКМП, морфологические признаки мио-/эндокардита - у 50%, в том числе у 36,4% больных без клинических подозрений на миокардит. Вирус HHV6 ассоциировался с признаками миокардита, что свидетельствует о его роли в индукции воспаления и, возможно, повышенной тропности к генетически неполноценному миокарду. Развитие небактериального миоэндокардита может осложняться присоединением инфекционного тромбоэндокардита. Низкая систолическая функция у пациентов с болезнями накопления может быть обусловлена как самой болезнью (когда отсутствуют морфологические признаки воспаления), так и развитием вторичного (?) иммунного миокардита. Сочетание ГКМП с НКМ прогностически наиболее неблагоприятно в данной группе больных («смерть + трансплантация» - 60%, в том числе при наличии ИКД).

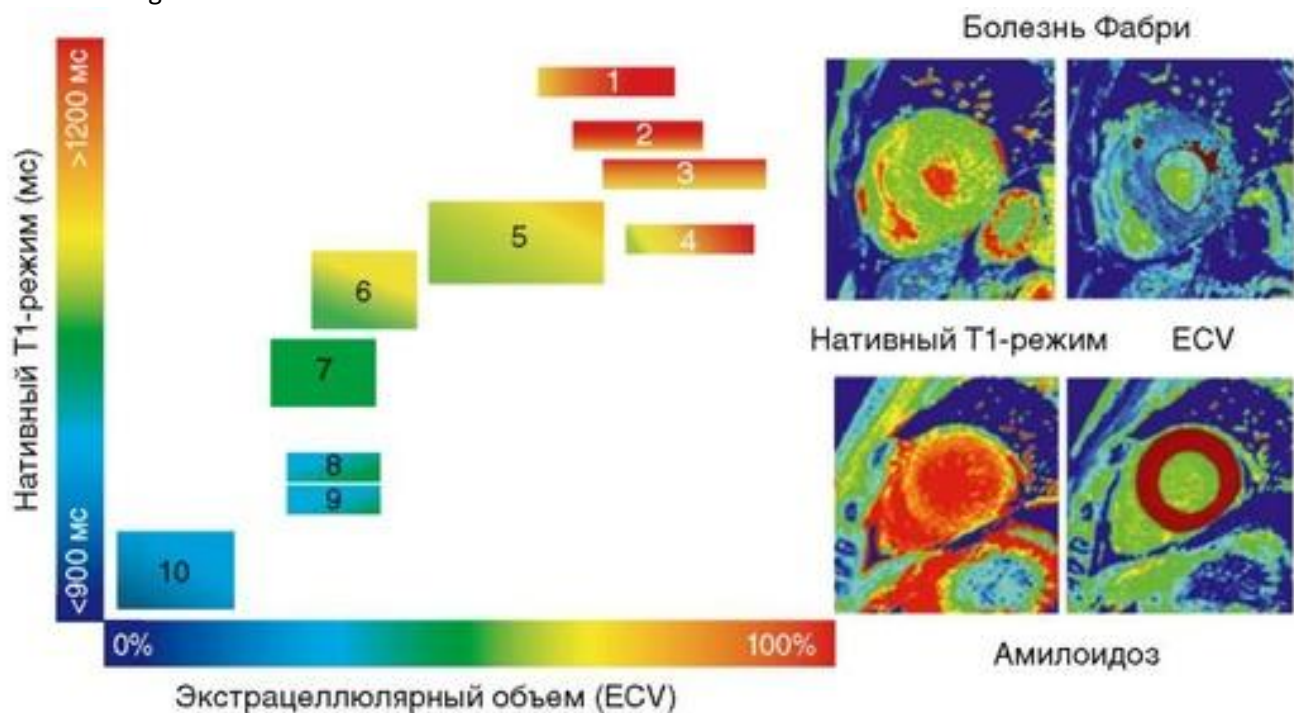


Рис. 8.12. Возможности новых режимов магнитно-резонансной томографии сердца (нативный T1-режим и оценка ECV) в дифференциальной диагностике болезней миокарда (из: Haaf P. et al., 2016 [77]). 1 - острый инфаркт миокарда; 2 - AL-амилоидоз; 3 - TTR-амилоидоз; 4 - хронический миокардит; 5 - острый миокардит, такотсубо, склеродермия; 6 - ГКМП, ДКМП, ревматоидный артрит; 7 - норма; 8 - болезнь Фабри; 9 - перегрузка железом; 10 - липоматозная дисплазия, жир

Принципы дифференциальной диагностики при синдроме первичной гипертрофии ЛЖ:

- гипертрофия ЛЖ более 12 мм у спортсменов и более 15 мм у пациентов с иной перегрузкой ЛЖ (артериальная гипертония, аортальные пороки сердца и др.) требует поиска дополнительных причин гипертрофии, в первую очередь, первичной гипертрофии ЛЖ в рамках генетически детерминированных заболеваний и амилоидоза; при отсутствии очевидных причин для гипертрофии миокарда поиск ее возможных первичных причин (ГКМП и ее фенотипов) должен начинаться при толщине миокарда от 12 мм и выше;
- для дифференциальной диагностики ГКМП и спортивного сердца следует использовать ЭКГ-критерии, утвержденные европейскими экспертами, в том числе наличие изолированной гипертрофии ЛЖ как признак, не характерный для ГКМП, и наличие депрессии сегмента **ST**, патологических зубцов **Q**, блокады ЛНПГ или неспецифического замедления внутрижелудочковой проводимости и отрицательных зубцов **T** (за исключением отрицательных зубцов **T** в отведениях V_1 - V_4 в сочетании с подъемом точки **J**) как признаков ГКМП;
- при несоответствии степени гипертрофии ЛЖ и выраженности факторов его перегрузки (длительности и интенсивности занятий спортом, давности гипертонического анамнеза и постоянства подъемов АД, давности и степени аортального стеноза/ недостаточности и др.), а также при полном отсутствии этих факторов вопрос о наличии причин для первичной гипертрофии ставится независимо от выраженности гипертрофии;
- всех пациентов с первичным синдромом гипертрофии ЛЖ либо подозрением на него следует направлять на консультацию к генетику в целях совместной оценки всей совокупности клинических симптомов и проведения таргетной ДНК-диагностики в панелях генов саркомерных

белков либо иных генах (при подозрении на конкретное заболевание из группы болезней накопления и др.);

- в пользу истинной (саркомерной) ГКМП дополнительно свидетельствуют наличие асимметричной гипертрофии МЖП, обструкции выводного тракта ЛЖ, мышечных мостиков в толще миокарда (по данным МСКТ сердца или коронарографии);
- заставляют сомневаться в диагнозе истинной ГКМП и говорят в пользу несаркомерных причин синдрома первичной гипертрофии миокарда (фенокопий ГКМП в рамках иных наследственных заболеваний) раннее (в сопоставлении со сроком болезни) снижение ФВ ЛЖ, в том числе выявленное уже при первом обследовании больного, снижение вольтажа комплексов **QRS** и патологические зубцы **Q**/комплексы **QS** на ЭКГ при отсутствии синдрома гипертрофии ЛЖ, либо, напротив, крайняя выраженность синдрома гипертрофии ЛЖ на ЭКГ (индекс Соколова- Лайона более 50-100 мм), в том числе при отсутствии выраженного утолщения ЛЖ, крайняя степень диффузной гипертрофии ЛЖ по данным ЭхоКГ (более 3 см), особенно в молодом возрасте, одновременное наличие гипертрофии ПЖ, неоднородная структура миокарда (полоски, включения, свечение), а также наличие специфичных для отдельных болезней системных проявлений и специфичных изменений при МРТ сердца (с оценкой native T₁, ECV, LGE);
- возможны сочетания истинной (саркомерной) ГКМП и ее фено-копий;
- при болезнях накопления (болезни Фабри и др.) возможно развитие миокардита, в том числе вторичного аутоиммунного, о чем может свидетельствовать повышение титров антикардиальных АТ, утяжеление течения аритмии, ХСН; необходимо изучение вопроса о влиянии фермент-заместительной терапии на активность этого воспаления;
- МРТ сердца с гадолинием должна по возможности проводиться у всех больных с синдромом первичной гипертрофии ЛЖ или подозрением на него, в том числе для уточнения риска ВСС и показаний к имплантации ИКД;
- в качестве альтернативы МРТ может использоваться МСКТ с внутривенным контрастированием миокарда (в целях выраженности и распределения гипертрофии ЛЖ, наличия некомпактного слоя, оценки выраженности фиброза при ГКМП, характера отсроченного контрастирования при других заболеваниях), однако его отрицательные результаты могут потребовать перепроверки с помощью МРТ;
- при подозрении на конкретное заболевание, протекающее с синдромом первичной гипертрофии миокарда ЛЖ, применяется комплекс специфичных для него дополнительных методов исследования;
- биопсия миокарда выполняется при недостаточной информативности всех других методов исследования (включая консультацию генетика и ДНК-диагностику) при подозрении на инфильтративные болезни/болезни накопления, в первую очередь, амилоидоз, а также при невозможности исключить миокардит, в том числе вирусный, как причину ухудшения состояния больного (нарастание ХСН и/или аритмий);
- одновременное выявление некомпактного слоя ЛЖ не исключает диагноза истинной ГКМП, но утяжеляет течение болезни и ухудшает прогноз - нередки их сочетания либо трансформация одного фенотипа в другой как в пределах одной семьи, так и у одного и того же больного, особенно при наличии мутаций в гене **MyBPC3**.

8.3. Амилоидоз с поражением сердца

Амилоидоз находится в области пристального внимания интернистов всех специальностей и остается одной из любимых тем клиницистов и морфологов Девичьего поля. Кардиологам этот диагноз знаком так же хорошо, как и нефрологам, ревматологам, неврологам. Сохраняя постоянную диагностическую настороженность (не знаешь, что происходит с сердцем, - ищи амилоидоз), мы отметили, что в последние годы не только расширились наши возможности диагностики амилоидоза, но и существенно видоизменилось его течение. Сегодня мы бы не взялись однозначно связать амилоидоз с рестрик-тивным или гипертрофическим типом поражения миокарда. Вероятно, в первую очередь это обусловлено более ранней и дифференцированной диагностикой, а также разнообразием клинических вариантов амилоидоза.

К вариантам с частым поражением сердца сегодня относят:

- AL-амилоидоз (идиопатическая В-клеточная дискразия или миелом-ная болезнь, болезнь Вальденстрема), при котором белком-предшественником являются легкие цепи Ig;
- ATTR, при котором белком-предшественником является белок транс-тиретин - мутантный (при наследственном амилоидозе у пациентов с мутациями в гене *TTR*) и так называемый дикий, который образуется из нормального транстиретина, как правило, у пожилых людей;
- изолированный амилоидоз предсердий (AANF), белком-предшественником при котором является предсердный натрийуретический фактор [5].

Под старческим амилоидозом сердца понимают дикий ATTR- (системный) или AANF-типы. Поражение сердца возможно также у 5% больных AA-амилоидозом [68].

Точная прижизненная диагностика *изолированного амилоидоза предсердий* на сегодня возможна только в ходе различных кардиохирургических вмешательств (возможно, со временем МРТ сердца и другие визуализирующие методы будут располагать подобными возможностями). Аритмологи НЦССХ им. А.Н. Бакулева провели сравнение интраоперационных (операция «лабиринт») биоптатов ушка ЛП и ПП у 53 пациентов с различными формами МА и 8 пациентов с синусовым ритмом с применением ИГХ-метода: АНФ-содержащий амилоид выявлен в обоих предсердиях у половины пациентов с МА и полностью отсутствовал у пациентов с синусовым ритмом [8]. Амилоидные массы располагались трансмурально в интерстиции и в стенке сосудов миокарда предсердий, преимущественно под эндокардом. К сожалению, авторы не сообщают точный возраст пациентов (у больных с амило-идозом он был достоверно выше, но, вероятно, не был старческим). Можно только предполагать, сколь часто локальный амилоидоз предсердий лежит в основе упорных наджелудочковых аритмий, не достигающих до хирургического стола. *Наследственный TTR-амилоидоз* был впервые описан в португальских семьях (мутация Val30Met) и характеризуется в первую очередь поражением нервной системы: прогрессирующей хронической дистальной симметричной сенсорной (болевой) или сенсорно-моторной полинейропатией (пациенты испытывают все более выраженные затруднения при ходьбе и со временем оказываются прикованными к инвалидному креслу), вегетативной нейропатией (ортостатические реакции, обмороки, чередование запоров и диареи, гипогидроз, нарушения мочеиспускания). Очень типичны туннельные нейро-патии (в первую очередь, одноили двусторонний карпальный синдром). Из системных проявлений следует назвать необъяснимое снижение массы тела, поражение глаз (помутнение стекловидного тела, снижение остроты зрения), поражение почек, печени и других органов.

Диагностика наследственного TTR-амилоидоза считается в первую очередь прерогативой неврологов. Но кардиологические проявления TTR-амилоидоза совсем не редки: по данным наиболее крупных европейских центров, в которых концентрируются пациенты с амилоидозом сердца, доля мутантного *TTR* среди всех форм достигает 26% [131]. К кардиологам просто приходят иные больные, чем к неврологам: спектр органных проявлений TTR-амилоидоза достаточно четко зависит от того, в каком регионе гена находится патогенная мутация. Например, классическая мутация Val30Met, ответственная за португальский тип нейроамилоидоза, расположена как раз в невропатическом участке гена, в то время как к поражению сердца чаще приводят мутации, расположенные в противоположном, кардиопатическом регионе.

Естественно, есть зона пересечения, мутации в которой одинаково часто вызывают поражение нервной системы и сердца (в том числе у разных членов одной семьи, как мы наблюдали это у наших пациентов). С учетом этих данных поиска наиболее частых мутаций в гене *TTR* (такой вариант анализа практикуется) недостаточно для подтверждения или исключения ATTR сердца, необходимо полное исследование этого небольшого гена. По неопубликованным данным А.В. Полякова (Медико-генетический научный центр РАМН), на роль второй по частоте мутации у российских пациентов может претендовать мутация Phe33Leu, выявленная у 4 из 19 пациентов с верифицированным TTR-амилоидозом и преимущественно кардиальным фенотипом. Частота семейных проявлений при наследственном TTR-амилоидозе меньше, чем при AL-типе, но выше, чем при диком (старческом) варианте ATTR.

Дикий тип TTR-амилоидоза отличается несколько иным спектром поражения, хотя для него также характерны полинейропатия и карпальный синдром. Амилоид в подкожной жировой клетчатке находят лишь у 20% пациентов с поражением сердца, поэтому отрицательный результат такой биопсии не может служить критерием исключения диагноза. В европейских средиземноморских центрах (Италия) дикий тип встречается реже мутантного (всего 6,4% среди трех основных типов кардиоамилоидоза) [131]. Однако результаты применения современных методов диагностики TTR-амилоидоза (в частности, скинтиграфии) свидетельствуют о том, что частота его значительно недооценивалась.

В частности, большой резонанс вызвала работа испанских авторов, в которой частота дикого типа ATTR у пожилых пациентов с так называемой HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*, ХСН с сохранной ФВ) составила 13% [73]. Отложения этого типа амилоида находят почти у 1/4 людей старше 80 лет; возникло даже понятие о старческом TTR-амилоидозе как о кардиальной болезни Альцгеймера. С другой стороны, у пациентов с болезнью Альцгеймера с помощью протеомного анализа были выявлены отложения A β ₄₀- и A β ₄₂-амилоида, чему клинически соответствовала диастолическая дисфункция [155].

Наконец, *AL-тип* является наиболее частым у пациентов с амилоидозом сердца (67%) [131], характеризуется наиболее яркими, полисистемными и, как правило, быстро развивающимися клиническими симптомами. Перечислим лишь некоторые из них: поражение кожи (периорбитальная пурпура, амилоидные бляшки), почек (нефротический синдром, почечная недостаточность), печени (гепатомегалия, внутрипеченочный холестаз), селезенки (спленомегалия), мышц (макроглоссия, псевдогипертрофия мышц), периферической (синдром карпального канала, нарушения чувствительности, потеря мышечной массы, моторные нарушения) и автономной нервной системы [5]. Поражение сердца при AL-амилоидозе связывают не только с отложением амилоидных масс, но и с прямым токсическим воздействием легких цепей Ig на миокард, чем и объясняют тяжесть течения болезни.

Источник KingMed.info

Для пациентов с TTR-амилоидозом, особенно диким (старческим) его типом, характерен возраст старше 60 лет. Однако мутантный ATTR может протекать в нескольких формах - как с поздним (после 50 лет), так и с ранним (до 50 лет) дебютом, хотя поражение сердца все же более характерно для варианта с поздним дебютом. Преимущественное поражение нервной системы или сердца в значительной степени определяется локализацией патогенной мутации в гене *TTR* (как отмечено, выделяют невропатические и кардиопатические области гена). AL-амилоидоз может развиваться и в гораздо более молодом возрасте.

При AL-типе относительно менее выражена гипертрофия миокарда в сравнении с TTR-типами, но отмечаются более тяжелые гемодинамические нарушения вследствие диастолической дисфункции; для него установлена также большая частота снижения вольтажа на ЭКГ и, несомненно, более агрессивное течение [131]. Другие авторы также сообщают о невысокой частоте снижения вольтажа при наследственном и диком TTR-амилоидозе (33%) и выявлении признаков рестрикции лишь в 18% случаев; в то же время нередко отмечалась асимметричная гипертрофия МЖП (21%), которая может имитировать ГКМП [45]. Однако в последнее исследование вошли больные из специального европейского регистра THAOS, в том числе с рано поставленным диагнозом (например, у родственников), это не был скрининг.

Прогноз при AL-амилоидозе с поражением сердца остается плохим, несмотря на внедрение новых схем лечения, включающих трансплантацию аутологичных стволовых клеток: в одной из последних работ непосредственный гематологический ответ составил 69%, ответ со стороны сердца - лишь 42%, однако средняя общая выживаемость пациентов с поражением сердца достигла 46 месяцев [16], что уже существенно больше года. При наследственном TTR-амилоидозе этот показатель составил 56,8 месяцев с момента постановки диагноза [148], хотя сообщается и о случаях более чем 20-летней выживаемости [55]. Простым и четким прогностическим предиктором при любом типе амилоидоза является уровень NT-проBNP, который в большей степени соотносится с низким сердечным выбросом, чем с низкой ФВ ЛЖ [46].

Клинические проявления различных видов амилоидоза сердца могут быть обусловлены поражением любых структур - не только миокарда (рефрактерная ХСН, прогрессирующие нарушения проводимости, любые аритмии, снижение вольтажа комплекса QRS и комплексы QS на ЭКГ), но и эндокарда (клапанные пороки), перикарда (экссудативно-констриктивный перикардит), крупных и мелких коронарных артерий (ишемия, инфаркт миокарда). Гипотония может быть связана не только с ХСН, но и с автономной (вегетативной) дисфункцией.

Далее мы представим собственные клинические наблюдения, которые иллюстрируют не только все виды амилоидоза сердца, но и различные его морфофункциональные проявления, что потребовало совершенно различной дифференциальной диагностики в каждом случае.

8.3.1. РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) считается классическим (наиболее типичным) проявлением амилоидоза сердца, что связано с диффузной инфильтрацией миокарда амилоидными массами. Ее признаками являются не только нарушение диастолы по рестриктивному типу, но и увеличение предсердий. Вместе с тем достаточно рано начинает нарастать гипертрофия ЛЖ, которая отличает амилоидоз от идиопатической РКМП.

Клинический пример 65. Больной Я., 67 лет, поступил в ФТК 27.05.2014 г. с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках, отеки нижних конечностей.

Источник KingMed.info

Из анамнеза: мать умерла в 67 лет от ОНМК, страдала аритмией. В 1970 г. выполнена правосторонняя верхнедолевая лобэктомия по поводу туберкуломы. В дальнейшем состояние оставалось удовлетворительным. С 2008 г. - приступы МА, которые с 2009 г. заметно участились, сохранялись на фоне насыщения кордароном), появились также одышка, отеки. Проводилась терапия петлевыми диуретиками (нерегулярно), варфарином. В 2011 г. в связи с развитием устойчивой МА в НЦССХ им. А.Н. Бакулева выполнены РЧ-модификация операции «лабиринт», истмус-блок справа и перевязка ушка ЛП в условиях искусственного кровообращения. При ЭхоКГ выявлена гипертрофия ЛЖ до 1,8 см, что расценено как ГКМП, интраоперационная биопсия миокарда не проводилась. После выписки принимал кордарон (отменен через 1 год), бисопролол, верошпирон, диувер, варфарин, однако одышка и отеки сохранялись, субъективно нарушения ритма не рецидивировали. С осени 2013 г. отмечались возобновление признаков застоя, учащение пульса до 90 в минуту. Госпитализирован в ФТК.

При осмотре выявлены трофические изменения кожи и отеки голеней и стоп. Дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС 74 в минуту, АД 100/70 мм рт.ст. Печень, селезенка не увеличены. В анализах крови: креатинин 1,14 мг/дл, признаки холестаза, фибриноген 4,73 г/л, повышение титра АТ к антигенам ВПС (1:160). На ЭКГ при поступлении (рис. 8.13, а) - устойчивая предсердная тахикардия (инцизионная) с проведением 2:1 и ЧСС 166 в минуту. Низкий вольтаж комплексов QRS и полное отсутствие признаков гипертрофии сразу поставили под сомнение диагноз ГКМП. При ХМ зарегистрировано более 4000 ЖЭ. При ЭхоКГ подтверждено наличие умеренной гипертрофии ЛЖ без его дилатации и значимой систолической дисфункции (МЖП 1,4-1,6 см, тЗС 1,3 см, КДР 4,5 см, КДО 71 мл, КСО 30 мл, ФВ 49-56%, VTI 12,4 см, dp/dt 941 мм рт.ст.), (рис. 8.13, в), однако преобладали рестриктивные изменения (ЛП 4,6 см, объем 100 мл, ПП 91 мл, ПЖ 3 см, Е/А более 6, Е/Е? 22, DecT 140 мс) (рис. 8.13, г). СДЛА составляло 50 мм рт.ст. Обратила на себя внимание выраженная неоднородная гиперэхогенность структуры миокарда. При чреспищеводной ЭхоКГ отмечены признаки реканализации ушка ЛП, тромбоза не выявлено, синусовый ритм восстановлен методом ЭИТ (рис. 8.13, б).

Данные анамнеза, ЭКГ и ЭхоКГ требовали в первую очередь исключения амилоидоза. При МСКТ коронарных артерий патологии не выявлено. Отсроченное контрастирование в миокарде не оценивалось. При исследовании крови и мочи легких цепей Ig не выявлено, то есть AL-амилоидоз исключен. В биоптатах слизистой оболочки толстой кишки при окраске конго красным определяются массы амилоида в стенках сосудов подслизистого слоя. В биоптатах кожи и подкожной жировой клетчатки периваскулярно - отложения амилоида в небольшом количестве. Выполнена ЭМБ ПЖ: неравномерная гипертрофия и дистрофия кардиомиоцитов, перимускулярный и периваскулярный склероз; при окраске конго красным с исследованием в поляризованном свете - периколлагеновый амилоид в строме (рис. 8.13, д, е, ж).

Таким образом, диагноз амилоидоза сердца подтвержден, наиболее вероятен системный ATTR, однако ИГХ-типирование и ДНК-диагностику провести не удалось: у пациента развилась тяжелая почечная недостаточность с выраженной декомпенсацией ХСН. Отличием от истинной (идиопатической) РКМП стало наличие гипертрофии ЛЖ, впрочем, весьма умеренной (до 1,6 см) и не приводившей к обструкции выводного тракта ЛЖ.

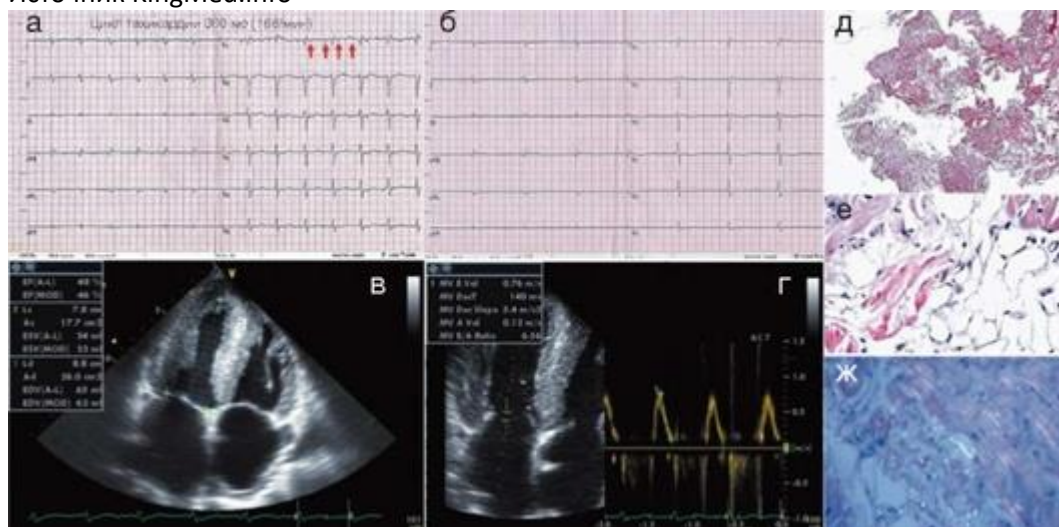


Рис. 8.13. Результаты инструментального исследования у больного Я., 67 лет [TTR (?), амилоидоз сердца в форме рестриктивной кардиомиопатии]: а - ЭКГ при поступлении в клинику; б - электрокардиограмма после восстановления синусового ритма, скорость записи - 25 мм/с; в, г - эхокардиограммы, четырехкамерная позиция (левые камеры слева) - определение фракции выброса левого желудочка (в) и оценка диастолической функции (г); д-ж - биоптаты правого желудочка; д, г - окраска конго красным, малое (д) и большое (е) увеличение, ярко-красным цветом окрашены отложения амилоида в строме; ж - исследование окрашенных препаратов в поляризованном свете (яблочно-зеленое свечение - амилоидные массы) (пояснения см. в тексте)

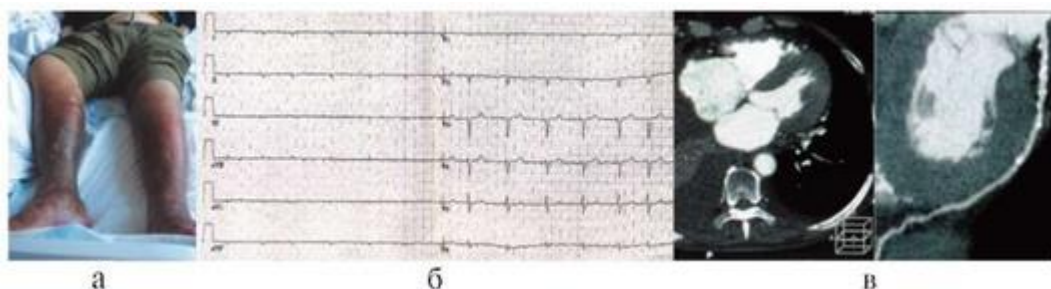


Рис. 8.14. Клинические и инструментальные данные пациента П., 69 лет: а - асцит и сохраняющиеся напряженные отеки ног с тяжелыми трофическими нарушениями (после курса интенсивного форсированного диуреза в отделении реанимации); б - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с, вольтаж записи - 10 мм/1 мВ. Резкое уменьшение вольтаж комплексов QRS в стандартных отведениях (вплоть до полной их неразличимости), комплексы QS в отведениях V₁-V₃; в - мультиспиральная компьютерная томография сердца - диффузная гипертрофия левого желудочка, кальцинаты в ПМЖА без гемодинамически значимых стенозов (не более 50%)

В качестве примера тяжелого рестриктивного фенотипа приведем еще одного пациента, у которого по техническим причинам не удалось провести ЭМБ, о возможностях сцинтиграфии с пирофосфатом и МСКТ с контрастированием тогда еще не было известно, мутации в гене **TTR** и данных, указывающих на системное поражение и AL-амилоидоз, не выявлено, однако наиболее вероятным представлялся диагноз дикого (старческого) TTR-амилоидоза, симптомы которого появились у больного за 2 года до госпитализации в ФТК. В клинической картине преобладала тяжелая правожелудочковая недостаточность, отечный синдром достигал степени анасарки, комплексы QRS на ЭКГ в стандартных отведениях практически не определялись, в грудных отведениях регистрировались комплексы QS, толщина стенок ЛЖ по данным ЭхоКГ достигала 17 мм, ФВ - 40%, E/A - 2,92, при МСКТ гемодинамически значимого

Источник KingMed.info

коронарного атеросклероза не выявлено. Диагноз амилоидоза остался неподтвержденным, но ничего другого тут, на наш взгляд, просто не могло быть. Его лечение включало пять различных диуретиков и аллопуринол и, к сожалению, перспектив не имело.

8.3.2. ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является не менее типичным проявлением амилоидоза сердца и может полностью имитировать картину обструктивной асимметричной ГКМП (включая систолическое движение передней створки митрального клапана), провоцируя врачей на назначение дизопирамида [122] или мизектомию [80]. Совершенно нетипичными для истинной ГКМП являются в этих случаях ЭКГ, а также скорость нарастания рестрикции, систолической дисфункции и ХСН.

Клинический пример бб. Больная К., 40 лет, поступила в ФТК 16.11.2015 г. с жалобами на общую слабость, выраженную слабость в мышцах ног (невозможность встать, самостоятельного передвигаться), одышку при минимальных нагрузках, отеки нижних конечностей, осиплость голоса, затруднение открывания рта, снижение массы тела (на 16 кг в течение 2 месяцев), затруднение акта глотания.

Из анамнеза: до лета 2013 г. чувствовала себя удовлетворительно. В 2013 г. дважды возникли приступы ритмичного сердцебиения (до 140-160 в минуту), сопровождавшиеся резкой слабостью, потерей сознания. При ЭхоКГ патологии не выявлено, назначен кораксан 7,5 мг/сут. С сентября 2014 г. отмечено появление и нарастание отеков нижних конечностей, слабости, сухости кожного покрова, затруднение акта глотания, открывания рта, эпизодически принимала 80-120 мг фуросемида. При ЭхоКГ от 10.02.2015: ЗС ЛЖ 20 мм, МЖП 15 мм, выпот в перикарде до 10 мм, ФВ 51%. Состояние расценено как ГКМП. На фоне приема нолипрела, кораксана, диувера - тенденция к гипотонии. Ревматологом не исключался дебют склеродермии. В связи с нарастанием отеков, одышки госпитализирована в Удмуртский республиканский центр, отечный синдром купирован диуретиками. На основании клинической картины, повышения уровней КФК (486 ЕД/л), ЛДГ (1497 ЕД/л) и АНФ (1:320), данных ЭНМГ (первично-мышечный тип поражения) состояние расценено как дерматомиозит. Назначен преднизолон по 20 мг/сут, с учетом положительного эффекта доза увеличена до 60 мг, после чего возникло резкое ухудшение состояния - появилась боль в суставах, доза снижена до 40 мг. В дальнейшем отмечено нарастание отеков, общей и мышечной слабости, снижение массы тела (на 16 кг). В ноябре 2015 г. госпитализирована в ФТК.

При поступлении: состояние тяжелое, ИМТ 18,87 кг/м². Кушингоидный синдром: кожный покров сухой, с истончением, шелушением, множественными трофическими изменениями по типу язв (с последующим нагноением); лунообразное лицо, атрофия мышц конечностей. Отеки до уровня бедер. В легких хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС 84 в минуту, АД 115/80 мм рт.ст. Печень, селезенка не увеличены. Из других осложнений стероидной терапии (доза при поступлении - 30 мг/сут) диагностированы сахарный диабет (гликозилированный Hb 12,6%), остеопороз, кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, кандидоз, генерализованная инфекция ЦМВ, ВЭБ и вирусом *herpes zoster*. В анализах крови - нейтрофильный лейкоцитоз до 16 000, цитолитический, холестатический синдромы, повышение уровня амилазы; КФК 130 ЕД/л, ЛДГ 1480 ЕД/л. В общем анализе мочи - минимальная лейкоцитурия, суточная протеинурия 45 мг.

Наличие истинной ГКМП вызвало сомнения с учетом данных ЭКГ (рис. 8.15, а): отсутствия признаков гипертрофии ЛЖ, снижения вольтажа комплекса QRS и амплитуды зубцов R, патологических комплексов QS в отведениях II, aVF. При ХМ зарегистрировано 13 000

Источник KingMed.info

НЖЭ и 217 ЖЭ, а также пробежка ЖТ из шести комплексов QRS с ЧСС 130 в минуту. Данные ЭхоКГ укрепили предположение об амилоидной природе умеренной гипертрофии ЛЖ (МЖП 1,4 см, ЗСЛЖ 1,3 см): утолщение стенок носит диффузный характер (рис. 8.15, б), при уменьшенных размерах ЛЖ (КДР 3,9 см, КДО 39 мл; КСО 23 мл) его систолическая функция снижена (ФВ 41%, VTI 9,5 см, dp/dt 1010 мм рт.ст), признаков рестрикции не отмечено (ЛП 3,8 см, объем 66 мл, правые камеры не увеличены, Е/А 1,6), СДЛА 35 мм рт.ст. Уплотнения и сепарации листков перикарда, значимой регургитации нет. Для верификации амилоидоза сердца выполнена МСКТ (рис. 8.15, в-д): коронарные артерии интактны, миокард желудочков гипертрофирован (ПЖ до 8 мм, ЛЖ до 22 мм), отмечено отсроченное накопление контрастного препарата миокардом ПЖ (наиболее активно, преимущественно субэпикардially, до 115 ед.Н) и ЛЖ (диффузно всеми слоями), ЛП (менее выражено). У стенки и в ушке ЛП выявлены тромбы размером 9 и 5 мм соответственно.

Типичный для амилоидоза тип накопления и выраженная гипертрофия обоих желудочков подтверждали диагноз. Признаки системного поражения, возраст больной и быстрота прогрессирования симптомов заставляли думать об AL-типе. Исходный диагноз дерматомиозита не выглядел убедительным (невысокий уровень КФК, прогрессирование на фоне стероидной терапии). Не выявлено лабораторных маркеров других системных заболеваний (РФ, АНФ, сANCA и рANCA, АТ ENA-профиля - в пределах нормы). В биоптатах подкожного жира выявлено отложение AL-амилоида периваскулярно и по ходу коллагеновых волокон. При ИГХ-исследовании сыворотки и мочи патологических белков не обнаружено, при иммунофиксации в моче отмечена следовая секреция белка Бенс-Джонса λ-типа (следовой уровень расценен как следствие стероидной терапии). Неврологом диагностирована периферическая полинейропатия, которая носит, вероятно, смешанный характер. Планировалось применение быстродействующих схем химиотерапии на основе бортезомиба, однако на момент госпитализации в ФТК лечение было направлено исключительно на купирование симптомов ХСН и многочисленных осложнений стероидной терапии. По месту жительства лечение амилоидоза также не было начато, через 4 месяца пациентка погибла.

С учетом имеющихся описаний амилоидной миопатии с картиной дерматомиозита [111], морфологическими признаками воспаления [47] мы имели основания расценивать все исходные симптомы (поражение сердца, в том числе перикардит, миопатия, дисфагия) в рамках системного амилоидоза. В опубликованной позднее работе из клиники Мэйо собран 51 пациент с AL-амилоидной миопатией [113].

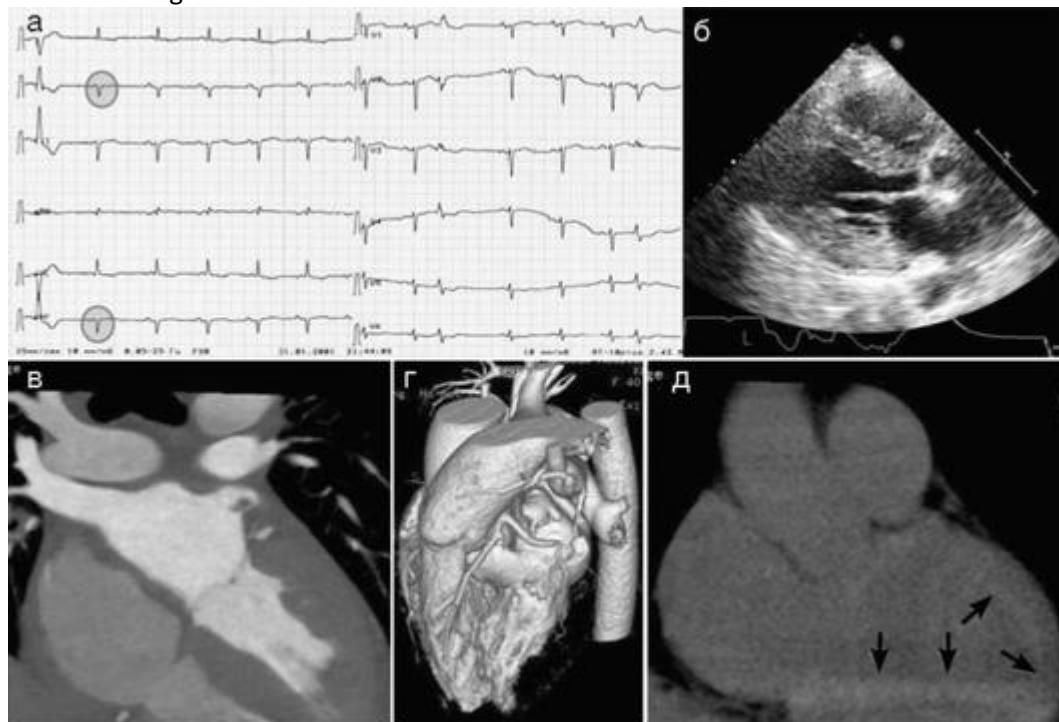


Рис. 8.15. Результаты инструментального исследования у больной К., 40 лет (AL-амилоидоз сердца в форме гипертрофической кардиомиопатии): а - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с; б - эхокардиограмма, признаки диффузной гипертрофии левого желудочка без выраженного увеличения размеров предсердий; в - мультиспиральная компьютерная томография сердца в раннюю фазу (диффузное утолщение стенок левого желудочка); г - трехкамерная реконструкция изображений, полученных при мультиспиральной компьютерной томографии (неизмененные коронарные артерии); д - отсроченное диффузное накопление контрастного препарата в миокарде левого желудочка всеми слоями, начиная от эндокарда (указано стрелками), при мультиспиральной компьютерной томографии (пояснения см. в тексте)

8.3.3. ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), в отличие от предыдущих двух вариантов, как ведущее проявление совершенно нетипична для амилоидоза сердца. В литературе нам встретились единичные описания, в частности, пациентка 68 лет, которая в течение 20 лет страдала чистой ДКМП с появлением гипертрофии в финале (на ЭКГ - синдром гипертрофии ЛЖ), и лишь при аутопсии выявлен системный ATTR-амилоидоз [142]. Как анамнез, так и ЭКГ вызывают сомнения в том, что с самого начала это был амилоидоз. Описан и быстротечный случай AL-амилоидоза с картиной ДКМП, типичной для амилоидоза ЭКГ и миастенией [167]. Причиной столь необычного течения может быть ишемия вследствие поражения мелких артерий [37]. Предполагают также возможность сочетания идиопатической ДКМП и амилоидоза [142]. Для таких больных характерно постепенное изменение фенотипа - присоединение гипертрофии ЛЖ; описана подобная трансформация и при семейной форме ATTR [90].

Клинический пример 67. Больная А., 58 лет, впервые поступила в ФТК в ноябре 2013 г. с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, тяжесть за грудиной, общую слабость. Из анамнеза: с 2010 г. - подъемы АД до 170/100 мм рт.ст., не лечилась. Весной 2012 г. стала отмечать одышку, загрудинные боли при ходьбе. Состояние расценено как ИБС, назначена терапия фозиноприлом, нитратами, аспирином с эффектом. В январе 2013 г. на отдыхе в Израиле госпитализирована в связи с эпизодом потери сознания, ОРВИ. При ЭхоКГ: ФВ 30%, начальная гипертрофия ЛЖ. Анализ крови на вирус H1N1 - положительный. Проводилась терапия

Источник KingMed.info

оселтамивиром, диуретиками, β -адреноблокаторами, состояние улучшилось. При ЭхоКГ в Москве (февраль) ФВ 49%. Летом 2013 г. отметила усиление одышки, дискомфорт за грудиной, отеки. Консультирована в РКНПК: отмечено расширение ЛЖ, ФВ 40%. Несмотря на коррекцию терапии, одышка сохранялась; в этой связи госпитализирована в ФТК.

При поступлении выявлены пастозность голеней и стоп. Хрипов нет, тоны сердца ритмичные, ЧСС 70 в минуту, АД 130/70 мм рт.ст. Печень, селезенка не увеличены. В анализах крови легкая гипохромная анемия, гиперлипидемия 2а типа. Вирусов герпетической группы и парвовируса В19 в крови не выявлено. В анализе мочи: удельный вес 1009, кристаллы оксалата кальция. На ЭКГ (рис. 8.16, а): отклонение ЭОС влево, признаков гипертрофии нет, снижение амплитуды зубцов **R** в отведениях II, III, aVF, V₁-V₄, двухфазный зубец **T** в отведениях I, aVL, V₅-V₆. При ХМ - пробежка ЖТ из четырех комплексов **QRS**, при ЧСС более 115 в минуту - усугубление депрессии сегмента **ST** до 0,15 мВ. При ЭхоКГ отмечена умеренная дилатация предсердий и ЛЖ со снижением ФВ до 44% (рис. 8.16); признаков рестрикции, значимой гипертрофии и регургитации на клапанах не выявлено.

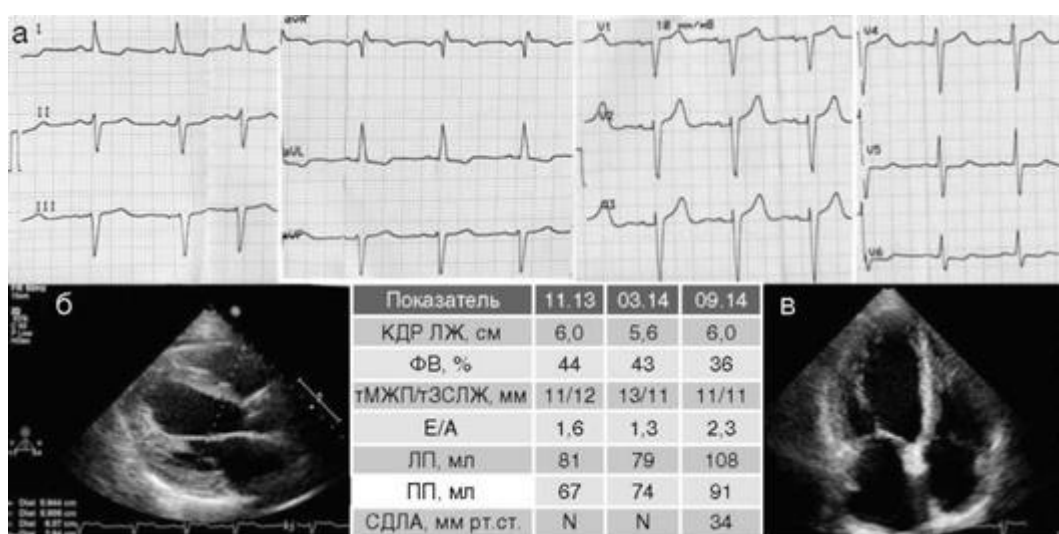


Рис. 8.16. Результаты инструментального исследования у больной А., 58 лет (AL-амилоидоз сердца в форме дилатационной кардиомиопатии): а - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с; б, в - эхокардиограммы от марта 2014 г. (умеренная дилатация предсердий и левого желудочка без его значимой гипертрофии и признаков рестрикции). В таблице представлена динамика основных эхокардиографических показателей в процессе наблюдения и лечения (пояснения см. в тексте)

С учетом связи ухудшения состояния и частично обратимой систолической дисфункции с H1N1-инфекцией наиболее вероятной причиной синдрома ДКМП представлялся миокардит. В анализах крови выявлен специфический АНФ в титре 1:320 при нормальных титрах других антикардиальных АТ. Начата мягкая ИСТ (метипред с 16 до 4 мг/сут). Улучшения самочувствия не отмечено, при повторной госпитализации в апреле 2014 г. титр АНФ снизился до 1:160, при ЭхоКГ - без существенной динамики (см. рис. 8.16), к лечению добавлен азатиоприн 100 мг/сут. Выполнена МСКТ сердца: коронарные артерии интак-тны, гипертрофия ЛЖ до 13-14 мм, трабекулярность ЛЖ с соотношением слоев 1:1, отсроченного накопления нет.

В последующем сохранялась одышка при умеренных нагрузках, при ЭхоКГ от сентября 2014 г. (см. рис. 8.16) отмечено некоторое снижение ФВ (36%), появление признаков диастолической дисфункции (Е/А 2,3) без нарастания гипертрофии ЛЖ. В РКНПК выполнена МРТ сердца с гадолинием - выявлено типичное для амилоидоза диффузное субэндокардиальное накопление контрастного препарата в ЛЖ. В целях верификации диагноза проведен иммуноэ-лектрофорез

Источник KingMed.info

белков крови и мочи - при иммунофиксации в γ -2-зоне выявлена моноклональная секреция за счет белка β Л. Для дообследования и проведения химиотерапии больная госпитализирована в ГКБ им. С.П. Боткина, дальнейших сведений, к сожалению, нет.

Вероятно, мы ошиблись с первоначальным диагнозом (миокардит), чему способствовали анамнез (четкая связь с вирусной инфекцией), высокий уровень специфического АНФ, отсутствие характерных для амилоидоза изменений на ЭКГ и при ЭхоКГ, дилатационный тип поражения. Учитывая, что в дальнейшем диагностирован AL-тип, дебют заболевания представляется очень нетипичным, а длительность развития симптоматики (не менее 3 лет) и полное отсутствие отсроченного накопления по данным МСКТ, выполненной за 1 год до МРТ, заставляют предполагать сочетание двух заболеваний сердца - миокардита и амилоидоза. С другой стороны, предполагаемый миокардит слабо поддавался лечению, и, хотя дозы метипреда были низкими, его одновременное применение с азатиоприном могло просто замедлить развитие амилоидоза. Наконец, выявленная при МСКТ повышенная трабе-кулярность ЛЖ с соотношением некомпактного и компактного слоев 1:1 не позволяет исключить исходную генетическую неполноценность миокарда и наличие умеренно выраженных признаков ДКМП до развития симптомов болезни.

Гипотеза о сочетании и возможном взаимном влиянии миокардита и AL-амилоидоза не является фантастичной и должна приниматься во внимание у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией и аритмиями. Совсем недавно опубликованы результаты работы из клиники Шарите: при морфологически подтвержденном у 42 больных AL- и TTR-амилоидозе сердца частота обнаружения ИГХ-признаков воспаления составила 40%, причем прогноз пациентов с миокардитом оказался достоверно хуже [143]. Описаны случаи обнаружения вирусного генома в миокарде у пациентов с амилоидозом [151]. Имеются данные о появлении стандартного АНФ при AL-амилоидозе [128] (выявлен у нашей больной), однако уровень антикардиальных АТ у этих больных не изучался. Ответить на вопрос о природе болезни могла бы биопсия миокарда, однако на первых этапах симптомы и дисфункция ЛЖ были умеренными, и мы не настаивали на биопсии, которой пациентка опасалась, а в дальнейшем ее лечение определял амилоидоз.

8.3.4. СОЧЕТАНИЕ ПРИЗНАКОВ ГИПЕРТРОФИИ, РЕСТРИКЦИИ И ТЯЖЕЛОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

Сочетание признаков гипертрофии, рестрикции и тяжелой систолической дисфункции - типичный фенотип на поздних стадиях амилоидоза сердца. Элементы этой триады присутствовали у всех описанных пациентов - именно такое сочетание следует считать наиболее специфичным для амилоидоза. Следовало бы указывать в диагнозе все компоненты амилоидного поражения («РКМП с псевдогипертрофией и систолической дисфункцией», например). Однако в наиболее полном варианте мы столкнулись с этим фенотипом при первом же обследовании у пациента, которого наблюдаем уже на протяжении 10 лет, имея возможность детально проследить эволюцию поражения сердца. Больной Ш., 63 лет, впервые поступил в ФТК в 2008 г. с жалобами на одышку при умеренных нагрузках (подъем на 1-2 этажа), эпизоды неритмичного сердцебиения, перебои в работе сердца, эпизоды сжимающих болей в области сердца с иррадиацией в левую лопатку, общую слабость. Ранее его иногда беспокоили ощущение дискомфорта в области сердца, перебои, легкая одышка. С октября - одышка при небольшой физической нагрузке, сжимающие боли в области сердца с иррадиацией в левую лопатку. На ЭКГ выявлены комплексы QS в III и левых грудных отведениях, при ЭхоКГ изменений не отмечено. Направлен в ФТК. Результаты его первичного обследования представлены на рис. 4.30. Не было получено данных об инфаркте (тропонин отрицательный), отмечена умеренная почечная недостаточность (креатинин 1,60 мг/дл).

Источник KingMed.info

Диагноз амилоидоза сердца был поставлен в три шага: 1) анализ ЭКГ - блокада передней ветви ЛНПГ, АВ блокада I степени (интервал P-Q 0,22 с), комплексы QS в отведениях II, III, aVF, V₁-V₄, в отведениях V₅-V₆ амплитуда зубца R резко снижена. Предположение об амилоидозе; 2) повторная ЭхоКГ, выполненная профессором В.П. Седовым: тМЖП 1,7-1,8 см, тЗС 1,8 см, ФВ 34%, нарушений локальной сократимости нет, митральная регургитация II степени, диастолическая дисфункция по рестриктивному типу (E/A 2,8, DecT 138 мс), выраженная гиперэхогенность миокарда. Предположение об амилоидозе переходит в уверенность, но требует подтверждения; в биоптатах слизистой оболочки десны и прямой кишки амилоида не найдено, по данным коронарографии артерии интактны; 3) ЭМБ ПЖ (см. рис. 4.31): при окраске конго красным с исследованием в поляризованном свете обнаружены массы TTR-амилоида в интерстиции и стенках сосудов (что могло объяснять симптомы ишемии и выраженное снижение ФВ). Диагноз амилоидоза подтвержден.

Проведена ДНК-диагностика: в гене *TTR* выявлена ранее не описанная нуклеотидная замена C>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене Thr>Asn в 40-м кодоне. Та же мутация выявлена у сестры пациента, страдающей нейропатией (двусторонний синдром запястного канала). У самого больного признаки нейропатии были выражены минимально. Таким образом, амилоидоз идентифицирован как наследственный *TTR*-амилоидоз.

Помимо ХСН, у пациента отмечались разнообразные нарушения ритма и проводимости, которые прогрессировали в ходе многолетнего наблюдения. При первом обследовании была выявлена частая НЖЭ (более 13 000 в сутки) с постэкстрасистолической депрессией синусового узла, к лечению добавлены малые дозы кордарона. В 2010 г. на фоне вирусной инфекции развилась МА, после электрической кардиоверсии регистрировался узловый ритм с ЧСС 36 в минуту с последующим восстановлением синусового ритма с ЧСС 54 в минуту. В имплантации ЭКС в ГКБ № 4 было отказано. В дальнейшем развилась устойчивая МЛ, в 2013 г. в РНЦХ им. Б.В. Петровского имплантирован ИКД, который в связи с нарастанием блокады ЛНПГ и искусственной межжелудочковой диссинхронии заменен CRT-D. К моменту реимплантации (конец 2014 г.) ФВ составляла 24%, к июню 2015 г. она возросла до 31%, толщина стенок ЛЖ достигала 2,2 см, ПЖ - 7 мм. Состояние оставалось относительно стабильным, срабатываний дефибриллятора не отмечено. Периодически отмечалось нарастание почечной недостаточности и отекающего синдрома, что требовало госпитализации (1 раз в несколько лет), увеличения доз петлевых диуретиков. С 2015 г. у больного стали заметно прогрессировать симптомы периферической полинейропатии, столь характерные для наследственного ATTR (затруднения при ходьбе), снизилось зрение, но пациент продолжал работать.

В этом случае мы действительно имеем полное сочетание наиболее типичных для амилоидоза сердца признаков: диффузная гипертрофия, рестрикция и прогрессирующая систолическая дисфункция без значимой дилатации ЛЖ.

8.3.5. МИНИМАЛЬНЫЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Минимальные структурно-функциональные изменения - одна из возможных масок амилоидоза даже при длительном течении, особенно если ориентироваться только на ЭхоКГ.

Клинический пример 68. Больная Г., 79 лет, армянка, поступила в ФТК в октябре 2016 г. с жалобами на одышку, чувство нехватки воздуха и тяжести за грудиной при минимальных нагрузках и в покое, повышение ЛД до 150/90 мм рт.ст., сухость во рту, боли в суставах рук (правый плечевой, лучезапястные, мелкие суставы кистей), онемение пальцев кистей, особенно IV и V.

Источник KingMed.info

Из анамнеза: с 40 лет - подъемы ЛД до 270/100 мм рт.ст., эпизодически принимала нифедипин. В 1998 г. перенесла транзиторную ишемическую атаку, начала прием амлодипина, эналаприла с некоторым эффектом (при редких измерениях ЛД в пределах 160-180/90-100 мм рт.ст.). С 2000 г. - постоянная форма МЛ, которую переносила удовлетворительно, попыток восстановления синусового ритма не было, назначены β -адреноблокаторы, ЛД на этом фоне не превышало 150/90 мм рт.ст. С 2007 г. отметила появление одышки. Несмотря на депрессию сегмента ST до 0,2 мВ по данным ХМ, верификация ИБС не проводилась, ФВ составляла 55%. Назначены варфарин, дигоксин, метопролол, диуретики, мономак); фуросемид регулярно не принимала в связи с развитием судорог. С 2013 г. одышка заметно усилилась, стало беспокоить жжение в груди, не связанное с нагрузками. Госпитализирована в ФТК: причина одышки оставалась неясной (не выявлено обструктивных и рестриктивных нарушений дыхания, снижения SatO₂, повышения СДЛЛ, систолической и диастолической дисфункции). Исключить ТЭЛЛ не представлялось возможным в связи с выраженным снижением уровня СКФ (29 мл в минуту). В результате терапии петлевыми диуретиками одышка несколько уменьшилась, но с осени 2016 г. на фоне отмены фуросемида и нитратов вновь значительно выросла. Повторно госпитализирована в ФТК.

При поступлении: ИМТ 27,88 кг/м², цианоза нет, отеки голеней и стоп. Дыхание жесткое, хрипов нет, SatO₂ 97%, ЧД 20 в минуту в покое и до 28 в минуту при ходьбе. Тоны сердца аритмичные, ЧСС 76 в минуту, ЛД 130/80 мм рт.ст.

Печень, селезенка не увеличены. В анализах крови небольшой лейкоцитоз (10 000-11 000) без сдвига формулы влево, СОЭ 16-34 мм/ч, СРБ 1,42 мг/дл, креатинин 1,04 мг/дл, СКФ (СКD-EPI) 55 мл/мин/1,73 м², РФ и АЦЦП в пределах нормы. При спирометрии выявлены обструктивные нарушения легкой степени, ЖЕЛ 78%. В пользу кардиальной природы одышки свидетельствовало умеренное повышение уровня NT-proBNP (1570 пг/мл), не исключался также элемент гипервентиляции.

На ЭКГ обратили на себя внимание низкий вольтаж комплексов QRS и отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ (рис. 8.17, а). Перед специалистом по ЭхоКГ была поставлена задача выявить возможные признаки амилоидоза. Однако отмечены лишь умеренная гипертрофия ЛЖ (1,2-1,4 см) при уменьшенных размерах ЛЖ (КДР 4,8 см, КДО 46 мл, КСО 19 мл), которая могла рассматриваться в рамках гипертонии (рис. 8.17, б, в), как и увеличение ЛП (88 мл). Размеры правых камер не увеличены, не получено данных, указывающих на серьезную систолическую и диастолическую дисфункцию (ФВ 59%, DecT 173 мс, E/E' 10,5), легочную гипертензию, констриктивный перикардит, гиперэхогенность миокарда. С учетом удовлетворительного уровня СКФ выполнена МСКТ сердца и легких с внутривенным контрастированием: признаков хронической ТЭЛА и коронарного атеросклероза при отсутствии кальциноза не выявлено, однако в отсроченную фазу отмечены обширные зоны трансмурального накопления контрастного препарата в гипертрофированном (до 20 мм в области задней стенки) миокарде ЛЖ (рис. 8.17, г).

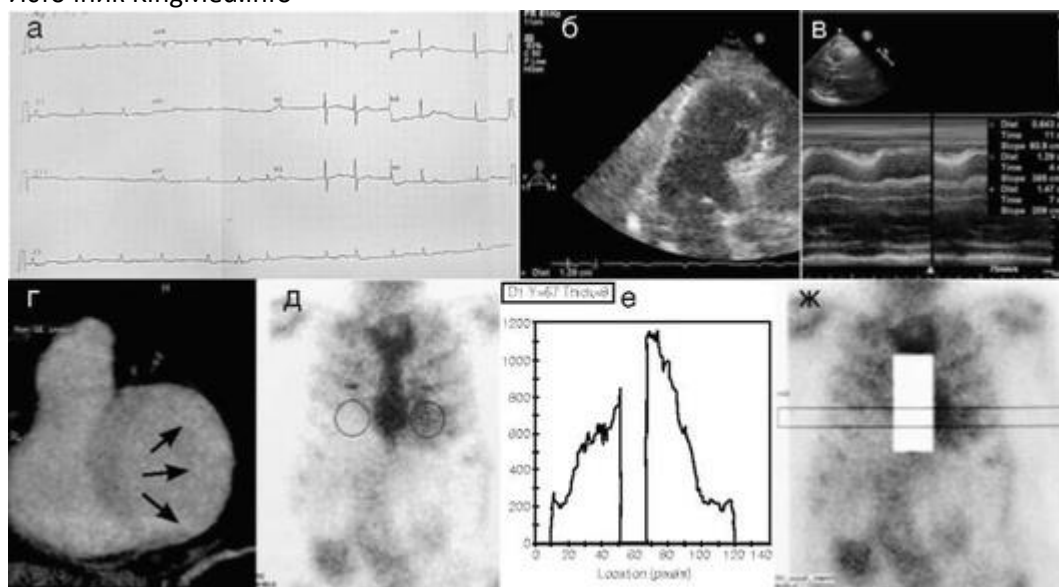


Рис. 8.17. Результаты инструментального исследования у больной Г., 79 лет (TTR-амилоидоз сердца с минимальными структурно-функциональными изменениями): а - ЭКГ от ноября 2016 г., скорость записи - 25 мм/с; б, в - эхокардиограмма (толщина межжелудочковой перегородки в наиболее измененном сегменте - 1,29 см, толщина задней стенки - до 1,47 см); г - мультиспиральная компьютерная томография сердца с внутривенным контрастированием: значительно более выраженная степень гипертрофии левого желудочка, диффузное трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде левого желудочка (указано стрелками); д - результаты сцинтиграфии с ^{99}Tc -пирофосфатом (выраженное диффузное накопление препарата в миокарде, сопоставимое с накоплением в костной ткани и в 1,6 раза превышающее контралатеральное), кривые сравнения (е) и «вычитание» сигнала от грудины на уровне сравнения (ж)

Диагностирована также грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, которая рассматривается как дополнительная причина одышки.

Для уточнения типа амилоидоза проведена сцинтиграфия сердца с ^{99}Tc -пирофосфатом: на сцинтиграмме грудной клетки в передней прямой проекции, выполненной через 1 ч после введения индикатора, визуализируется диффузное накопление индикатора в костях и слева от грудины в области сердца, превышающее накопление в контралатеральной референсной области в 1,6 раза (среднее накопление $129 \pm 16,3$ и $81 \pm 14,8$ имп/пикс соответственно, рис. 8.17, д, е, ж). Отложений амилоида в биоптатах подкожно-жировой клетчатки, а также легких цепей Ig при ИГХ-исследовании крови и мочи не обнаружено. Результат сцинтиграфии при отсутствии легких цепей Ig позволяет думать об TTR-амилоидозе; имеются симптомы нейропатии лучевого нерва, однако объективных изменений неврологом не выявлено. Анамнестических данных в пользу периодической болезни нет. С 2008 г. высказывалось предположение о развитии ревматоидного артрита, однако убедительных данных в его пользу также не получено. Кроме того, поражение сердца для AA-амилоидоза малохарактерно. На фоне возобновления ежедневного приема фуросемида и верошпирона одышка у больной уменьшилась до II-III ФК.

Вскоре метод сцинтиграфии с пирофосфатом дал еще более убедительный результат у столь же пожилого пациента (83 года) с длительным гипертоническим анамнезом, умеренной гипертрофией ЛЖ (14-15 мм) и необъяснимыми до конца одышкой и нарушениями ритма и проводимости. У обоих больных мутации в гене *TTR*, как и ожидалось, не выявлено, что позволяет говорить о диком (старческом) типе TTR-амилоидоза. Применение метода

сцинтиграфии без биопсии представляется нам в подобных случаях абсолютно оправданным и достаточным, поскольку постановка точного (морфологического) диагноза, к сожалению, пока мало что меняет в лечении таких больных.

8.3.6. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА

Все представленные случаи имеют как несомненные общие черты, так и целый ряд интересных индивидуальных особенностей. Отметим, что всем пациентам диагноз амилоидоза был поставлен кардиологами, хотя ранее многие из них наблюдались нефрологами, ревматологами, хирургами и другими специалистами. В одном случае больному была даже выполнена операция на открытом сердце по поводу аритмии, однако миокард не был взят на морфологическое исследование, несмотря на выраженную ХСН. Основными ошибочными диагнозами оказались ГКМП и ИБС, хотя были и более сложные ошибки (в том числе наши).

Нам представляется, что диффузное поражение сердца при амилоидозе в большинстве случаев настолько характерно, что пропустить его кардиолог просто не имеет права. Почти во всех случаях диагноз амилоидоза сердца рождался совершенно стандартно: 1) ЭКГ - низкий вольтаж *QRS* и/или комплексы *QS*, недостаточное нарастание зубцов R. Типичен диффузный характер изменений, более выражены они были при АТТР-типе, вероятно, за счет более медленного и длительного течения. Однако и совсем недавно, как будто острое появление четких симптомов (как у больного Ш.) не исключало данного типа; 2) при ЭхоКГ - диффузная гипертрофия ЛЖ, а у части больных и ПЖ различной степени (редко более 2 см и совсем нередко - пограничная, на уровне 13-14 мм) при отсутствии признаков гипертрофии на ЭКГ, при этом почти всегда небольшие (нормальные) размеры ЛЖ, признаки рестрикции и та или иная степень систолической дисфункции. Чистых вариантов РКМП и ГКМП здесь не бывает! Ранним и специфичным критерием амилоидоза считают снижение отношения вольтажа комплекса *QRS* к массе миокарда ЛЖ. От ГКМП амилоидоз отличает обычно отсутствие асимметричной гипертрофии, от идиопатической РКМП - раннее появление гипертрофии, и от обеих КМП - ранняя систолическая дисфункция.

Специфическое свечение, гиперэхогенность, выраженная неоднородность миокарда, который в М-режиме может выглядеть полосатым (в одном из протоколов нам встретился термин «повышенная блескость миокарда») - признаки, которые, безусловно, делают предположение об амилоидозе сердца более обоснованным, но ни в коей мере не являются обязательными. Оценка их весьма субъективна, и даже опытный специалист не всегда однозначно скажет об их наличии или отсутствии. То же самое относится к МСКТ и МРТ сердца с контрастированием: они могут укрепить предположение об амилоидозе, но отсутствие диффузного субэндокардиального контрастирования не исключает диагноза, а при его наличии диагноз может не подтвердиться при биопсии (как это было у одного из наших пациентов) (см. клинический пример 70).

Полученные данные о высокой информативности МСКТ достаточно уникальны - нам встретилось лишь одно пилотное исследование 2015 г., в котором метод был успешно применен у 13 больных амилоидозом сердца, получено два ложнонегативных и три ложнопозитивных результата [48]. МСКТ одновременно позволяет исключить коронарный атеросклероз, но выявление последнего не исключает амилоидоза. Весьма типично (6% среди пациентов старше 65 лет [154]) сочетание дикого типа АТТР с дегенеративным аортальным стенозом - об этом приходится думать (особенно перед операцией), когда степень порока не объясняет тяжести поражения миокарда. Авторы одного из первых описаний этого феномена видят объяснение в высокой частоте обоих заболеваний у пожилых [96], но должна быть и общность патогенеза.

Уже на этом этапе диагноз амилоидоза сердца становится одним из самых вероятных, и следующим шагом должно стать его подтверждение. Поскольку вариантов очень немного, алгоритм достаточно прост. Независимо от вероятности AL-амилоидоза (она выше у пациентов с системными проявлениями, быстрым нарастанием симптомов ХСН), проводится 3а) ИГХ-исследование крови и мочи на легкие цепи Ig, при их отсутствии AL-тип исключается, но TTR-амилоидоз тоже может быть системным (старческий, дикий), поэтому в любом случае оправдана 3б) биопсия подкожного жира, слизистых оболочек десны и/или кишки. Биопсия печени на фоне выраженного застоя небезопасна. При наследственном и диком TTR-амилоидозе сообщается о следующей частоте обнаружения амилоида в тканях: соответственно 67 и 14% в подкожной жировой клетчатке, 41 и 30% в костном мозге, 81 и 83% в прямой кишке и суральном нерве [58]. При отсутствии амилоида в периферических тканях проводятся: а) сцинти-графия миокарда с дифосфонатами (в России - с пирофосфатом), которые используются для визуализации изменений в костях. Положительный результат при отсутствии легких цепей позволяет ставить диагноз TTR-амилоидоза без морфологической верификации; б) ЭМБ - как и при исследовании тканей, необходимо типирование выявленного амилоида; в) поиск мутаций в гене *TTR* - положительный результат в принципе позволяет отказаться от выполнения сцинтиграфии и биопсии.

При отсутствии мутаций, но положительной сцинтиграфии и/или биопсии (с результатами типирования) диагностируется дикий тип ATTR. Обеими формами TTR-амилоидоза страдают преимущественно лица старше 60 лет, для мутантного ATTR типично развитие полинейропатии. Подчеркнем, что отрицательный результат сцинтиграфии не исключает AL-амилоидоза, в связи с чем сохраняется необходимость определения легких цепей в крови.

На возможностях сцинтиграфии необходимо остановиться особо. Первые сообщения о 100% чувствительности и специфичности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой (^{99m}Tc -DPD) в диагностике ATTR амилоидоза сердца в сравнении с AL-типом были сделаны еще в 2005 г. [120]: через 3 ч после введения препарата его интенсивное накопление в миокарде отмечено у всех пациентов с ATTR и ни у одного с AL-типом и в группе контроля, причем гистологически степень инфильтрации амилоидом не отличалась. Авторы предполагают способность изотопа избирательно связываться с фрагментами ATTR. Отметим здесь, что информативность сцинтиграфии в диагностике амилоидного поражения сердца еще раньше была отмечена С.В. Моисеевым в его диссертации по инфиль-тративным болезням миокарда (2000). Использование сцинтиграфии позволило диагностировать дикий тип ATTR у 13% пожилых пациентов с ХСН и сохранной ФВ, средняя толщина ЛЖ составила 14 мм [73]. Аналогичное исследование 2016 г. выявило амилоидоз уже у 29% больных [18]. Именно к этой категории относятся наши пожилые пациенты, у которых с успехом применена сцинтиграфия.

Использованный ^{99m}Tc -пирофосфат связывается со многими типами амилоида, но при отсутствии легких цепей Ig его накопление в миокарде свидетельствует о TTR-типе. Совсем недавно диагностические возможности этого хорошо известного изотопа подтверждены при сравнении 121 пациента с ATTR (независимо от генотипа) с 50 пациентами с неATTR-амилоидозом [29]: чувствительность метода составила 91%, специфичность - 92%. Соотношение интенсивности сигнала с контралатеральной стороной от 1,6 и более одновременно было предиктором неблагоприятного прогноза. В 2016 г. на основании изучения результатов сцинтиграфии с ^{99m}Tc -DPD, а также с ^{99m}Tc -пирофосфатом (PYP) и ^{99m}Tc -гидрометилендифосфонатом (HMDP) у 857 пациентов с подтвержденным амилоидозом предложен новый алгоритм, который позволяет

ставить диагноз ATTR без проведения биопсии при положительной сцинтиграфии и отсутствии легких цепей [70].

Очень убедительно выглядят также результаты применения методики *speckle-tracking* в ранней диагностике амилоидоза сердца [121]: только при ами-лоидозе (в сравнении с больными ГКМП, аортальным стенозом) наблюдался очень своеобразный паттерн - сохранная глобальная деформация верхушки в сочетании с ее значительным нарушением в базальных отделах. При ГКМП и аортальном стенозе изменения носили более однородный, диффузный характер. Чувствительность и специфичность такого паттерна в дифференциальной диагностике амилоидоза составили 93 и 82% соответственно. Несомненно, этим тоже следует пользоваться.

Отметим также некоторые особенности лечения амилоидоза сердца. Двум из наших больных проведено хирургическое лечение. Операция на открытом сердце (до постановки диагноза) по поводу МА не оказала стойкого эффекта. По данным литературы, результаты РЧА (26 больных за 20 лет) по поводу МА и наджелудочковых тахикардий не очень утешительны: в течение года аритмия не рецидивировала у 60-75% больных, но 11 из них погибли в разные сроки [150]. А. Natale и соавт. описали также два случая успешной аблации по поводу желудочкового шторма [106]. Отметим, что для наших больных предсердные аритмии оказались более характерны, чем желудочковые (устойчивая МА у троих больных и НЖЭ - еще у одной), что можно объяснить как выраженной перегрузкой предсердий в рамках рестрикции, так и собственно амилоидозом предсердий. В литературе частоту МА оценивают на уровне лишь 15-17% [96]. Только один наш больной нуждался в постоянном кардиостимуляторе - возможно, остальные просто не доживали до тяжелых блокад. Во всяком случае изолированного и раннего поражения проводящей системы мы не наблюдали.

Пациенту с мутантным TTR-амилоидозом имплантирован ИКД с последующей заменой его CRT-D. Специальных рекомендаций по имплантации этих устройств больным с амилоидозом нет, мы исходили из наличия показаний к стимуляции и выраженного снижения ФВ в рамках генетической КМП. По данным некоторых регистров, частота оправданных срабатываний ИКД достигает при амилоидозе (в основном TTR) 27% менее чем за 5 мес [79]. Интересно, что в 84% случаев профилактика была первичной, показанием к ней были включение в лист ожидания на трансплантацию, предположительно аритмогенные обмороки, ФВ менее 35% и частая желудочковая эктопия с потребностью в стимуляции.

Сообщения об имплантации CRT-D при амилоидозе единичны [169]; наш опыт можно оценить как положительный, несмотря на МА. На определенном этапе рассматривался вопрос о трансплантации сердца и печени, однако присоединение выраженной почечной недостаточности (амилоидной?) сделало его неактуальным. Наши наблюдения подтверждают данные о том, что ATTR сам по себе является фактором более благоприятного прогноза [131]. Лимитированная продолжительность жизни, особенно при AL-типе ами-лоидоза сердца, является основным поводом для сдержанного отношения к имплантации ИКД таким больным, хотя этот метод лечения с успехом применяется и при AL-типе [133].

К сожалению, лишь у одной из наших больных (с AL-типом) оказалось возможно специфическое медикаментозное лечение. Если в терапию AL-амилоидоза внедрены активные схемы на основе мелфалана, бортезомиба, то для TTR-амилоидоза до последнего времени таких препаратов не было. В 2017 г. в России зарегистрирован тафамидис, который относят к классу стабилизаторов TTR. Показанием к его назначению является амилоидная нейропатия. Благоприятный эффект препарата - замедление прогрессии неврологических нарушений и поддержание качества жизни на прежнем уровне - продемонстрирован на протяжении 5,5 лет. Пациенты, начавшие получать

Источник KingMed.info

тафамидис на ранней стадии заболевания, демонстрировали менее выраженные неврологические изменения и были менее склонны к прогрессии заболевания до следующей стадии, предполагающей ограничения при передвижении и самообслуживании. В отношении сердца эффект можно оценить как частичную стабилизацию [41, 102], однако повышение дозы (с 20 до 60-80 мг/сут) может привести к усилению эффекта [33]. Доза тафамидиса 80 мг обсуждается в исследовании третьей фазы, которое в настоящее время завершено, однако окончательные результаты будут оглашены позже. В Европе активно разрабатываются и проходят испытания другие классы препаратов: подавляющие синтез предшественников TTR (ревусиран[®]), вызывающие деградацию фибрилл. «Амилоидология» становится отдельной специальностью, с дальнейшим разделением на специалистов по лечению AA-, AL-, TTR-амилоидоза и т.д. Этот процесс вызывает и радость, и грусть. Но первыми специалистами, которые столкнутся с проявлениями амилоидоза сердца, все равно останутся терапевты и кардиологи широкого профиля.

Принципы дифференциальной диагностики амилоидоза сердца:

- амилоидоз сердца может проявляться любым структурно-функциональным вариантом КМП: не только гипертрофическим и рестриктивным, но и дилатационным без четкой гипертрофии, а также сочетанием элементов всех трех типов и минимальными структурно-функциональными изменениями; наиболее специфична диффузная гипертрофия с рестрикцией и снижением ФВ, но без дилатации ЛЖ;
- при наличии любых системных проявлений в сочетании с ГКМП, РКМП и ДКМП амилоидоз должен исключаться как возможная их причина;
- при наличии гипертрофии миокарда по данным ЭхоКГ на возможность амилоидоза указывают несоответствие ЭКГ (отсутствие синдрома гипертрофии ЛЖ, снижение вольтажа комплексов **QRS**, комплексы **QS**), диффузный характер гипертрофии (не только ЛЖ, но и ПЖ), прогрессирующее снижение систолической функции ЛЖ и нарастающая рестрикция; раннее снижение сократимости, симптомы ишемии и дилатация ЛЖ могут быть следствием амилоидного поражения мелких артерий;
- оценка эхогенности миокарда, а также МРТ и МСКТ сердца с контрастированием помогают в постановке диагноза, но не подтверждают и не исключают его;
- методами верификации диагноза AL- или TTR-амилоидоза сердца являются выявление легких цепей Ig в крови/моче, амилоидных масс в периферических тканях (слизистых оболочках, подкожном жире и др.) и/или сердце, патогенных мутаций в гене **TTR**; скintiграфия миокарда с ⁹⁹Tc-пирофосфатом (при отсутствии в России препаратов бифосфонатов) может использоваться для постановки диагноза ATTR;
- МСКТ сердца с внутривенным контрастированием может использоваться в диагностике любого типа амилоидоза сердца;
- амилоидоз сердца может сопровождаться значимым повышением титра специфического АНФ (вследствие вторичного иммунного ответа на гибель кардиомиоцитов?), хотя возможность сочетания амилоидоза сердца и миокардита тоже необходимо иметь в виду.

8.4. Дифференциальная диагностика рестриктивных кардиомиопатий

Диагноз «рестриктивная КМП» является не просто синдромным, по сути дела, это группа совершенно различных по этиологии и патогенезу заболеваний (далеко не всегда наследственных), которые объединены общим мор-фофункциональным типом поражения

сердца с характерными нарушениями гемодинамики и из которых лишь некоторые соответствуют понятию «КМП» в строгом его смысле. Именно поэтому оправдано говорить о рестриктивных КМП во множественном числе или, как это делают чаще, о многочисленных вторичных и единственной первичной, истинной, или идиопатической, РКМП. Соответственно, постановка диагноза РКМП всегда обязывает к проведению дифференциальной нозологической диагностики: именно при этом типе КМП она давно является клинической нормой.

С другой стороны, это наиболее редкий тип КМП, который встречается при наиболее редких заболеваниях из группы болезней миокарда и эндокарда. Наш опыт диагностики и лечения различных форм РКМП существенно уступает опыту работы с другими типами КМП, с рядом заболеваний из этой группы мы не сталкивались ни разу (во всяком случае не ставили такие диагнозы). С учетом этого наше изложение данного раздела будет содержать больше ссылок на литературу и неизбежно окажется менее подробным.

Морфофункциональный диагноз РКМП ставится на основании выявления нормальных по размерам или уменьшенных жестких желудочков и увеличенных вследствие высокого диастолического давления предсердий. ЭхоКГ-признаками рестрикции являются прежде всего повышение отношения пиков раннего и позднего диастолического наполнения при сохранном синусовом ритме (E/A более 2,0), а также изменение абсолютных величин этих пиков (пик E от 1 м/с и выше, пик A от 0,5 м/с и ниже), времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ ($DecT$ менее 160 мс) и времени изоволюмического расслабления ЛЖ ($IVRT$ менее 50 м/с).

Кроме того, с помощью тканевого доплеровского исследования оценивают скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (о рестрикции говорит величина $E'septal$ менее 7 см/с и $E'lateral$ менее 10 см/с) и отношение E/E' (от 15 см/с и выше), которое свидетельствует о повышении давления в полости ЛЖ, а также пиковую скорость при наличии трикуспидальной регургитации (более 2,8 м/с). При постановке диагноза любой РКМП важно исключить констриктивный перикардит, сходный по гемодинамическим проявлениям.

Диагноз РКМП в строгом понимании не допускает увеличения толщины стенок ЛЖ, его размеров и объемов, а также снижения систолической функции. Однако в полной мере эти критерии применимы лишь к первичной (идиопатической) РКМП, при вторичных ее формах гипертрофия и небольшая дилатация ЛЖ не рассматриваются как критерий исключения. В реальной практике, как подчеркивалось уже не раз, разграничение между морфофункциональными типами КМП не всегда возможно - в диагноз выносятся тот, который преобладает и в наибольшей степени определяет клиническую картину, хотя нам кажется более правильным описание в диагнозе всех особенностей фенотипа (см. раздел «Амилоидоз с поражением сердца»). То же самое зачастую касается и первичных форм КМП.

8.4.1. КЛАССИФИКАЦИИ РЕСТРИКТИВНЫХ КАРДИОМИОПАТИЙ

Различные классификации включают в эту группу разные заболевания сердца. К примеру, отечественные классификации выделяют две формы эндомиокардиальной болезни (фибропластический эндокардит Леффлера - с эозинофилией, эндомиокардиальный фиброз - без эозинофилии) и следующие виды вторичной РКМП [6]:

- гемохроматоз;
- амилоидоз;
- саркоидоз;

Источник KingMed.info

- склеродермию;
- карциноидную болезнь сердца;
- гликогенозы;
- радиационное поражение сердца;
- лекарственное поражение сердца (антрациклины, серотонин, метил-сергид, эрготамин, ртутьсодержащие препараты, бусульфан);
- опухолевое поражение сердца.

Безусловно, эта классификация удобна, хотя в некоторых разделах (гли-когенозы) не очень конкретна. Кроме того, при некоторых из перечисленных здесь болезнях, как отмечено в соответствующих разделах, поражение сердца с рестриктивным фенотипом является далеко не единственным вариантом (амилоидоз) и даже не очень типичным (саркоидоз). В то же время при склеродермии первичным патологическим процессом является миокардит, который лишь постепенно приводит к рестрикции за счет выраженного фибротического компонента.

В 1997 г. S.S. Kushwaha и соавт. предложили вариант классификации РКМП, более четко выделяющий основные патофизиологические механизмы повышенной жесткости миокарда [91].

- Миокардиальные:
 - неинфильтративные: идиопатическая РКМП, семейная РКМП, ГКМП, склеродермия, псевдоксантома эластическая, диабетическая КМП;
 - инфильтративные: амилоидоз, саркоидоз, болезнь Гоше, Гурлер, жировая инфильтрация;
 - болезни накопления: гемохроматоз, болезнь Фабри, болезнь накопления гликогена.
- Эндомиокардиальные:
 - эндомиокардиальный фиброз;
 - гиперэозинофильный синдром;
 - карциноидная болезнь сердца;
 - метастатическое раковое поражение;
 - радиационное поражение сердца;
 - токсическое влияние антрациклинов;
 - лекарственно-обусловленный фиброзный эндокардит.

Принцип, положенный в основу данной классификации, более точен, однако в ряде случаев он приводит к объединению в одну группу слишком разнородных форм (идиопатическая РКМП и диабетическая КМП, например), к постоянному смешению истинных (генетически детерминированных) и приобретенных форм КМП. Кроме того, уместность включения ряда заболеваний миокарда в группу РКМП вызывает у нас большие сомнения - это касается не только так называемой диабетической КМП (которая таковой не является, относясь к классическим миокардиодистрофиям), но и ГКМП, болезни Фабри, при которых определяющим диагнозом является все-таки синдром гипертрофии ЛЖ. Следуя этому принципу, надо было бы относить к РКМП и тяжелые формы миокардита и ДКМП, при которых рестриктивные изменения

бывают ярко выражены. Неясной с нозологической точки зрения является также жировая инфильтрация (жировая болезнь сердца по аналогии с печенью?).

Наконец, в 2008 г. опубликована классификация КМП Европейского общества кардиологов и рабочей группы по болезням миокарда и перикарда, которая выделила в качестве основного принципа наличие или отсутствие генетической природы РКМП (эти формы названы соответственно семейными и несемейными, хотя семейный анамнез прослеживается далеко не у всех пациентов с генетически детерминированными КМП) [52]:

- семейные: саркомерные - обусловленные мутациями в гене тропонина (РКМП/ГКМП), десминопатии и др.; с неустановленным геном; ами-лоидоз (ТТР, аполипопротеиновый), гемохроматоз, болезнь Фабри, болезни накопления гликогена, эластическая псевдоксантома;
- несемейные: AL-амилоидоз, склеродермия, карциноидная болезнь сердца, метастатическое поражение, радиация, антрациклины, эндо-миокардиальный фиброз (идиопатический, в рамках гиперэозино-фильного синдрома, хромосомных аномалий, лекарственный).

Эта классификация выглядит более оптимально, хотя вновь включает болезнь Фабри (вероятно, с точки зрения первичной диагностики у неясного больного это правильно, так как рестрикция может выходить на первый план даже при начальной степени гипертрофии). Однако несколько затерялись в несемейной форме те варианты РКМП, которые, несомненно, должны быть отделены от остальных (эозинофильный и идиопатический варианты эндо-миокардиального фиброза). Отметим: ни одна из последних двух классификаций не содержит саркоидоза.

Вероятно, оптимальным является сохранение в классификации двух ведущих принципов:

- а) эндомиокардиальные/миокардиальные болезни;
- б) генетически детерминированные/приобретенные.

Если в отечественной классификации разделить болезни на наследственные (либо идиопатические) и приобретенные, добавить эластическую псев-доксантому и, может быть, болезнь Фабри, она приобретет, на наш взгляд, наиболее удобный для использования в ежедневной клинической практике вид и станет простой и надежной основой для дифференциальной нозологической диагностики. Следует сказать и о митохондриальных миопатиях, при которых рестриктивный паттерн поражения сердца возможен наряду с остальными [152]. В соответствии с этими принципами и перейдем к описанию основных форм рестриктивных КМП.

8.4.2. НЕКОТОРЫЕ ВТОРИЧНЫЕ РЕСТРИКТИВНЫЕ КАРДИОМИОПАТИИ

Прежде всего остановимся на двух эндомиокардиальных болезнях, которые, в отличие от лучевого и лекарственного (в том числе антрациклинового) поражения, являются самостоятельными нозологическими формами с весьма характерной клинической картиной.

Эндомиокардиальный фиброз. Идиопатическое заболевание с таким названием (в отличие от некоторых вторичных форм, его напоминающих) в России и Европе практически не встречается, его описывают в основном у жителей Африки, а также других тропических и субтропических регионов. Утвердилось мнение о самостоятельной природе этой болезни, то есть она не является конечной стадией эндокардита Леффлера, как считалось одно время. В ее развитии предполагается роль инфекции (вирусы, токсоплазмы), нарушений питания (в том числе избытка серотонина, дефицита магния), аллергии, воспаления, токсического воздействия на эндокард. Наиболее характерным отличительным признаком болезни является ее морфология - выраженное утолщение пристеночного эндокарда (толстый коллагеновый слой со стороны

Источник KingMed.info

полости и рыхлый грануляционный с разрастанием фиброзных септ в толщу миокарда) ПЖ, ЛЖ или обоих желудочков с частым вовлечением путей притока, трикуспидального и митрального клапанов, наиболее выраженным дифференциально-диагностическим признаком - отсутствием эозинофилии.

Бивентрикулярная форма встречается наиболее часто (55%) и является самой тяжелой, на втором по частоте месте стоит правожелудочковая форма (28%) [107]. Типичными и специфичными ЭхоКГ-признаками являются, помимо рестриктивного паттерна, сужение полостей и уменьшение объемов желудочков, облитерация верхушки, обнаружение тромбов в верхушках любого из желудочков, утолщение эндокарда. Золотым стандартом диагностики стала на сегодня МРТ, которая выявляет те же изменения с большей чувствительностью, кроме того, типично обнаружение диффузного субэндокардиального LGE в эндокарде, кальцификации и выпота в полости перикарда [43].

ЭМБ проводят редко (вероятно, в связи с типичностью клинической картины), однако и при ЭМБ, и при интраоперационной биопсии, в ходе резекции фиброзированного эндокарда (в России подобные операции не выполняются) находят признаки не только фиброза, но и воспаления, пролиферацию мелких сосудов (рис. 8.18) [34, 140]. Попытки противовоспалительного лечения нам неизвестны. Вероятно, если бы это заболевание было распространено в Италии, мы знали бы больше о его прижизненной морфологии и, возможно, этиологии (вирусы?) и лечении. Эндомиокардиальный фиброз необходимо отличать от *эндомиокардиально-го фиброэластоза*, который нередко диагностируется у детей с врожденными пороками сердца (в том числе с помощью МРТ), характеризуется уплотнением пристеночного эндокарда желудочков, в основном левого, и, возможно, индуцирован вирусами (морфологически отмечают пролиферацию фиброзной ткани и разрастание эластических волокон). Встречаются и изолированные, в том числе семейные, формы [25].

Вторичной формой эндомиокардиального фиброза без эозинофилии являются случаи развития очень сходной картины при известных паразитарных инфекциях, применении ряда лекарственных средств (метисергид), а также под воздействием ряда пищевых и воспалительных факторов [52]. Возможно, именно эти факторы приводят к развитию первичной формы болезни. Описан также случай эндомиокардиального фиброза в рамках сар-коидоза, подтвержденного при биопсии печени, с положительной динамикой в результате ИСТ [135].

Фибропластический париетальный эндокардит (*эндокардит Леффлера, гиперэозинофильный эндокардит*). Это заболевание гораздо лучше знакомо отечественным врачам, хотя тоже не является частым. Эндокардит Леффлера развивается в рамках гиперэозинофильного синдрома изолированно либо в сочетании с поражением других органов (различные кожные сыпи, «летучие» инфильтраты в легких, гепатоспленомегалия и др.). Критерием гиперэозинофилии является увеличение содержания эозинофилов в периферической крови более 15% или их абсолютного количества более 1500. Однако эозинофилия постепенно исчезает и может быть выявлена лишь ретроспективно (в более ранних анализах крови). Полное отсутствие эозинофилии хотя и не исключает эндокардит Леффлера, делает постановку этого диагноза более сложной (на этой стадии особенно полезной может оказаться ЭМБ, поскольку эозинофилы в ткани сохраняются наряду с фиброзом) (см. рис. 8.18). Дифференциальную диагностику идиопатического эндокардита Леффлера необходимо проводить с системными васкулитами (гранулематозом с поли-ангиитом или синдромом Черджа-Стросс, см. главу 6), с эозинофильным лейкозом, а также с состояниями, которые сопровождаются вторичной эозинофилией (паразитарные и протозойные инфекции и др.).

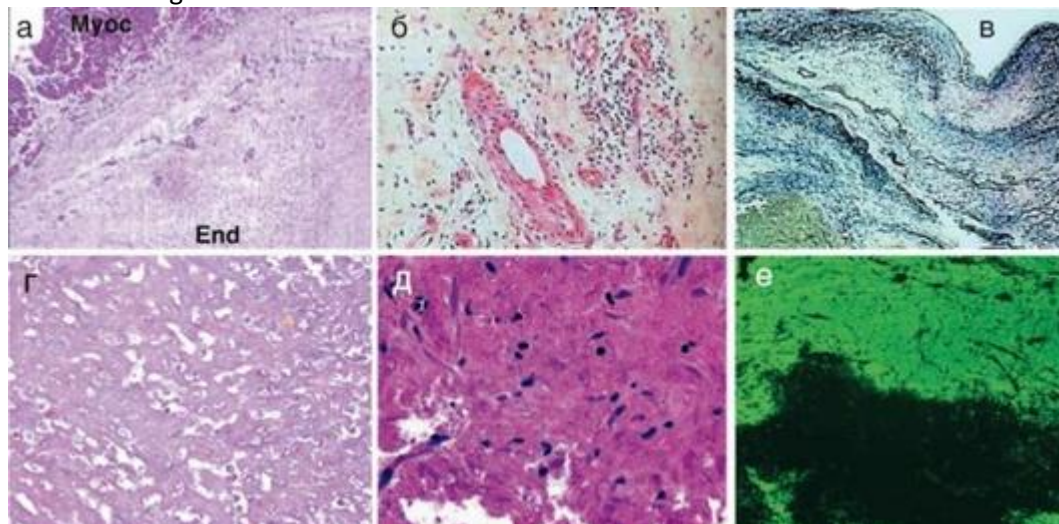


Рис. 8.18. Биоптаты желудочков у пациентов с эндомикардиальным фиброзом без эозинофилии (сверху) и фибропластическим париетальным эндокардитом Леффлера (снизу). Из: Salemi V.M. и соавт., 2011 [140] (а); Beedupalli J. и соавт., 2016 [17] (г); Butterfield J.H. и соавт., 2017 [26] (д, е); атласа Burke A., Tavora F., 2011 [25] (б, в). А, б - утолщение и фиброз эндокарда, содержащего также воспалительные клетки и пролиферирующие сосуды, разрастание фиброзных септ в сторону миокарда; в - окраска на эластические волокна выявляет их в толще фиброзной ткани на поверхности эндокарда; г - эозинофильный эндокардит Леффлера (эндомикардиальная биопсия правого желудочка) с выраженным коагуляционным некрозом миокарда; д, е - тотальная дегрануляция эозинофилов с выходом их основного белка в эндокард (мелкие точки при окраске гематоксилин-эозином, зеленое свечение при иммуногистохимическом исследовании)

Эндокардит Леффлера - это активное воспаление миокарда с некрозом, с распространением на эндокард, образованием пристеночных тромбов и исходом в массивный фиброз эндокарда с облитерацией полостей желудочков. Классический эндокардит Леффлера проходит три стадии (не очень четко, впрочем, различимые клинически): некротическая (продолжается около 1 месяца), тромботическая (несколько месяцев, может проявиться тромбоэмболиями) и фибротическая (обычно после 1 года болезни). В недавней работе с применением ИГХ-метода очень ярко показана тотальная дегрануляция эозинофилов с массивным выходом их основного белка в эндокард (см. рис. 8.18) [26]. Подобный вариант эндокардита, но в гораздо более легкой форме, мы наблюдали в биоптатах пациента с «идиопатическими» нарушениями ритма (см. рис. 3.9), течение заболевания у него вполне благоприятное, и морфологически об этом свидетельствовало отсутствие некроза.

Заболевание поражает обычно оба желудочка, но описаны изолированные лево- и правосторонние формы. Клинически оно протекает ярко, с общевоспалительными проявлениями, выраженность систолической дисфункции в острый период определяется вовлечением в патологический процесс миокарда (рис. 8.18, г). При фульминантном течении эндокардит Леффлера может напоминать АДПЖ [105]. Описано полное электрическое молчание верхушки ПЖ, которое следует учитывать при имплантации таким больным ИКД или ЭКС [30]. К типичным ЭхоКГ-признакам относятся тромбоз верхушек желудочков (одного или обоих), прогрессирующее утолщение эндокарда и стенок желудочков, облитерация их верхушек, митральная недостаточность вследствие поражения задней створки митрального клапана и папиллярных мышц, дилатация предсердий, нарушения диастолической (по рестриктивному

Источник KingMed.info

типу) и в меньшей степени систолической функции, выпот в перикарде. Однако наиболее ярко видны признаки фибропластического эндокардита при МРТ.

Клинический пример 69. Больная Ф., 42 лет, поступила в ФТК 11.09.2017 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, увеличение в объеме живота, эпизоды предобморочных состояний, подташнивание, чувство переполнения живота при приеме минимального количества пищи и жидкости, снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Из анамнеза: до 2016 г. считала себя относительно здоровой, наблюдалась у гематолога по поводу хронической железодефицитной анемии (минимальный уровень гемоглобина около 90 г/л), проводилась периодическая терапия препаратами железа с хорошим гематологическим ответом. Других изменений в регулярно проводимых анализах крови не отмечалось. С начала 2015 г. отмечается сухость в глазах, консультирована в НИИ им. Гельмгольца, состояние расценено как синдром сухого глаза, проводится заместительная терапия. В мае 2016 г. перенесла ОРВИ, после чего стало беспокоить ощущение учащенного сердцебиения. Обратилась к кардиологу по месту жительства. Выявлены синусовая тахикардия, некоторое снижение вольтажа комплексов *QRS*, рекомендован прием кораксана (не принимала). В общем анализе крови (на фоне острого синусита, потребовавшего оперативного лечения) в июле 2016 г. выявлено однократное повышение уровня эозинофилов до 16%. В дальнейшем чувствовала себя удовлетворительно.

В апреле 2017 г., во время командировки на Кипр, почувствовала появление одышки при физической нагрузке и в горизонтальном положении, отеков нижних конечностей, прибавку массы тела на 6 кг за 10 дней. Кроме того, беспокоили повышение температуры тела до 37,7 °С, выраженный насморк и кашель. При флюорографии выявлена правосторонняя нижнедолевая пневмония, от госпитализации отказалась. Амбулаторно проводилась терапия цефтриаксоном и муколитиками с некоторым эффектом. По данным анализа мазка из зева выявлен стафилококк. При ЭхоКГ заподозрен тромбоз верхушки ЛЖ, экстренно госпитализирована в ГКБ № 50. ФВ 63%, СДЛА 51 мм рт.ст., умеренный выпот в полости перикарда с фибрином, данных о тромбозе не получено. При сцинтиграфии легких выявлены признаки субсегментарного нарушения регионарного кровотока обоих легких на фоне эмфиземы и пнев-москлероза. От МСКТ легких с внутривенным контрастированием отказалась.

Направлена на госпитализацию в РКНПК им. А.Л. Мясникова. При ЭхоКГ: ФВ 52%, ЛП 4,2 см, митральная недостаточность II степени, трику-спидальная III степени, гидроперикард от 60 до 120 мл, гидроторакс (преимущественно справа), гиперэхогенность эндокарда ЛЖ, в области верхушки ЛЖ выстилающие пристеночные эхогенные массы (некроз? тромбоз?). При МРТ сердца с гадолинием - картина эндомиокардиального фиброза ЛЖ с облитерацией верхушки тромбонекротическими массами. Эозинофилы в крови в пределах нормы, признаков иммунной активности нет, однако выявлено повышение ЕСР (эозинофильного катионного протеина) до 60,4 нг/мл (N менее 24). BNP 830 пг/мл. Тропонин, АТ к ДНК, кардиолипину в пределах нормы, АТ к миокарду 1:10. Проведена плевральная пункция, жидкость по составу соответствовала трансудату. Состояние расценено как эндомиокар-диальный фиброз ЛЖ с облитерацией верхушки, РКМП. Консультирована в клинике им. Е.М. Тареева профессором С.В. Моисеевым: диагноз фибропла-стического эндокардита подтвержден, показаний к ИСТ нет. Проводилась диуретическая, урежающая и антикоагулянтная терапия, состояние несколько улучшилось, однако сохранялась одышка при минимальных нагрузках. Консультирована бригадой трансплантологов ФНЦ трансплантологии, рекомендованы дообследование в отделении трансплантологического центра, продолжение приема диувера 10 мг, верошпирона 50 мг, варфарина (МНО в целевом диапазоне).

Источник KingMed.info

В середине июля консультирована в ФТК, выполнена контрольная МРТ сердца в ЛРЦ (профессор В.Е. Сеницын, Е.А. Мершина) (рис. 8.19, д-з): конфигурация сердца изменена по рестриктивному типу, нормальные размеры желудочков при расширенном ПП (5,2 см). В верхушечной части ЛЖ визуализируется большой тромб (19×26 мм) неправильной конусовидной формы. Тромб вызывает частичную облитерацию полости ЛЖ. При сравнении с предыдущим исследованием отмечается уменьшение размеров тромба на 5-6 мм. Его левый (латеральный) край стал подрытым, в этом месте появилось свободное пространство между стенкой ЛЖ и тромбом глубиной до 1 см (ранее поверхность тромба была вогнутой). Сократительная функция ЛЖ незначительно снижена (ФВ около 50%). Недостаточность трехстворчатого клапана II степени. После введения гадолиния в отсроченную (через 15 минут) фазу отмечается циркулярное контрастирование эндокарда ЛЖ толщиной 3-4 мм. В полости перикарда имеется свободная жидкость с сигналом, близким к воде. Контрастирование листков перикарда отсутствует. Диагноз эндокардита Леффлера подтвержден.

В июле 2017 г. находилась на госпитализации в ФНЦ трансплантологии. Обследована по программе потенциального реципиента сердца. Состояние расценено как НКМ. Включена в лист ожидания. При КТ органов грудной клетки изменений в легких не выявлено. При выписке к терапии добавлены кораксан 7,5 мг/сут, биспролол 1,25 мг утром, доза диурера увеличена до 15 мг, варфарин заменен фраксипарином. В дальнейшем, несмотря на проводимую терапию, продолжали беспокоить общая слабость, одышка, увеличение в объеме живота, стали нарастать ощущение переполнения живота, тошнота; ограничила прием жидкости до 100 мл. В сентябре 2017 г. консультирована в ФТК, при ЭхоКГ (07.09.2017): ФВ 47%, дилатация ПП и ПЖ, ограниченный выпот в полости перикарда перед передней стенкой ЛЖ, тромб верхушки ЛЖ (2,5×2,2 см), митральная и трикуспидальная регургитация I степени. В контрольном анализе крови уровень катионного протеина в пределах нормы, эозинофилии по-прежнему нет. Поступила в ФТК.

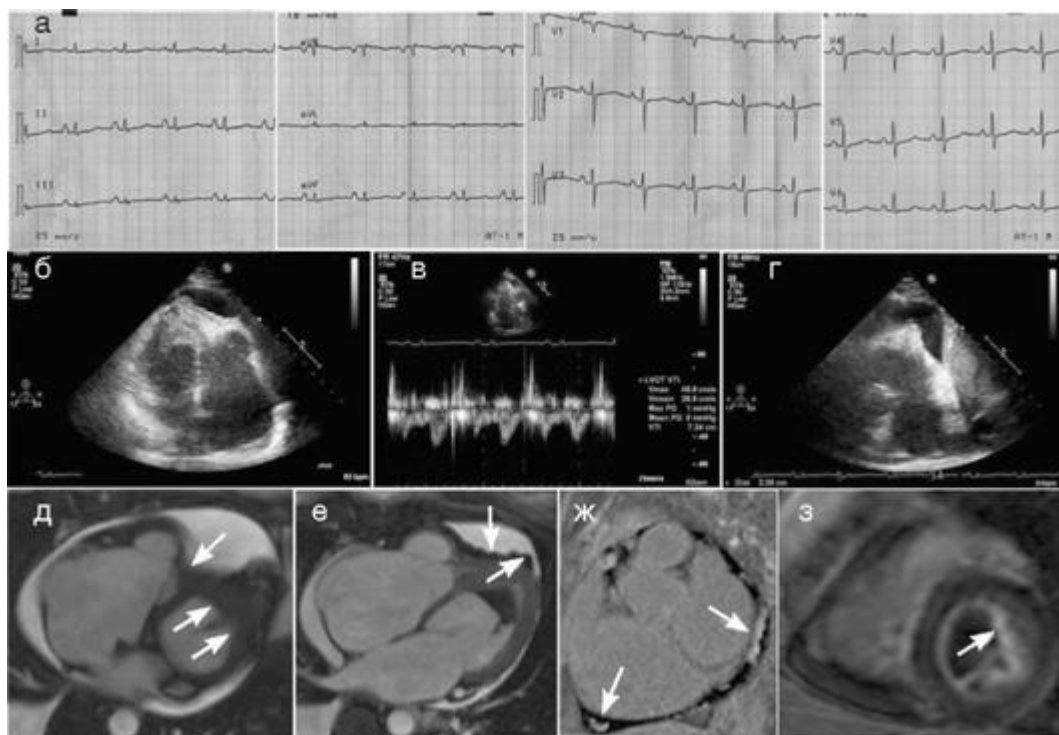


Рис. 8.19. Результаты инструментального обследования больной Ф., 42 лет: а - ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (снижение вольтажа комплекса QRS, признаки гипертрофии ПП); б, в, г - ЭхоКГ (проф. В.П. Седов): отграниченное скопление жидкости в полости перикарда в области верхушки

Источник KingMed.info

ПЖ с нитями фибрина на висцеральном листке и сдавлением ПЖ, тромб в верхушке ЛЖ с выраженным снижением сердечного выброса (VTI); д-з - МРТ (канд. мед. наук Е.А. Мершина, проф. В.Е. Синицын): резкая деформация верхушки ПЖ, выраженный слой фибрина на висцеральном перикарде, массивный тромб в верхушке ЛЖ, уплотнения в полости перикарда, диффузное отсроченное контрастирование эндокарда обоих желудочков (стрелки)

При поступлении: кожные покровы бледные, отеки стоп и голеней, дыхание проводится во все отделы легких, ЧСС 80 в минуту, АД 95/60 мм рт.ст. Печень +2 см, селезенка не увеличена. В анализах крови: гипохромная анемия (Hb 95 г/л, ЦП 0,61), эозинофилы 0,1%, СОЭ 13 мм/ч, С-реактивный белок 1 мг/л, признаки умеренного холестаза. Выявлены повышение титров антикардиальных АТ (специфический АНФ и АТ к антигенам гладкой мускулатуры - 1:160, эндотелия - 1:80), а также титра АТ к миелопероксидазе (pANCA) до 107,16 ЕД/мл (N 0-5). На ЭКГ (рис. 8.19, а) - снижение вольтажа комплексов **QRS**, признаки гипертрофии ПП. При ХМ: нарушений ритма и проводимости нет, средняя ЧСС днем - 89 в минуту. При ЭхоКГ (рис. 8.19, б-г):

ЛП 57 мл (56 мл/м²), ПП 90 мл (88 мл/м²), КДО ЛЖ 37 мл (36,2 мл/м²), КСО 10,5 мл, ФВ 66%. Толщина МЖП 0,8 см, ЗСЛЖ 0,9 см. VTI 7,6 см (УО 22 мл), dp/dt 1422 мм рт.ст. Парадоксального движения МЖП не выявлено. В области верхушки ЛЖ - эхопозитивное объемное образование размером 2,9×1,7 см (тромб), малоподвижное, интимно не связано со всей поверхностью верхушки ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ: E 79, A 33, E/A 2,4. E/E' 8,4. Митральная регургитация I-II степени, трикуспидальная II-III степени. Признаков легочной гипертензии нет. СДЛА 32 мм рт.ст. Нижняя полая вена расширена, на вдохе спадается менее 50%. Сепарация листков перикарда 0,9 см по ЛЖ, до 1,5 см по ПЖ, 0,9 см по ПП. Плотные наложения (0,7×4,9 см) вдоль верхушки ПЖ. Наличие небольшого количества жидкости в левой плевральной полости (до 200 мл).

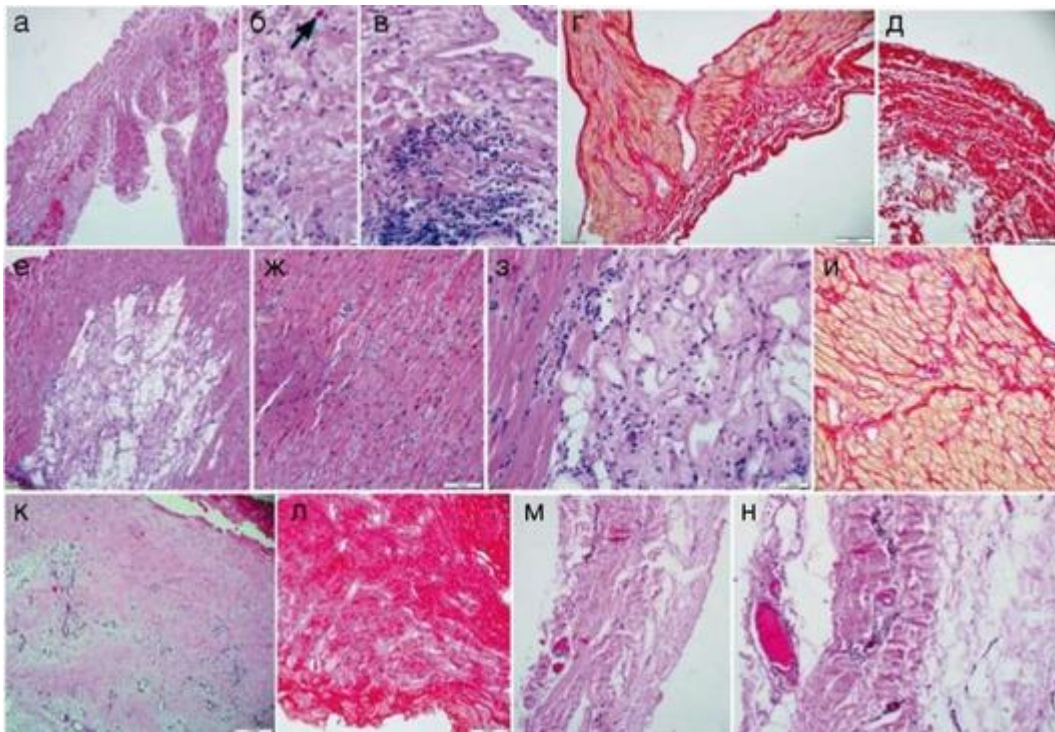


Рис. 8.20. Результаты интраоперационной биопсии сердца больной Ф., 42 лет: а-д - препараты эндомиокарда левого желудочка в области верхушки (утолщение, склероз, неоангиогенез, лимфогистиоцитарные инфильтраты с единичными эозинофилами) (указано стрелкой); е-и - препараты миокарда левого желудочка и правого предсердия (очаг грануляционной и жировой

ткани, кардиомиоциты с исчезновением поперечной исчерченности и гранулами липофуцина, интерстиций набухший, неравномерно расширен, содержит лимфогистиоцитарные инфильтраты более 14 клеток при большом увеличении, очаг некроза кардиомиоцитов на стыке миокарда и эндокарда, микрососуды со склерозированными стенками, сетчатый перимускулярный склероз миокарда панцирного вида); к, л - препараты организованного тромба верхушки левого желудочка (выраженный склероз ткани); м, н - препараты париетального листка перикарда над правым желудочком (перикард утолщен, склерозирован, содержит единичные лимфоидные элементы, с полнокровием сосудов); г-и - окраска по Ван Гизону, остальное - гематоксилин-эозином, малое (а, г, е, ж, и-м) и большое (б, в, д, з, н) увеличение (степень увеличения показана в нижних углах рисунков справа)

При МСКТ сердца - коронарные артерии интактны. Миокард ЛЖ в базальных отделах нормальной толщины (до 7 мм), в области верхушечных сегментов определяется циркулярная гипертрофия до 14 мм. В полости ЛЖ в области верхушки визуализируется тромб размером 25×13×30 мм (размеры его уменьшились в сравнении с данными МРТ), с неровными контурами, частично фрагментированный. В артериальную и венозную фазы визуализируется отчетливая равномерная субэндокардиальная зона пониженного накопления контрастного препарата толщиной 0,5-1,0 мм в ЛЖ и ПЖ. В отсроченную фазу - гиперконтрастирование данной зоны в области верхушечных сегментов ЛЖ, а также субэпикардиальные участки гиперконтрастирования в области верхушки ЛЖ. В полости перикарда (в верхних карманах и нижнем отделе) визуализируется жидкость с толщиной слоя до 14 мм. По передней поверхности сердца, в области верхушки ПЖ визуализируется осумкованная жидкость с толщиной слоя не более 13 мм, без признаков констрикции.

Состояние расценено как фибропластический эндокардит Леффлера с поражением обоих желудочков, rANCA-позитивный, с исходом в эндо-миокардиальный фиброз. Массивный тромбоз полости ЛЖ в области верхушки. Синдром малого выброса. Остаточный тромб в верхушке ПЖ (?). Осумкованный перикардит с элементами констрикции и признаками сдавления правых отделов сердца. Данных за системный васкулит нет. На фоне внутривенного введения лазикса, приема конкора 2,5 мг и отмены кораксана одышка и чувство тяжести несколько уменьшились, однако толерантность к нагрузкам оставалась значительно сниженной. В качестве ведущих причин ХСН рассматривались анатомический дефект в полости ЛЖ с резким снижением выброса (ударный объем - около 20 мл) и сдавление правых отделов осумкованной жидкостью в полости перикарда. В то же время оставалась сохранной систолическая функция ЛЖ, не выявлено его рестриктивных изменений, отсутствовала легочная гипертензия, не было выраженного утолщения эндокарда желудочков, что не позволяло считать трансплантацию сердца оптимальным методом лечения. Отсутствовали также убедительные показания к ИСТ и перспективы улучшения состояния в результате медикаментозной терапии. Больная направлена на органосохраняющую операцию (тромбэктомия с элементами декорткации, резекцию перикарда, при необходимости - пластику трехстворчатого клапана) в клинику сердечно-сосудистой хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

23.10.2017 г. бригадой кардиохирургов во главе с профессором Р.Н. Комаровым успешно выполнены удаление образования из верхушки ЛЖ и пластика трикуспидального клапана. От перикардэктомии решено воздержаться (при осмотре грубых изменений перикарда не выявлено, при вскрытии его полости и удалении небольшого участка над ПЖ при чреспищеводной ЭхоКГ отмечено исчезновение признаков сдавления ПЖ). Образование в полости ЛЖ размером 2×3 см имело плотный, белесоватый вид, что не позволяло рассчитывать на его регресс в результате антикоагулянтной терапии. Выраженного утолщения эндокарда не

было, необходимости в декорткации не было. Послеоперационный период протекал без осложнений, продолжено внутривенное введение лазикса, на этом фоне сохранялась одышка на уровне II ФК, на ЭКГ - выраженное снижение вольтажа, единичные желудочковые экстрасистолы. При морфологическом исследовании интраоперационных биоптатов мио-, эндо-, перикарда подтвержден диагноз хронического фибро-пластического эндомиоперикардита Леффлера (фибропластическая стадия с признаками активности воспаления преимущественно в миокарде, эозино-филы единичны), образование в полости ЛЖ идентифицировано как тромб с выраженным фиброзированием (организацией). Назначена ИСТ (метипред 24 мг/сут с последующим присоединением азатиоприна 100 мг/сут), в результате которой уровни антикардиальных АТ и ANCA близки к норме, значительно повысилась толерантность к физическим нагрузкам, одышка и нарушения ритма через полгода после операции полностью отсутствуют.

Необычность анамнеза пациентки состояла в том, что при совершенно остром начале заболевания за 1 месяц до госпитализации в РКНПК (после кратковременной командировки на Кипр) у нее полностью отсутствовали эозинофилия и воспалительная активность крови (даже в первые недели болезни). Стояли еще два вопроса, которые вначале были решены отрицательно: о целесообразности ЭМБ и показаниях к ИСТ. Однако данные интраоперационной биопсии, с которыми из всех клинических тестов лучше всего согласовался анализом крови на антикардиальные АТ, подтвердили сохранение высокой активности воспалительного процесса во всех трех оболочках сердца; практически полное отсутствие эозинофилов в тканях говорит, вероятно, об иных (уже преимущественно антительных) механизмах иммунного воспаления, что и обусловило отчетливый клинический эффект начатой после операции ИСТ. В то же время обнаруженный перимускулярный фиброз может стать основой для последующей декомпенсации.

Только на ранней стадии заболевания агрессивная стероидная терапия может предотвратить развитие фиброза, 10-летняя выживаемость в целом составляет менее 50%, используются также иматиниб, АТ к интерлейкину-5, внутривенно Ig [83, 98, 105]. Персистирующая гиперэозинофилия предполагает еще более агрессивное лечение по протоколам, приближенным к лечению миелопролиферативных заболеваний. Сообщения об информативной ЭМБ и эффективной ИСТ касаются, главным образом, острой фазы с эозинофилией. Ни эозинофилии, ни признаков общевоспалительной активности у больной уже (вообще?) не было. Однако у небольшого процента пациентов с гиперэозинофилией ЭМБ выявляет признаки активного эозинофильного миоэндо-кардита даже при нормальной ЭхоКГ [26]. Необходимо иметь в виду, что и у пациентов с фиброзом без эозинофилии, тем более с недавним анамнезом, может сохраняться потенциально курабельный активный воспалительный процесс. Необходимо также подчеркнуть разницу эндокардита Леффлера и чистого эозинофильного (гиперсенситивного) миокардита, прогноз при котором в целом существенно лучше.

Эластическая псевдоксантома является редким наследственным заболеванием соединительной ткани с неустановленной генетической природой, при котором поражаются кожа (узелки на коже шеи, конечностей, напоминающие истинные ксантомы), глаза (ангиоидные полосы на сетчатке, геморрагии, рубцы с потерей зрения), сосуды (аневризмы аорты и более мелких артерий, ускоренное развитие атеросклероза средних артерий). Поражение мелких интрамиокардиальных артерий приводит к застойной ХСН, в том числе с рестриктивным фенотипом, даже при отсутствии атеросклероза эпикардиальных артерий [78]. Клинически характерны объективные признаки ишемии, в том числе немой, выявляемые с помощью скинтиграфии. Насколько часто это заболевание становится причиной РКМП, сведений нет.

Источник KingMed.info

Описано также сочетание эластической псевдоксантомы кожи и AL-амилоидоза с поражением сердца [115].

Гемохроматоз. Заболевание при классическом варианте болезни обусловлено мутацией в HFE-ассоциированном гене, наследуется аутосомно-рецессивно и приводит к избыточному всасыванию железа в тонкой кишке с последующим отложением его в паренхиматозных органах (печени, поджелудочной железе), миокарде, коже. Гораздо более редкие варианты наследуются ауто-сомно-доминантно. Кроме того, к вторичному накоплению железа в организме (гемосидерозу) приводят гематологические заболевания (талассемия, порфирия, миелодиспластический синдром и др.), некоторые заболевания печени и др. Любое поражение сердца, которое обусловлено перегрузкой железом, называют сегодня *iron overload cardiomyopathy* (КМП, связанная с перегрузкой железом) [78]. В качестве двух основных механизмов кардиотоксичности рассматриваются нарушение проводимости и свободнорадикальное повреждение кардиомиоцитов.

Клиническими проявлениями классического гемохроматоза являются бронзовое окрашивание кожи, сахарный диабет («бронзовый» диабет), цирроз печени, артралгии, поражение легких, щитовидной железы, снижение массы тела и КМП с рестриктивным и дилатационным фенотипом. Диагноз системного заболевания ставится на основании типичных изменений показателей обмена железа в крови (повышения уровня сывороточного железа и доли насыщения железом более 55%, уровня ферритина) и ДНК-диагностики. В то же время довольно широко используется верификация избыточного содержания железа в тканях (коже, печени, миокарде) с помощью реакции Перлса и количественных методик определения содержания железа. Применяется также тест с десфералом (хилатором железа), который дает резкое усиление выведения железа с мочой. Тот же принцип действия имеют препараты, которые используются для лечения гемохроматоза (наряду с кровопусканием, плазмаферезом). Изолированное нарушение диастолической функции относится к ранним проявлениям поражения сердца - в дальнейшем довольно типично развитие синдрома ДКМП. Но возможно и формирование картины РКМП с преимущественной перегрузкой правых отделов и легочной гипертензией. На ЭКГ отмечается снижение вольтажа комплексов *QRS*, признаки гипертрофии могут быть связаны с развитием ДКМП, при ЭхоКГ гипертрофия обычно не определяется.

Методом выбора для диагностики КМП, обусловленной перегрузкой железом, является МРТ: железо дает неомогенный эффект парамагнетика, который проявляется в снижении параметра релаксации T2. Этот параметр четко коррелирует как с содержанием железа в миокарде, так и с ФВ и клиническими проявлениями болезни. Оценка T2 должна выполняться обязательно и как можно раньше (в том числе больным с вторичными формами перегрузки железом), поскольку прогноз пациентов с уровнем T2 менее 20 мс (на аппаратах 1,5 Тесла) не только верифицирует диагноз, но определяет показания к лечению и прогноз [104]. Специфичный паттерн имеет гемохроматоз и при исследовании сердца в нативном T1-режиме (см. рис. 8.1).

Поражение сердца при гемохроматозе обычно не бывает изолированным и в типичных случаях развивается позже поражения печени. Хилаторы железа (в частности, дефероксамин) снижают содержание железа в кардиомиоцитах и могут улучшать ФВ [13]. Однако гемохроматоз остается заболеванием, при котором единственным выходом может быть трансплантация сердца, в том числе комбинированная трансплантация сердца и печени, после которой активная специфическая терапия заболевания продолжается во избежание развития перегрузки железом трансплантированных органов [127].

Склеродермия. Поражение сердца при этом системном иммунном заболевании носит первично воспалительный характер (миокардит), который в большинстве случаев имеет неяркий, латентный характер, но с ранней склонностью к выраженному фиброзированию. В формировании фиброза играет роль также специфичное для болезни поражение мелких сосудов, которое в приложении к миокарду называют кардиальным феноменом Рейно. Клинически выявляются как признаки рестрикции, так и систолическая дисфункция. Кроме того, развиваются элементы легочного сердца вследствие поражения интерстиция легких (базальный пневмофиброз) и легочной гипер-тензии. Стандартная ЭхоКГ выявляет признаки дисфункции ЛЖ лишь у 5% больных [12], но использование тканевой доплерографии и *speckle-tracking* повышает чувствительность метода.

В то же время среди пациентов с клиническими признаками вовлечения сердца (одышка, аритмии, повышение уровня тропонина и/или NT-proBNP) небольшое снижение систолической функции ЛЖ отмечено у большинства (средняя ФВ 54%), при этом ЭМБ перегородки со стороны ПЖ выявляла фиброз площадью от 8 до 32% у всех больных, воспаление различной степени выраженности (отдельные клетки, очаги и др.) - у 96,2%, в том числе выраженное у 7,7% [114]. Прогноз больных четко коррелировал с выраженностью фиброза и воспаления. В крупной когорте (181 больной склеродермией) отмечено семь пациентов с остро возникшими симптомами заболевания сердца (боли, ХСН, аритмии, повышение кардиомаркеров в крови): при ЭМБ у шести выявлены признаки активного миокардита и у одного - пограничного, позитивного по парвовирусу B19 у трех, без окклюзии крупных или мелких сосудов. ИСТ была довольно эффективна, но двое умерли внезапно [123].

MPT используется для визуализации повышенного содержания коллагена (режим T1 с контрастным усилением и оценкой ECV), выявления воспалительных и поствоспалительных изменений (оценка отсроченного накопления), нагрузочные тесты выявляют микроваскулярную ишемию. Довольно типично для склеродермии развитие перикардита, острого и хронического, в том числе приводящего к тампонаде сердца. О взаимоотношениях склеродермического сердца и АДПЖ (MPT-мимикрии и сочетаниях) шла речь в главе 6.

Наш небольшой опыт диагностики этого заболевания у кардиологических больных говорит о том, что одним из самых характерных признаков, обращающих на себя внимание, является среднетяжелая и высокая легочная гипертензия, вокруг которой строится кардиологическая дифференциальная диагностика (первичная легочная гипертензия и т.д.). В одном случае мы наблюдали сочетание саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и системной склеродермии, при котором СДЛА достигало 110 мм рт.ст., однако рестриктивное поражение сердца у этой больной развиться не успело, доминировали признаки декомпенсированного легочного сердца.

Выделяют две формы системной склеродермии, которые отличаются объемом поражения кожи, внутренних органов и прогнозом [1]. Для диффузной формы характерно проксимальное поражение кожи (выше локтевых и коленных суставов) в сочетании с синдромом Рейно, поражением сердца, почек и легких по типу базального пневмофиброза, который развивается у 30-60%, прогрессирует и является одной из основных причин смерти. В то же время легочная гипертензия развивается чрезвычайно редко. Для лимитированной (ограниченной) формы, которая встречается несколько чаще и захватывает лишь дистальные отделы конечностей, поражение внутренних органов нехарактерно, многие годы кожным изменениям сопутствуют лишь элементы CREST-синдрома, но позднее у 8-28% присоединяется легочная гипертензия,

Источник KingMed.info

которая определяет неблагоприятный прогноз. Клиническая картина определяется различными типами АТ: к топоизомеразе при диффузной форме и к центромерам - при лимитированной [74, 146]. В целом легочная гипертензия встречается при склеродермии в 10-15% случаев, прогноз у таких больных даже хуже, чем при первичной легочной гипертензии.

Разрабатываются новые подходы к ИСТ системной склеродермии (цикло-фосфамид, иматиниб, введение гемопоэтических стволовых клеток), однако при поражении сердца в целом прогноз пока остается плохим, заболевание также является одной из причин, приводящих к трансплантации сердца, в том числе комбинированной трансплантации сердца и легких [93].

Карциноидная болезнь сердца. Карциноидный синдром развивается при серотонинпродуцирующих опухолях различной локализации, исходящих из клеток гормонально-активных нейроэндокринных клеток, и имеет характерные клинические проявления: приливы крови и резко выраженное покраснение лица, шеи, верхней части туловища, диарею, бронхоспазм. Карциноидная опухоль чаще всего локализуется в тонкой кишке и аппендиксе, реже - в других отделах желудочно-кишечного тракта и бронхах; поражение сердца обычно развивается при наличии метастазов в печени, в результате которых значительно снижается ее участие в инактивации серотонина. Диагноз опухоли ставится на основе определения уровня серотонина в крови и его экскреции с мочой, колоноскопии, бронхоскопии, МСКТ.

Поражение сердца, преимущественно правого, получающего венозную кровь от опухоли с высоким содержанием серотонина и брадикинина, который при прохождении через легкие быстро разрушается и в левое сердце не попадает, имеет черты эндокардиального фиброза с вовлечением трикуспи-дального клапана (реже - клапана легочной артерии), снижением его подвижности и развитием его выраженной недостаточности. Правожелудочковая ХСН развивается у 25% больных, поражение левого сердца - примерно у 10% вследствие наличия шунтов слева направо, бронхиальной локализации опухоли [78]. МРТ более четко, чем ЭхоКГ, выявляет утолщение и фиброз стенок трикуспидального клапана и пристеночного эндокарда.

Болезни накопления гликогена (Гоше, Гурлер). Рестриктивный паттерн поражения сердца, помимо болезни Фабри, отмечается и при других болезнях накопления, для которых вовлечение сердца в целом гораздо менее характерно. Болезнь Гоше - наиболее распространенная наследственная лизо-сомальная болезнь накопления (накапливается глюкоцереброзид), в основе которой лежат мутации в гене *GBA*, чаще всего встречается среди евреев ашке-нази, наследование аутосомно-рецессивное. Основные проявления взрослой формы носят гематологический характер (тромбоцитопения с геморрагическим синдромом, гепатоспленомегалия, асептический некроз и остеосклероз бедренных костей, ребер, таза), в костном мозге выявляют ШИК-позитивные ретикулоэндотелиальные клетки. Недавно из ГНЦ к нам была направлена больная с эффективно пролеченной болезнью Гоше и поражением сердца в виде систолической дисфункции (ФВ 40%) и нарушений ритма. При МРТ у нее выявлены признаки повышенной трабекулярности ЛЖ, не достигающие критериев НКМ, с начальной дилатацией камер сердца, при отсутствии МР-признаков перегрузки миокарда железом. Одновременно нами диагностирован синдром удлиненного интервала Q-T, проводится ДНК-диагностика. Сочетания болезни Гоше, которая сама по себе нечасто приводит к поражению сердца, с другими генетически детерминированными КМП также необходимо иметь в виду.

Синдром Гурлер, или гаргоилизм, также относится к лизосомальным болезням накопления, в его основе лежит недостаточность α -L-идуронидазы (аутосомно-рецессивный тип наследования). В органах происходит отложение мукополисахаридов. Заболевание, как правило, диагностируется

Источник KingMed.info

уже в детском возрасте. Характерны низкий рост, задержка развития, грубые черты лица, макроглоссия, помутнение роговицы, тугоподвижность суставов, гепа-тоспленомегалия. В основе рестриктивной гемодинамики может лежать развитие эндокардиального фиброэластоза [147]. У детей описывают не только рестриктивное поражение сердца, но и ДКМП [164]. В выявлении поражения сердца может быть полезна МРТ. Для обоих заболеваний разработана фермент-заместительная терапия.

Антрациклиновая КМП. Более типичным проявлением кардиотоксичности антрациклинов и других химиопрепаратов является развитие синдрома ДКМП, к которому особенно предрасположены пациенты старше 65 лет с предшествующими заболеваниями сердца, артериальной гипертензией, женщины; предполагается также генетическая предрасположенность. Но развитие типичного паттерна РКМП также возможно (особенно при одновременном использовании трастузумаба, лучевой терапии). В 2016 г. впервые опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов по так называемой кардиоонкологии [168], в которых в качестве наиболее эффективного метода выявления кардиотоксичности противоопухолевых препаратов рассматривается тканевая доплерография, подробно описаны специфичные для разных препаратов механизмы поражения сердца и симптомы, приводятся кардиотоксичные и оптимальные дозы (например, для доксорубина - 800 и менее 360 мг/м²). Диагностическое значение имеют снижение ФВ на 10% при нормальном исходном уровне либо на 15% - относительно него, увеличение уровня биомаркеров (тропонина I и NT-проBNP).

Подозрение на антрациклиновую КМП рассматривают также как одно из показаний к ЭМБ [40], поскольку она имеет специфичные морфологические признаки (истощение пучков миофибрилл и их лизис, разрушение Z-линии, митохондрий, интрамиоцитарные вакуоли и др.), однако сегодня к этому методу прибегают редко. Во многом это связано с тем, что оптимальной специфической терапии не разработано, и существуют опасения, что антиантрациклиновые препараты одновременно ослабляют прямое цитостатическое действие противоопухолевого лечения. Рекомендации по профилактике и лечению антрациклиновой КМП сводятся главным образом к возможно более раннему выявлению ее признаков и назначению ингибиторов АПФ в сочетании с β -адреноблокаторами.

Лучевая КМП должна предполагаться в первую очередь у больных, получивших высокую дозу облучения (более 60 Грэй, но при одновременном лечении антрациклинами - и меньше). Наиболее часто такую дозу получают больные, которым проводилась лучевая терапия по поводу опухолей молочных желез (особенно слева) и грудной клетки. Непосредственным механизмом появления классических признаков РКМП (без дилатации и гипертрофии) является развитие фиброза, который затрагивает и эндокард. Кроме того, весьма характерно развитие лучевых стенозов эпикардиальных коронарных артерий, которое приводит к клинически значимой ишемии. Для оценки содержания коллагена также с успехом используется определение ECV в режиме T1 (МРТ). При сцинтиграфии миокарда могут быть выявлены очаговые дефекты перфузии.

Амилоидоз как одна из наиболее частых причин РКМП подробно рассмотрен в предыдущем разделе. Казалось бы, список причин вторичной РКМП не так обширен, как при других вариантах КМП, но и здесь нозологический поиск может не дать окончательного ответа. В завершение обзора вторичных РКМП приведем пример пациента, которому мы поставили окончательный диагноз «идиопатическая РКМП», однако и сейчас у нас нет уверенности, что это не амилоидоз (с учетом национальности больного и ряда системных проявлений, включая потерю массы тела),

Источник KingMed.info

хотя гипертрофия ЛЖ в данном случае может быть хотя бы отчасти обусловлена и длительной нелеченой артериальной гипертонией.

Клинический пример 70. Больной Ф., 50 лет, поступил в ФТК 19.05.2014 г. с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках, отеки нижних конечностей, возникающие при попытке снижения дозы фуросемида, эпизоды учащенного неритмичного сердцебиения, колющие боли в области сердца, кашель с умеренным количеством слизистой мокроты, общую слабость, боли в суставах, гиперпигментацию кожи, потерю массы тела (с февраля 2014 г. похудел на 30 кг).

Из анамнеза: по национальности цыган. Мать умерла в 47 лет от алкоголизма (?), четверо братьев в возрасте 25-40 лет - от наркомании. Дочь трагически погибла, остальные пять детей здоровы. В 1997 г. на фоне стресса появились боли в области левого плеча, сильная слабость. Ретроспективно по ЭКГ предполагался инфаркт миокарда, выявлено повышение АД до 180/70 мм рт.ст. Не обследовался и не лечился, сохранялись подъемы АД до 240/100 мм рт.ст. В 2002 г. выявлен сахарный диабет (гликемия - до 28 ммоль/л), проводилась инсулинотерапия. В 2003 г. на фоне повышения АД до 260/120 мм рт.ст. потерял сознание, бригадой СМП доставлен в стационар, где был диагностирован инфаркт миокарда. В 2006 г. после перенесенной на ногах пневмонии впервые отметил появление одышки. С 2008 г. - нарастание одышки, периодические отеки нижних конечностей, слабость. Неоднократно госпитализировался по поводу ХСН. В 2010 г. при коронарографии выявлен стеноз правой коронарной артерии до 60%, имплантирован стент Cypher. С 2012 г. - приступы сердцебиения, пресинкопальные состояния. В 2013 г. в ГКБ № 51 на основании данных биопсии прямой кишки (окраска на амилоид слабоположительная), а также ЭхоКГ (МЖП 2,3 см, ЗСЛЖ 1,3 см, рестриктивная диастолическая дисфункция) высказано предположение о наличии системного амилоидоза с поражением сердца, легких, почек (протеинурия 2,1 г/сут). Биоптаты консультированы в клинике им. Е.М. Тареева - амилоидоз не подтвержден. При ИГХ-исследовании крови и мочи на свободные легкие цепи Ig не выявлены. В РКНПК при МРТ сердца - утолщение МЖП до 19 мм, преимущественно субэндокардиальное накопление гадолиния миокардом ЛЖ. Биопсия миокарда не проводилась. В ГКБ № 51 выявлен двусторонний гидроторакс, выполнена плевральная пункция с эвакуацией суммарно до 800 мл жидкости. В октябре 2013 г. - пароксизм МА в течение недели, устраненный ЭИТ, повышение трансаминаз до 50 норм расценено как острый гепатит на введение кордарона. Проведены ультрагемофильтрация и плазмаферез, трансаминазы нормализовались. С конца 2013 г. - постепенное потемнение кожного покрова. С февраля 2014 г. - устойчивая МА, назначен дигоксин по 0,125 мг/сут, рекомендованные антикоагулянты не принимал. Ежемесячно госпитализировался в связи с нарастанием ХСН, 6 раз выполнялись плевральные пункции. Поступил в ФТК.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы смуглые, с бронзовым оттенком. Умеренные отеки голеней и стоп. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание жесткое. В базальных отделах - влажные мелкопузырчатые, также единичные жужжащие и свистящие хрипы. Слева дыхание значительно ослаблено ниже VII-VIII ребра. ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца неритмичные, приглушенные. ЧСС 88 в минуту, АД 105/60 мм рт.ст. Язык влажный. Печень +2 см, селезенка не увеличена. В анализах крови: анемия (Hb около 100 г/л, ЦП 0,71-0,75), СОЭ 52-15 мм/ч, γ -глобулины 21,3%, фибриноген 5,47 г/л, креатинин до 2,28 г/л, гиперурикемия до 780 мкмоль/л, гликозилированный гемоглобин 6,1%, МНО 1,63 (без варфарина), железо 7,08 мкмоль/л, трансферрин 2,49 г/л, процент насыщения железом - 11,25%, печеночные ферменты и билирубин в пределах нормы. Стандартные иммунологические показатели в пределах нормы, выявлена ДНК HHV6. Антикардальные АТ: АНФ нет, АТ к

Источник KingMed.info

антигенам эндотелия, кардиомиоцитов 1:80, гладкой мускулатуры и ВПС - 1:160. Белок в моче 0,32?, сахара, ацетона нет.

На ЭКГ (рис. 8.21, а) - МА, отклонение ЭОС вправо, низкий вольтаж, неглубокие отрицательные зубцы *T* в боковых отведениях. При ХМ: МА, ЧСС в среднем 80 в минуту, 4351 политопных ЖЭ, 7 пробежек ЖТ до 6 с (ЧСС до 169 в минуту). При ЭхоКГ (профессор В.П. Седов) (рис. 8.21, б, в): КДР ЛЖ 5 см, КДО 91 мл, КСО 54 мл, ФВ 41-47%, VTl 12,0 см, dp/dt 871 мм рт.ст., МЖП 1,2 см, ЗСЛЖ 1 см, ЛП 5,3 см, объем 106 мл, ПП 85 мл, ПЖ 3,4 см, толщина стенки ПЖ 7 мм, DecT 105 мс. Митральная регургитация II степени, трикуспидальная I-II степени. СДЛА 70 мм рт.ст. В перикарде минимальный выпот. Гиперэхогенность и неоднородность (акустическая) миокарда МЖП. Диффузная гипокинезия ЛЖ. Умеренно выраженная систолическая и выраженная диастолическая (по рестриктивному типу) дисфункция ЛЖ. ЭхоКГ-признаки с большой долей вероятности свидетельствуют о РКМП, возможно, обусловленной болезнью накопления (амилоидоз?). При чреспищеводной ЭхоКГ - тромб ушка ЛП. При МСКТ в плевральных полостях определяется жидкость с толщиной слоя справа до 22 мм, слева - до 14 мм. Лимфатические узлы средостения, особенно верхнего, увеличены максимально до 17 мм. Выполнена биопсия кожи: атрофия, гипермеланоз и гиперкератоз эпидермиса, склероз дермоэпидермального стыка и дермы; периваскулярные очаговые мелкие лимфо- и макрофагальные инфильтраты. Морфологических признаков саркоидоза не выявлено. При окраске конго красным и в поляризованном свете амилоидоза не выявлено. При реакции Перлса позитивно-окрашенных структур не выявлено. При полном исследовании гена транскриптора патогенных мутаций не обнаружено. При ЭМБ ПЖ (рис. 8.21, г-е): гипертрофия кардиомиоцитов, древовидное ветвление мышечных волокон, дистрофические изменения, перимускулярный склероз. Реакция Перлса и окраска конго красным не выявили специфических изменений. Таким образом, состояние расценено как идиопатическая РКМП. Проводилась терапия зовираксом внутривенно, диуретиками (до 280 мг фуросемида в сутки), кон-кором, варфарином, инсулином. Рекомендована консультация в ФНЦ трансплантологии. Через несколько месяцев больной умер, результаты аутопсии неизвестны.

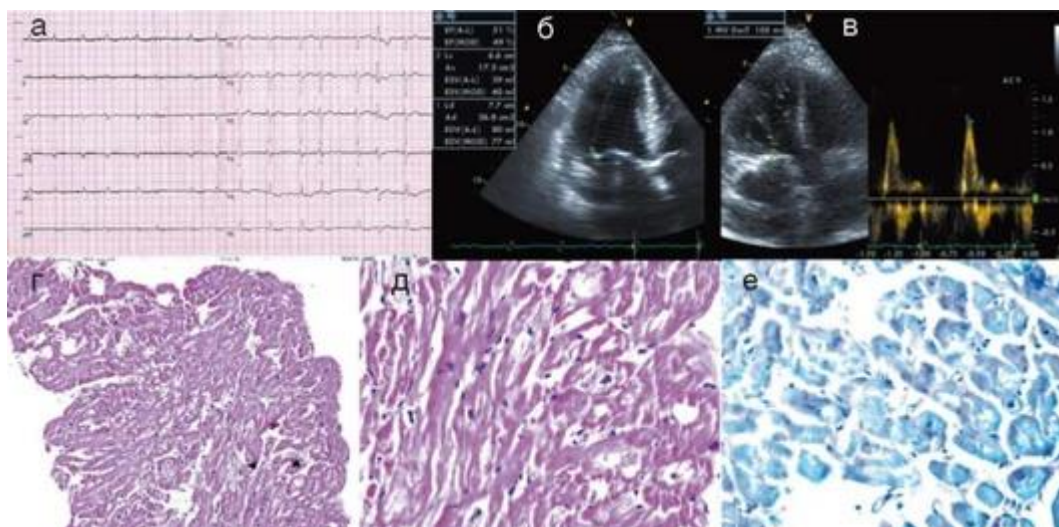


Рис. 8.21. Результаты лабораторно-инструментального исследования у больного Ф., 50 лет: а - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с (мерцательная аритмия, ЛЖ-экстрасистола, снижение вольтаж комплексов *QRS*, неглубокие отрицательные зубцы *T* в боковых отведениях); б, в - эхокардиограммы (утолщение межжелудочковой перегородки, акустическая неоднородность миокарда, минимальное снижение фракции выброса при небольших объемах левого желудочка, признаки рестриктивной дисфункции; DecT - 105 мс); г-е - биоптаты правого желудочка, окраска

Источник KingMed.info

гематоксилин-эозином (г), конго красным (д), по Перлсу (е), малое (г) и большое (д, е) увеличение (хаотичное расположение кардиомиоцитов, отложений амилоида и железа не найдено)

Конечно, у данного пациента может обсуждаться и диагноз необструктивной ГКМП (он был включен нами в регистр больных с синдромом первичной гипертрофии ЛЖ), однако столь тяжелая ХСН характерна лишь для конечных стадий ГКМП, которые развиваются у некоторых больных и характеризуются выраженной дилатацией ЛЖ со снижением его ФВ. У нашего пациента дилатации и выраженного снижения ФВ не было, как не было по данным последней ЭхоКГ и выраженной гипертрофии (хотя МРТ выявляла утолщение МЖП до 19 мм).

Рестриктивные формы ГКМП выявляют примерно у 7% больных с этим диагнозом [126], однако, учитывая единую саркомерную природу обеих КМП (см. ниже), это уже вопрос терминологии - РКМП с гипертрофией или ГКМП с рестрикцией. И вопрос этот, как нам кажется, непринципиален - важно, что такой вариант течения саркомерной КМП существует и имеет неблагоприятный прогноз.

8.4.3. ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ ПЕРВИЧНЫХ, МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЯХ

И ГЕМОБЛАСТОЗАХ

Опухолевые поражения сердца вообще редки, среди них гораздо чаще, в 20-40 раз, встречаются метастатические опухоли. Злокачественные опухоли различных органов дают метастазы сердца примерно в 0,3% случаев [7]. Наиболее часто метастазирует в сердце меланома (сама по себе довольно редкая), а также рак молочной железы, легких, желудка, щитовидной железы, гипернефрома и лимфомы. Совершенно особый характер поражения сердца отмечается при лейкозах.

Первичные опухоли сердца диагностируют в 0,0017-0,28% всех вскрытий [38]. Среди первичных опухолей явно преобладают доброкачественные, главным образом миксомы (около 50%, по данным кардиохирургов - до 90% [7]); встречаются также рабдомиомы (около 20%), фибромы, фиброэластомы, липомы, тератомы, гемангиомы, лейомиомы и др. (в том числе мезотелиома АВ узла). Редким и необычным вариантом является параганглиома (вненад-почечниковая параганглиома), которая чаще всего растет из предсердно-желудочковой борозды [3]. Из 135 больных опухолями сердца, наблюдавшихся в ВНЦХ РАМН, злокачественная опухоль была найдена лишь у семи человек [7]. По данным вскрытий, 25% опухолей сердца оказываются злокачественными, более 2/3 из них - саркомы.

Среди злокачественных опухолей чаще встречаются ангиосаркома (2,1- 7,3% всех новообразований сердца), рабдомиосаркома (более свойственна детям) и мезотелиома. Особо должны обсуждаться карциноидные опухоли сердца. К ангиосаркомам относят и саркому Капоши. Ангиосаркома сердца является разновидностью злокачественной гемангиоэндотелиомы и геман-гиоперицитомы, имеющих схожее течение и прогноз. Гистологически ткань полиморфна даже в пределах одной опухоли, характерна высокая степень ана-плазии. Макроскопически опухоль представляет собой плотное образование с очагами некроза и кровоизлияний, инфильтрирующее окружающие ткани, описаны полиповидные разрастания в полостях сердца. Характерно возникновение сосудистых полостей и каналов различного размера, связанных между собой и заполненных кровью. Чаще поражаются правые отделы сердца (до 80%) [7], внутрисполостной рост отмечается примерно в четверти случаев.

В 1968 г. D. Glancy [72] опубликовал анализ 41 случая (всех описанных к тому времени в доступной ему литературе) ангиосаркомы сердца. К 1978 г. было описано 71 наблюдение [95], а в большом обзоре 1986 г. сопоставлено 139 случаев этой опухоли [84]. Не отмечено заметного роста заболеваемости - счет в мире по-прежнему идет на отдельные случаи, растет лишь

Источник KingMed.info

процент прижизненной диагностики. Ангиосаркома описана у больных от 8 до 80 лет, но в 70% случаев она возникает в возрасте 20-50 лет [7]. Соотношение заболевших мужчин и женщин остается постоянным - 2-3:1. В подавляющем большинстве случаев опухоль исходит из ПЖ, гораздо реже из ПЖ и ЛП. Наиболее специфичным и постоянным симптомом опухоли является геморрагический выпот в полость перикарда. В типичных случаях доминируют симптомы ХСН (обычно с преобладанием правожелудочковой недостаточности). Сердечные шумы обусловлены разрушением трехстворчатого клапана или сдавлением различных отделов сердца. Возможны обмороки. Описано 120 случаев внезапной смерти при первичных опухолях сердца (наиболее часто - при поражении АВ узла) [35], 17 из них были злокачественными.

Богатство клинической симптоматики при ангиосаркоме связано с ее ранним метастазированием. Опухоль дает как контактные (в плевру и средостение), так и отдаленные метастазы - в легкие (в том числе диссеминированное инфильтративное поражение легких), существенно реже - в печень, головной и спинной мозг, кости и мягкие ткани (метастазы в кожу могут имитировать меланому, саркому Капоши), надпочечники. Генерализованные метастазы являются одной из основных причин смерти этих больных. Они же создают наибольшие диагностические трудности. Приведем пример единственной нашей (с заведующей отделением кардиологии Н.Д. Саркисовой) больной с ангиосаркомой, диагноз которой не был поставлен прижизненно, поражение миокарда расценивалось на основании всех имевшихся данных как тяжелый миокардит.

Клинический пример 71. Больная К., 41 года, поступила в ФТК 02.06.1999 г. с жалобами на постоянную одышку в покое, которая усиливается в положении лежа и при малейших нагрузках, разлитую ноющую боль и чувство стеснения за грудиной, в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левые лопатку и плечо (боль несколько уменьшается в положении сидя с наклоном вперед), постоянное учащенное неритмичное сердцебиение, сухой приступообразный кашель, переходящие отеки голеней и стоп, периодические подъемы температуры до 37,3-37,5 °С, иногда с кратковременным ознобом, тошноту, снижение аппетита, выраженную общую слабость, отсутствие сна.

Из анамнеза: проживала в Белгородской области, в 130 км от асбестового производства, в 50 км от цементного и кирпичного заводов. По профессии фармацевт, наблюдалась аллергическая сыпь на вдыхание паров пенициллина. С 1989 г. - ежегодные аллергические артриты мелких суставов кистей и стоп на тополиный пух, которые иногда сопровождались явлениями бронхоспазма. В январе 1999 г. перенесла ОРВИ (грипп?), 3 апреля внезапно появилось сердцебиение, сопровождавшееся одышкой при нагрузке, слабостью, несколько позже - субфебрилитет, сухой приступообразный кашель. При обследовании в стационаре г. Воронежа зафиксировано ТП с ЧСС 130 в минуту, по данным ЭхоКГ ЛП 4 см, жидкость в полости перикарда. Попытки восстановления синусового ритма путем внутривенного введения новокаинамида, кордарона, дигоксина успеха не имели. Переведена в больницу г. Белгорода, где состояние расценивалось как миокардит. Проведено лечение антибиотиками, НПВС, кордароном 600-800 мг/сут, нормализовалась температура тела. 20 мая - резкое усиление одышки, кашля, появление бесцветной мокроты, цианоза губ, субфебрилитета. Не могла лежать, потеряла в массе тела 7 кг. От приема дикло-фенака отказалась, принимала кордарон 400 мг/сут. Поступила в клинику по экстренным показаниям.

При поступлении: состояние крайне тяжелое, температура тела 36,8 °С. Кожные покровы и склеры субиктеричны. Отеков нет. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. ЧДД 36-40 в минуту, дыхание жесткое, не проводится в базальные отделы правого легкого, хрипов нет. Визуально определяется яремная вена слева на 1/2 длины. Тоны сердца приглушены, в

положении стоя непостоянный III тон, шумов нет. ЧСС 120-130 в минуту, ритм неправильный, дефицит пульса до 20 в минуту. АД 120/80 мм рт.ст. Печень увеличена преимущественно за счет левой доли, выступает из-под края реберной дуги на 2 см, плотноэластической консистенции, безболезненна, селезенка не увеличена. На ЭКГ - ТП с коэффициентом проведения 2:1 и ЧСС 130 в минуту. Неглубокие отрицательные зубцы *T* в отведениях V₄-V₆. Признаков гипертрофии желудочков нет. Синусовый ритм с ЧСС 76 в минуту восстановлен в день поступления методом ЧПСС (рис. 8.22), одышка несколько уменьшилась, однако существенного улучшения самочувствия не отмечалось. В анализах крови: лейкоцитоз (12 000) без сдвига формулы влево, Нб 12,4 г%, СОЭ 7 мм/ч. Значительная гиперферментемия (АСТ 723 МЕ, АЛТ 265 МЕ, γ-ГТ 952 ЕД/л, ЩФ 1071 ЕД/л, КФК в норме), общий билирубин 2,6 мг%, креатинин 2,3 мг%, диспротеинемия, СРБ +++, RW +++++, остальные иммунологические показатели не изменены. Анализ мочи в пределах нормы.

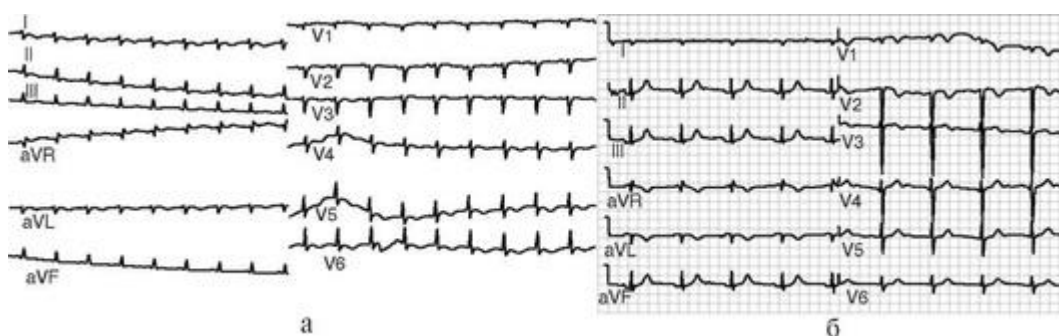


Рис. 8.22. Электрокардиограммы пациентов с первичными опухолями сердца: ангиосаркомой (а) и лимфомой (б). Скорость записи - 25 мм/с

При рентгенографии - жидкость ниже уровня IV ребра справа и небольшое количество слева, сердце увеличено в размерах, на повторных снимках после плевральной пункции дополнительных изменений не выявлено. Плевральная пункция проводилась дважды, так как за 4 дня после первой пункции выпот накопился в прежнем объеме - 1,5 л. Оба раза получен геморрагический экссудат с высоким содержанием лимфоцитов (до 83%), большим количеством пролиферирующих мезотелиальных клеток, в отдельных группах которых - признаки клеточного и ядерного полиморфизма. Роста микрофлоры не получено, атипичных клеток, БК не выявлено, ПЦР на БК отрицательная. При ЭхоКГ: клапаны не изменены, ЛП 4,6 см, количественно определить другие камеры и оценить ФВ сложно из-за жидкости в полости перикарда (по задней стенке ЛЖ - 1,11 см, по передней - 0,52 см). КДР ЛЖ 2,8 см, значительно уменьшена амплитуда движения боковой и передней стенок ЛЖ, висцеральные листки перикарда утолщены. При УЗИ - небольшое увеличение печени.

В течение всего пребывания больной в клинике диагноз оставался неясным. Не вызывало сомнений тяжелое поражение миокарда, наиболее вероятным представлялось наличие постинфекционного миокардита. Была начата терапия кордароном, верошпироном, преднизолоном 30 мг/сут, который был временно отменен в связи с появлением лихорадки до 38 °С с ознобом. Через 2 дня лихорадка прекратилась. В крови были выявлены АТ к вирусу Коксаки А9 в диагностическом титре. Пункция перикарда не проводилась в связи с небольшим количеством жидкости. Отсутствовала возможность провести КТ/МРТ. Планировалось проведение плевроскопии. Обсуждались диагнозы опухоли (мезотелиомы плевры, перикарда) и туберкулеза. Выявленная резко положительная реакция Вассермана рассматривалась как неспецифическая, однако обнаружены РИФ-200 ++, РИФ-абс. +++++, РИБТ 52% (диагностический титр), что не позволяло исключить и сифилис с висцеральными поражениями (миокардитом, перикардитом, гепатитом).

Источник KingMed.info

Состояние больной прогрессивно ухудшалось - развилась стойкая гипотония, быстро нарастал отечный синдром, резистентный к введению высоких доз лазикса (до 700 мг/сут) на фоне постоянной инфузии добутамина с дофамином, появились признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, уровень креатинина возрос до 3,5 мг%, однако уровень калия был значительно снижен, что способствовало возникновению рецидивов МА. На 12-й день пребывания в клинике, при явлениях острой почечной недостаточности (анурия в течение последних 1,5 суток) констатирована смерть больной через асистолию. При *аутопсии* - сердце размером 14×16×6 см, масса 800-1000 г, миокард практически полностью замещен плотной неоднородной пестрой тканью, включает значительное количество полостных образований с геморрагическим содержимым размером около 1 см, одно - 3 см. Толщина стенок ПЖ 2 см, ЛЖ 1,5-2,0 см, полость ЛЖ уменьшена. В полости ПЖ гроздевидные образования на ножках, синюшного цвета, размером до 1 см, аналогичными образованиями замещен трикуспидальный клапан, коронарные артерии сдавлены замещающей миокард тканью. Листки перикарда утолщены максимально до 5 мм, разделить их не удалось, жидкости в полости перикарда нет. В правой плевральной полости - 1,5 л геморрагической жидкости (последняя пункция была проведена за 3 дня до смерти). Легкие: несколько очагов инфаркта и свежие тромбы в мелких ветвях легочной артерии. На поверхности правого легкого - небольшой участок измененной ткани бурого цвета, с изъязвленной поверхностью. Печень большая, мускатная, на поверхности - два бурых округлых образования с цианотичным оттенком, размером 1,5-2,0 см, аналогичных образованиям в полости ПЖ. Предварительный диагноз, подтвержденный при гистологическом исследовании, - ангиосаркома сердца с метастазами в легкое (и плевру), печень.

Ни у одного из многочисленных последующих пациентов с тяжелым миокардитом заболевание не протекало столь тяжело и необъяснимо - уже это может стать поводом заподозрить крайне редкую причину миокардиальной недостаточности. Саркомы наиболее трудны для ЭхоКГ-диагностики среди опухолей сердца в связи с малой эхогенной насыщенностью сигналов от опухоли, их схожестью с артефактами, неопределенностью признаков самого образования [7]. Отмечают недостаточные возможности ультразвука в определении структуры ткани (зон некроза и т.д.). В нашем случае, видимо, ткань опухоли, включавшая заполненные кровью полости, воспринималась как жидкость в полости перикарда. Биопсия тоже не всегда дает точный диагноз, показывая картину от мезенхимальной опухоли до полного отсутствия признаков атипизма [144]. Проведение МСКТ/МРТ, наверное, решило бы вопрос диагноза опухоли сердца и метастазов, но едва ли изменило бы прогноз: попытки хирургического лечения носят характер паллиативных или экстренных, после трансплантации сердца пациенты умирают от метастазов в сроки до 1 года [42], оптимальных по эффективности схем лучевой и химиотерапии нет.

При современных методах визуализации сердца наибольшие проблемы для дифференциальной диагностики с первичными болезнями миокарда представляют те опухоли, которые имеют склонность к диффузному росту, не имеют четкого источника и границ. К ним относится в первую очередь лим-фома. В то же время это единственная из первичных, а также метастатических злокачественных опухолей сердца, которая хорошо поддается химиотерапии, поэтому точная диагностика именно этого вида опухоли имеет принципиальное значение для больного. Приводим пример, в котором диагноз опухоли был поставлен пациенту с длительным анамнезом и ранее установленным диагнозом ГКМП, что значительно осложняло дифференциальную диагностику поражения сердца с яркой рестрикцией.

Клинический пример 72. Больной Е., 43 лет, поступил в ФТК 14.10.2008 г. с жалобами на одышку при небольших нагрузках (подъем на один этаж, наклон); приступообразный сухой кашель,

Источник KingMed.info

который усиливается в положении лежа на спине; подъемы температуры тела до 38,2 °С, возникающие с различной периодичностью, сопровождающиеся чувством жара, легким ознобом; выраженную потливость, усиливающуюся ночью; непостоянную осиплость голоса; общую слабость.

Из анамнеза: живет в сыром помещении с печным отоплением (монастырь); в юности профессионально занимался лыжным спортом. В 1986 г. во время службы на полигоне Новая Земля подвергся облучению (доза неизвестна). В 1987 г. была выявлена округлая тень в верхушке правого легкого, проведена резекция доли, диагноз неизвестен (со слов больного, данных о туберкулезе и опухоли не было). Постепенно вернулся к значительным физическим нагрузкам. С июня 2003 г. (в возрасте 38 лет) отметил незначительное снижение переносимости нагрузок; дважды - кратковременные эпизоды сердцебиения до 200 в минуту. В сентябре зафиксирована ЖТ, купированная верапамилом. Состояние расценено как инфаркт миокарда, выявлены признаки ГКМП, умеренного стеноза легочной артерии. В ноябре - повторный пароксизм ЖТ, на фоне введения кордарона отмечалось чередование ЖТ и синусового ритма с АВ блокадой II-III степени. При ЭхоКГ подтверждено наличие ГКМП без признаков обструкции (толщина МЖП 25 мм, ЗСЛЖ 17 мм, ПЖ 6-7 мм), стеноза устья легочной артерии (градиент 16 мм рт.ст.), выявлена сепарация листков перикарда 6-7 мм. В НЦССХ им. А.Н. Бакулева имплантирован двухкамерный ИКД, назначен соталол. До лета 2004 г. отмечено пять случаев срабатывания ИКД по поводу ЖТ, после замены соталола на кордарон приступы прекратились. Неоднократно отмечалось изменение количества жидкости в полости перикарда (от минимального до значительного, рис. 8.23, а). В 2006 г. в НЦССХ проведена плановая смена ИКД; в связи с развитием тампонады дважды выполнена пункция перикарда (удалено более 1 л серозной жидкости), обследования по этому поводу не проводилось. Летом 2007 г. отметил появление тяжести в области сердца, значительное снижение переносимости нагрузок. Обследовался в Костроме: СОЭ 30 мм/ч, сепарация листков перикарда 14-25 мм, спайки; при пункции удалено 500 мл жидкости, в серозном пунктате - 81% лимфоцитов, 3% полибластов, 5% мезотелия. При КТ без контрастирования в легких и средостении изменений не найдено. Реакция Манту нормергическая. К лечению добавлены петлевые диуретики, диклофенак, отмечена нормализация переносимости значительных нагрузок.

С октября 2007 г. впервые отметил появление и нарастание одышки. В январе 2008 г. в Костроме выявлены нарастание градиента на клапане легочной артерии, выраженная гипертрофия обоих желудочков. Весной появились выраженная потливость (температуру тела не измерял), сухой кашель без мокроты. При ЭхоКГ (НЦССХ) градиент на клапане легочной артерии составил 65-70 мм рт.ст., клапан плохо визуализировался (что расценено как его агенезия), преобладала гипертрофия ПЖ, выпота в полости перикарда не было. С этого времени в качестве основного рассматривался диагноз врожденного порока сердца. В июле госпитализирован в НЦССХ: при вентрикулоангиографии выявлено поражение на уровне клапана, подклапан-ных структур (давление в ПЖ в систолу до 100 мм рт.ст.), выраженное сужение обеих легочных артерий, что расценено как их врожденная гипоплазия.

09.07.2008 выполнена баллонная пластика клапана легочной артерии (остаточный градиент 33 мм рт.ст.). Одышка купировалась, однако с конца августа вновь отметил появление сухого кашля, повышенной потливости, слабости, нарастание одышки. К началу сентября с трудом мог сделать несколько шагов. В октябре консультирован в НЦССХ: по данным ЭхоКГ давление в ПЖ составило 65-70 мм рт.ст., толщина ЗСЛЖ уменьшилась до 11 мм, выросла легочная гипертензия (в диастолу 25 мм рт.ст.). Состояние расценено как бронхит с декомпенсацией правых отделов, назначены моксифлоксацин (Авелокс*) и микосист, направлен в ФТК.

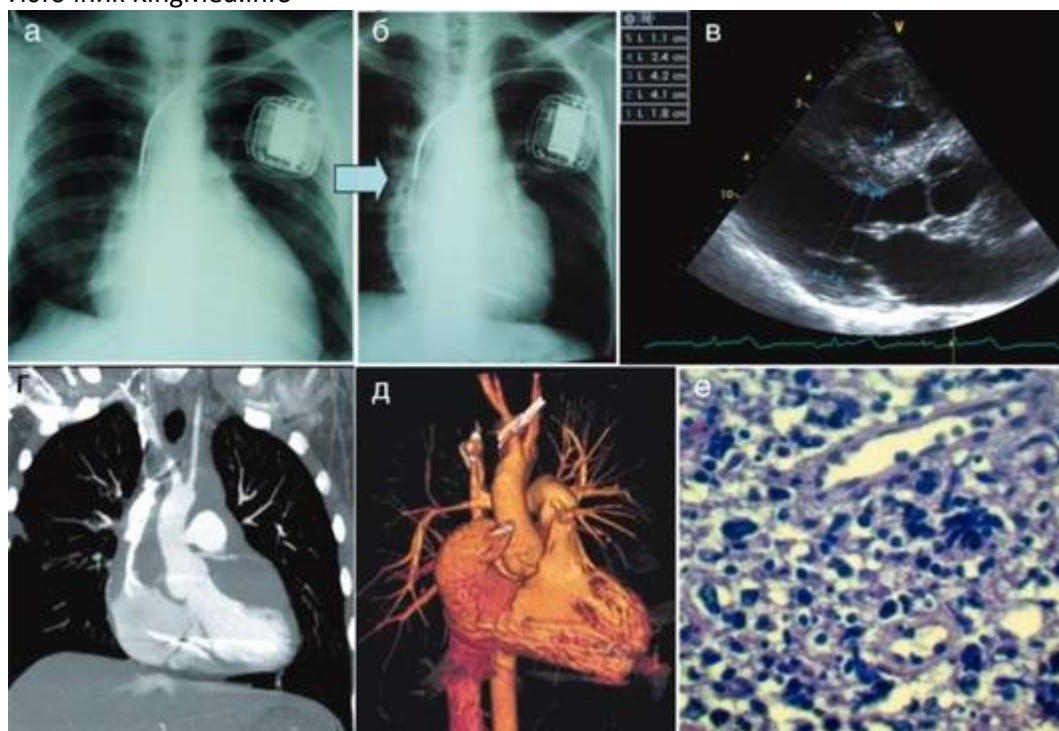


Рис. 8.23. Результаты лабораторно-инструментального исследования у больного Е., 43 лет: а - рентгенограмма органов грудной клетки от 2006 г. (тень имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, массивный выпот в полости перикарда); б - рентгенограмма от 2008 г. (корни легких расширены, выпота в полости перикарда нет); в - эхокардиограмма (выраженное утолщение и неоднородность межжелудочковой перегородки при нормальных размерах желудочков); г, д - реконструкция КТ органов грудной клетки (диффузная опухоль, окутывающая сердце и сосуды); е - биоптат опухоли (гистологический диагноз - лимфома)

При поступлении: состояние средней тяжести, температура тела до 37,6- 38,2 °С. Рост 176 см, масса тела 58 кг. Кожные покровы бледные, чистые, влажность повышена, на коже передней грудной стенки видны мелкие подкожные вены. Отеков нет, лимфатические узлы не увеличены. Голос осипший (непостоянно). ЧДД 17 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Слабый сердечный толчок, верхушечный толчок не изменен, тоны сердца ритмичные, ЧСС 64 в минуту, грубый пансистолический шум с эпицентром во втором- третьем межреберье слева от грудины (выслушивается также на верхушке и над аортой), АД 100/60 мм рт.ст. Печень +1,5-2 см, селезенка не увеличена. В анализах крови: лейкоциты 9000, формула не изменена, СОЭ 35 мм/ч, минимальные признаки холестаза, креатинин 1,47 мг/дл, небольшая диспротеинемия, СРБ + + + +, ТТГ 14 МЕ/л. Общий анализ мочи без отклонений от нормы.

На ЭКГ (рис. 8.22) - постоянная двухкамерная стимуляция. При рентгенографии - участки плеврогенного фиброза, спайки, расширение корней легких. При ЭхоКГ (профессор В.П. Седов) (рис. 8.23, в): толщина стенки ПЖ (2,4 см) практически равна толщине МЖП (2,5 см), ЗСЛЖ 1,3 см, КДР ЛЖ 4,2 см, КДО 76 мл, КСО 35 мл, ФВ 53%. Полость ПЖ 3,7 см, сократимость снижена. ЛП 47 мл, ПП 58 мл. Легочный клапан: регургитация III степени, СДЛА 64 мм рт.ст., время ускорения кровотока 244 мс, градиент давления 19,4 мм рт.ст. Жидкости в полости перикарда нет. Заключение: у пациента с врожденным стенозом клапана легочной артерии имеются признаки стено-зирования надклапанных отделов, выраженная гипертрофия правых отделов сердца. Можно было думать о своеобразном варианте течения ГКМП (по типу инфундибулярного стеноза), однако причина легочной гипертензии оставалась неясной.

Источник KingMed.info

Для уточнения природы перикардита (в анамнезе), исключения туберкулеза выполнена МСКТ (рис. 8.23, г, д) - определяется образование без четких границ, заполняющее собой практически все средостение, распространяющееся по ходу сосудов и в область сердца, преимущественно его правых отделов. Отмечается распространение опухоли по ходу легочных артерий и легочных вен, больше справа. В области ствола легочной артерии по передней и левой поверхности определяются дефект контрастирования, деформация и изъеденность контура. Выводной тракт ПЖ резко сужен, стенка в этой области и в области ушка ПП резко утолщена. Коронарные артерии сужены, несколько смещены, раздвинуты опухолью. При контрастировании образование умеренно, достаточно равномерно накапливает контрастный препарат (с 38-42 до 65-72 едН). Заключение: инфильтративно растущая опухоль средостения (вероятнее всего, опухоль, исходящая из сердца или сосудистых оболочек, менее вероятно лимфопролиферативное заболевание). МРТ в связи с наличием ИКД не проводилась. Резкое утолщение МЖП и стенки ПЖ с подозрением на полости распада позволяло думать об опухолевой инфильтрации миокарда с развитием псевдогипертрофии и делало целесообразным проведение ЭМБ. Недостатками данной методики были малое количество материала и риск неконтролируемого кровотечения. Для оценки возможности медиастинальной биопсии и уточнения диагноза консультирован в ГНЦ РАМН: биопсия из заднего средостения признана принципиально возможной, но диагноз лимфопролиферативного заболевания - крайне маловероятным. Консультирован специалистами РОНЦ им. Н.Н. Блохина во главе с академиком М.И. Давыдовым: наиболее вероятно новообразование миокарда (первичное?) по типу саркомы. При наличии клинических показаний возможна трансторакальная пункционная биопсия. Однако в первую очередь рассматривалась возможность хирургического лечения (трансплантация сердца?). Консультирован кардиохирургом профессором С.Л. Дземешкевичем: диагноз саркомы вызывает сомнения, показано повторное обследование с решением вопроса об операции, которое по субъективным обстоятельствам было отложено до 2009 г. В январе данные КТ консультированы в ЛРЦ, получено подтверждение диагноза саркомы сердца. Вновь консультирован академиком М.И. Давыдовым, обсужден с профессором С.Л. Дземешкевичем и признан неоперабельным; проведение химио-, лучевой терапии и трансплантации сердца также признано бесперспективным. Продолжал наблюдаться врачами ФТК; в качестве паллиативного средства с 10.03.2009 к лечению добавлен дексаметазон 0,5 мг по 1 таблетке 4 раза в сутки (далее - 3 раза). Тогда же отмечено исчезновение систолического шума по левому краю грудины. Наряду с медленным, но стабильным улучшением состояния больного на фоне терапии это вызывало сомнения в диагнозе саркомы. 26.03.2009 повторно выполнена МСКТ: метастазов не выявлено, просвет легочной артерии увеличился более чем в 2 раза; с другой стороны, опухоль достигла крупных бронхов, приобрела местами почти узловатую структуру и стала активно накапливать контрастное вещество, в том числе в передней стенке ЛЖ. В ушке ПП выявлен тромб, на ЭКГ зарегистрировано ТП, но с учетом неясного характера процесса, склонности опухоли к деструктивному росту и невозможности контроля МНО варфарин не назначался. Данные МСКТ консультированы профессором В.Е. Сеницыным: не видна опухоль, исходящая непосредственно из сердца. Можно высказать предположение о лимфоме сердца и средостения с признаками инфильтрации перикарда и миокарда желудочков, нарушением функции сердца по рестриктивному типу.

В целях проведения биопсии был госпитализирован в НМХЦ им. Н.И. Пирогова, однако в связи с сомнениями в наличии опухоли средостения биопсия проведена не была. 19.05.2009 госпитализирован в отделение хирургии легких и средостения РНЦХ (заведующий - профессор В.Д. Паршин). К этому времени переносимость нагрузок значительно улучшилась, отеки сохранялись только на стопах. При УЗИ доступных для биопсии лимфатических узлов обнаружить

не удалось, выявлен очаг в печени. В качестве подготовки к торакотомии выполнена бронхоскопия: с обеих сторон выявлена подслизистая инфильтрация бронхов опухолью, просветы бронха язычковых сегментов и ВЗ обтурированы, взята прицельная биопсия в ВЗ. Биоптаты (рис. 8.23, е) консультированы в.н.с. РОНЦ А.М. Ковригиной: морфологическая картина диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Для дифференциальной диагностики между первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой и экстранодальной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (сердца?) необходимо ИГХ-исследование на парафиновом блоке. 18.06.2009 больной госпитализирован в отделение химиотерапии гемобластозов РОНЦ. Типирование опухоли провести не удалось в связи с выраженным патоморфозом на фоне стероидной терапии. В пунктате костного мозга и в трепанобиоптате признаков специфического поражения не выявлено. Проведен курс полихимиотерапии по схеме СНОР [доксорубин, циклофосфамид (Циклофосфан*), винкристин, метилпреднизолон (Медрол*)].

Рекомендовано провести еще три курса с интервалом 21 день. При выписке отмечалось уменьшение одышки, отека лица, снизилась потребность в диуретиках; беспокоили тошнота, рвота и жидкий стул. По данным рентгенографии отмечено уменьшение размеров опухоли (ширина срединной тени на уровне I-II ребра сократилась на 1,5 см, на уровне IV-V ребра - на 1,0-0,5 см). Однако на третий день после выписки состояние больного резко ухудшилось: появились интенсивная боль в нижней части живота, резкая слабость, стойкое снижение АД до 60/40 мм рт.ст., отмечено срабатывание ИКД. Был экстренно госпитализирован в больницу Костромы. На основании болезненности в околопупочной области, отсутствия стула в течение 2 суток и перистальтических шумов высказано предположение о развитии мезентериального тромбоза. В состоянии шока оперативное вмешательство не проводилось, симптоматическая терапия эффекта не имела - 13.07.2009 констатирована смерть. Вскрытие не проводилось.

В данном случае постановка точного диагноза упиралась в биопсию, которая признавалась то опасной, то бесперспективной. Вопрос решили мнение одного специалиста и время, которое на тот момент уже многое расставило по местам. Выживаемость при саркомах сердца и крупных сосудов обычно не превышает 1,5-2 года при активном лечении [103], в то же время признаки нарастающей обструкции правых отделов сердца наблюдались у пациента не менее 1,5 лет, выпот в полости перикарда - начиная с 2003 г. (значительный - не позднее 2006 г.). Вызывало сомнение наличие ГКМП в дебюте болезни (толщина ЗСЛЖ уменьшилась до 11-13 мм), возможно, псевдогипертрофия также была проявлением инфильтративно растущей опухоли, как это не раз описано [19, 94]. Но исключить истинное сочетание ГКМП (частой болезни!) и лимфомы мы не можем, даже зная окончательный диагноз. Нам приходилось диагностировать семейную ГКМП с одновременным поражением ЛЖ и ПЖ, которая клинически манифестировала инфундибулярным (под-клапанным) легочным стенозом и правопредсердными нарушениями ритма (окончательный диагноз был поставлен только после МРТ, см. клинический пример 79). В этих случаях ХСН протекает более тяжело и в большей степени требует дифференциальной диагностики как с врожденными пороками сердца, так и с ГКМП в рамках синдрома LEOPARD.

Диагноза «первичная лимфома сердца» нет в классификации лимфом, он является клиническим и ставится при первичном поражении мио-/перикарда. Она крайне редка, ее доля среди всех экстранодальных лимфом составляет 0,5%, а среди первичных опухолей сердца - 1,3-2,0%. Поражение правых камер (особенно предсердия) преобладает, рост обычно инфильтративный, в том числе с обструкцией трехстворчатого клапана и выводного тракта ПЖ [66, 149]. Из клинических симптомов чаще встречаются сердечная недостаточность, выпот в перикарде, АВ блокада и аритмии (в том числе случай имплантации ИКД) [89]. Несколько чаще (до 7-20%, по

данным патологоанатомов) встречается метастатическое поражение сердца при лимфомах иных локализаций - один случай недавно описали наши коллеги [2]. Патогномоничных признаков лимфом нет, но характерно редкое (в сравнении с саркомами) вовлечение клапанов, поражение нескольких камер, плохое накопление контрастного вещества при КТ, относительно гомогенный (за счет отсутствия некроза и кровоизлияний) сигнал при МРТ, изо-/гипоинтенсивность в режиме T1, различная интенсивность в режиме T2 и различный характер накопления гадолиния [139]. В нашем случае решающим КТ-признаком стало отсутствие опухоли, исходящей непосредственно из сердца.

Наконец, необходимо сказать еще об одном варианте инфильтративного опухолевого поражения сердца, которое клинически может очень напоминать РКМП. Речь идет о поражении сердца при **гемобластозах**. Целый ряд факторов при этих заболеваниях приводит к поражению миокарда (использование антрациклиновых и иных кардиотоксичных химиопрепаратов в их базисной терапии, перегрузка организма железом и др.), однако специфичным и трудным для дифференциальной диагностики является прямое поражение - диффузная (и реже очаговая) инфильтрация миокарда лейкозными клетками, которая клинически проявляется нарушениями ритма, болями, ХСН, иногда выпотом в полости перикарда, а визуально дает утолщение миокарда и признаки рестрикции. Недавно наши морфологи были поставлены перед сложной задачей - классифицировать это поражение в окончательном патолого-анатомическом диагнозе и применили термин «лейкозный миокардит», имея в виду диффузный характер лимфоцитарной инфильтрации.

Положительный эффект химиотерапии, наряду с данными МРТ (интра-миокардиальное и субэпикардальное LGE), служит одним из главных критериев прижизненной диагностики такого проявления лейкозов, иногда весьма острого [44, 124]. Дополнительным методом диагностики лейкозной инфильтрации миокарда служит ПЭТ, которая выявляет гиперметаболические массы преимущественно в правых камерах сердца [161]. Есть также сообщения об успешном использовании в диагностике скинтиграфии миокарда с таллием [36]. Большая часть подобных описаний касается все-таки острых форм лейкемии, но встречается поражение миокарда и при хронических формах, и при миелодиспластическом синдроме, в том числе с некрозом, инфарктами и быстрым снижением ФВ [32, 101].

Наиболее своеобразно поражение миокарда при миелопролиферативных болезнях (в первую очередь, миелома), при которых можно подразумевать две ситуации: 1) развитие AL-амилоидоза с поражением сердца, в том числе клапанов и проводящей системы; 2) собственно миелоидную инфильтрацию легкими цепями Ig без формирования амилоида. Подобные наблюдения с выраженной сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и «гипертрофией» миокарда описаны [54], при этом в биоптатах миокарда выявляют конгонегативные отложения Ig [116], отмечается отчетливый положительный эффект химиотерапии. Вероятно, для развития амилоидоза нужны несколько большие сроки.

Наконец, при множественной миеломе с поражением костей описана особая (не амилоидная и не лекарственная) сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом (10-15 л в минуту), для которой характерна низкая эффективность диуретиков, но возможна регрессия симптомов в результате специфической химиотерапии [134]. Механизмом считают образование многочисленных интрамедуллярных артериовенозных фистул в пораженных костях, методом лечения - «фармакологическое закрытие» этих фистул с помощью подавления ангиогенеза (талидомид и др.) [81].

8.4.4. ПЕРВИЧНАЯ (ИДИОПАТИЧЕСКАЯ) РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Идиопатическая РКМП была и остается самым редким видом истинных (первичных) КМП [52]. По данным некоторых авторов, она составляет менее 5% среди всех случаев КМП [56]. Семейные случаи РКМП хорошо известны и характеризуются аутосомно-доминантным, реже аутосомно-рецессивным типом наследования. РКМП, помимо редкости, отличается неблагоприятным прогнозом: в течение 5 лет после постановки диагноза умирают без трансплантации более 32% и даже 66-100% больных [78, 108].

Первым геном, мутации в котором были выявлены в качестве причины идиопатической РКМП в 2003 г., был ген тропонина I *TNNI3* [109]. Следующим важным шагом стало обнаружение мутаций в гене десмина, которые приводят к формированию КМП с рестриктивным фенотипом [14]. Далее у пациентов с РКМП были найдены мутации в генах актина, миозина, легкой цепи миозина, тропомиозина, титина, *MyBPC3*, филамина С. В 2006 г. были опубликованы результаты самой большой серии у детей (12 больных) - саркомерные мутации (в генах тропонина Т, I и актина) выявлены в 33% случаев [86]. Однако долгое время РКМП оставалась тем видом КМП, при которой генетическая диагностика считалась малоинформативной, ее истинное клиническое значение было неизвестно [9].

В 2009 г. индийские авторы задались вопросом о том, мутации в каких именно саркомерных генах приводят к рестрикции без гипертрофии, а какие - к рестрикции с гипертрофией (соотношение составило 10:7): у одного пациента с чистой РКМП выявлена мутация в гене *MYH7* и у одного пациента с рестриктивной ГКМП - в гене *TNNI3* [126]. Наконец, в 2016 г. были опубликованы испанские результаты ДНК-диагностики у 32 неродственных пациентов с идиопатической РКМП: патогенные мутации, в том числе ранее не описанные, выявлены у 19 больных (почти 60%), и в 70% случаев это были мутации в саркомерных генах [67]. Таким образом, доказана целесообразность проведения ДНК-диагностики у этих больных и одновременно ведущая роль саркомерных мутаций в развитии РКМП, которая теперь прочно вошла в континуум саркомерных КМП. Специфика генов и мутаций, конечно, существует, но работа индийских авторов и другие сообщения свидетельствуют о том, что она не абсолютна.

При попытке разграничить нозологии мы всегда опираемся на специфичную морфологию как один из базовых признаков каждой нозологической единицы (наряду с этиологией, патогенезом и т.д.). Морфология РКМП так же мало отличается от морфологии ГКМП, как и генетика (вероятно, еще меньше). Описывают тот же характерный признак - хаотичное расположение кардиомиоцитов (*disarray*) в сочетании с той или иной степенью интерстициального фиброза. Какие конкретно эпигеномные патологические процессы приводят к формированию и преобладанию рестрикции, гипертрофии, некомпактности или дилатации, мы в деталях не знаем и последствий многих мутаций тоже до конца не понимаем. Предполагают, что к рестрикции приводят мутации, повышающие чувствительность кардиомиоцитов к кальцию, к ДКМП - снижающие ее, к ГКМП - нарушающие релаксацию [11, 162, 165], но очевидно также, что многие эпигенетические факторы вмешиваются в формирование конкретного фенотипа у конкретного больного, и чем более продвинутая стадия КМП имеется у пациента, тем сложнее эти механизмы [157].

Совершенно закономерно, что признаки РКМП могут сочетаться с третьей саркомерной КМП - НКМ. Здесь тоже можно говорить о сочетании двух КМП либо просто о рестриктивном фенотипе некомпактной КМП, который существует наряду с более привычным ее фенотипом - дилатационным. Суть не в этом. Если при ДКМП еще можно думать о вторичности некомпактного слоя (за счет растяжения ЛЖ, компенсаторной гипертрофии трабекул и т.д.), то

Источник KingMed.info

при РКМП это равноправное сочетание, два лика единой саркомерной КМП. Вероятно, обнаружение некомпактного слоя так же не может противоречить диагнозу РКМП, как и присутствие гипертрофии, хотя это сочетание совсем нечасто. Первое сообщение о больном НКМ и рестриктивным фенотипом опубликовано в 2006 г. [21, 130]. Нам не удалось найти ни одной публикации, в которой была бы установлена генетическая природа такого сочетания.

Среди наших больных сочетание ярко выраженной РКМП и НКМ выявлено у двоих: один из них охарактеризован в главе 4 как суперреспондер на CRT-D-терапию (при первой госпитализации в ФТК врачи отделения реанимации прогнозировали продолжительность его жизни на уровне 2 недель; с тех пор прошло 9 лет, пациент жив, активен и госпитализируется только для плановой замены аппарата, см. клинический пример 26). Все попытки найти специфическую этиологию РКМП, а также установить генетическую природу болезни пока успехом не увенчались. Отметим, что некомпактный слой был выявлен у него при МРТ через 1 год после первой госпитализации (при ЭхоКГ он исходно не определялся); его наличие в какой-то степени объяснило нам выраженную систолическую дисфункцию, хотя исключить присоединение миокардита мы тоже не могли.

Вторую больную с более «чистым» рестриктивным фенотипом представляем ниже. Однако и у нее вряд ли можно говорить об истинной идиопатической РКМП до исключения или подтверждения синдрома Нунан, диагноз которого представляется высоковероятным. Своеобразное строение миокарда, описанное при МСКТ (выраженные трабекулы и глубокие расщелины между ними, местами - с полным исчезновением компактного слоя), также не вполне соответствует типичному НКМ. Единичные случаи РКМП в рамках синдрома Нунан в литературе описаны [39, 163], и, по-видимому, его тоже следует включать в круг возможных причин несаркомерной наследственной РКМП.

Клинический пример 73. Больная М., 32 лет, поступила в ФТК 10.12.2015 г. с жалобами на одышку при умеренных нагрузках (быстрой ходьбе, подъеме на 2-й этаж) и психоэмоциональном напряжении, эпизоды учащенного сердцебиения продолжительностью до 1 минуты, проходящие самостоятельно, периодически головные боли в лобной области.

Из анамнеза: в детстве подозревали наличие ДМЖП, диагноз не подтвердился. Физические нагрузки переносила удовлетворительно. Две беременности - без существенных осложнений со стороны сердца. В 2013 г. перенесла пневмонию, после чего отметила появление одышки при умеренных физических нагрузках, психоэмоциональном напряжении. При ЭхоКГ выявлены признаки РКМП. Состояние оставалось стабильным. При МРТ сердца от 2014 г.: КДО ЛЖ 64 мл (N 77-195 мл), ФВ 70%, толщина МЖП 7 мм, задней стенки ЛЖ 5 мм, трабекулярность в полости ЛЖ повышена, толщина некомпактного слоя до 9 мм, компактный слой местами истончен до 2 мм. Соотношение компактного и некомпактного миокарда 1:1,0-1,5, объем некомпактной части 25% общей массы миокарда. КДО ПЖ 56 мл (N 88-227 мл), ФВ 65% (N 47-80%), повышение трабекулярности полости ПЖ. Отмечается накопление гадолиния по передней стенке ЛЖ на уровне средней трети, по эпикарду ЛЖ по боковой стенке и МЖП по типу фиброэластоза, а также по стенкам ЛП, фиброзному кольцу и створкам МК. При МСКТ выявлены признаки уплотнения перикарда (без кальциноза) с элементами констрикции. С января 2015 г. отметила постепенное усиление одышки и нарастающую слабость. Проводилась терапия престариумом, варфарином, верошпироном, карведилолом. Поступила в ФТК.

При поступлении: рост 156 см, масса тела 60 кг, ИМТ 24,65 кг/м². Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС 88 в минуту, АД 95/60 мм рт.ст. Печень, селезенка не увеличены. В анализах крови без отклонений от нормы, АТ ENA-профиля [SS-A (Ro), SS-B (La), Sm, RNP/Sm, Scl-70, Jo-1] и

ДНК кардиотропных вирусов не выявлено. Антикардальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия и ВПС - 1:160, остальные - 1:80. На ЭКГ: ЭОС отклонена вправо, вольтаж сохранен, неполная блокада ПНПГ, отрицательные зубцы **T** в отведениях III, V₁, aVF, выраженные признаки гипертрофии предсердий (преимущественно левого), вогнутый вверх подъем сегмента **ST** в отведениях V₁-V₃ (рис. 8.24, вверху). При ХМ: 101 НЖЭ, две пробежки СВТ с АВ блокадой II степени с максимальной ЧСС 120 в минуту (4-5 RR), с последующим образованием пауз до 2,1 с (в 1:52), 1 ЖЭ. Во время и после физической нагрузки с максимальной ЧСС 125 в минуту - горизонтальная депрессия сегмента **ST** до 1 мм. При ЭхоКГ (рис. 8.24): ЛП 4,5 см (75 мл), КДР ЛЖ 4,5 см, КДО 54 мл, КСО 23 мл, ФВ 58%; МЖП 9 мм, ЗСЛЖ 11 мм, ПЖ 1,9 см, ПП 75 мл. Диастолическая функция ЛЖ нарушена: E 65 см/с, A 28 см/с, E/A 2,3, DecT 97 мс. СДЛА 57 мм рт.ст. Убедительных признаков адгезии листков перикарда не выявлено. При МСКТ: коронарные артерии не изменены, ЛЖ небольшого объема, миокард ЛЖ в области передней, задненижней стенки, верхушки и перегородки с выраженной трабекулярностью, множественными глубокими расщелинами, участками отсутствия компактного слоя. В области верхушки и задней стенки в расщелинах визуализируются участки выраженного истончения миокарда (менее 0,2 мм), на некоторых участках миокард не прослеживается (точечные дефекты МЖП?). Предсердия увеличены, коронарный синус расширен. Визуализируется персистирующая левая верхняя полая вена, прослеживается до уровня ушка ЛП. Зоны гиперконтрастирования миокарда ЛЖ - в различных слоях миокарда в отсроченную фазу. Визуализируются несколько уплотненные округлые лимфатические узлы верхнего средостения до 10 мм, паратрахеальные - до 10 мм, лимфатические узлы других групп не увеличены. Листки перикарда тонкие, жидкости нет.

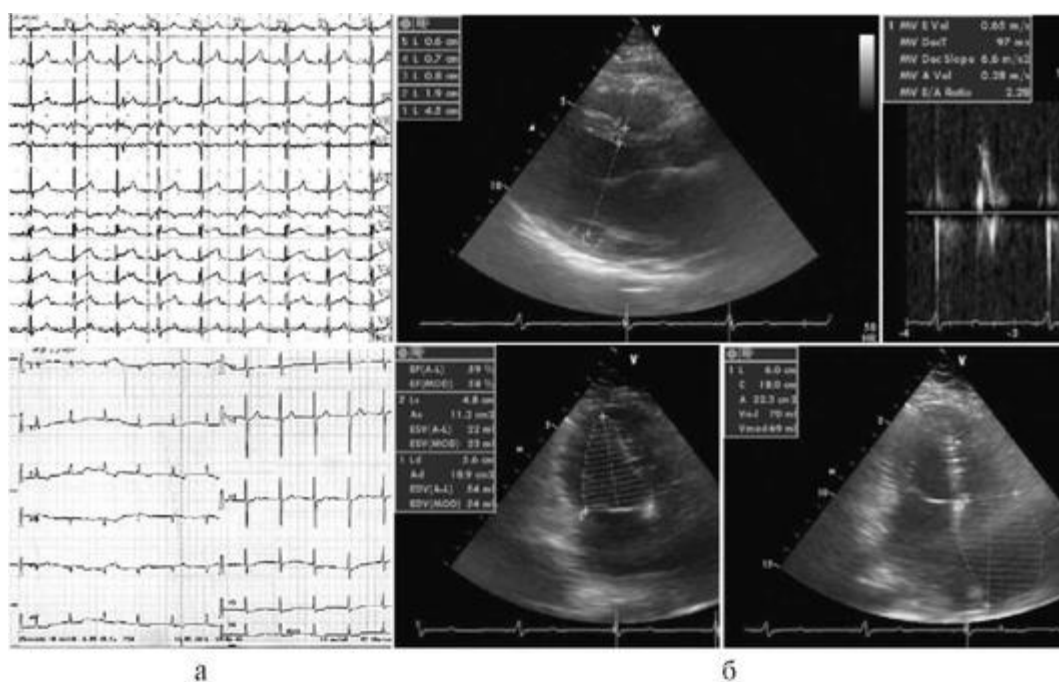


Рис. 8.24. Результаты инструментального исследования у пациентов с рестриктивной кардиомиопатией: а - ЭКГ больных М. и А.; б - эхокардиограммы больной М. (пояснения см. в тексте клинических примеров)

Таким образом, подтверждено наличие РКМП в сочетании со своеобразным НКМ; данных, указывающих на саркоидоз, гемохроматоз, системную склеродермию, не получено. В биоптатах подкожной жировой клетчатки амилоида не найдено. Консультирована генетиком: обращено внимание на низкий рост (брат и мама также низкого роста), выраженную асимметрию лица, особенности роста волос на лбу («мыс вдовы»), антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, высокое нёбо, относительную микрогнатию нижней челюсти, треугольный подбородок,

Источник KingMed.info

короткую шею с ограничением подвижности, выраженный сколиоз, сухую избыточную кожу на локтях. У дочери 8 лет врожденный оперированный порок сердца, неврологическая симптоматика (дислексия, дисграфия, задержка развития), тугоухость III степени. Заподозрено наличие синдрома Нунан или синдрома Рассела-Сильвера, проводится ДНК-диагностика.

Наконец, в завершение данной главы приведем пример пациентки, у которой идиопатическая РКМП представляется единственным возможным диагнозом, установленным после исключения не только всех причин вторичных РКМП, но и внекардиальных заболеваний. Выявленные АТ к кардиолипину рассматриваются лишь как фактор, возможно, отягощающий течение основной болезни. В пользу первичной РКМП свидетельствует также вероятный семейный характер заболевания сердца.

Клинический пример 74. Больная А., 59 лет, поступила в ФТК 16.05.2016 г. с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках; увеличение в объеме живота; перебои в работе сердца, возникающие при физических и эмоциональных нагрузках, преимущественно в вечерние часы; сжимающие боли в прекардиальной области с иррадиацией в левую лопаточную область при стрессах, проходящие в течение 15 минут; отеки, покраснение и зуд в периор-битальной области, уменьшающиеся на фоне местного применения гидрокортизона; приступообразный сухой кашель; головные боли в височных областях продолжительностью до 15-20 мин; сонливость. Из анамнеза: отец умер в 54 года, предположительно от инсульта, который мог носить кардиоэмболический характер. С 1997 г. (40 лет) - пароксизмы МА, с 2001 г. - устойчивая форма МА. В 2002 г. в РКНПК при сцинтиграфии с нагрузкой выявлена зона ишемии верхушечно-боковой стенки ЛЖ, при коро-норографии - мышечный мостик в среднем сегменте ПМЖА, приводящий к ее сужению в систолу на 70-80%. При МСКТ сердца от 2007 г.: объем ЛП 72 мл, тромб в полости ушка. Самочувствие оставалось стабильным. В 2012 г. с учетом нарастания тахисистолии и одышки проведена РЧ-модификация операции «лабиринт» в условиях ИК, гипотермии и ФХКП с отсечением ушек ЛП и ПП (профессор А.Ш. Ревшвили). МА не рецидивировала. С июня 2013 г. - одышка при умеренных физических нагрузках, которая постепенно прогрессировала, стала возникать при минимальных нагрузках. По ЭхоКГ: трикуспидальная регургитация II-III степени, СДЛА 30-35 мм рт.ст. В июне 2014 г. отметила также постепенное увеличение в объеме живота, периодические отеки стоп и голеней, отечность, покраснение и зуд в периорбитальных областях, приступообразный сухой кашель, перебои в работе сердца. При МСКТ органов брюшной полости с контрастированием - гепатомегалия, асцит. При ЭГДС - варикозное расширение вен пищевода I степени. АТ к HCV, HbsAg отрицательные. ASMA 1:20. АНФ нет, умеренное повышение уровня билирубина, ГГТ, ЩФ. Консультирована гепатологом: диагноз неясен, назначены верошпирон 100-200 мг/сут, диувер 10 мг в неделю, урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк*). Состояние несколько улучшилось. В феврале 2015 г. при ХМ - 13 000 НЖЭ, назначен кордарон, который вскоре отменен в связи с носовыми кровотечениями, назначен аллапинин. При эластографии печени признаки фиброза (F4 по шкале МЕТАВИР), надпеченочной портальной гипертензии, асцит. NT-proBNP 1069 пг/мл. При МСКТ с контрастированием данных о ТЭЛА не получено. С февраля 2016 г. вновь нарастала одышка, увеличился в объеме живот, возобновились перебои в работе сердца. В анализах крови на антикардиальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия, кардио-миоцитов, гладкой мускулатуры - 1:80, ВПС - 1:160. Поступила в ФТК.

При поступлении: рост 162 см, масса тела 83 кг, ИМТ 31,6 кг/м². Кожные покровы сухие, единичные кератоангиомы. Отеков нет. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, акцент II тона над легочной артерией. ЧСС 64 в минуту, АД 140/80 мм рт.ст. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 2 см. Селезенка не увеличена. В анализах крови: креатинин 1,15 мг/дл

Источник KingMed.info

(СКФ 52 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕPI), билирубин общий 38,7 мкмоль/л, билирубин прямой 13,1 мкмоль/л (генетически подтвержден синдром Жильбера), в остальном без отклонений от нормы. сANCA и рANCA, АНФ в пределах нормы, АТ ЕNA-профиля не выявлены. IgM к кардиолипину 16,55 МЕ/мл (в повторном анализе 18,11 МЕ/мл), IgG в пределах нормы, ТТГ 7,7 мкМЕ/л.

На ЭКГ (рис. 8.24, внизу): признаков гипертрофии нет, зубец *P* менее 0,04 с, минимальной амплитуды (последствия операции «лабиринт»), неглубокие асимметричные отрицательные зубцы *T* в отведениях III, aVF. При ХМ на фоне приема аллапинина 75 мг/сут: 2295 НЖЭ в сутки, 1 пробежка СВТ. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,3 см, КДО 75 мл, КСО 29 мл, ФВ 61%, толщина МЖП и ЗСЛЖ 9 мм, ЛП 4,5 см (72 мл), ПП 60 мл (после резекции ушек), ПЖ 2,7 см. Диастолическая функция ЛЖ: *E* 96 см/с, *A* 41 см/с, *E/A* 2,3, DecT 138 мс, *E/E'* 22, Lat *E'* 5 см/с; Med *E'* 4 см/с. Митральная регургитация I степени, трикуспидальная II степени. СДЛА 58 мм рт.ст. Перикард не изменен. При УЗИ и МСКТ - небольшой асцит, признаки кардиального фиброза печени (незначительно увеличена в размерах, пониженной плотности, воротная вена не расширена, определяется пульсирующий двунаправленный кровоток, что связано с повышением давления в правых отделах сердца).

С учетом семейного анамнеза, ангиокератом исключен диагноз болезни Фабри (генетическим методом), в связи с тромбозом ЛП в анамнезе и повышением уровня АТ к кардиолипину возобновлена терапия варфари-ном, однако объяснить весь многолетний кардиальный анамнез (начиная с необъяснимой МА в 40 лет) в рамках тромботической микроангиопатии не представляется возможным (нетипичен также фенотип поражения сердца). В течение последующих двух лет дважды отмечались эпизоды декомпенсации ХСН, купированные увеличением дозы диуретиков; однократно развился пароксизм МА, после чего доза аллапинина увеличена до 100 мг/сут; в целом состояние остается стабильным.

Глава 9. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИКАРДИТОВ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Перикардит является тем заболеванием (во многих случаях - синдромом, индикатором другой болезни), с которым, по нашему впечатлению, особенно не любят иметь дело кардиологи и терапевты, его можно назвать нелюбимым пасынком кардиологии. Связано это, конечно, со сложностями выяснения его причины и, соответственно, выбора эффективного лечения. У многих больных перикардит (особенно не очень тяжелый) протекает хронически, и годами проводятся безуспешные, часто и не очень активные попытки определить его этиологию. При перикардите нередко (наверное, как ни при каком другом заболевании сердца) продолжает использоваться терапия *ex juvantibus*, но даже ее результаты далеко не всегда отвечают на вопрос о природе перикардита. Классические представления о триаде основных причин перикардита (туберкулез, ревматизм, уремия) на 2/3 утратили свое значение, спектр новых причин перикардита все расширяется. С широким внедрением в практику метода ЭхоКГ значительно участились случаи выявления бессимптомного выпота в полости перикарда, который беспокоит врачей, ничего не ведавших пациентов и создает значительные диагностические проблемы. Перикардит требует от врача очень специфического обследования с применением совершенно особых методов диагностики, к чему не готово большинство кардиологов.

Лишь очень немногие центры в Европе целенаправленно и на очень высоком современном уровне занимаются диагностикой и лечением перикардитов. Этот уровень определяется, как и в случае миокардитов, в первую очередь возможностью морфологической диагностики - эндоскопического исследования перикарда с выполнением его биопсии. В Европе этим методом владеют лишь в Марбурге (B. Maisch) и Белграде (A. Ristić, P. Seferović), к их уникальной по качеству, оригинальности и глубине погружения в проблему монографии (2011) с удовольствием отсылаем читателей [19].

Более доступным и тоже очень качественным документом является обновленная в 2015 г. (после перерыва 11 лет) версия рекомендаций ESC по диагностике и лечению болезней перикарда [3], которую отличают ярко выраженная клиничность, взвешенность терапевтических подходов и подробность их изложения. Весьма характерно, что соавтором рекомендаций выступила Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов. Наличие этого основательного текста, в том числе в русском переводе, избавляет нас от необходимости излагать многие аспекты проблемы.

Однако очень показательна реакция Бернхардта Майша (естественно, одного из авторов последних рекомендаций) на их появление - и в устной, и в печатной форме он неоднократно высказывал свою главную претензию к первым лицам нынешней «перикардитной команды» [20]: слишком высокой остается доля идиопатических форм перикардитов (авторы рекомендаций приводят для развитых стран показатель около 50%)! И связано это, конечно, с отсутствием биопсии перикарда даже в практике центров, которые занимаются некоронарогенными болезнями сердца. На совещании экспертов рабочей группы по болезням миокарда и перикарда (2016) специалисты, в том числе интервенционные кардиологи, задавали Б. Майшу вопросы об инструменте, которым проводится перикардиоскопия, и, как выяснилось, его не существует, используют гистерои или колоноскоп (!).

В России, как и в большей части Европы, инвазивные исследования перикарда пока не проводит практически никто. Однако возможности дифференциальной диагностики и лечения перикардитов существуют и у нас. Результатам их применения в практике терапевтической клиники, работающей в составе современного многопрофильного стационара, анализу нашего

опыта работы с перикардитами (перикардальным выпотом как синдромом) и будет преимущественно посвящена эта глава.

9.1. Современные представления о причинах, диагностике

Не ставя перед собой задачу дать развернутую литературную справку по всем аспектам проблемы перикардитов, а также пересказать содержание европейских рекомендаций, мы остановимся лишь на тех моментах, которые были для нас наиболее важны в практической работе.

9.1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА ПЕРИКАРДИТОВ (БОЛЕЗНЕЙ ПЕРИКАРДА)

Отметим, что авторы европейских рекомендаций идут по пути диагностики и лечения исходя из перикардальных синдромов, однако большая часть из них является лишь разными формами перикардита, поэтому в данном случае мы не видим смысла называть это синдромами. Кроме острого, хронического, рецидивирующего, констриктивного перикардита и миоперикардита (смешение классификационных признаков, однако в жизни кардиолог чаще всего сталкивается именно с этими формами), к синдромам отнесены выпот в полость перикарда (без четких признаков воспаления?) и обусловленная различными причинами тампонада сердца. Но нам кажется оправданным, в том числе с практической точки зрения, разделение на перикардиты с большим и малым объемом выпота. Констрикция, несомненно, - совершенно особенный вариант течения (слипчивый перикардит) со своей этиологической структурой и особыми методами лечения, поэтому его тоже стоит рассматривать как отдельную клиническую ситуацию.

Основным (хотя и необязательным) объективным проявлением перикардитов является выпот в полости перикарда, однако его обнаружение, несложное при использовании ЭхоКГ, МРТ, МСКТ сердца, еще не означает наличие именно перикардита. С невоспалительными выпотами в перикарде (гидроперикардом) кардиолог чаще всего сталкивается в рамках застойной ХСН, а также гипотиреоза (в том числе кордарониндуцированного). Однако существует опасность переоценить значимость данных этиологических факторов в генезе перикардального выпота. Помимо состава жидкости, который соответствует критериям транссудата (пункция проводится далеко не всегда), необходимо сопоставлять его количество и реакцию на диуретики с выраженностью и динамикой других признаков застоя по большому кругу кровообращения (отеками, выпотом в плевральных, брюшной полостях). Сохранение выпота в перикарде при купировании других проявлений отечного синдрома и отсутствие заметной реакции на диуретики должно ставить вопрос об иной природе выпота. То же самое касается гипотиреоза - выпот в перикарде является довольно поздним и не самым типичным проявлением этого состояния, его изолированный характер (отсутствие микседемы) и сохранение на фоне эффективной заместительной терапии требуют поиска иной этиологии.

Под собственно перикардитом понимают воспаление перикарда, которое может сопровождаться или не сопровождаться экссудацией в его полость, а критерием воспаления авторы рекомендаций предлагают считать повышение уровня СРБ [3]. Этот признак, несомненно, помогает в диагностике перикардита, особенно острого, но, как и при миокардитах, не может считаться обязательным критерием диагноза. Хронический перикардит по клиническим и лабораторным признакам может быть неотличим от выпота невоспалительной природы (как экссудата, так и транссудата), однако первым по умолчанию всегда предполагается перикардит (если нет четких данных о гидроперикарде). В этом смысле перикардит остается синдромным диагнозом - за ним могут стоять не только истинное воспаление, но и иные причины (паранеопла-стические выпоты, хилоперикард и др.). С практической точки зрения

Источник KingMed.info

целесообразно включать в классификацию перикардитов (болезней перикарда) все возможные причины.

1. Вирусную инфекцию (Коксаки А и В, ЕСНО, герпетические вирусы, грипп, парвовирус В19).
2. Бактериальную инфекцию (пневмококки, стрептококки, менингококки, кишечную палочку, другую микрофлору), грибы, паразиты.
3. Туберкулез.
4. Системные аутоиммунные заболевания [ревматоидный артрит, болезнь Стилла, системную красную волчанку, системную склеродермию, болезнь Шегрена, эозинофильный гранулематоз с ангиитом (синдром Черджа-Стросс), гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), болезни Хортон, Такаясу, синдром Бехчета, саркоидоз, воспалительные заболевания кишечника, периодическую болезнь].
5. Амилоидоз.
6. Опухоли (мезотелиома перикарда, рак легкого, молочной железы, лим-фома).
7. Аллергические заболевания (сывороточная болезнь, лекарственная аллергия).
8. Метаболические факторы (уремия, микседема, анорексия).
9. Перикардит при инфаркте миокарда (эпистенокардитический, синдром Дресслера).
10. Постперикардиотомный синдром (после операций на открытом сердце и интервенционных вмешательств).
11. Постлучевой перикардит (лимфогранулематоз, рак молочной железы и др.).
12. Хилоторакс (повреждение внутригрудного лимфатического протока).
13. Другие причины (травмы, диссекцию аорты, легочную артериальную гипертензию, врожденное отсутствие перикарда).

Среди лекарственных средств, которые могут вызвать реакцию со стороны перикарда, необходимо назвать новокаинамид, кордарон (назначая их часто, мы не наблюдали перикардита ни разу), а также ряд препаратов, которые используются в лечении возможных причин перикардита и затрудняют дифференциальную диагностику: пенициллины, стрептомицин, сульфасалазин (опыт наших коллег из клиники кардиологии), изониазид, доксорубицин, циклофосфамид, инфликсимаб, ритуксимаб и другие противоопухолевые и антицитокиновые препараты. Вопрос об этиологической роли препарата решается с помощью его временной (или уже постоянной) отмены.

Интересную форму представляет собой постперикардиотомный перикардит, в который на сегодня нередко включают и случаи постепенно исчезающего (но не умершего окончательно) постинфарктного аутоиммунного перикардита в рамках синдрома Дресслера и доля которого постоянно растет среди общего числа перикардитов. Если при операциях на открытом сердце можно думать не только об иммунной, но и о прямой воспалительной реакции на повреждение (разрез и ушивание) перикарда, то при различных интервенционных вмешательствах иммунные механизмы явно преобладают. Перикардит описан при всех видах интервенционных вмешательств - РЧА, имплантации различных кардиостимуляторов, коронарной ангиопластике (при этом способствовать развитию перикардита могут и перипроцедурные инфаркты) и др.

Источник KingMed.info

По течению в европейских рекомендациях выделяют следующие варианты перикардита: острый (хотя бы два критерия - перикардитическая боль в груди, перикардальные шумы, новый или ухудшившийся выпот, новый распространенный подъем сегмента ST или депрессия сегмента PQ на ЭКГ, дополнительно - повышение СРБ, СОЭ, лейкоцитов, признаки воспаления при МСКТ/МРТ, давность симптомов до 1 мес), недолеченный (от 4 недель до 3 месяцев), хронический (более 3 месяцев) и рецидивирующий (новый эпизод через 4-6 недель). В отечественных классификациях традиционно присутствует подострый перикардит (длительность заболевания - от 1 до 6 месяцев), и его выделение кажется нам совершенно оправданным, поскольку через 1 месяц с момента появления симптомов еще рано судить о дальнейшем развитии событий, как и говорить о недолеченности перикардита: возможности лечения все же не полностью определяют характер течения болезни.

ЭхоКГ остается, несомненно, самым удобным (в том числе и для динамического контроля) и весьма информативным методом диагностики выпотно-го, а также сухого и констриктивного перикардита. Однако практически всем больным с перикардитом мы выполняем МСКТ как для уточнения характера поражения самого перикарда (метод прекрасно «видит» кальцификацию перикарда, позволяет уточнить толщину его стенок) (табл. 9.1), так и для определения его этиологии (туберкулез, опухоли, реже саркоидоз стоят в ряду тех причин перикардита, которые обязательно должны исключаться у каждого больного).

МРТ с отсроченным контрастированием позволяет оценивать не только объем жидкости в перикарде, но и накопление гадолиния в его листках, то есть фактически визуализировать процесс воспаления (рис. 9.1). ПЭТ не так широко применяется при перикардитах, вероятно, в первую очередь в связи с дороговизной исследования, однако может дать весьма ценную информацию (диагностика опухоли, выявление активного метаболизма одновременно в лимфатических узлах и листках перикарда при туберкулезной этиологии процесса и др.) [4, 9]. Однако ни один из современных визуализирующих методов не дает окончательного этиологического диагноза при перикардитах, в связи с чем необходимо проведение цитологического, морфологического и различных серологических исследований.

Таблица 9.1. Возможности различных визуализирующих методик в диагностике перикардитов (перевод рекомендаций ESC [3])

Перикард	Эхо КГ	МСКТ	МРТ
Толщина перикарда	±	+++	+++
Кальцификация перикарда	+	+++	-
Воспаление перикарда	±	++	+++
Подвижность листков (слипание)	++	+	+++
Наличие выпота	++	+++	+++
Характеристика выпота	+	++	++
Объемные образования перикарда	+	+ / +++	++ / +++
Направление при перикардиоцентезе	+++	-	-
Морфология сердца (включая характеристики ткани)	++	++	+++
Функция сердца			
Систолическая	+++	++	+++
Диастолическая	+++	-	++
Движение перегородки (спаривание)	+++	±	+++
Дыхательные изменения	++	±	++

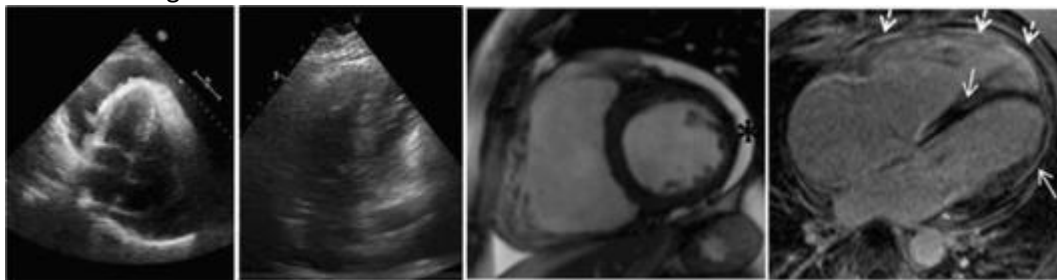


Рис. 9.1. Примеры визуализации сердца у пациентов с перикардитами. Слева - эхокардиограммы (нити фибрина, утолщение, уплотнение листков перикарда); справа - магнитно-резонансная томограмма (выпот в полости перикарда - указан звездочкой, накопление гадолиния в миокарде и перикарде - указано стрелками)

9.1.2. МЕТОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПЕРИКАРДИТОВ

Далее мы остановимся на результатах работ тех авторов, которые используют наиболее агрессивную, инвазивную этиологическую диагностику, и предложенных ими рекомендаций по обследованию, дающему столь очевидный результат.

Приведем иллюстрацию из публикации В. Maisch и соавт. [18], которая непосредственно демонстрирует возможности перикардиоскопии и технику биопсии перикарда (рис. 9.2).

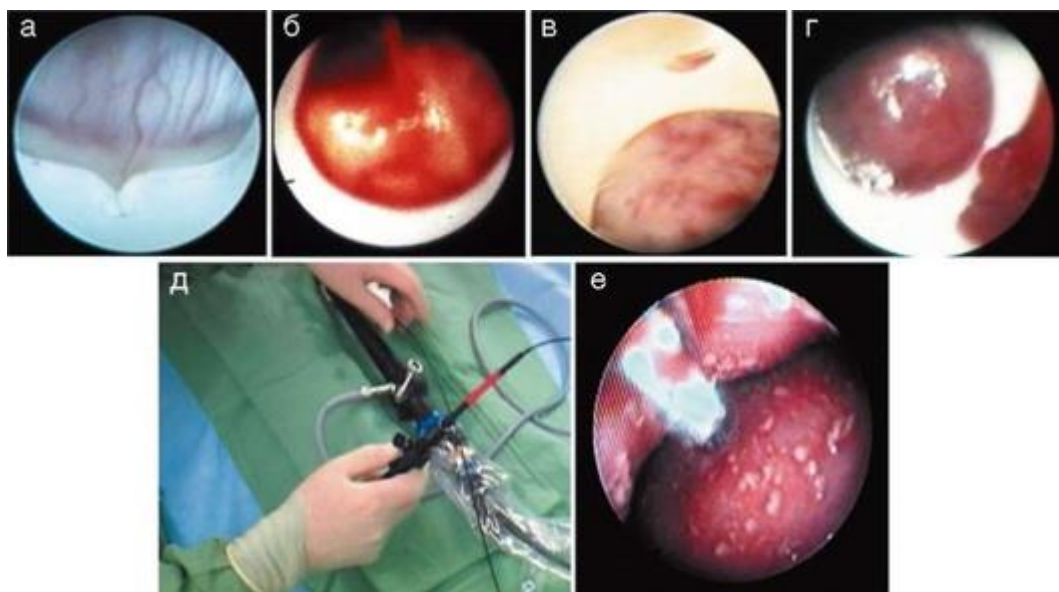


Рис. 9.2. Перикардиоскопия и биопсия перикарда (по Maisch В., 2013 [18]): а-г, е - изображения перикарда, полученные эндоскопически; д, е - техника перикардиоскопии с биопсией (биотом вводится в полость перикарда через ранее установленный торакоскоп, подводится к поверхности перикарда вертикально под эндоскопическим и флюороскопическим контролем); а - листок перикарда с усиленной васкуляризацией; б - слой эпикарда с протрузией от метастаза рака молочной железы; в - неоваскуляризация перикарда с петехиями при злокачественном перикардальном выпоте у пациента с раком бронха; г - кальцификация перикарда при туберкулезном перикардите

В Марбургский регистр обследованных таким образом пациентов с перикардитами вошло 259 человек, к его демографическим особенностям следует отнести не только преобладание мужчин, но и довольно пожилой возраст, чем может объясняться высокий (более 1/4) процент паранеопластических перикардитов. Удивительна частота верификации нозологического

Источник KingMed.info

диагноза (рис. 9.3) - на представленной диаграмме вообще не осталось идиопатических форм. Нозологический спектр оказался тоже довольно своеобразным: крайне необычна для наших представлений о перикардите низкая частота туберкулеза - он вошел в 2% всех бактериальных форм, включая и гнойный перикардит. Однако следует помнить, что Марбург - это маленький университетский город в центре Европы, в иных европейских регионах и тем более в России спектр может быть совершенно другим, не говоря уже о странах, эндемичных по туберкулезу. На первом по частоте месте стоит так называемый аутореактивный перикардит, под которым авторы понимают только случаи вируснегативного лимфоцитарного перикардита (на вирусы исследовали как выпот в полости перикарда, так и его биоптаты). В нашем понимании этому варианту соответствует аутоиммунный перикардит, который, как и в случае с миокардитами, может быть индуцирован вирусной инфекцией (то есть правильнее было бы, вероятно, говорить о едином инфекционно-иммунном перикардите). В европейских рекомендациях подобные нозологические единицы отдельно не обсуждаются (сообщается лишь о вирусном перикардите), вопросы этиологии вообще несколько теряются в процессе внедрения авторами синдромного подхода. Вероятно, в тех работах, на которые ссылаются авторы рекомендаций, аутоиммунный (аутореактивный, инфекционно-иммунный) перикардит оказался среди многочисленных идиопатических форм.

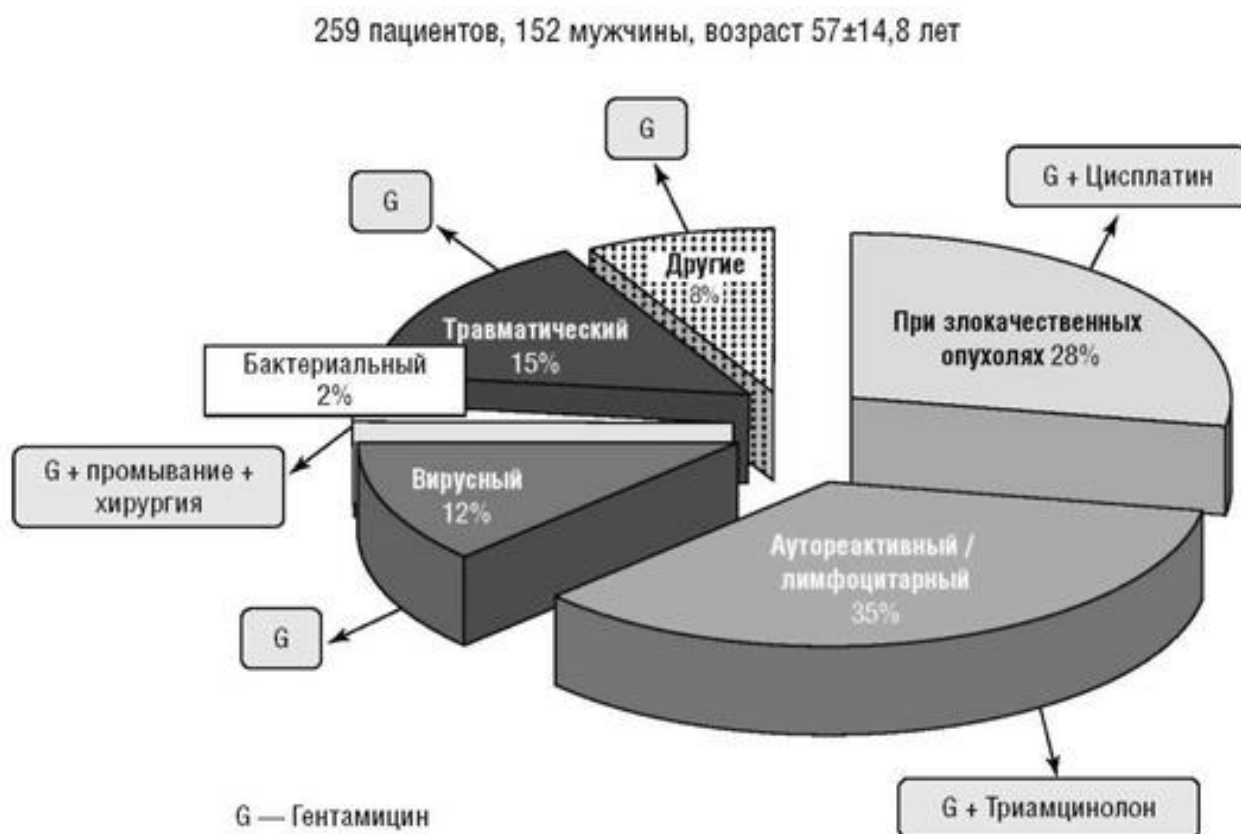


Рис. 9.3. Результаты нозологической диагностики при перикардитах с применением перикардиоскопии и эпи-/перикардальной биопсии (по Maisch B. et al., 2013 [18])

К травматическим формам были отнесены также ятрогенный гемоперикард, развившийся во время имплантации стимулятора, коронарной ангиопластики, ЭМБ, а также случаи перикардита при инфаркте миокарда. Группу других причин составили пневмония с выраженным системным воспалительным ответом, сепсис, уремия и метаболические болезни.

Источник KingMed.info

В отношении вирусной этиологии перикардитов той же группой авторов получены интересные данные, которые перекликаются с результатами определения вирусного генома при миокардитах (рис. 9.4) [24]. Среди всех 259 больных вирусный геном был выявлен в перикарде/перикардальном выпоте в 19,7% случаев (наиболее часто, как и в миокарде, - парвовирус В19 у половины больных), однако это были не только случаи чистого вирусного перикардита, который диагностирован лишь у 66,7% вирусопозитивных больных: у остальных был диагностирован злокачественный паранеопластический перикардальный выпот, а также травматический и ятрогенный перикардиты. Для нас было бы не очень удивительно, если бы вирусы были обнаружены и при других формах перикардита (например, при туберкулезном) - вновь идет речь о смешанной этиологии процесса.

Спектр вирусов несколько отличался у пациентов с чистым вирусным и злокачественным перикардитом (рис. 9.4): при опухолях преобладал ВЭБ (76%), была существенно выше доля ЦМВ, что может объясняться опухолевой иммуносупрессией. Но так или иначе вирус мог вносить свой вклад в развитие перикардита у этих больных (и вновь эти данные перекликаются с нашим представлением о паранеопластическом миокардите, см. главы 4, 6). Но как доказать роль вирусов в генезе паранеопластического перикардита, не исследуя хотя бы перикардальную жидкость!

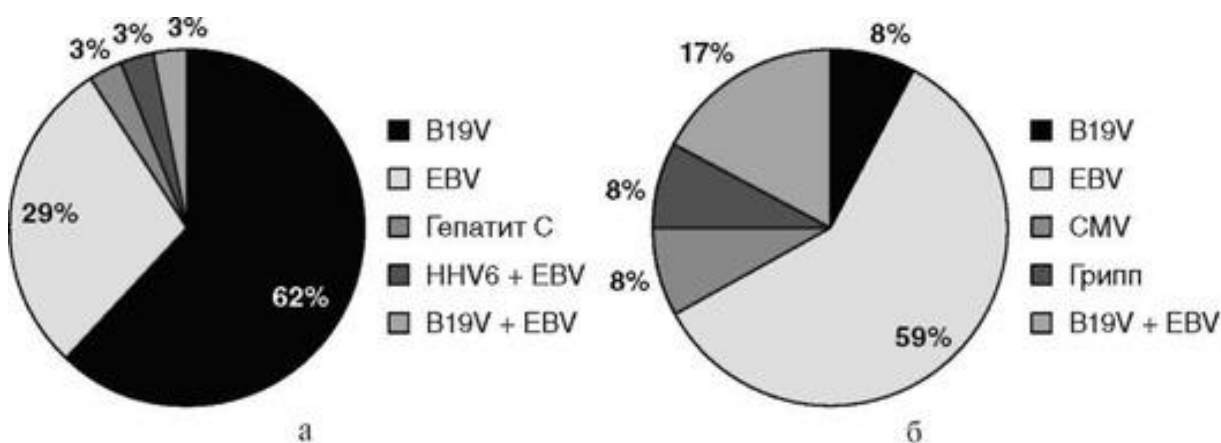


Рис. 9.4. Спектр вирусов, выявленных в перикарде у пациентов с чистым вирусным (а) и злокачественным (б) перикардитом (по Pankuweit S. et al., 2013 [24])

И вновь по аналогии с миокардитами необходимо сказать о том, что, хотя диагностические возможности перикардиоскопии с биопсией близки к абсолютным (во всяком случае в исполнении группы из Марбурга) и не могут быть ни с чем сопоставлены (50% идиопатических форм по общеевропейским данным говорят сами за себя), в 53,3% случаев эти исследования лишь подтвердили поставленный на неинвазивном этапе клинический диагноз [18], еще в 40% случаев был поставлен новый диагноз, в 10% - не выявлено изменений перикарда (норма). Эти данные несколько обнадеживают в отношении возможностей комплексной неинвазивной этиологической диагностики перикардитов, но лишь с 50% результатом.

Отдельного разговора заслуживает высокая эффективность внутривнутриперикардального введения лекарственных препаратов. Этот вид лечения является, вероятно, более доступным, чем биопсия перикарда, и даже не всегда требует полной уверенности в этиологии процесса. В частности, введение 80 мг гентамицина применялось в Марбурге и при вирусном, и практически при всех других формах перикардита в качестве неспецифической терапии. Однако проводилось и специфическое лечение: введение цисплатина при опухолевой этиологии перикардита давало очень хороший стабилизирующий эффект, как и введение триамцинолона при аутореактивном

перикардите, антибиотиков - при бактериальном [17]. Эти возможности можно использовать и без перикардиоскопии.

Конечно, исследование самого перикарда и даже перикардиальной жидкости возможно далеко не всегда (хотя биопсию перикарда проводят и при сухом процессе) [19]. Характер течения перикардита (острый, подострый, хронический, рецидивирующий) лишь до некоторой степени определяет круг причин, которые необходимо исключать в первую очередь. На первом этапе нозологической диагностики у пациентов с экссудативным перикардитом наиболее удобным нам кажется отталкиваться от объема выпота. Это важно и для оценки потенциальной опасности перикардита для больного, о чем подробно говорится в рекомендациях, хотя госпитализацию при впервые выявленном выпоте мы осуществляем в большинстве случаев, независимо от объема выпота, как минимум в целях полноценного обследования пациентов (проведение МСКТ, повторных ЭхоКГ и других исследований в условиях нашей амбулаторной медицины сильно затруднено, а во многих случаях и невозможно).

Среди всех пациентов с экссудативным перикардитом большой выпот (более 500 мл) диагностируют лишь у 37% больных, почти столько же (35%) составляют небольшие выпоты (до 250 мл), еще чуть менее трети приходится на выпоты в объеме 250-500 мл [24]. Оценка размера выпота чаще проводится в миллиметрах: большим считается выпот при толщине слоя жидкости более 20 мм (по данным ЭхоКГ, МРТ или МСКТ), его выявление требует исключения трех главных причин: опухолей, туберкулеза или бактериального (гнояного) перикардита (рис. 9.5), реже травм, диссекции аорты, ятрогенного гемо- и пневмоперикарда, системных заболеваний [3, 18].

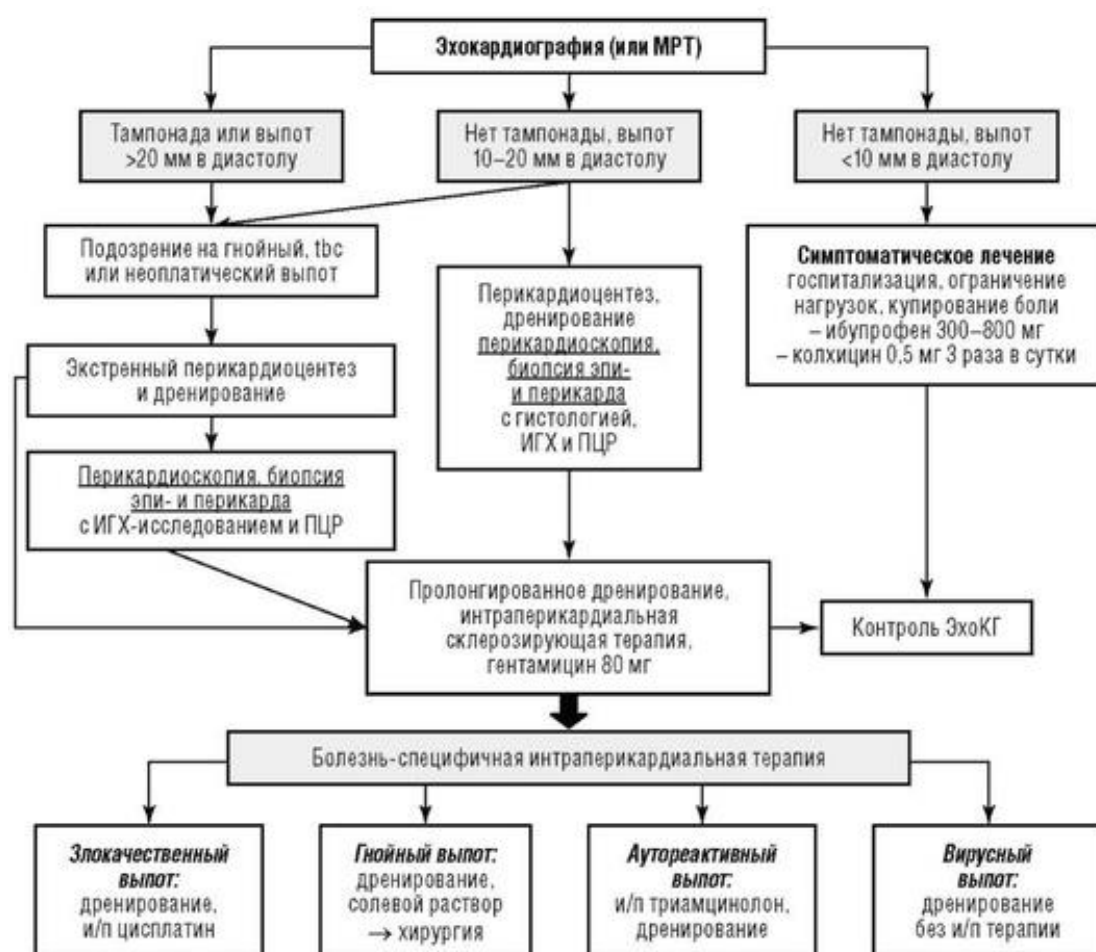


Рис. 9.5. Алгоритм диагностики и лечения при перикардитах с большим объемом выпота (по Maisch B. et al., 2013 [19])

Источник KingMed.info

Клинические признаки тампонады сердца требуют немедленного выполнения перикардиоцентеза, однако и у остальных пациентов с **большим выпотом**, а также с выпотом 10-20 мм целесообразно (и возможно) выполнение диагностической и лечебной пункции перикарда с разносторонним анализом ее состава. В идеале это исследование сразу совмещается с выполнением перикар-диоскопии и биопсии перикарда. Далее авторы алгоритма рекомендуют интра-перикардиальное введение гентамицина и продленное дренирование полости.

Совершенно иную диагностическую задачу представляет собой *перикардит с малым выпотом*. В этом случае существенно возрастает вероятность аутоиммунного перикардита, который часто развивается одновременно с миокардитом, однако может выходить на первый план в картине болезни. В случае преобладания явлений перикардита над миокардитом авторы европейских рекомендаций предлагают называть процесс миоперикардитом, в обратном случае - перимиокардитом. Нам кажется, что проще для восприятия и логичнее ставить на первое место основной процесс, а на второе - сопутствующий (перимиокардит - выраженный экссудативный перикардит с признаками миокардита), однако во избежание путаницы не будем настаивать на своем понимании (сами европейцы нередко путаются и иронично повторяют - перимио-, миопери-). Суть дела от этого не меняется: при небольшом объеме выпота снижается вероятность наиболее злокачественных форм перикардита и растет - относительно доброкачественных.

Нам очень нравится предложенный немецкими авторами алгоритм для диагностики малых выпотов (рис. 9.6), поскольку он опирается на очень простые признаки, указывающие на одновременное вовлечение в воспалительный процесс миокарда (снижение систолической функции ЛЖ или желудочковые нарушения ритма) и предполагает выполнение ЭМБ как основного дифференциально-диагностического метода не только при наличии явного миокардита, но и при невозможности его исключить (у пациентов с рецидивирующим и симптомным перикардитом). А верификация миокардита и его этиологии (вирусный, вируснегативный лимфоцитарный, может быть, и сар-коидный) дает уже веские основания расценивать перикардит в рамках того же процесса и проводить соответствующее лечение. ЭМБ в данном случае - это возможность ухватить этиологию при невыполнимости перикардиоцентеза (и биопсии перикарда в большинстве центров). Кроме того, в подобных случаях именно поражение миокарда определяет прогноз, и его верификация имеет большее значение для судьбы пациента, чем данные биопсии перикарда.

Наконец, совершенно особую форму перикардита представляет собой *констриктивный перикардит*, который может развиваться еще при наличии выпота в полости перикарда (экссудативно-констриктивный) либо протекать без выпота (с его полным исчезновением). Мы не будем касаться вопросов постановки диагноза констриктивного перикардита и его дифференциальной диагностики с РКМП, циррозом печени и др., поскольку они подробно освещены во многих руководствах, а также европейских рекомендациях по диагностике и лечению болезней перикарда. Остановимся лишь на вопросах этиологии констриктивного перикардита.

Список его современных причин, который приводится в рекомендациях, включает [3]:

- идиопатический или вирусный (42-49%);
- постперикардиотомный (11-37%);
- постлучевой (чаще всего лимфогранулематоз, рак молочной железы)

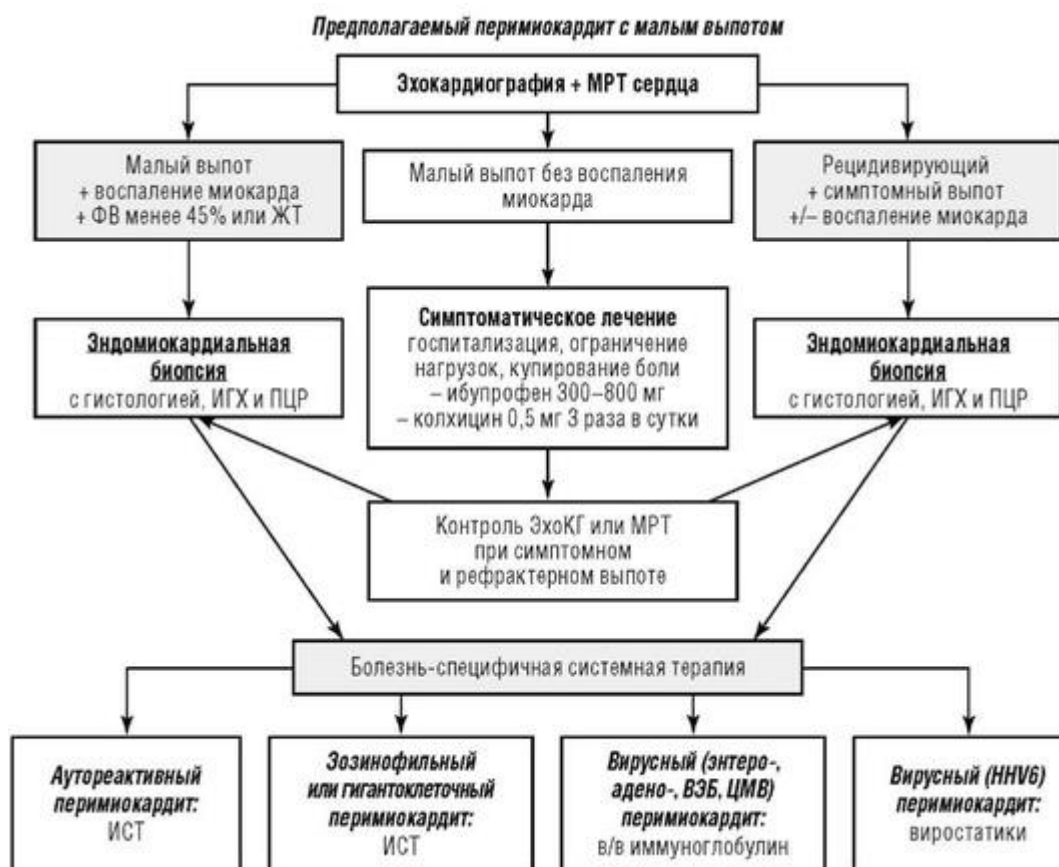


Рис. 9.6. Алгоритм диагностики и лечения при перикардитах с малым выпотом (по Maisch B. et al., 2013 [19])

- диффузные болезни соединительной ткани (3-7%);
- постинфекционный (туберкулезный или гнойный) перикардит (3-6%). Вновь обращает на себя внимание высокая частота идиопатических форм,

которые в этом списке объединены с вирусным перикардитом; вероятно, под идиопатическим во многих случаях должен подразумеваться инфекционно-иммунный вируснегативный перикардит. И снова необычно низка частота туберкулеза, хотя в странах, эндемичных по данному заболеванию, доля туберкулеза среди всех форм перикардита достигает 60% [3]. Постлучевой перикардит практически не рассматривался в списке причин экссудативного перикардита, однако здесь он выходит на одно из первых мест. Из редких инфекционно-иммунных заболеваний, которые могут быть причиной тяжелого констриктивного перикардита, следует назвать болезнь Уиппла, которая начинается совершенно неспецифично (лихорадка, суставной синдром) и может до 5 лет протекать без явных признаков поражения кишечника, в том числе в форме констриктивного перикардита. Недавно, надеясь исключить это заболевание, мы столкнулись с тем, что провести серологическую диагностику специфического возбудителя *Tropheryma whipplei* в Москве невозможно, диагноз ставится лишь по биопсии кишки при развернутом ее поражении.

9.1.3. СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПЕРИКАРДИТОВ

Переходя к проблеме лечения перикардитов и продолжая естественные аналогии с миокардитами, сразу отметим, что недостаточные возможности установления этиологии перикардитов (вновь упомянем 50% идиопатических форм, которые так огорчали Б. Майша, не

Источник KingMed.info

имеющего их совсем) неизбежно приводят к гораздо менее дифференцированному лечению перикардитов. Можно сказать, что в этом отношении перикардиты находятся на шаг позади по сравнению с миокардитами, и это сказывается на результатах лечения.

Наиболее яркой иллюстрацией нам кажется отношение к участию вирусов в генезе перикардита. Если при миокардитах обнаружение вирусного генома в миокарде до сих пор накладывает табу на применение ИСТ (мы уже неоднократно говорили о том, что не считаем это положение правильным), то при перикардитах возможность наличия вирусного генома обходится стороной при выборе медикаментозной терапии, в том числе иммуносупрессивной (фразу о необходимости исключения инфекционной природы перед назначением колхицина или стероидов нельзя считать жестким условием - она не предполагает какого-либо эффективного метода исключения вирусной этиологии и касается, скорее, бактериальных/туберкулезных форм). Сообщается, что острый вирусный перикардит обычно представляет собой самостоятельно проходящее заболевание, хорошо отвечающее на короткий курс НПВС с добавлением колхицина, особенно для предотвращения рецидивов.

Доказанный при идиопатических перикардитах клинический эффект колхицина даже послужил поводом для изучения его эффективности при вирусном миокардите, то есть авторы рекомендаций по применению колхицина заведомо предполагали, что в части случаев он помогает вирусопозитивным больным. Это экспериментальное исследование, к сожалению, провалилось: мыши с Коксаки-вирусным миокардитом умирали уже на 3-й день лечения, причем при посмертном морфологическом исследовании у них были выявлены признаки не только миокардита с аггравацией вирусной активности, но и воспаления в иных органах [28]. Однако необходимо учитывать, что это был только острый Коксаки-вирусный миокардит, другие формы вирусного миокардита, в том числе хронического, могут совершенно иначе реагировать на лечение колхицином; кроме того, в работе использованы очень высокие дозы колхицина. Экспериментов на животных с применением колхицина для лечения вирусного перикардита, насколько нам удалось выяснить, не проводилось (возможно, в связи с трудностями воспроизведения этой болезни). Исторически идея с его применением пришла, видимо, с учетом эффекта препарата при лечении периодической болезни, однако доказательная база при неспецифических перикардитах носит весьма ограниченный характер.

В первом по времени рандомизированном исследовании COPE (Colchicine for acute PEricarditis, 2005) проведено сравнение аспирина и колхицина у 120 пациентов с острым перикардитом, в том числе вирусным, колхицин достоверно улучшал симптомы и уменьшал число рецидивов [12]. В двойном слепом исследовании COPE-2 (2014), включавшем 240 пациентов с острым и рецидивирующим перикардитом, терапию колхицином проводили 6 месяцев в сопоставлении с плацебо, одновременно назначались НПВС. Колхицин вновь достоверно уменьшал частоту рецидивов и рекомендовался авторами как препарат первого выбора при отсутствии показаний к специфическому лечению [11]. По сути, предотвращение рецидивов острого перикардита должно считаться основной нишей препарата, хотя он регулярно используется и при хронических формах перикардитов. То же можно сказать и в отношении аминохинолинов - на каждой европейской секции по перикардитах возникает вопрос об этом классе препаратов, на который авторы рекомендаций дают один ответ: исследований их эффективности при перикардитах нет.

Во всяком случае вопрос о применении ИСТ при небактериальных, возможно, вирусопозитивных перикардитах (вспомним частоту выявления вирусов при злокачественных и травматических формах болезни в немецкой работе) остается нерешенным. В случае выявления вирусной

этиологии процесса В. Maisch и соавт. проводили лечение аналогично лечению вирусных миокардитов (аци-кловир, ганцикловир, внутривенно Ig) [17], однако в европейских рекомендациях 2015 г. все выглядит намного проще (рис. 9.7): фактически диагноз любого острого небактериального перикардита предполагает назначение аспирина, НПВС и колхицина, а при неэффективности первой линии терапии - низких доз стероидов, азатиоприна и анакинры, причем лечение рассчитано на многие месяцы [3]. Возможности подтверждения вирусной этиологии при исследовании перикардальной жидкости обсуждаются только в разделе об отдельных формах перикардитов и в общей схеме лечения никак не учитываются.

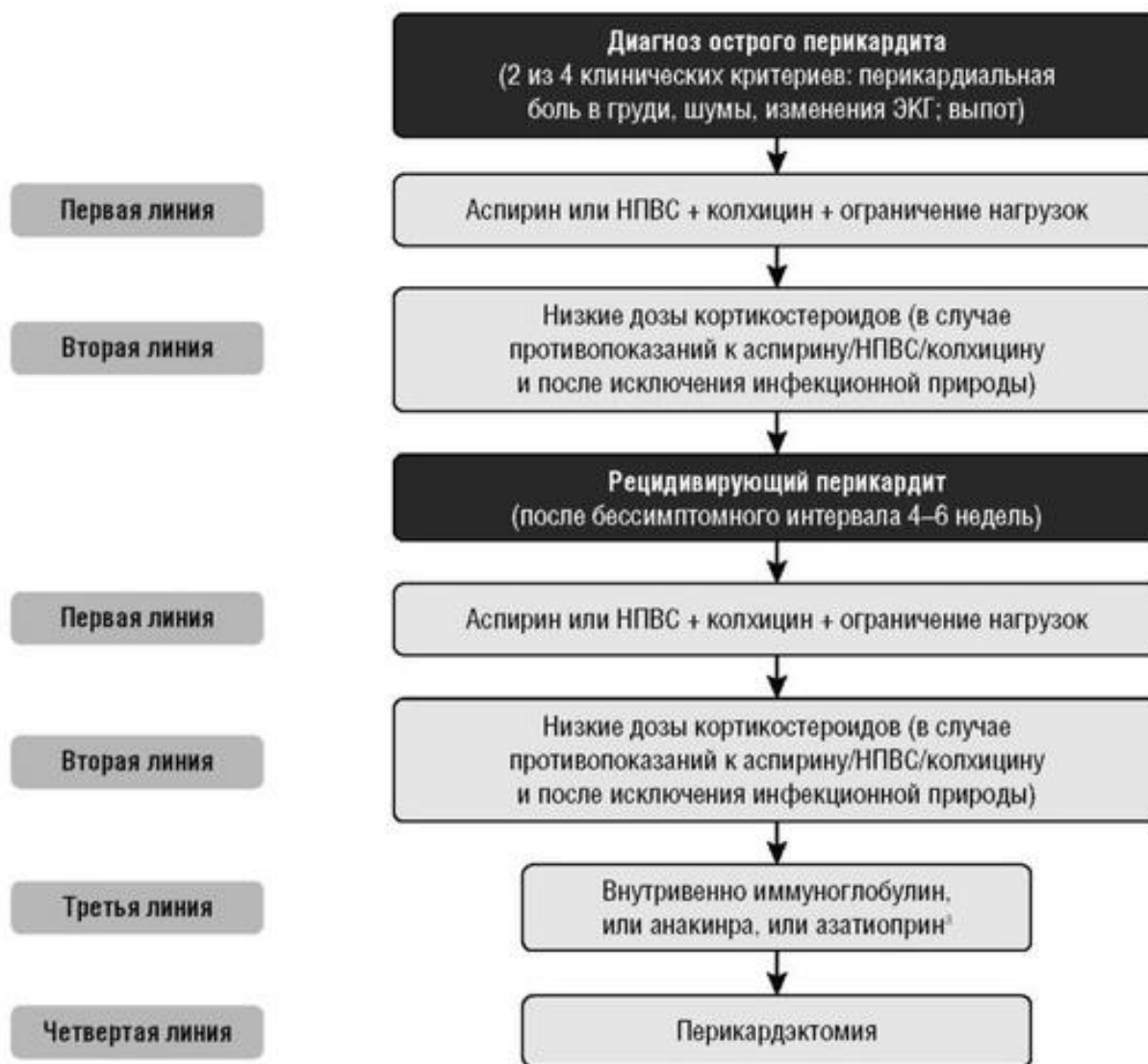


Рис. 9.7. Алгоритм лечения острого перикардита согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2015) [3]

Собственно, европейские рекомендации по лечению ограничиваются только острыми и рецидивирующими формами, отличия состоят лишь в длительности терапии (1-2 недели для НПВС при острой форме и недели-месяцы - при рецидивирующей, 3 месяца для колхицина при острой и как минимум 6 месяцев - при рецидивирующей). При этом из НПВС предлагается лишь три препарата (табл. 9.2), в отношении которых есть хоть какие-то исследования [3]. Имеются также доказательства эффективности азатиоприна и анакинры (антагонист рецепторов к интерлейкину-1 β) при рецидивирующих перикардитах [15, 32], что позволило включить их в алгоритм; подчеркивается, что эффект анакинры развивается быстрее, чем азатиоприна.

Таблица 9.2. Препараты для лечения рецидивирующего перикардита [3]

Препарат	Обычная доза ^а	Длительность	Выход из дозирования ^а
Аспирин	500-1000 мг каждые 6-8 ч (диапазон 1,5-4 г в день)	Недели-месяцы	Снижать дозу по 250- 500 мг каждые 1-2 нед ^б
Ибупрофен	600 мг каждые 8 ч (диапазон 1200-2400 мг)	Недели-месяцы	Снижать дозу по 200- 400 мг каждые 1-2 нед ^б
Индометацин	25-50 мг каждые 8 ч; начинать с минимальной дозы и титровать вверх, чтобы избежать головной боли и головокружения	Недели-месяцы	Снижать дозу на 25 мг каждые 1-2 нед ^б
Колхицин	0,5 мг 2 раза или 1 раз в день при массе <70 кг или при непереносимости более высоких доз	Как минимум 6 мес	

Примечание: ^а - постепенное изменение дозы должно быть рассмотрено для аспирина и НПВС; ^б - более длительное время выхода из дозирования для сложных, устойчивых случаев.

Вопрос с применением глюкокортикоидов остается открытым. Авторы рекомендаций исключили их из препаратов первой линии в лечении острого перикардита, главным образом, на основании данных о хорошем эффекте колхицина. Специальных исследований эффективности глюкокортикоидов в лечении идиопатических перикардитов не проводилось, а именно об этой форме преимущественно и идет речь в общих рекомендациях, поскольку для специфических форм более или менее определена и специфическая терапия. Рекомендация о применении низких доз стероидов строится на результатах ретроспективного исследования той же итальянской группы, что изучала колхицин, которое установило худшую переносимость и большую частоту рецидивов при использовании дозы 1 мг/кг в сравнении с 0,5 мг/кг [13]. Кстати, это может косвенно свидетельствовать о присутствии вируса (в исследовании оно не изучалось) и о полезности использования невысоких доз стероидов и при вирусной этиологии процесса. Показана также эффективность стероидов при длительной (до 5 лет) терапии перикардита [5]. В реальности их назначают, вероятно, существенно чаще, чем это предусмотрено. Рекомендуемая скорость снижения дозы стероидов по истечении месяца при стартовой дозе 20 мг/сут составляет 2,5 мг каждые 2-4 недели [3], то есть очень медленно. Для пациентов с перикардальным выпотом неустановленной, возможно, воспалительной природы также рекомендуется пробная противовоспалительная терапия, что в принципе оправданно при условии отсутствия туберкулеза, исключить который до конца всегда очень сложно.

Все рекомендации относительно лечения специфических форм перикардита довольно подробно изложены в тексте основного документа, мы будем касаться их лишь в связи с нашими больными. Далее перейдем непосредственно к анализу собственного опыта дифференциальной диагностики и терапии при перикардитах.

9.2. Результаты дифференциальной нозологической диагностики и лечения в собственном регистре перикардитов

9.2.1. ОБЩИЙ НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИКАРДИТАМИ

Наш регистр включает к настоящему времени 58 пациентов с перикардитом (выпотом в полости перикарда, не связанным с ХСН или изолированным гипотиреозом, за исключением одной пациентки с этими заболеваниями, у которой предполагалась, но не установлена дополнительная причина выпота) - 37 женщин и 21 мужчину (соотношение почти 2:1, противоположно тому, что наблюдается в Марбургском регистре). Средний возраст всех пациентов составил $52,7 \pm 15,0$ года (от 20 до 85 лет), женщины оказались достоверно старше мужчин ($55,4 \pm 13,9$ и $46,8 \pm 15,6$ года; $\sigma < 0,05$). Больные находились под наблюдением от немногих месяцев до 12 лет, в среднем 12 [2,4; 39] месяцев. Распределение больных по нозологическому спектру представлено на рис. 9.8.

Источник KingMed.info

Основную группу больных, как и в Марбургском регистре, составили пациенты с инфекционно-иммунным перикардитом и перимиокардитом (39%), у которых не было выявлено вирусов в крови и/или в миокарде (в тех случаях, когда проведено его исследование, см. ниже). Еще у 14% пациентов с тем же вариантом перикардита выявлен вирусный генотип в крови и/или миокарде, вследствие чего они отнесены к разряду вирусного перикардита. На втором по частоте в нашем регистре оказался туберкулез (18%), в то время как доля опухолей была минимальной (всего 3%) - и в этом состоит главное отличие нашего регистра от Марбургского.

Довольно значительный пласт пациентов, которого в Марбурге практически не было (если только они не вошли в подгруппу аутореактивного), составили пациенты с диффузными болезнями соединительной ткани и васкулитами (14%), среди которых были и две вирусопозитивные по крови пациентки. Сюда же примыкают саркоидоз (3%, в одном случае вирусопозитивный) и единственный случай AL-амилоидоза (2%). В совокупности эти четыре главные причины выявлены у 90% больных. У остальных диагностированы последствия синдрома Дресслера и постперикардиотомный синдром.

Гемоперикард в результате интервенционных вмешательств мы в регистр не включали в связи с очевидностью его происхождения, случаев травматического перикардита у нас тоже не было.

Если несколько детализировать представленный спектр и учесть основные заболевания сердца, на почве которых развился перикардит (рис. 9.9), то можно выделить подгруппы с острым/подострым и хроническим (чаще) течением вирусного и инфекционно-иммунного перикардита, а также категорию пациентов с ГКМП в сочетании с перикардитом (почти 9% таких пациентов едва ли позволяют считать это сочетание случайным, хотя у одной из них перикардит имел туберкулезную природу, и это можно считать случайным сочетанием) и перикардит, ассоциированный с ИБС, который лишь в одном случае явился проявлением неадекватно леченного синдрома Дресслера, но в остальных имел более сложные механизмы, напрямую не связанные с хирургией.

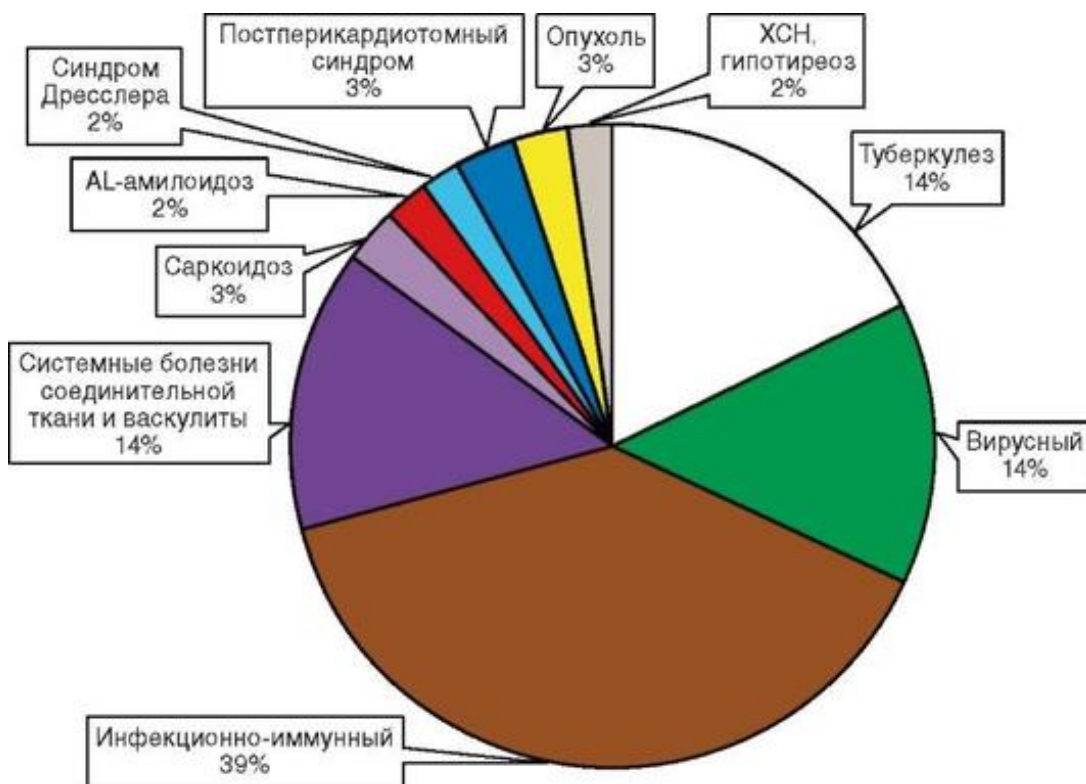


Рис. 9.8. Нозологический спектр перикардитов (основные группы)

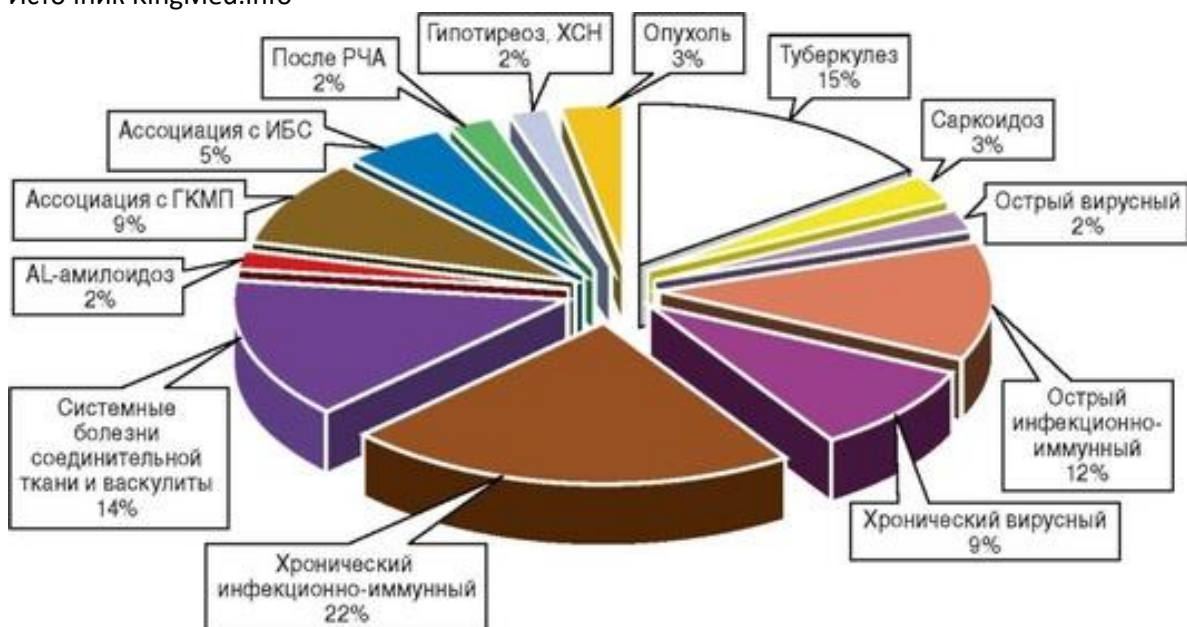


Рис. 9.9. Нозологический спектр перикардитов (с детализацией подгрупп)

В абсолютном большинстве случаев (93,1%) перикардит носил характер экссудативного или экссудативно-констриктивного. Случаи сухого перикардита были представлены острым и хроническим вирусным, острым после РЧА и констриктивным перикардитом. Далее мы разделили всех пациентов с перикардитами в зависимости от объема выпота (максимальной его величины в процессе наблюдения): малый выпот (до 1 см включительно) был выявлен у 29 больных (44,8%), большой (более 1 см) - у 25 больных (43,1%), то есть раз-

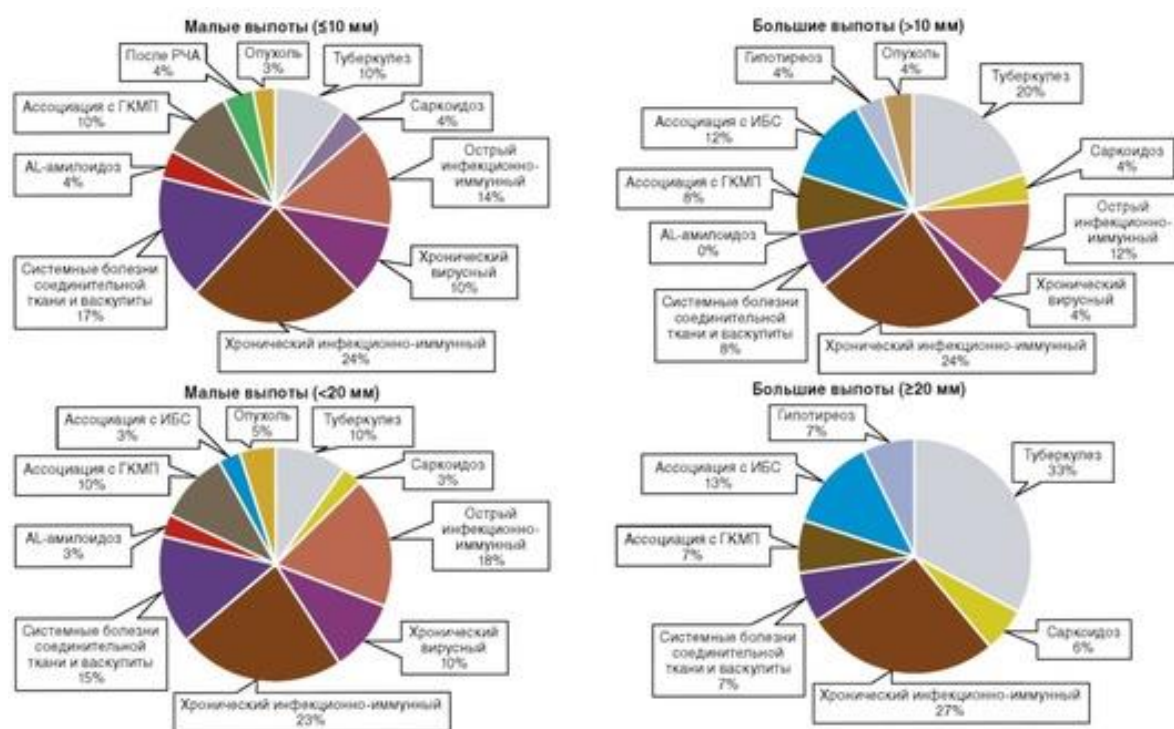


Рис. 9.10. Нозологический спектр перикардитов с малым и большим объемом выпота

делились они практически полностью. Разительных отличий в спектре причин больших и малых выпотов при таком критерии разделения нет (рис. 9.10, вверху). Однако если считать большими только выпоты от 20 мм и более ($n=15$), а все остальные относить к малым ($n=39$), в спектре причин появляется существенная разница (рис. 9.10, внизу).

Источник KingMed.info

Среди перикардитов с выпотом от 20 мм и более значительно возрастает доля туберкулеза (составляет треть всех причин), перикардита на фоне ИБС и снижается доля небактериальных воспалительных перикардитов - вирусного и в рамках системных иммунных заболеваний. Большого выпота у пациентов с опухолями мы не наблюдали, но их было всего двое в нашем регистре. Таким образом, наши данные подтвердили целесообразность использования границы 20 мм не только с точки зрения лечения (как это значит в европейских рекомендациях), но и с точки зрения дифференциальной диагностики причин выпотов, как это было показано в работах группы из Марбурга, хотя очевидно, что критерий этот не абсолютный. Закономерно, что объем выпота четко коррелировал с наличием и ФК ХСН.

Далее мы перейдем к рассмотрению конкретных нозологических групп перикардитов.

9.2.2. ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Туберкулезный перикардит диагностирован у 10 больных (18%), у одной из них он сочетался с обструктивной формой ГКМП, средний возраст составил $58,0 \pm 15,1$ года (от 31 до 79 лет), соотношение мужчин и женщин 2:3. Все больные были консультированы фтизиатром (в большинстве случаев - доцентом П.В. Сенчихиным), проведены диаскин-тест, исследование мокроты, бронхиального смыва, МСКТ легких и сердца, онкопоиск, а также исследования, направленные на верификацию иной природы перикардита. Вирусопозитивных пациентов среди них не было, у самой пожилой пациентки вслед за туберкулезом и длительной тяжелой анемией хронических заболеваний отмечено развитие рака легкого.

Из особенностей диагностики и течения следует отметить следующее:

- в 60% случаев выпот был более 10 мм и в 50% - от 20 мм и более; объем выпота был первым признаком, который заставлял рассматривать туберкулез в ряду наиболее вероятных причин перикардита; у трех больных небольшая величина выпота была обусловлена развитием констрикции (то есть мы застали уже стихание экссудативной фазы и организацию фибрина), в одном случае медленное накопление значительного количества жидкости сопровождалось признаками тампонады, неоднократно выполнялась лечебно-диагностическая пункция перикарда;
- в эндемичных по туберкулезу районах ранее или на момент госпитализации проживали двое больных, однако туберкулезный анамнез отсутствовал у всех пациентов;
- столь характерная для туберкулеза лихорадка отмечена лишь у половины больных (тем не менее в других нозологических группах она встречалась существенно реже), ночные поты - лишь у двоих, острое начало заболевания описали шесть больных, влажный кашель, который позволил исследовать мокроту, развился у трех пациентов; общевоспалительная активность в крови выявлена у половины больных, что довольно много в сравнении с другими формами перикардита; в целом туберкулезный перикардит протекал с достаточно выраженным воспалительным синдромом, что в сочетании с большим выпотом или признаками констрикции существенно сужало круг поиска причин;

особенностями самого перикардального выпота, помимо его объема, были высокая частота обнаружения нитей фибрина (70%, то есть практически у всех пациентов с большим и умеренным выпотом, на фоне которого определить эти нити существенно проще) и признаков констрикции (50%), а также значительное утолщение листков перикарда по данным ЭхоКГ и МСКТ (70%);

первым специфическим методом, который позволял оценить вероятность туберкулеза, были внутрикожные пробы с туберкулиновым антигеном: диаскин-тест был отрицателен у двух больных и сомнителен у одной, однако двоим из них ранее проводилась терапия малыми дозами стероидов, что могло сделать тест неинформативным; в остальных случаях диаскин-тест был расценен как положительный, что свидетельствовало об инфицированности организма микобактериями, но не позволяло судить об активности процесса;

дальнейшая специфическая диагностика предполагала поиск возможной локализации туберкулезного процесса: при МСКТ легких изменения отмечены у всех (петрификаты в лимфатических узлах, лимфаденопатия, очаги Гона, фиброз, очаги в легочной ткани, бронхолит, фиброателек-таз), однако лишь в одном случае можно было с большой вероятностью думать о туберкулезе; значительный двусторонний выпот в плевральных полостях выявлен у трех больных, у двоих из них - с признаками кон-стрикции, в одном случае развился артрит коленного сустава; лишь у одной больной выпотному перикардиту сопутствовали явные признаки миокардита - умеренное прогрессирующее снижение ФВ, частая правожелудочковая экстрасистолия; природа этого миокардита расценивалась как иммунная, в том числе в рамках неспецифической паратуберкулезной реакции; воспалительной активности и других признаков генерализации туберкулезного процесса у пациентки не было, однако отмечалось изолированное повышение титра АТ к антигенам кардиомиоцитов (до 1:160), еще у одного пациента аналогичный миокардит мог быть заподозрен на основании изменений на ЭКГ и аритмий (см. клинический пример 75); основным этапом верификации диагноза туберкулеза было получение морфологического и цитологического материала; диагностическая пункция перикарда проведена у двух больных (в остальных случаях, несмотря на объем выпота, хирурги сочли эту процедуру небезопасной в связи с неудобным расположением наиболее выраженного скопления жидкости), плевральная пункция выполнена еще троим: ни в одном случае микобактерий туберкулеза методами ПЦР и люминесцентной микроскопии, а также с помощью интерферонового теста не выявлено (лишь у пациента, уже не вошедшего в данный анализ, при биологической пробе в плевральном пунктате наконец был получен рост МБТ), однако лимфоцитарный характер серозного экссудата с количеством лимфоцитов 98-99% отмечен у всех больных (в одном случае при повторной пункции перикарда преобладали нейтрофилы);

- исследование мокроты проведено у трех больных, еще в трех случаях выполнялась бронхоскопия с исследованием бронхоальвеолярного лаважа - БК биологическим методом обнаружена у двух больных (срок ожидания ответа составил 2-3 месяца), другими методами (ПЦР, люминесцентной микроскопией) микобактерии не выявлены ни разу;
- выполнены торакоскопическая биопсия внутригрудных лимфатических узлов и легкого ($n=1$), плевры ($n=1$), биопсия надключичного лимфатического узла ($n=1$), в одном случае от предложенной торакоскопической биопсии больной отказался. При исследовании лимфатических узлов и легкого диагноз туберкулеза полностью подтвержден (субтотальная казификация с фиброзно-грануляционным отграничительным валом в одном случае, активное гранулематозное воспаление с казеозом - во втором, см. клинический пример 75). В резко утолщенной плевре с формированием элементов панцирного легкого выявлены лишь признаки фибринозного воспаления, однако с учетом констриктивного перикардита и полного отсутствия данных об иной этиологии процесса (исключены системные заболевания, амилоидоз, опухоли, вирусная инфекция, невозможно было исключить лишь болезнь Уиппла), а также уменьшения очагов фиброза в легких в результате пробной туберкуло-статической терапии поставлен диагноз туберкулеза.

В итоге определенный диагноз туберкулезного перикардита поставлен семи больным, у троих он рассматривался как высоковероятный. Туберкулоостатическая терапия проводилась семи больным, в том числе в сочетании с малыми дозами глюкокортикоидов - двоим; один пациент отказался от дообследования, в двух случаях фтизиатры по месту жительства не видели показаний к лечению. Терапия *ex juvantibus* подтвердила диагноз в трех случаях. Декортикация плевры успешно выполнена одному больному, перикардэктомия выполнена двоим. С учетом высокой частоты выявления признаков рестрикции пациенты продолжают наблюдаться, не исключается возможность оперативного лечения при нарастании признаков застоя по большому кругу кровообращения. Средний срок наблюдения составил пока 5,5 [2,75; 19,5] месяцев (максимальный - 4 года с повторными пункциями перикарда на фоне не вполне оптимальной туберкулоостатической терапии), летальность - 20% (двое пожилых больных), причинами смерти были сердечная недостаточность и рак легкого.

Приведем пример пациента с одним из наиболее драматичных путей к диагнозу (хотя у всех без исключения пациентов с туберкулезом он был непрост), который демонстрирует оправданность довольно агрессивной морфологической диагностики, особенно у молодых больных, при отсутствии иных возможностей поставить нозологический диагноз и начать адекватное лечение.

Клинический пример 75. Больной Г., 31 года, поступил в ФТК 05.12.2016 г. с жалобами на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, эпизоды учащенного ритмичного сердцебиения преимущественно в утренние часы, периодически возникающие прокалывающие боли в области сердца без четкой связи с физическими нагрузками, боли и ограниченность движения в левом коленном суставе, кашель с отделением небольшого количества светлой мокроты по утрам.

Из анамнеза: считал себя практически здоровым, жил и работал в Москве, физические нагрузки переносил хорошо. С мая 2016 г. без видимой причины отметил появление субфебрильной температуры, сухого кашля, общей слабости, ломоты в мышцах. В поликлинике назначена терапия амоксиклавом с некоторым эффектом. При рентгенографии выявлено расширение камер сердца. При ЭхоКГ - выпот в полости перикарда (700-800 мл). Бригадой СМП госпитализирован в ОРИТ ГКБ № 51 с диагнозом «острый экссудативный перикардит, экссудативный плеврит неясной этиологии». СОЭ 42 мм/ч, однократно отмечено повышение уровня волчаночного антикоагулянта (65,1 ЕД при N до 1,2 ЕД) при нормальном АЧТВ, антиядерные АТ, АТ к двуспиральной ДНК в норме. При рентгенографии - картина двустороннего гидроторакса, сохранявшегося на фоне терапии. При ЭхоКГ: ФВ 55%, камеры сердца не расширены, эхосвободное пространство по задней стенке ЛЖ до 5 см, по передней стенке - до 2 см, пролабирование ПП. При попытке пункции перикарда получена жидкость темно-красного цвета (кровь?), дальнейшие попытки безуспешны. В стационаре развились два пароксизма МА. Состояние расценено как аутоиммунное заболевание, назначены преднизолон по 3 таблетки утром, аспирин по 500 мг 4 раза в сутки. Состояние несколько улучшилось, при выписке рекомендованы прием метопролола, престариума, консультация ревматолога. На второй день после выписки отметил повышение температуры тела до 39 °С, самостоятельно принял НПВС с эффектом, в дальнейшем развилось обморочное состояние (аллергическая реакция?). Бригадой СМП зарегистрирован пароксизм МА, госпитализирован в ГКБ № 51. Синусовый ритм восстановлен медикаментозно, регистрировался преходящий синдром Фредерика. При ХМ эпизод МА - 26 с. Отмечались субфебрильная лихорадка, лейкоцитоз, увеличение СРБ до 36 мг/дл (N 0-0,8), повышение АТ к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа, ВЭБ, уровня трансаминаз (АЛТ 244 ЕД/л, АСТ 59 ЕД/л, КФК 518 ЕД/л), тропонин I отрицательный. Антикардимальные АТ: АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия 1:40, кардиомиоцитов и гладкой

Источник KingMed.info

мускулатуры - 1:80, ВПС - 1:160. При МСКТ - лимфаденопатия средостения. Консультирован фтизиатром (диаскин-тест отрицательный, данных за туберкулез нет), ревматологом (данных за диффузное заболевание соединительной ткани нет).

С июня 2016 г. стали беспокоить перебои в работе сердца, приступы учащенного сердцебиения, которые со временем прекратились. В июле-августе состояние без отрицательной динамики, физические нагрузки переносил удовлетворительно. С середины августа 2016 г. стал снижать дозу преднизолона на 1 таблетку в 2 недели, полная отмена - с середины сентября; 3 сентября развилось предобморочное состояние, на ЭКГ - усугубление отрицательных зубцов Т в левых грудных отведениях. При ЭхоКГ от 09.09.2016: ФВ 57%, СДЛА 25 мм рт.ст., жидкость в перикарде у задней стенки ЛЖ - 2,4 см, у верхушки - 1,2 см, содержимое неоднородное. Стал отмечать появление одышки при умеренных нагрузках (ходьба на расстояние 100-200 м). Консультирован кардиологом в ГКБ № 23, состояние расценено как хронический экссудативный инфекционно-аллергический миоперикардит, рекомендованы консультация кардиохирурга, прием ибупрофена 200 мг/сут, омега-3, повторная консультация фтизиатра и ревматолога. В октябре 2016 г. консультирован в РНЦХ, при ЭхоКГ: ФВ 47%, СДЛА 37 мм рт.ст., нижняя полая вена не спадается на вдохе, массивный, частично организованный выпот с признаками констрикции, двусторонний плевральный выпот, больше слева. Предложено проведение перикардэктомии, от которой пациент отказался. К лечению добавлен диуретик 2,5 мг утром с некоторым субъективным эффектом. Консультирован ревматологом Первого МГМУ, рекомендовано дообследование - МСКТ (диффузные интерстициальные изменения в легких, лимфаденопатия средостения, экссудативный перикардит, двусторонний гидроторакс, очаговая пневмония правого легкого?), биопсия внутригрудных лимфатических узлов (не проведена). Консультирован в МНПЦ по борьбе с туберкулезом, выполнены общие анализы крови, мокроты, диаскин-тест, попытка пункции правой плевральной полости (безуспешно); данных за туберкулез не выявлено, направлен к пульмонологу.

В ноябре консультирован в клинике им. Е.М. Тареева, вновь направлен к кардиохирургам. Кроме того, с ноября 2016 г. отмечает увеличение в объеме левого коленного сустава, ограничение движения, по этому поводу не обследовался. 29.11.2016 консультирован в ФТК, состояние расценено как хронический экссудативно-констриктивный перикардит, миокардит (?), рекомендована терапия ибупрофеном по 200 мг 4 раза в сутки, диуретиком, верошпироном, нольпазой, с учетом всех данных направлен в НИИ фтизиопульмонологии (консультирован, нельзя полностью исключить наличие туберкулеза, рекомендованы повторное проведение кожных тестов на фоне месячной отмены стероидов, исследование биожидкостей). Госпитализирован в кардиологическое отделение ФТК.

При поступлении: состояние средней тяжести, отеков нет, периферические лимфатические узлы не увеличены. Активные и пассивные движения в суставах и позвоночнике безболезненны. Отечность и гипертермия левого коленного сустава. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Шейные вены не набухшие, парадоксального пульса не выявлено. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 88 в минуту, АД 120/80 мм рт.ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не увеличена.

В анализах крови: лейкоциты 5,7 тыс., нейтрофилы 65,9%, лимфоциты 15,0%, эозинофилы 4,6%, тромбоциты 257 тыс., СОЭ 26 мм/ч, фибриноген 5,5 г/л, СРБ 2,8 мг/дл, электрофорез белков в пределах нормы, умеренные признаки холестаза. ТТГ 1,50 мкМЕ/мл. Повышения уровня антимиокардиальных АТ, АНЦА, АТ ЕНА-профиля, АТ к ДНК, кардиолипину, РФ, генома кардиотроп-ных вирусов в крови не выявлено. В анализе мочи минимальное количество белка.

На ЭКГ (рис. 9.11, б): ритм синусовый, ЧСС 80 в минуту, отрицательные зубцы *T* в отведениях I, II, aVL, V₄-V₆, сглаженный зубец *T* в отведениях III, V₃. При ХМ (метопролол 75 мг/сут): ЧСС днем 76-117 в минуту (в среднем 90 в минуту), ночью 66-105 в минуту (в среднем 85 в минуту), 23 НЖЭ, 5 ЖЭ. При рентгенографии очаговых и инфильтративных изменений в легких нет, корни структурны, сердце увеличено в размерах (рис. 9.11, а). При МСКТ (рис. 9.11, г) образования в паренхиме легких и средостении не выявлены. В обоих легких определяются небольшие участки фиброза, немногочисленные плотные очаги размером до 5 мм, а также структуры типа «деревя в почках», более выраженные в правом легком. Жидкости в плевральных полостях нет. Определяются множественные увеличенные лимфатические узлы: верхнего средостения – до 9 мм, паратрахеальные, бифуркационные, бронхопульмональные – до 12 мм, некоторые обызвествлены, преперикардальные размером до 9 мм. Листки перикарда диффузно утолщены, в полости перикарда определяется жидкость максимальной толщиной слоя до 20 мм. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 4,0 см, КДО 67 мл; КСО 36 мл, толщина МЖП 0,9-1,0 см, ФВ 45-47%, диффузный гипокинез, мозаичность сокращений различных сегментов. Е/А 1,22, ПЖ 2,6 см, ЛП 52 мл, ПП 45 мл. Нижняя полая вена спадается на вдохе более чем на 50%. СДЛА 25 мм рт.ст. В полости перикарда большое количество жидкости (по задней стенке – 3,3 см, по боковой на уровне фиброзного кольца – 4,2 см, на уровне ЛЖ – 3,3 см, ближе к верхушке – до 1,7 см, в области верхушки – 1,6 см, по передней стенке – 1,8 см, по правому контуру – от 3,0 до 1,4 см) (рис. 9.11, в). Листки перикарда по правому контуру утолщены и уплотнены за счет фиброза и кальциноза. В полости перикарда – спайки и фибриновые наложения. Выполнена пункция перикарда по Сельдингеру, получена серозная жидкость, продолжена пассивная аспирация (суммарно удалено около 500 мл). При контрольной ЭхоКГ: ФВ 53%, уменьшение количества жидкости в полости перикарда до 500-600 мл, по-прежнему определяются фиброзные наложения в полости перикарда. Признаков сдавления сердца нет.

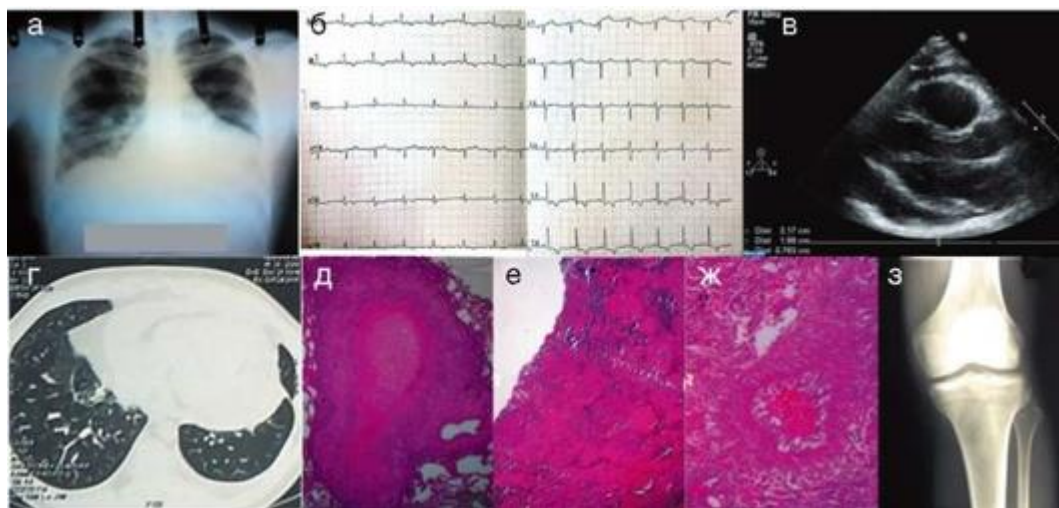


Рис. 9.11. Результаты инструментального исследования у больного Г., 31 года: а - рентгенограмма органов грудной клетки, прямая проекция (расширение тени сердца в обе стороны за счет большого выпота в полости перикарда); б - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с (уплощенные и отрицательные зубцы *T* в нижних и левых грудных отведениях; в - эхокардиограмма (толщина выпота в перикарде превышает 2 см); г - мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (немногочисленные плотные очаги в легких размером до 5 мм, жидкость в полости перикарда); д-ж - микропрепараты внутригрудных лимфатических узлов (д, е) и легкого (ж), окраска гематоксилин-эозином, большое (д, е) и малое (ж) увеличение (лимфоидная ткань замещена эпителиоидными и гигантоклеточными гранулемами с очагами казеозного некроза, казеозный бронхит и туберкулезные гранулемы с

очагами казеозного некроза в ткани легкого); з - рентгенография левого коленного сустава (изменений костных структур не выявлено)

Общий анализ перикардальной жидкости: удельный вес 1010, цвет светло-желтый, белок 19,5?, прозрачность неполная, проба Ривальта отрицательная, рН 8,0, билирубин слабоположительный, глюкозы нет, лейкоциты и эритроциты - единичные в поле зрения, клетки мезотелия - незначительное количество, лимфоцитов нет, нейтрофилов нет, атипичные клетки, эозино-филы, БК, микрофлора - не обнаружены. При цитологическом исследовании в НИИ

фтизиопульмонологии: бесструктурные слизевидные массы, единичные макрофаги, других клеток нет. При посеве пунктата роста микрофлоры не получено, ПЦР на ДНК кардиотропных вирусов отрицательная, исследование на кислотоустойчивые микроорганизмы и ПЦР на МБТ отрицательные. Таким образом, скудное количество клеток в пунктате не дало диагностически ценной информации. За время пребывания в клинике у пациента отмечено появление эпизодов субфебрильной лихорадки, кашля с мокротой, при исследовании которой - характер гнойно-слизистый, лейкоциты 30-40 в поле зрения, эритроциты 6-8 в поле зрения, макрофаги - умеренное количество, атипичные клетки не найдены, эозинофилы 3-6 в поле зрения, БК не найдены. При бактериологическом анализе мокроты получен рост *Streptococcus oralis* - 10⁷, *Candida albicans* - 10², *Haemophilus parainfluenzae* (Blac-) - 10⁶, *Neisseria flavescens* - 10⁵.

Исследование на кислотоустойчивые микроорганизмы в мокроте отрицательно. Проведена терапия цефтриаксоном, температура тела нормализовалась, кашель уменьшился. Проведена также пункция левого коленного сустава: белок 25,5?, проба Ривальта отрицательная, глюкоза 50 мг%, эритроциты 30-100 в поле зрения, лейкоциты сплошь в поле зрения, БК, атипичные клетки не найдены, роста микрофлоры не получено. При рентгенографии коленного сустава (рис. 9.11, з) изменений в костных структурах не выявлено, при УЗИ суставная щель не изменена, в просвете верхнего заворота до границы средней и нижней трети бедра определяется жидкость толщиной слоя до 15 мм, выражено неоднородная за счет фибрина, синовиальная оболочка толщиной до 2,6 мм, васкуляризация не выявлена. Контуры мышечков бедра и большеберцовой кости неровные за счет эрозивных дефектов кортикального и субкортикального слоев.

Консультирован ревматологом: синовит коленного сустава неизвестной этиологии (в рамках основного заболевания?), отложения фибрина, степень утолщения (2,6 мм при норме до 3 мм) и васкуляризации (не усилена) синовиальной оболочки не соответствует воспалительной артропатии. На фоне терапии мелоксикамом 15 мг/сут боли в суставе несколько уменьшились, воспаление сохранялось. Характер полисерозита оставался неясным - убедительных данных в пользу туберкулеза нет, эффективность низкой дозы преднизолона оценить сложно (температурные свечи, но некоторое субъективное улучшение), в качестве наиболее вероятных диагнозов, наряду с туберкулезом, рассматривались лимфопролиферативные заболевания (лимфогранулематоз, лимфома), а также саркоидоз (с поражением печени).

В целях верификации диагноза пациент переведен в отделение торакальной хирургии (заведующий член-корреспондент РАМН В.Д. Паршин) для проведения видеоторакоскопической биопсии внутригрудных лимфатических узлов, продолжена медикаментозная терапия верошпироном 25 мг/сут, эгилоком 75 мг/сут, престариумом 2,5 мг/сут. Выполнена видеоторакоскопия справа: при осмотре плевры и легкого выявлены белесоватые бугорки, проведены атипичная резекция верхней доли правого легкого, биопсия лимфатических узлов средостения и легкого. При срочном морфологическом исследовании: макроскопически фрагмент ткани легкого 7×3 см, плевра содержит мелкие белесоватые очажки размером 0,1 см, на разрезе аналогичного вида узелки размером 0,2 см, лимфатический узел диаметром 2,0 см, ткань серо-белая, микроскопически хроническое гранулематозное воспаление с наличием крупных участков гиалиноза и некроза. Гранулематозный лимфаденит с участками гиалиноза.

Источник KingMed.info

При плановом гистологическом исследовании (рис. 9.11, д-ж) в ткани легкого обнаружены казеозный бронхит и туберкулезные гранулемы, содержащие очаги казеозного некроза в центре. В ткани лимфатического узла лимфоидная ткань замещена эпителиоидноклеточными и гигантоклеточными гранулемами саркоидного типа с очагами казеозного некроза в отдельных гранулемах. Заключение: туберкулезное воспаление в легочной ткани и ткани лимфатического узла с множественными диссеминациями по легочной ткани, умеренной степени активности. Микропрепараты пересмотрены в ЦНИИ туберкулеза, диагноз подтвержден.

Больной переведен в НИИ фтизиопульмонологии, где получен результат посева мокроты на плотные питательные среды - выявлен рост МБТ (3 КОЕ). При повторном исследовании мокроты (люминесцентная микроскопия, посев на плотные среды) рост МБТ подтвержден. При бронхоскопии патологии трахеобронхиального дерева не выявлено. Состояние расценено как генерализованный туберкулез - туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным компонентом. МБТ (+), IA ГДН. Хронический экссудативно-констриктивный перикардит туберкулезной этиологии. С середины января 2017 г. начата туберкулостатическая терапия изониазидом по 1,2 мг, пиперазидом по 1,5 мг, рифампицином по 0,6 мг с последующей заменой этой комбинации пиперазидом по 1,5 мг, этамбутолом по 1,6 мг, левофлоксацином по 0,75 мг, капреомицином по 1,0 г внутримышечно, циклосерином по 0,5 мг в связи с устойчивостью микроорганизмов. При исследовании мокроты в феврале МБТ не выявлены. Переносил терапию удовлетворительно (однократно развился эпизод нарастания уровня креатинина, мочевой кислоты), отметил полное прекращение кашля, стихание болей и отека левого коленного сустава. Однако жидкость в полости перикарда сохранялась в прежнем объеме (до 1 л), выявлялись элементы констрикции, отмечено некоторое нарастание одышки и тяжести за грудиной, признаков холестаза, появление выпота в плевральных полостях. При исследовании плеврального пунктата - выраженный лимфоцитоз, БК не найдены. С середины апреля к лечению добавлен преднизолон 20 мг/сут с постепенным снижением дозы и полной отменой к июню. На этом фоне лихорадка не возобновлялась, количество жидкости в полостях (включая перикард) значительно уменьшилось, однако клиническая картина (отеки, одышка, эффект диуретиков) свидетельствовали о нарастании констрикции. В связи с этим 04.08.2017 в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского успешно выполнена перикардэктомия, после которой самочувствие пациента заметно улучшилось. В данном случае диагноз не мог быть поставлен даже при исследовании перикардального пунктата, мокроты, а также пунктата из коленного сустава, которые удалось получить, на всех этапах обследования диагноз туберкулеза фтизиатрами отвергался. Совершенно необычно также развитие артрита, который полностью соответствует критериям подзабытого уже в клинике внутренних болезней ревматоида Понсе. Возможность такого поражения в рамках туберкулезного полисерозита необходимо также иметь в виду у пациентов с перикардитами (артрит с поражением суставов кистей в дебюте заболевания отмечен и еще у одного пациента с констриктивным туберкулезным перикардитом и панцирным легким).

Этот вариант артрита описал А. Poncet (1897), который назвал его «туберкулезный ревматизм»; морфологически определяются периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, мукоидное набухание, иногда гранулемы ашофф-талалаевского типа. Артрит имеет токсико-аллергическую природу: возникает вследствие воздействия туберкулезного токсина, поступающего из очагов хронической туберкулезной инфекции (лимфатические узлы, легкие). Развитию синовита способствует неспецифическая респираторная инфекция (имевшаяся в анамнезе у обоих больных). Наряду с чертами ревматического полиартрита, артрит при туберкулезе отличается стойкостью, склонностью к деструкции костной ткани, что сближает его с

Источник KingMed.info

ревматоидным артритом (отсюда название). Наиболее типично воспаление лучезапястных, межфаланговых, голеностопных, коленных суставов, исключительно редко поражаются плечевые и тазобедренные суставы.

Ревматоид Понсе не исчез из клиники внутренних болезней, в англоязычной литературе его описания регулярно встречаются под названием Poncet's disease (болезнь Понсе), реактивный артрит у пациентов с внесуставным туберкулезом. Однако оценить частоту этого проявления туберкулеза сложно, описания очень редки даже из эндемичных областей. К примеру, в недавней работе из Индии описаны 23 больных: у 13 развился олигоартрит, длительность симптомов составляла от 3 дней до 6 лет, эрозий и деформации суставов не было, реакция Манту оказалась положительна лишь в 81% случаев; симптомы, как и у нашего пациента, полностью разрешились на туберкулостати-ках [26]. Для диагностики использовались следующие критерии:

- основной критерий - неэрозивный, недеформирующий артрит при отсутствии других причин воспалительной артропатии;
- большие критерии - диагноз внесуставного туберкулеза, полное разрешение на туберкулостатической терапии;
- малые критерии - положительная реакция Манту, наличие других проявлений гиперчувствительности к туберкулезному антигену (узловатая эритема, кератоконъюнктивит и др.);
- отсутствие поражения крестцово-подвздошных и аксиальных суставов.

Еще один важный вопрос, который поднимает приведенный клинический пример и который встает у пациентов с туберкулезной этиологией перикардита, - использование, наряду с туберкулостатиками, глюкокортикоидов. В европейских рекомендациях предполагается рассмотрение вопроса о назначении глюкокортикоидов у больных без ВИЧ-инфекции (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C). Однако именно ВИЧ-инфицированные больные преимущественно (2/3 из 1400 взрослых пациентов) включались в то наиболее крупное исследование, в котором доказана способность глюкокор-тикоидов (использованы у половины больных в сочетании с туберкулоста-тиками и антиретровирусными препаратами) достоверно уменьшать частоту развития констриктивного перикардита (4,4 в сравнении с 7,8% в группе без стероидов; ОР 0,56; $p < 0,05$) и госпитализаций [22]. Преднизолон назначался на 6 недель по следующей схеме: 120-90-60-30-15-5 мг в неделю.

Еще в одном исследовании у 383 пациентов с туберкулезным перикардитом (у 143 - констриктивным) лечение преднизолоном проводилось на протяжении 11 недель, наблюдение - в течение 10 лет: преднизолон снижал общую летальность после корректировки по полу и возрасту ($p=0,044$) и существенно снижал риск смерти от перикардита ($p=0,004$), а также потребность в перикар-диоцентезе при наличии выпота [29]. Эти данные дают основания использовать глюкокортикоиды как минимум при резистентном к туберкулостатикам выпоте, хотя наши фтизиатры в этом плане довольно осторожны: стероиды были назначены лишь двум больным, в одном случае пока удалось избежать перикардэктомии.

9.2.3. ИНФЕКЦИОННО-ИММУННЫЙ (ВИРУСНО-ИММУННЫЙ И ВИРУСНЕГАТИВНЫЙ) ПЕРИКАРДИТ

Следующую и наиболее многочисленную в нашем регистре нозологическую группу составили пациенты с инфекционно-иммунным перикардитом, острым/подострым ($n=8$) или хроническим ($n=18$), всего 26 больных. Сюда же следует отнести и четырех пациентов с ГКМП, однако их мы рассмотрим особо. Таким образом, доля этого варианта перикардита среди всех форм составила

Источник KingMed.info

51,7%. Мы объединили в одну нозологическую группу вирусопозитивных ($n=6$) и вируснегативных ($n=20$) больных, поскольку считаем это разными этапами одного заболевания (тем более, что у большинства вирус-негативных больных исследование перикардальной жидкости и миокарда на вирусный генотип не проводилось). Отдельно мы рассматриваем аутоиммунный перикардит в рамках системных иммунных заболеваний, хотя у двух из этих больных выявлен генотип ВЭБ в крови.

Средний возраст пациентов составил $50,9 \pm 13,4$ года (от 20 до 78 лет), соотношение мужчин и женщин 3:7. Вирус в миокарде выявлен у одного из трех больных, которым проведена ЭМБ, в крови - еще у четырех больных (во всех случаях ВЭБ). Общность патогенеза данной формы перикардита у вирусопозитивных и вируснегативных больных доказывает повышение титров антикардиальных АТ у 17 из 19 пациентов, которым выполнено это исследование (независимо от наличия вируса), и одновременное наличие клинических признаков миокардита у 20 из них (также независимо от вируса). При этом у 10 больных (38,5%) в клинической картине преобладали признаки миокардита, у трех (11,5%) - перикардита, у семи (26,9%) они протекали одинаково тяжело (см. клинический пример 77). Перикардит без миокардита диагностирован лишь у шести больных данной группы (23,1%), при наличии вируса во всех случаях имелось сочетание, как правило, с преобладанием миокардита.

Кроме частого сочетания с миокардитом и высокой иммунной активностью, выделены следующие особенности диагностики и течения инфекционно-иммунного перикардита:

- у двух пациентов миоперикардит (острый и хронический) протекал практически без экссудата, большой выпот (от 2 см и более) отмечен лишь у четырех больных (15,4%) без признаков миокардита; во всех остальных случаях экссудативный перикардит характеризовался наличием малого (от 10 мм и менее - 14 человек, или 53,8%) или умеренного (более 10, но менее 20 мм) выпота (шесть больных, или 23,1%), при этом нити фибрина в экссудате определялись всего у двух больных, в том числе у одной при малом выпоте; умеренные признаки констрикции развились лишь у одного, хотя средний срок наблюдения за больными был довольно большим - 15 [2; 36] месяцев;
- клинически для этого варианта в целом были не очень характерны лихорадка (отмечена лишь у шести пациентов, преимущественно в дебюте болезни, когда она могла быть расценена как проявление ОРВИ/пневмонии), ни разу не было проливных потов, кашель у девяти больных также преимущественно возникал в дебюте болезни и был проявлением респираторной инфекции; боли в грудной клетке носили неопределенный, иногда ангинозный характер и могли быть расценены как проявление миокардита или сопутствующей ИБС; в то же время умеренные или выраженные воспалительные изменения в крови на момент обследования в клинике отмечены у 14 пациентов (53,8%), были типичны связь дебюта заболевания с респираторной инфекцией (53,8%), острое начало (65,4%), давность заболевания менее полугода (42,3%), хотя были пациенты и с первично-хроническим, малосимптомным течением, у которых выпот выявлялся случайно; у значительной части больных симптоматика определялась в первую очередь миокардитом; пациенты с изолированным перикардитом отличались от других больных данной группы не только наличием большого выпота в 2/3 случаев - у них можно предполагать выраженное преобладание и высокую активность системных аутоиммунных реакций, в пользу которых свидетельствуют наличие признаков полисерозита, общевоспалительные изменения в крови, высокая потребность в глюкокортикоидах (в качестве первой или второй линии терапии назначены пятерым) и их отчетливый эффект у четверых, при этом попытки снижения дозы стероидов сопровождались обострением у всех; пятая больная погибла от осложненной пневмонии; в целом такой перикардит протекает более упорно, чем в сочетании с миокардитом,

Источник KingMed.info

лишь у одной ВЭБ-позитивной больной выпот был небольшим и хорошо контролировался приемом плак-венила)/колхицина, а в последующем появились признаки вовлечения миокарда;

у пациентов с одновременным наличием миокардита сам перикардит характеризовался длительным, относительно доброкачественным течением и преимущественно небольшим по объему выпотом; во всех случаях в результате лечения достигнуто уменьшение либо полное исчезновение выпота из полости перикарда, хотя динамика миокардита могла быть при этом менее выраженной (можно предполагать, что относительно невысокие дозы стероидов оказывались недостаточными для стойкого подавления миокардита, но совершенно достаточными для купирования перикардита), при этом снижение дозы стероидов до минимальной поддерживающей (1-2 таблетки в сутки) не сопровождалось нарастанием выпота в полости перикарда;

из признаков миокардита чаще всего встречалась дилатация ЛЖ со снижением его ФВ и ХСН (восемь больных), на втором по частоте месте стоял изолированный аритмический миокардит (пять больных), в остальных случаях миокардит протекал с типичной острой симптоматикой (боли в груди, подъем сегмента *ST*, инверсия зубцов Т) либо основным симптомом становились микроваскулярная ишемия (семь пациентов); ХСН II стадии, II-III ФК в целом отмечена у 15 пациентов (как за счет миокардита, так и за счет большого перикардального выпота), из нарушений ритма чаще всего регистрировалась ЖЭ (46,2%), которая была одним из характерных указаний на присоединение миокардита; пробежки либо устойчивая предсердная тахикардия отмечены у пяти больных, ТП - у трех (они считаются более специфичными для перикардита), МА - у шести пациентов, однако средняя ФВ в данной группе была снижена незначительно ($52,0 \pm 16,4\%$), средний КДР был нормальным ($5,4 \pm 1,1$ см), СДЛА находилось на верхней границе нормы ($31,3 \pm 12,9$ мм рт.ст.), то есть в целом можно сказать, что при наличии перикардита миокардит у наших больных (не всегда) протекал не очень тяжело;

- основой диагностики данного варианта перикардита стало исключение туберкулеза, системных иммунных заболеваний, опухолей в сочетании с выявлением признаков поражения миокарда (антикардиальные АТ, аритмии, ХСН), вирусного генома, положительным ответом на стероиды; при МСКТ сердца ($n=11$) выявлялось лишь наличие выпота в полости перикарда без существенного уплотнения его листков и кальцификации, у половины больных выявлено характерное для миокардита отсроченное накопление контрастного препарата; при МСКТ органов грудной клетки ($n=13$) у меньшей части больных выявлены небольшие очаги фиброза в легких, признаки лимфаденопатии, кальцификации лимфатических узлов и выпот в плевральных полостях имели по два пациента (преимущественно с изолированным перикардитом);

- основу лечения как при изолированном перикардите, так и при мио-перикардите составили глюкокортикоиды (16 больных, или 61,5%), однако средняя доза их была невысокой (20 [20; 30] мг/сут в пересчете на преднизолон), у семи пациентов стероиды назначались в комбинации с плаквенилом, у семи - с азатиоприном (средняя доза 150 [75; 150] мг/сут), еще троим больным с небольшим выпотом и отсутствием тяжелых проявлений миокардита проводилась монотерапия плаквени-лом (в трех случаях вслед за колхицином); антигерпетические препараты (ацикловир, ганцикловир) назначались семи больным, элиминация вируса из крови достигнута у всех больных;

- летальность в данной группе составила 7,7% и могла быть связана как с ХСН и наличием МА, так и с побочными эффектами глюкокортикоидов (ТЭЛА и пневмония у пожилой пациентки с выраженной систолической дисфункцией).

Источник KingMed.info

Приведем два небольших клинических примера, которые иллюстрируют наиболее типичные варианты инфекционно-иммунного перикардита у наших больных, - изолированный перикардит с умеренным выпотом и системными иммунными проявлениями и перикардит в сочетании с тяжелым миокардитом. Обе пациентки длительно наблюдаются в клинике, состояние их стабильно.

Клинический пример 76. Больная П., 54 лет, впервые обратилась в клинику 13.03.2014 г. с жалобами на периодически возникающее ощущение тяжести в области сердца, выпадение волос на голове.

Из анамнеза: после родов отметила прогрессирующее выпадение волос, не обследовалась. В 2008 г. при профосмотре был выслушан шум в области сердца, при ЭхоКГ выявлен выпот в полости перикарда до 300 мл, других изменений не было. Обследовалась в ревматологическом стационаре, где однократно был выявлен положительный АНФ, не исключалось наличие пневмонита, предполагался диагноз системной красной волчанки. Выпота в плевральных полостях, артрита, других иммунологических маркеров заболевания не было. Назначен метипред в стартовой дозе 16 мг/сут с последующим постепенным снижением ее до 4 мг/сут.

Самочувствие оставалось удовлетворительным, контроля не было до 2013 г., когда обратилась в клинику им. Е.М. Тареева в связи с некоторым нарастанием тяжести в области сердца. В анализах крови не выявлено АНФ, АТ к ДНК, кардиолипинам, РФ, не отмечено клинических проявлений волчанки (диагноз окончательно отвергнут). Направлена к фтизиатру - квантифероновый тест отрицательный. В связи с нарастанием объема выпота в перикарде до 500 мл доза метипреда увеличена до 24 мг/сут, уменьшения выпота при этом не отмечено. Направлена к кардиологу.

При осмотре: отеков нет, шумы в сердце не выслушиваются, гемодинамические показатели в пределах нормы. На ЭКГ небольшое снижение амплитуды зубцов Т в грудных отведениях. Продолжено снижение дозы метипреда (на 1/4 таблетки в неделю) до уровня 4 мг/сут, к лечению добавлен плаквенил. Повторно направлена к фтизиатру (в Московский городской центр по борьбе с туберкулезом), при рентгенографии органов грудной клетки изменений не выявлено, диаскин-тест отрицательный, при ЭхоКГ отмечены элементы констрикции (венозное давление 16 мм рт.ст., объем жидкости 200-300 мл), показаний к операции нет. Генома кардиотропных вирусов в крови не найдено, антикардиальные АТ в пределах нормы (АНФ нет, АТ к антигенам эндотелия и ВПС - 1:80, остальные - 1:40). При ХМ значимых нарушений ритма и проводимости не выявлено. Через 8 месяцев, в связи с отсутствием данных о сопутствующем миокардите, плаквенил заменен на колхицин 0,5 мг/сут (1 г/сут в первые 3 дня), продолжена терапия метипредом 4 мг/сут. При ЭхоКГ: объем выпота в полости перикарда 200 мл, сепарация листков до 14 мм (в основном в области задней стенки), признаков констрикции и нитей фибрина нет, листки перикарда существенно не утолщены, размеры камер и сократимость в пределах нормы. Доза метипреда снижена до 3/4 таблетки, продолжен прием колхицина. С 2016 г. колхицин вновь заменен плаквенилом 200 мг/сут, при контрольных ЭхоКГ сохранялся выпот с толщиной слоя до 11 мм, объемом до 200 мл, СРБ в пределах нормы, субъективно самочувствие хорошее, жалоб нет. С учетом тенденции к синусовой тахикардии и появлением редкой НЖЭ (119 в сутки) к лечению добавлен конкор 2,5 мг, переносимость терапии хорошая.

Клинический пример 77. Больная З., 47 лет, впервые поступила в ФТК 12.09.2007 г. с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся в положении лежа и при минимальной физической нагрузке, приступы нехватки воздуха, проходящие после ингаляции беродуала, подъемы АД до 150/100 мм рт.ст.

Из анамнеза: около 10 лет назад стали отмечаться эпизоды учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца. Принимала аспирин, анаприлин с положительным эффектом. В последующем приступы сердцебиения прекратились. В 2002 г. дважды отмечался тяжелый бронхит (?) с высокой лихорадкой. Самостоятельно принимала антибиотики с хорошим эффектом. При ЭхоКГ патологических изменений не было. В дальнейшем беспокоили приступы нехватки воздуха, до 3-4 раз в день использовала беродуал с хорошим эффектом. В ноябре 2006 г. и мае 2007 г. вновь отмечено обострение бронхита с лихорадкой, принимала сумамед. С июня 2007 г. появилась и нарастала одышка, снизилась переносимость нагрузок. В течение последних 2 недель состояние ухудшилось: беспокоит одышка в покое, в положении лежа и при минимальной нагрузке. При рентгенографии - расширение сердца в обе стороны. Поступила в ФТК.

При осмотре: состояние средней тяжести, ожирение 1-й степени, отеков нет, ЧД 22 в минуту. В легких ослабленное дыхание, на форсированном выдохе выслушиваются единичные свистящие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 90 в минуту, АД 150/100 мм рт.ст. Печень не увеличена. В анализах крови: СРБ + + +, фибриноген 4,53 г/л, в остальном без отклонений от нормы. Повышены титры АТ ко всем герпетическим вирусам. При МСКТ: жидкости в плевральных полостях нет, в средней доле правого и язычковых сегментах левого легкого линейные участки фиброза. Лимфатические узлы средостения не увеличены. В полости перикарда определяется значительное количество жидкости (толщина слоя - 23 мм, небольшая в области верхушки и нижних отделах). На ЭКГ и при ХМ: синусовая тахикардия (днем 100 в минуту, ночью 96 в минуту), 40 НЖЭ, 1214 ЖЭ, 1 триплет. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 5,9 см, ЛП 5,6 см (97 мл), ПЖ 2,8 см. Толщина МЖП 12-13 мм, ФВ 36%. В полости перикарда определяется значительное количество жидкости (около 800-1000 мл) без признаков тампонады, по задней стенке ЛЖ - сепарация листков 1,8 см. Состояние расценено как подострый инфекционно-иммунный миоперикардит на фоне бронхиальной астмы, начата терапия престариумом 2 мг, верапамилом 240 мг, верошпироном 50 мг, лазиксом, беродуалом, а также преднизолоном 25 мг/сут, плаквенилом 200 мг, валтрексом. Состояние больной заметно улучшилось.

В декабре 2007 г. было отмечено нарастание ФВ до 50%, уменьшение полости ЛЖ и количества жидкости в перикарде. Однако в дальнейшем в связи со значительной прибавкой массы тела самостоятельно прекратила прием пред-низолона. В ноябре 2008 г. проведен анализ крови на антикардиальные АТ: АНФ 1:320, АТ к антигенам эндотелия 1:320, кардиомиоцитов - 1:160, гладкой мускулатуры - 1:80, ВПС - 1:320. От назначения ИСТ (стероиды, азатиоприн) отказалась. Тогда же развился пароксизм МА, некоторое время принимала кордарон. В целом самочувствие было удовлетворительным, отмечала перебои в работе сердца. Ежегодно проводилась ЭхоКГ - ФВ колебалась в пределах 45-52%, полностью купировался выпот в полости перикарда. В январе 2014 г., после перенесенной ОРВИ, отметила нарастание перебоев. При ХМ:

1393 ЖЭ, 2 коротких (4-5 циклов) пароксизма МА. При ЭхоКГ: ФВ 38-45%, КДР ЛЖ 7 см, КДО 157 мл, КСО 98 мл, dp/dt 909 мм рт.ст., избыточной жидкости в полости перикарда нет. При МСКТ сердца: КИ 62 ЕД, максимальное стенозирование ПМЖА (до 30%), в остальных артериях неровность контуров. В анализах крови выявлены несколько повышенные титры АТ к кардиолипину. К терапии добавлен кордарон 300 мг/сут. Сохранялся высокий уровень антикардиальных АТ (АНФ 1:160, остальные - 1:320-1:160), от ИСТ по-прежнему отказывалась, продолжает прием кардиотропных препаратов.

В завершение этого раздела упомянем еще один вариант перикардита, с которым мы не сталкивались (во всяком случае не диагностировали его; сталкивались наши коллеги из отделения реанимации), но который по течению может весьма напоминать острый вирусный

Источник KingMed.info

перикардит. Речь идет о перикардите в рамках **болезни Лайма** - остром инфекционном заболевании со склонностью к хронизации, вызываемом *Borrelia burgdorferi*. Поскольку переносчиком возбудителя является клещ, пик заболеваемости приходится на лето и начало осени. Факт укуса клеща может вспомнить далеко не каждый больной, типичной для данного боррелиоза кольцевидной эритемы в месте укуса клеща может тоже не быть. Инкубационный период длится до 2 недель. Наряду с кардитом, при болезни Лайма могут развиваться артрит, неврит *n. facialis*, менингит. Диагностика не столь сложна, если помнить об этой болезни - в крови определяются нарастающие титры АТ к *B. burgdorferi*.

В лечении высокоэффективны тетрациклиновые (доксциклин) и другие антибиотики.

Поражение сердца (чаще всего миокардит и/или перикардит) может протекать в тяжелой, фульминантной, инфарктоподобной форме и требовать циркуляторной поддержки [7, 34]. Одним из самых характерных, хотя и не обязательных проявлений кардита являются быстропрогрессирующая АВ блокада и блокады ножек пучка Гиса. Частота перикардита в рамках лаймской болезни колеблется от 2-5% в США до 23% в Европе, он протекает с экссудатом, бедным нейтрофилами и лимфоцитами, возможно развитие тампонады [6]. АТ к *B. burgdorferi* могут быть найдены в пунктате. На основании серологических исследований предполагают также возможность эндокардита, который участвует в формировании дегенеративных пороков сердца, возможно развитие панкардита [14].

9.2.4. ПЕРИКАРДИТ ПРИ СИСТЕМНЫХ ИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В эту группу мы объединили восемь пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами, а также двух пациентов с саркоидозом и единственную больную с AL-амилоидозом и выраженными системными проявлениями, которые имитировали картину дерматомиозита и послужили поводом для ошибочного назначения глюкокортикоидов (см. клинический пример 66). Здесь мы ее не анализируем. Несмотря на относительно небольшое количество больных, нозологический спектр оказался очень разнообразным (рис. 9.12): их средний возраст составил $46,8 \pm 13,5$ лет (от 26 до 65), соотношение мужчин и женщин - 4:7. Диагноз основного системного заболевания был впервые поставлен у пяти больных (50%) и установлен ранее у второй половины. Его морфологическая верификация получена у двух больных (биопсия слюнной железы и внутригрудных лимфатических узлов).

В большинстве случаев перикардит был лишь одним из проявлений заболевания, но в одном случае выходил на первый план и стал поводом для сложной дифференциальной диагностики, в том числе и самого перикардита (см. клинический пример 78). Еще в четырех случаях поражение сердца носило смешанный характер (миоперикардит) и также выходило на первый план в картине болезни, системный характер которой у части пациентов вызывал сомнения (см. клинический пример 36).

Из других особенностей диагностики перикардита в рамках системных иммунных болезней необходимо отметить следующее:

- у большей части больных (60% среди всех и 62,5% за вычетом больных саркоидозом) перикардит протекал изолированно, без вовлечения в системный аутоиммунный процесс миокарда, что свидетельствует об отличии механизмов его воспаления при «чистых» иммунных заболеваниях и инфекционно-иммунном миоперикардите;
- в то же время у двух больных (с саркоидозом и болезнью Шегрена) на фоне ИСТ выявлен ВЭБ в крови, еще у одной (с локальной формой гра-нулематоза Вегенера) в анамнезе имелась HBV-инфекция, у всех троих одновременно диагностирован миокардит, и активность миоперикардита

не коррелировала с активностью основного заболевания (он развился на фоне достигнутой ремиссии) - все это заставляет предполагать, что мио-перикардит в рамках системных болезней может быть обусловлен не только самой болезнью, но и вирусной инфекцией, в том числе на фоне ИСТ;

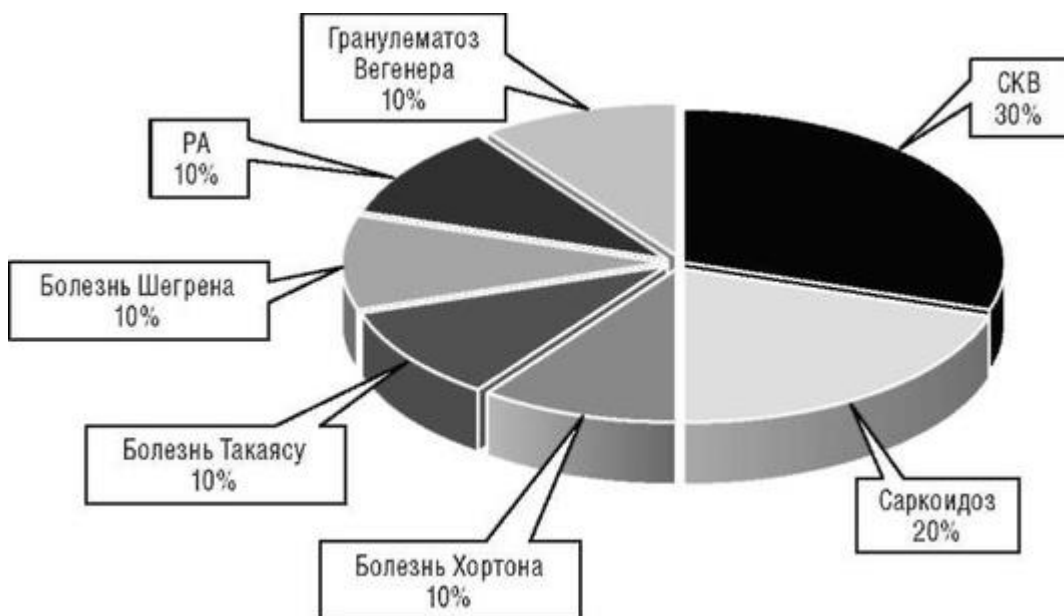


Рис. 9.12. Нозологический спектр перикардитов в рамках системных иммунных заболеваний. РА - ревматоидный артрит; СКВ - системная красная волчанка

- случаев туберкулезного перикардита на фоне системной ИСТ мы не наблюдали, но одной пациентке (с болезнью Такаясу) в анамнезе проводилась туберкулостатическая терапия в связи с небезосновательным подозрением на туберкулез за 10 лет до развития кардиальной симптоматики (роль туберкулеза в развитии неспецифического аортоартериита общепризнана, см. клинический пример 37); еще в одном случае туберкулостатики были назначены для прикрытия стероидов в связи с невозможностью полностью исключить туберкулез;
- острое развитие симптомов мио-/перикардита на фоне отсутствия или относительно стабильного характера других симптомов системного заболевания, в том числе после перенесенной респираторной инфекции, отмечено у шести больных, что сближает его с другими формами перикардита; в то же время у большинства лихорадки на момент госпитализации не было, воспалительная активность в крови отмечалась только у тех больных, которые еще не имели диагноза и не получали ИСТ; развитие перикардита на этом фоне яркой воспалительной реакцией не сопровождалось;
- в диагностике миоперикардита и дифференциальной диагностике его с перикардитом при системных болезнях нами с успехом использовалось определение титра антикардиальных АТ, а также клинические признаки миокардита (дилатация ЛЖ и снижение его ФВ с развитием ХСН у троих, нарушения ритма сердца, которые, впрочем, ни в одном случае, включая пациентов с саркоидозом, не носили жизнеугрожающего характера);
- большой объем выпота в полости перикарда (от 2 см и более) для этого перикардита не характерен (отмечен лишь у больного саркоидозом), у четырех пациентов он был не более 10 мм, у одной (с гранулематозом Вегенера и ВЭБ-инфекцией) - 17 мм и в двух случаях выпот не зафиксирован совсем, поскольку мы встретились с больными на этапе развития констриктивного перикардита (обоим пациентам успешно выполнена субтотальная перикардэктомия); фибрина не отмечено в полости перикарда ни разу (возможно, просто на фоне небольших выпотов);

Источник KingMed.info

• комбинированная ИСТ глюкокортикоидами и цитостатиками проводилась большинству пациентов (пять человек), остальные получали монотерапию стероидами (четыре человека), у вирусопозитивных больных - в сочетании с ацикловиром. Медикаментозное лечение было эффективно во всех случаях, за исключением констриктивного перикардита, отмечено полное разрешение перикардального выпота. Единственная смерть больной системной красной волчанкой была связана с метастазами ранее прооперированного рака матки (перикардит не имел к нему отношения).

Клинический пример 78. Больной П., 53 лет, поступил в ФТК 02.09.2008 г. с жалобами на появление сыпи преимущественно на руках и ногах, отеки голеней и стоп, незначительную одышку при нагрузке, периодическое головокружение, общую слабость, периодически возникающие ноющие боли в коленных, плечевых суставах, мелких суставах кистей, обычно не требующие применения анальгетиков.

Из анамнеза: сантехник (работа связана с пребыванием в холодном влажном помещении). В январе 2007 г. на фоне переохлаждения появился сухой приступообразный кашель, отметил нарастающую слабость, повышение температуры тела до 37,7 °С, боль и утреннюю скованность в плечевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставах. При рентгенографии - признаки правостороннего выпотного плеврита, в РНЦХ двукратно проведена плевральная пункция, БК и атипичных клеток не обнаружено, 87% клеток составляли лимфоциты. При КТ - утолщение висцеральной плевры в нижних отделах правого легкого до 1,5 см. Диагностировано панцирное легкое, проведена декорткация нижней доли правого легкого с париетальной плеврэктомией (профессор В.Д. Паршин). По данным гистологического исследования плевры - картина хронического неспецифического воспаления. Чувствовал себя удовлетворительно, терапии не получал. С апреля 2008 г. - нарастание общей слабости, отеков нижних конечностей до верхней трети бедра, одышка при умеренной активности, боли в суставах кистей, лучевых, плечевых, коленных суставах, госпитализирован в Клинику пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко. СРБ и РФ ++++, умеренное повышение ЩФ (152 ЕД/л). При ЭхоКГ - диастолическая дисфункция I типа. При КТ - левосторонний гидроторакс, утолщение листка перикарда максимально до 1,2 см. При ЭГДС выявлено варикозное расширение вен пищевода I степени. При КТ органов брюшной полости: печень размером 23×19 см, плотность паренхимы снижена, структура неоднородная. Состояние расценено как криптогенный цирроз печени, ДКМП. В мае переведен в ФТК.

Отмечены набухание шейных вен, отеки голеней, тоны сердца приглушены, печень +5-6 см, плотноэластическая. Сохранялась воспалительная активность крови. На ЭКГ - снижение вольтажа комплексов **QRS** (рис. 9.13, г), признаки гипертрофии предсердий. При ХМ - постоянная синусовая тахикардия, лабильность зубца **T**. При ЭхоКГ: ЛП 4,2 см (53 мл), КДР ЛЖ 4,0 см, МЖП 1,0 см, ЗСЛЖ 0,9 см, ФВ 50%, ПЖ 2,5 см, ПП 63 мл. Митральная регургитация I-II степени. Е 56 см/с, А 25 см/с, Е/А 2,3. Нижняя полая вена 2,6 см, на вдохе спадается менее 50%. С учетом выявленных изменений можно думать о констриктивном перикардите (профессор В.П. Седов). При УЗИ органов брюшной полости асцит. IgG к миокардиальной ткани 1:200, к вирусу Коксаки IgG 1:100, специфический АНФ 1:40, АТ к антигенам эндотелия 1:160, кардиомиоцитов - 1:20, гладкой мускулатуры - 1:40, ВПС - 1:320. При исследовании бронхиального смыва методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружено. При посеве выявлены **Streptococcus pneumoniae** и **haemophilus sp.** в значимых титрах. Проба Манту сомнительная. Хемиллюминесцентный тест: есть тенденция в ответе на стимуляторы, характерная для туберкулеза. При повторном гистологическом исследовании удаленной плевры подтвержден неспецифический характер воспаления. Диагноз туберкулеза, в том числе с поражением печени, по-прежнему не мог быть отвергнут. В день, на

Источник KingMed.info

который было запланировано проведение биопсии печени, развилась ТЭЛА, подтвержденная при МСКТ. Отмечено увеличение количества жидкости в левой плевральной полости. Проведена плевральная пункция, при исследовании пунктата и мокроты МБТ не выявлено, жидкость имеет характер транссудата, лимфоциты 80%. Источник ТЭЛА не найден, к лечению добавлен варфарин. По согласованию с фтизиатром и гепатологом принято решение о пробной стероидной терапии (20 мг/сут метипреда) под прикрытием туберкулостатику (начата с середины июля).

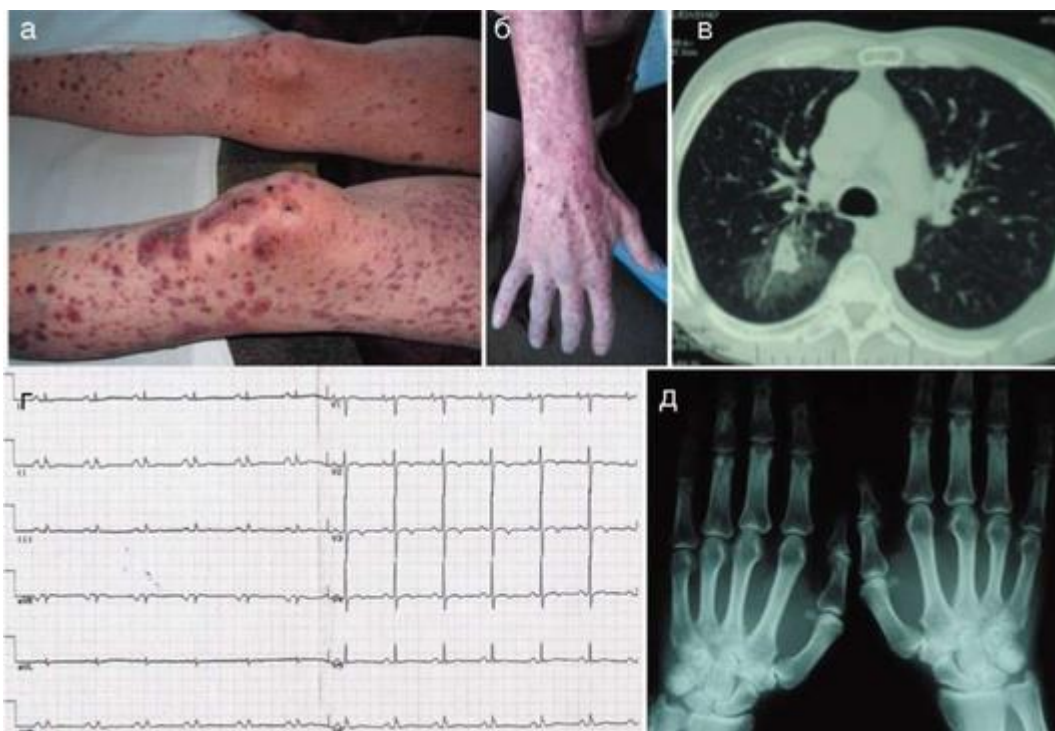


Рис. 9.13. Клинические и инструментальные данные больного П., 53 лет: а, б - геморрагическая сыпь на коже конечностей, отечность левой голени вследствие внутримышечной гематомы; в - мультиспиральная компьютерная томография (очаг кровоизлияния в правом легком); г - ЭКГ, скорость записи - 25 мм/с (снижение вольтажа комплексов *QRS*, подъем сегмента *ST* с неглубокими отрицательными зубцами *T* в отведениях V_1 - V_4 , признаки гипертрофии обоих предсердий); д - рентгенография кистей (диффузный остеопороз, сужение суставных щелей)

Состояние улучшилось: уменьшилась слабость, одышка не беспокоила, болей в суставах не было. Однако в конце августа отметил появление сыпи на коже ног и позднее - всего туловища, в полости рта (рис. 9.13, а, б), возобновление отеков голени и стоп. Отменил прием варфарина. Повторно поступил в ФТК. Сыпь расценена как геморрагический васкулит. Во время госпитализации отметил увеличение в объеме, боль при движении в левом коленном суставе (при УЗИ жидкости не выявлено), позднее - смещение боли в левую икроножную мышцу, отек голени, сильную хромоту, при УЗИ - множественные лакунарные структуры (внутримышечная гематома вследствие васкули-та?). В крови сохранялась воспалительная активность: СРБ 2,48 мг/дл, РФ 467 МЕ/мл, повторно 337 МЕ/мл (N до 20). Остальные иммунологические тесты, включая АНЦА, отрицательны. По данным повторной ЭхоКГ сохраняются признаки констриктивного перикардита. При МСКТ во II сегменте правого легкого определяется участок консолидации легочной паренхимы неправильной формы, с четкими контурами, размером 23×16 мм (рис. 9.13, в). Участки повышения плотности легочной паренхимы по типу матового стекла и участки фиброза. В плевральной полости слева - жидкость с толщиной слоя до 10,5 мм. В результате терапии сумамедом положительной динамики не отмечено.

Для исключения системного васкулита пациент консультирован профессором Е.Н. Семенковой - наличие системного васкулита (в том числе геморрагического) как самостоятельного заболевания признано маловероятным. Диагноз представляет значительные трудности. Учитывая наличие полисерозита, в том числе констриктивного перикардита, наличие новых очагов в легочной ткани, а также паратрахеальных лимфатических узлов, нельзя исключить туберкулез с параспецифическими реакциями, возможно, с поражением печени алкогольной этиологии. Распространенные геморрагические высыпания могут быть связаны с применением лекарственных средств или проявлением неспецифической реакции на основное заболевание. Дополнительно рекомендуются исследование криоглобулинов и крио-фибриногена, консультация в НИИ туберкулеза. Дерматологом проведение биопсии кожи признано нецелесообразным (изменения, наиболее вероятно, носят неспецифический характер). Консультирован специалистом по внелегочным формам туберкулеза: в настоящее время основной патологией является геморрагический васкулит лекарственной этиологии. Выявленные изменения в легких больше укладываются в тромбоэмболию, необходимы повторная КТ и решение вопроса о бронхоскопии.

Оценка хода заболевания и ответа на лечение позволила сделать выводы об отсутствии у пациента туберкулеза (нет генерализации на фоне стероидной терапии, в том числе после вынужденной отмены туберкулостатика), цирроза печени, аутоиммунного гепатита с системными проявлениями, системного васкулита (картина не соответствует ни одному известному васкулиту), лекарственной болезни. В результате терапии малыми дозами стероидов отмечена относительная стабилизация состояния, в пользу иммунного заболевания говорили также системность поражения, полисерозит, склонный к констрикции, геморрагический васкулит. На последнем месте по значимости и выраженности рассматривались постоянные артралгии различной интенсивности с минимальными изменениями суставов кистей; однако симптом этот никогда полностью не исчезал на протяжении более чем 1,5 лет болезни, в том числе на фоне стероидной терапии, и сопровождался выраженным и упорным повышением уровня СРБ и РФ. Все это позволило в качестве единственного реального диагноза рассматривать ревматоидный артрит с системными проявлениями.

При рентгенографии исследование кистей (рис. 9.13, д): диффузный остеопороз с кистовидной перестройкой, неравномерное сужение I пястно-фалангового сустава левой кисти, краевые костные разрастания в области дистальных межфаланговых суставов обеих кистей. При рентгенографии стоп диффузный остеопороз, сужение рентгеновской суставной щели I плюснефаланговых суставов обеих стоп (изменения вполне типичны для ранней стадии ревматоидного поражения). Выполнен анализ на АЦЦП: при норме до 5 ЕД/мл его уровень составил более 100 ЕД/мл. Проведен курс плазмафереза № 6, вливания метипреда по 250 мг внутривенно капельно № 4, далее 24 мг/сут. Отмечены полное исчезновение хромоты, болезненности в левой голени и нормализация ее объема, отцветание сыпи по всему телу, исчезновение очага в легком (кровоизлияние) и плеврального выпота. Диагноз окончательно подтвержден после того, как на фоне пропуска одной дозы метипреда (12 мг) у больного развились выраженная боль, гиперемия, скованность и отечность во всех мелких суставах кистей, голеностопном и лучезапястном суставах. Через 2 месяца к лечению добавлен метотрексат по 10 мг в неделю. Переносимость терапии хорошая, боли в суставах купировались полностью.

В дальнейшем доза метипреда была снижена до 4 мг, получал кораксан 15 мг/сут, верошпирон 100 мг/сут, фуросемид 40 мг по 1 таблетке 2 раза в неделю, далее через день, омес. Уровни СРБ и РФ оставались умеренно повышенными. С июля 2009 г. отметил возобновление и нарастание отеков нижних конечностей, значительное увеличение в объеме живота. В сентябре был

Источник KingMed.info

повторно госпитализирован в ФТК, отмечено нарастание признаков кон-стриктивного перикарда. В РНЦХ выполнена субтотальная перикардэктомия (профессор С.Л. Дземешкевич). При гистологическом исследовании перикарда - признаки неспецифического воспаления. После операции состояние существенно улучшилось, базисная терапия продолжается до настоящего времени (2017), однако необходимости в госпитализации в кардиологическое отделение за это время ни разу не возникло.

Отметим, что ревматоидный артрит как причина констрикции стоит на первом месте среди всех системных заболеваний, существенно реже кон-стриктивный перикардит развивается при системной красной волчанке (что мы также наблюдали), дерматомиозите. Однако частота констриктивного перикардита составляет, по некоторым данным, лишь 0,64% среди мужчин и 0,06% среди женщин, страдающих ревматоидным артритом [30]. Известны и атипичные варианты перикардита у пациентов с системными заболеваниями - экссудативно-констриктивный, локализованный, преходящий, скрытый (окультный), констриктивный перикардит с нормальной толщиной перикарда. Упомянем также кисты перикарда, которые мы наблюдали при волчанке и болезни Такаясу и которые уходили в результате ИСТ, что говорит в пользу их иммуновоспалительной природы. Возможны и сочетания с туберкулезом.

9.2.5. ПЕРИКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Как уже сказано, мы выделили это подгруппу пациентов с перикардитом, поскольку столь высокая частота ассоциации перикардита с этой КМП (и только с этой) представляется нам не случайной. Лишь в одном случае (туберкулезный перикардит у молодой пациентки с обструктивной формой ГКМП, диагностированный к тому же в конце беременности) можно предполагать случайность такого сочетания. Но у четверых пациентов с ГКМП миокардит носил инфекционно-иммунный характер (причем у трех из них вирусно-иммунный), что позволяет предполагать особую тропность вирусов к генетически неполноценному миокарду и повышенную уязвимость этого миокарда в плане развития аутоиммунной воспалительной реакции. Мы говорим о миокарде, поскольку во всех случаях инфекционно-иммунного перикардита у наших пациентов с ГКМП имелся и миокардит.

Средний возраст пациентов с ГКМП составил $47,2 \pm 12,0$ лет (от 32 до 60), соотношение мужчин и женщин 2:3, обструктивная форма болезни имелась у троих, клиническая картина ХСН - у всех больных (в том числе у одной с выраженным снижением ФВ). Большой выпот развился у одного пациента с рестриктивным типом гемодинамики и мерцательной тахикардией, все в совокупности проявлялось резким нарастанием одышки и развитием гипотонии, однако дренировать полость перикарда не удалось. Давность перикардита у всех больных данной подгруппы неясна, лишь в одном случае он начинался достаточно остро (см. клинический пример 79). Фибрин определялся у троих, у двух больных (в том числе с туберкулезным перикардитом) имелись признаки констрикции и еще у двух - утолщение листков перикарда. Перикардит протекал длительно, волнообразно (с периодами нарастания объема выпота, обусловленными, возможно, и нарастанием ХСН). При единственной ЭМБ обнаружен геном HHV6 в миокарде, пункция перикарда не выполнялась, как и другие морфологические исследования.

Еще одно основание для выделения сочетания ГКМП и перикардита в особую подгруппу - высокая летальность: среди наших больных она составила 40% при среднем сроке наблюдения 12 [5; 34] месяцев. Оба пациента погибли в ранний период после операции, выполненной им по жизненным показаниям по поводу основного заболевания (миэктомия с протезированием митрального клапана и трансплантация сердца). В литературе аналогичной статистики нет.

Источник KingMed.info

Если немногочисленные данные о сочетании ГКМП и миокардита мы уже не раз цитировали, то в отношении развития перикардита встречаются описания отдельных случаев как вирусного, так и туберкулезного перикардита, в том числе отечественными авторами [1, 23, 33]. В обзоре Ю.И. Новикова и соавт. ГКМП была выявлена у 10 из 64 больных, перенесших вирусный миоперикардит, то есть почти в 16% случаев [1]. Есть довольно много работ подобного типа, вплоть до обнаружения более чем в 10% случаев АТ к HCV у пациентов с ГКМП (в сравнении с 6,3% у пациентов с ДКМП). Высказывается предположение, что вирусная инфекция может приводить к дебюту КМП.

Возможно, дело и в том, что сама ГКМП является одной из наиболее частых КМП (частота оценивается на уровне 1:500 и даже 1:200, см. главу 8). Однако нам представляется, что не только в этом. И в качестве примера неслучайности такого сочетания приведем историю болезни одной из наших необычных пациенток с ГКМП, сестра которой также страдала ГКМП в сочетании с экссудативным перикардитом.

Клинический пример 79. Больная К., 59 лет, поступила в ФТК 09.02.2006 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, учащенное сердцебиение в покое (до 100 в минуту и выше), ощущение распирания в эпига-стрии, отеки голеней, малосимптомные подъемы АД до 160-170/90 мм рт.ст. (при обычном АД 130/80 мм рт.ст.), повышенную утомляемость.

Из анамнеза: двоюродный брат умер в 49 лет от инфаркта (?), его сестра 53 лет страдает тахикардией, другая двоюродная сестра по матери, 65 лет, в течение последних 10 лет страдает перикардитом, по поводу СССУ ей имплантирован ЭКС, ее сын в 40 лет перенес инфекционный эндокардит, протезирование митрального клапана. В детстве часто болела ОРВИ, ангинами. В 15 лет выявлен шум в сердце, до 30 лет проводилась бициллинопрофилактика. В 35 лет (1981) перенесла ОРВИ, после которой длительное время сохранялись субфебрильная лихорадка, увеличение СОЭ, стало беспокоить учащенное сердцебиение. Состояние было расценено как миокардит, проводилась терапия антибиотиками, ланатозидом Ц (Целанидом*). Вскоре появилась и нарастала одышка при нагрузках, стали беспокоить сердцебиения. В 1995 г. (48 лет) отметила появление небольших отеков голеней. Впервые проведена ЭхоКГ - выявлена жидкость в полости перикарда. Проводилось лечение антибиотиками, мочегонными средствами, короткий курс терапии преднизолоном 15 мг/сут, количество жидкости в перикарде уменьшилось. Одышка, сердцебиения, слабость сохранялись.

С 2000 г. выросли отеки голеней. В 2002 г. впервые зафиксирована МА, назначен кордарон. С 2005 г. - постоянное ТП, при ЭхоКГ жидкость в объеме 130 мл, выявлены умеренный стеноз ствола легочной артерии, легочная гипертензия. Состояние расценивалось как врожденный стеноз легочной артерии, гидроперикард. В течение 2 недель проводился курс терапии НПВС, преднизолоном 15 мг/сут, состояние несколько улучшилось. В январе 2006 г. при ЭхоКГ в НИИПМ им. А.Л. Мясникова выявлены двухкамерный ПЖ, признаки рестрикции ЛЖ, расширение предсердий, недостаточность митрального и трикуспидального клапанов, легочная гипертензия. В полости перикарда - жидкость 300 мл. Обследована в НИИ фтизиопульмонологии - туберкулез исключен. Поступила в ФТК.

При поступлении: отеки голеней и стоп, границы сердца не расширены, I тон ослаблен, выслушиваются трехчленный ритм и слабый систолический шум с эпицентром над мечевидным отростком. ЧСС 105 в минуту, ритм неправильный, АД 150/100 мм рт.ст. В анализах крови: СРБ 1,93 мг/мл, в остальном без отклонений от нормы. АТ к миокардиальной ткани IgG 1:300, повышенные титры IgG к вирусу простого герпеса, ЦМВ, ПЦР отрицательная. На ЭКГ (рис. 9.14) - ТП с ЧСС 99 в минуту, блокада передней ветви ЛНПГ, признаки гипертрофии ПЖ. При ХМ

Источник KingMed.info

[дигоксин 0,25 мг/сут и небиволол (Небилет*) 5 мг/сут]: ТП с коэффициентом проведения 2:1-9:1, RR_{max} - 2672 мс, ЧСС днем 62-113 в минуту (в среднем 103 в минуту), ночью 41-103 в минуту (в среднем 74 в минуту), 17 ЖЭ. При ЭхоКГ: КДР ЛЖ 3,6 см, ЛП 5,1×5,8×4,2 см, ПП 6,2×5,1 см, толщина МЖП 9 мм, ЗСЛЖ 10 мм, ПЖ 5 мм, ФВ 55%. ПЖ двухкамерный за счет наличия аномальной циркулярной мышцы и гипертрофии стенок, ФВ ПЖ 53%, СДЛА 80 мм рт.ст. В полости перикарда небольшое количество жидкости (сепарация листков по задней стенке ЛЖ и передней стенке ПЖ 0,9 см, объем - 350 мл), листки перикарда утолщены до 3-4 мм, на висцеральном листке перикарда - наложения фибрина. При чреспищеводной ЭхоКГ - аномальная мышца в ПЖ на границе притока и оттока, создающая давление в ПЖ 60 мм рт.ст., градиент давления 38 мм рт.ст. Приточный отдел ПЖ гипертрофирован. Трикуспидальный клапан: створки тонкие, подвижные, фиброзное кольцо 43 мм, хорды несколько укорочены, недостаточность III степени. Межпредсердная и межжелудочковая перегородки не изменены. В биоптатах слизистой оболочки прямой кишки амилоида не выявлено. При МРТ сердца (см. рис. 9.14) - дилатация обоих предсердий, гипертрофия миокарда обоих желудочков, сужение выносящего тракта ПЖ. В полости перикарда определяется скопление жидкости толщиной 6-14 мм, общий объем жидкости около 200 мл. Таким образом, верифицирован диагноз бивентрикулярной семейной ГКМП с обструкцией ПЖ в сочетании с инфекционно-иммунным перикардитом. К лечению добавлен плаквенил 400 мг/сут. После выписки из ФТК больная обратилась в НЦССХ им. А.Н. Бакулева, где ей была выполнена имплантация ЭКС в сочетании с РЧА АВ соединения.

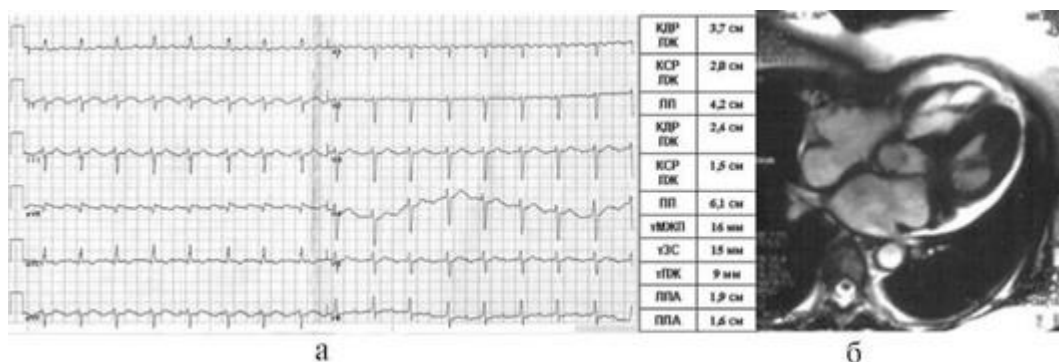


Рис. 9.14. Результаты инструментального обследования больной К. с бивентрикулярной формой ГКМП и экссудативным перикардитом: а - ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (трепетание предсердий с коэффициентом проведения 2:1); б - МРТ сердца (выраженная гипертрофия ЛЖ и ПЖ, жидкость в полости перикарда)

Двоюродная сестра живет в Санкт-Петербурге, но был получен протокол ее ЭхоКГ: выпот в полости перикарда (5 мм в области задней стенки и за ПП), сужение полости ЛЖ до 3,5 см в диастолу, асимметричная гипертрофия стенок (толщина МЖП от 16 до 20 мм, задней стенки от 12 до 16 мм). ФВ 69%, диастолическая функция и глобальная сократимость не нарушены; ЛП 5,1 см, правые камеры не расширены, СДЛА 41 мм рт.ст., в ПП и ПЖ - электроды ЭКС.

Как расценивать перикардит у сестры? Течение его доброкачественное, что позволяет исключить констриктивный вариант. Наиболее вероятно, что и в этом случае на фоне ГКМП развился вирусный перикардит (или миопери-кардит). Полностью нельзя исключить и того, что у обеих сестер есть генетические дефекты, предрасполагающие к хроническому перикардиту. Известны семейные варианты перикардита, которые развиваются в рамках других врожденных аномалий (например, констриктивный перикардит у пациентов с порфирией [2]). Еще более интересно сообщение из клиники Мэйо об идиопатическом констриктивном перикардите у пяти членов

Источник KingMed.info

одной семьи [8]. Во всяком случае сочетание ГКМП с миоперикардитом интересно и в таком варианте (у двух членов семьи) ни разу не встретилось нам в литературе.

9.2.6. ПЕРИКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Хорошо известны варианты перикардита, которые развиваются при инфаркте миокарда (ранний реактивный эпистенокардитический и более поздний аутоиммунный в рамках синдрома Дресслера), а также постперикардиотомный перикардит, который, как отмечено в разделе 9.1, развивается не только при непосредственной операционной травме перикарда, но и при коронарном стентировании (в принципе, оно не должно приводить к повреждению перикарда). Можно предполагать более сложные механизмы запуска воспаления, и в первую очередь аутоиммунные (любой стент является инородным телом, кроме того, возможен перипроцедурный некроз миокарда).

Об этом шла также речь в главе 6, когда мы обсуждали миокардиальный вариант синдрома Дресслера у больных ИБС. В качестве казуистики можно вспомнить представленный A. Ristić случай резистентного к лечению перикардита с исходом в констрикцию, в качестве причины которого в ходе перикардэктомии были идентифицированы частицы талька с перчатки хирурга, оставшиеся после первой операции.

Пациентов с очевидным постперикардиотомным синдромом (в основном после протезирования клапанов или коронарного шунтирования), которые встречались в нашей практике с обычной частотой, мы в регистр пока не включали. В данную подгруппу мы объединили только тех трех больных с ИБС, у которых перикардит не имел каких-либо иных причин (туберкулез, опухоль, вирусная инфекция), но и не укладывался в представление о постперикардиотомном синдроме.

Их средний возраст составил $66,0 \pm 6,2$ года, мужчины преобладали (2:1). У двоих из них выпот имел отграниченный характер (в других группах такого не встречалось), что доказывало его связь с локальными воспалительными и спаечными процессами в перикарде. Другой особенностью выпота был его большой объем - более 15-20 мм (в начале болезни). Фибрин при этом ни у кого не описан, однако признаки констрикции развились у двоих (одному из них успешно выполнена резекция перикарда, другой от оперативного лечения отказался). У первого больного, 61 года, в анамнезе имелся обширный инфаркт миокарда (в 47 лет), осложнившийся развитием аневризмы верхушки ЛЖ и экссудативного перикардита, по всей видимости, в рамках синдрома Дресслера (лихорадка до 39°C через 2 недели после развития инфаркта, сохранявшаяся на фоне антибактериальной терапии, выпот). Однако в качестве основного вида лечения перикардита применялись повторные пункции перикарда, при которых была получена светлая жидкость, позднее возникло нагноение (высеян золотистый стафилококк), которое потребовало длительного дренирования полости перикарда и массивной антибактериальной терапии. В дальнейшем неоднократно госпитализировался в связи с явлениями ХСН (усилением отеков ног, одышки, увеличением объема живота), проводились повторные плевральные пункции. В ФТК также выполнялась лечебная пункция (состав плевральной жидкости соответствовал экссудату, лимфоциты 88%, исследования на туберкулез отрицательные). На ЭКГ (рис. 9.15) - снижение вольтажа комплексов QRS, комплекс QS и небольшой подъем сегмента ST в отведениях V_1-V_5 . При ЭхоКГ (профессор В.П. Седов) выявлены признаки констриктивного перикардита: КДР ЛЖ 5,2 см, ФВ 37%, ЛП 95 мл, ПП 63 мл, ПЖ 2,3 см, Е 100 см/с, А 51 см/с, Е/А 2,0, перикард уплотнен, утолщен до 6 мм, расхождение листков в систолу отсутствует. Нижняя полая вена спадается на вдохе менее чем на 50%.

При МСКТ (Н.В. Гагарина) (см. рис. 9.15) не только верифицированы резкое уплотнение и массивный локальный кальциноз перикарда, но и диагностировано сочетание истинной

Источник KingMed.info

аневризмы ЛЖ с ложной: миокард ЛЖ в области нижней трети передней стенки, перегородки и верхушки истончен до 2 мм, кальцинирован, визуализируется аневризма верхушки, в области нижней трети перегородки определяется дефект с затеком контрастного препарата в полость перикарда под ПЖ (размеры ложной аневризмы 35×46 мм, полость ограничена перикардом и тромбами неравномерной толщины).

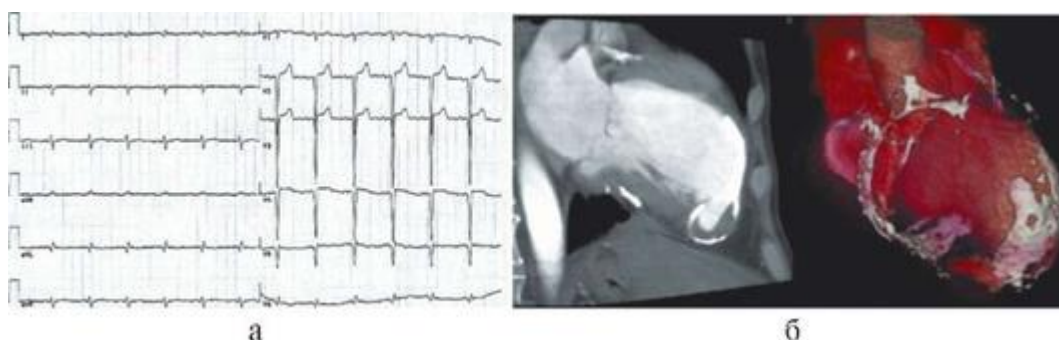


Рис. 9.15. ЭКГ (а) и мультиспиральная компьютерная томография (б) пациента с истинной и ложной аневризмой левого желудочка (пояснения см. в тексте)

Случаи столь длительного выживания без разрыва ложной аневризмы редки, однако наш пациент продолжал отказываться от операции и госпитализировался в клинику при нарастании ХСН. Характер застойного плеврального пунктата и длительное нагноение в анамнезе заставляли думать и о возможности специфического полисерозита в анамнезе, в том числе туберкулезного. Весьма характерно, что не были своевременно распознаны ни синдром Дресслера, ни констриктивный перикардит.

У второго больного, активного мужчины 73 лет, в анамнезе имелись мам-марококоронарное шунтирование ПМЖА на двух уровнях от 13.10.2010, стентирование задней боковой ветви и правой коронарной артерии биodeградируе-мыми стентами Absorb от 22.07.2015 по поводу многососудистого коронарного атеросклероза и стенокардии (инфарктов не было). Самочувствие оставалось хорошим. Однако с мая 2016 г., после возвращения из туристической поездки в Китай, стал отмечать одышку при умеренных физических нагрузках, появление общей слабости, пастозности голеней и стоп, увеличение живота в объеме. Повышение уровня NT-проBNP (857 пг/мл) подтвердило диагноз ХСН. При ЭхоКГ: ФВ 66%, сепарация листков перикарда до 2,4 см. Полость ЛЖ уменьшена (КДР 3,3 см) за счет осумкованной жидкости в перикарде за задней стенкой. Перед свободной стенкой ПЖ в перикарде имеется спайка, жидкости - минимальное количество. Имеются признаки констриктивного перикардита. Никаких признаков воспаления, вирусной инфекции, иммунных маркеров в анализах крови не выявлено. По данным МСКТ, париетальный листок перикарда значительно уплотнен, не утолщен, в полости перикарда визуализируется большое количество жидкости (толщина слоя 30-33 мм). В области верхушки ЛЖ на париетальном листке визуализируются структуры повышенной плотности (кальцинаты либо скрепки). Конечно, напрашивалась версия о связи локального перикардита с шунтированием, но после операции прошло более 5 лет. Стентирование выполнено недавно, однако найти в литературе описания случаев перикардита у пациентов с биodeградируемыми стентами нам не удалось (можно предполагать отличия их иммуногенных свойств от стандартных стентов с цитостатиками). Связь ухудшения с поездкой в Китай заставляет предполагать роль экзотической инфекции (хотя явных проявлений не было). Так или иначе, этот перикардит не отнесешь к банальному постперикардиотомному, природа воспаления с большой вероятностью может быть аутоиммунной. Торакоскопическим доступом выполнена резекция перикарда в области скопления жидкости (хирург П.В. Кононец), при исследовании перикарда -

Источник KingMed.info

неспецифические признаки фибриноидного воспаления. Самочувствие больного в течение 2 лет хорошее.

Наконец, у третьей больной 64 лет умеренный выпот в полости перикарда был выявлен одновременно с развитием острого коронарного синдрома при экстренной госпитализации, еще до выполнения коронарографии и стенти-рования, а также до появления в крови тропонина; ранее ЭхоКГ в течение длительного времени не выполнялась. Заметное уменьшение количества жидкости достигнуто в результате назначения преднизолона 20 мг/сут, однако при попытке его быстрой (в течение месяца) отмены вновь отмечено значительное нарастание количества жидкости, что вообще нехарактерно для постперикар-диотомного синдрома и синдрома Дресслера. В дальнейшем принимала преднизолон более длительно, с постепенным уменьшением дозы и заменой его сначала на колхицин, затем на плаквенил. На этом фоне количество жидкости остается минимальным, что позволяет расценивать перикардит как аутоиммунный, возникший еще до острого коронарного синдрома (данных об иной этиологии при обследовании не получено).

Эти случаи свидетельствуют о том, что богатство клинических вариантов перикардитов неисчерпаемо и не укладывается в банальные представления об их механизмах при том или ином заболевании. Отметим также, что случаев хронического перикардита после инфаркта миокарда у больных, не подвергавшихся каким-либо инвазивным манипуляциям на сердце, мы не наблюдали ни разу.

9.2.7. ДРУГИЕ ФОРМЫ ПЕРИКАРДИТА

С остальными нозологическими вариантами перикардита мы встречались редко или не встречались совсем, поэтому остановимся на них лишь кратко.

Перикардит после РЧА по поводу АВ узловой тахикардии мы наблюдали в одном случае - его симптоматика (типичная боль и подъем сегмента *ST*) появилась уже на следующий день после процедуры и разрешилась в течение 1 недели в результате терапии НПВС. Выпота в полости перикарда не было, что исключает гемоперикард (вероятно, первая мысль в подобных ситуациях). Возможно, больная была каким-то образом сенсibilизирована и подготовлена к подобной реакции - в анамнезе у нее отмечена имплантация электрода для наружного ЭКС, который одно время использовался для купирования АВ узловой тахикардии. Это один из немногих случаев эффективности монотерапии НПВС при перикардитах в нашей практике (без рецидива).

После РЧА типично возникновение перикардита именно непосредственно после процедуры, причем введение глюкокортикоидов в процессе РЧА существенно снижает риск этого осложнения, особенно при использовании интра-перикардального пути введения [10, 21]. Таким же образом (дексаметазоном внутривенно) мы проводим профилактику отека (воспаления?) миокарда с преходящими нарушениями ритма и проводимости после ЭМБ.

Другие случаи перикардита после РЧА или имплантации ЭКС в нашей клинике, не связанные с развитием гемоперикарда, нам неизвестны (при достаточно регулярном потоке больных), однако коллеги о них сообщают, как и авторы соответствующих описаний (в одной из обзорных работ сообщается о развитии перикардита после имплантации ЭКС в 2% случаев [16]). Не наблюдали мы реактивного перикардита и после ЭМБ. В нашем случае можно думать о прямом (реактивном) механизме воспаления в ответ на создание искусственного повреждения в зоне миокарда, пусть и небольшой. Сообщается об активной фиксации электродов как факторе риска

Источник KingMed.info

развития перикардита [16, 25], что доказывает значение прямого контакта электродов с эндокардом.

Однако случаи отсроченного на 1-4 недели и до 4 месяцев перикардита (с серозным составом экссудата) после подобных вмешательств подтверждают возможность аутоиммунных реакций (на инородное тело или прямое повреждение тканей сердца?) [25, 27, 31]. В пользу аутоиммунной природы воспаления при отсроченном перикардите свидетельствует и эффективность стероидной терапии в упомянутых случаях.

Перикардит при опухолях органов грудной клетки. В наш регистр перикардитов вошли два молодых пациента с опухолями - массивной лимфомой средостения (пациент был направлен в клинику в связи с тахикардией и НЖЭ, с предположительным диагнозом «миокардит»; МСКТ сердца была выполнена в связи с появлением кашля с прожилками крови, в первую очередь, для исключения ТЭЛА) и опухолью ПП, вероятно, злокачественной (ангиосаркома?). Еще два пациента с опухолями сердца представлены в главе 8, массивный перикардиальный выпот с развитием тампонады отмечался в дебюте заболевания у одного из них. У обоих вошедших в регистр перикардитов больных выпот был умеренным, воспалительных изменений в крови не было, тем более для возрастных пациентов с опухолями легких, молочной железы их нельзя считать обязательными и даже частыми.

Небольшое количество онкологических больных в нашем регистре связано, вероятно, с тем, что чаще всего они попадают на первичное обследование не в кардиологические стационары и даже при наличии перикардита концентрируются в других учреждениях. Однако онкопоиск входит в программу нозологической диагностики любого перикардита, особенно протекающего с большим и быстроресцидивирующим выпотом. Оптимальным методом обследования является в таких случаях МСКТ, которая позволяет одновременно исследовать сердце и его сосуды, оценить толщину и степень кальцификации перикарда, плевры, внутригрудных лимфатических узлов и др. В качестве механизмов развития перикардита, помимо контактного воспаления (в том числе при отдаленных метастазах в сердце, например, при меланоме), могут выступать сдавление путей оттока жидкости увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами, аутоиммунные паранеопластические реакции, в том числе в рамках развернутого полисерозита.

Хилоперикард развивается в том числе при опухолях органов грудной клетки, в результате прямого сообщения лимфатического протока и перикарда, а также при нарушении оттока лимфы. Одной из самых типичных его причин является повреждение грудного лимфатического протока в ходе различных операций на органах грудной клетки. Патогномичных клинических симптомов хилоперикарда не существует, однако он отличается большим объемом выпота и упорством течения. Диагностика проста при наличии возможности получить перикардиальный пунктат, и независимо от внешнего вида (далеко не всегда он напоминает молоко) проводится окраска суданом, выявляющая включения жира. Однако при невозможности выполнить пункцию (перикарда, плевры) диагноз поставить существенно сложнее. Помощь может оказать наличие хирургических вмешательств и анамнестической связи перикардита с ними, а также выполнение лимфографии в сочетании с МСКТ. В лечении высокоэффективной может быть безжировая диета (что тоже можно считать дифференциально-диагностическим тестом - эффект виден через немногие недели), однако в ряде случаев единственным выходом является хирургическое лечение.

Постлучевые перикардиты не наблюдались нами не разу (в единичных случаях мы столкнулись с РКМП у онкологических больных после лучевой или химиотерапии), однако в общей популяции пациентов с перикардитом доля их остается заметной, несмотря на использование

Источник KingMed.info

более щадящих режимов лучевой терапии в последние десятилетия. Диагноз ставится на основании выяснения факта лучевой терапии (как недавно, так и в сроки до 20 лет и более) и выявления признаков перикардита, как правило, сухого и с выраженной тенденцией к констрикции. Дифференциальная диагностика с РКМП может быть сложна, тем более что возможно их сочетание.

9.2.8. РАЗВИТИЕ КОНСТРИКТИВНОГО ПЕРИКАРДИТА И ДРУГИЕ ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Завершая обзор пациентов из нашего регистра перикардитов, охарактеризуем неблагоприятные исходы, к которым в первую очередь относится развитие констриктивного перикардита. В европейских работах, как уже упомянуто, на первые места в качестве его причин выходят, помимо вирусного и идиопатического, постперикардиотомные и постлучевые варианты, и лишь затем следуют диффузные болезни соединительной ткани и туберкулез. В нашем представлении первой причиной, о которой следует думать при наличии выраженной констрикции, даже у пациентов с другими причинами перикардита, является туберкулез. Не стоит также забывать о возможности уремического перикардита (о котором больше знают нефрологи, в том числе работающие в отделениях гемодиализа) и совсем редких заболеваний - периодической болезни, фиброзирующего медиастинита, ретроперитонеального фиброза с распространением в средостение. Для себя мы взяли за правило определять уровень IgG4 в крови у всех пациентов с неясным констриктивным перикардитом, поскольку доказана их роль в патогенезе перечисленных заболеваний с фиброзом.

Всего признаки констрикции отмечены нами у 13 пациентов (22,4%), то есть у каждого пятого больного, развернутая клиническая картина констриктивного перикардита и показания к перикардэктомии или резекции перикарда имелись у шести (операция успешно выполнена четверым и планируется еще одному). Нозологический спектр констриктивного перикардита представлен на рис. 9.16. Наши данные подтвердили устоявшееся представление отечественных врачей о ведущей роли туберкулеза, им была представлена почти половина всех случаев (46%), включая ассоциацию с ГКМП. Согласно европейским рекомендациям, перикардэктомию следует проводить при отсутствии положительного эффекта от туберкулостатической терапии на протяжении 4-8 нед (ее минимальная длительность при хорошем эффекте составляет полгода) [3], однако нашим пациентам операция никогда не выполнялась в столь ранние сроки.

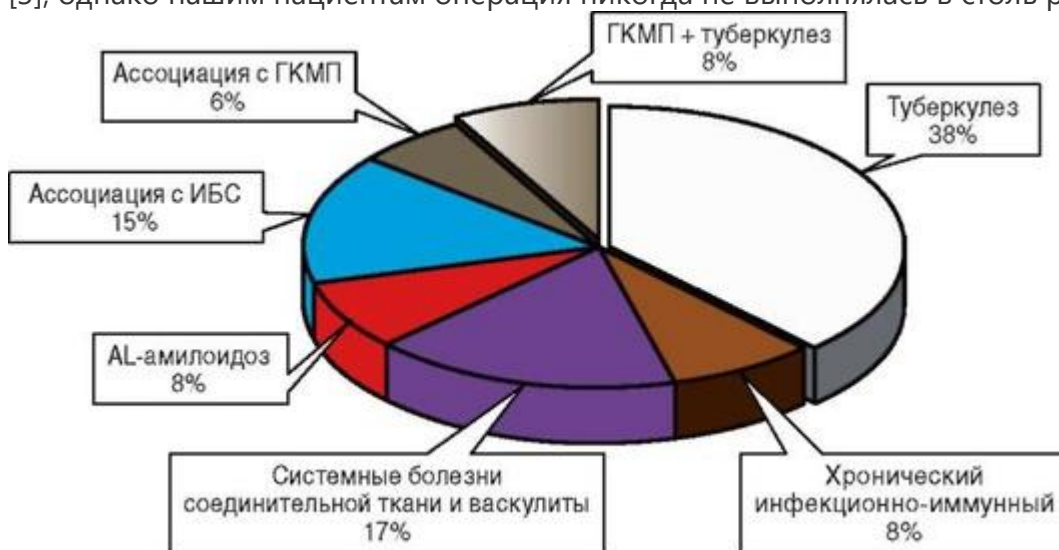


Рис. 9.16. Нозологический спектр констриктивных перикардитов

Повторим: очень возможно, что пациенты с постперикардиотомным и постлучевым констриктивным перикардитом концентрируются в кардиохирургических и онкологических

Источник KingMed.info

стационарах, минуя кардиологические (этиология процесса в этих случаях более или менее ясна). Однако и случаев вирусного рестриктивного перикардита мы не наблюдали при общей высокой частоте инфекционно-иммунных форм. Единственный больной из этой группы страдал «чистым» перикардитом с выраженными системными воспалительными (аутоиммунными?) проявлениями. У обоих пациентов с системными заболеваниями (ревматоидным артритом и системной красной волчанкой) туберкулез тщательно исключался. Отметим также, что интраоперационное исследование перикарда ни в одном случае ничего не добавило к диагнозу (неспецифические изменения).

Различные режимы лечения подробно характеризовались при описании отдельных нозологических групп перикардита, здесь лишь подведем общие итоги (рис. 9.17). С учетом преобладания специфических форм перикардита, а также хронических форм инфекционно-иммунного перикардита с высокой частотой вовлечения в воспалительный процесс миокарда основными видами лечения у наших больных были монотерапия глюкокортикоидами, их комбинация с плаквенилом, цитостатиками, а также туберкулостатическая терапия (в том числе для прикрытия иммуносупрессивной при невозможности полностью исключить туберкулез). Монотерапию плаквенилом или колхицином мы проводили не так часто и лишь у пациентов с нетяжелым инфекционно-иммунным миоперикардитом. ПВТ назначалась в основном в сочетании с ИСТ. НПВС в виде монотерапии практически не использовались.

Результаты лечения прослежены у 46 больных. Если судить об эффективности лечения по степени уменьшения выпота в полости перикарда, отсутствию рецидивов и частоте развития констриктивного перикардита, то отличный результат (исчезновение выпота, отсутствие рецидивов и констрикции) достигнут у 24 больных (чуть более половины), стабильный (сохранение умеренного количества выпота либо его периодическое нарастание, поддающееся лечению, отсутствие застойной ХСН у пациентов с признаками констрикции) - еще у 15 и не достигнуто результата у семи (из которых четырем выполнена и одному планируется перикардэктомия).

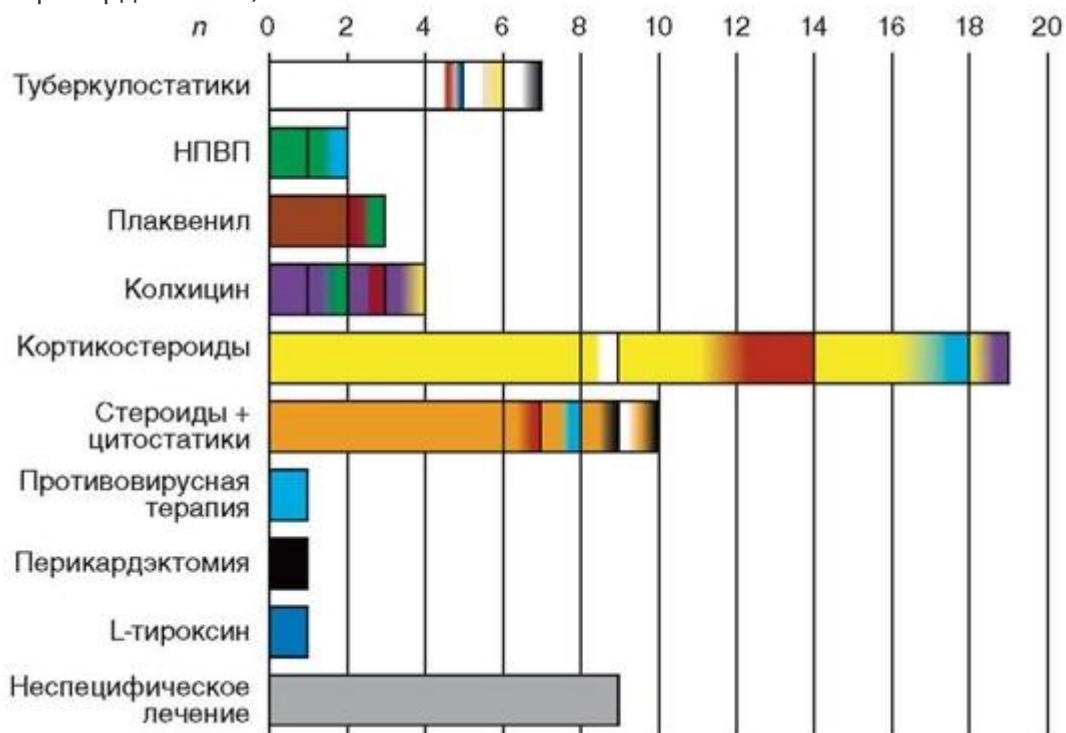


Рис. 9.17. Распределение больных перикардитом по основному виду лечения

Источник KingMed.info

При среднем сроке наблюдения 1 год (12 [2,5; 39] месяцев, максимально до 10 лет) летальность в нашем регистре больных перикардитом составила 13,8% (восемь больных). Однако ни в одном случае перикардит и его осложнения не стали непосредственной причиной смерти. Тем не менее как минимум у трех больных он усугублял ХСН, приведшую к фатальному исходу: у двух пациентов - с большим выпотом (туберкулезной этиологии и вирусно-иммунным, в сочетании с тяжелой ГКМП) и у одной - с экссудативно-констриктивным (прогрессирующий AL-амилоидоз).

Среди умерших было также двое пациентов с истинной ГКМП (оба погибли в ранние сроки после оперативного лечения - миктотомии с протезированием митрального клапана, трансплантации сердца), двое пожилых больных туберкулезом (у одной из них развился рак легкого), по одной пациентке с системной красной волчанкой (рак матки с метастазами в брюшную полость), хроническим инфекционно-иммунным миоперикардитом (ТЭЛА на фоне рецидивирующей МА). Средний возраст погибших пациентов составил 60 ± 15 лет, средний срок их наблюдения - 27 [15; 50] месяцев; преобладание женщин было более значительным, чем во всем регистре в целом (7:1).

В европейских рекомендациях выделены следующие предикторы плохого прогноза перикардита [3]:

- большие - лихорадка более 38°C , подострое начало, большой выпот, тампонада, недостаточный ответ на аспирин или НПВС после хотя бы 1 недели терапии;
- малые - миоперикардит, иммуносупрессия, травма, пероральные антикоагулянты.

Мы не отметили столь четкой связи с объемом выпота, лихорадка была лишь у половины из них, миокардит присутствовал лишь у троих, лечить кого-либо из погибших больных НПВС мы даже не пытались, поскольку речь шла о специфической этиологии (вирусы, туберкулез, амилоидоз, системное иммунное заболевание). Единственное, что можно сказать точно - доля инфекционно-иммунного миокардита среди умерших больных была непропорционально мала, что подтверждает относительную доброкачественность его течения, несмотря на одновременное поражение миокарда (однако напомним: средняя ФВ составила у этих пациентов 52%). Туберкулез, амилоидоз и ГКМП как фон для развития перикардита, особенно у пожилых пациентов, следует считать наиболее неблагоприятными вариантами в нашем регистре.

9.3. Алгоритм обследования больных перикардитом в условиях терапевтической клиники

В завершение данной главы мы представим тот алгоритм обследования пациентов с перикардитом, который сложился у нас в клинике и приближается по эффективности к Марбургскому, оставляя, правда, часть диагнозов со знаком вопроса. Так, мы не всегда можем на 100% доказать туберкулезную этиологию процесса, поскольку ни в перикардальном, ни в плевральном пунктате найти палочку в большинстве случаев не удастся (весьма вероятно, что специфических изменений мы не нашли бы и в самом перикарде, как не находили их у части оперированных больных, учитывая преобладание ток-сико-аллергического воспаления над собственно бугорчаткой), из мокроты она тоже высевается в единичных случаях, а инвазивную биопсию легких/ лимфатических узлов приходится выполнять не так часто (вероятно, следует делать это чаще).

Кроме того, у большинства вируснегативных по крови пациентов с инфекционно-иммунным перикардитом мы не можем быть уверены в отсутствии вируса в мио-/перикарде, не выполняя им биопсию миокарда и перикардальную пункцию. То же самое в отношении вирусов можно сказать и относительно любой другой нозологической группы перикардитов.

И тем не менее в абсолютном большинстве случаев нозологический диагноз при перикардите может быть поставлен.

Исходно оценивается степень воспалительной активности (СРБ, фибриноген, электрофорез белков с оценкой фракции γ -глобулинов и исключением парапротеинемии и др.), что позволяет оценить остроту процесса и степень агрессивности терапии (рис. 9.18).

Наиболее прямым (не всегда эффективным) путем к диагнозу является проведение диагностической пункции перикарда. Наш опыт показывает, что возможно это у абсолютного меньшинства больных в связи с малым объемом выпота либо неудобным его расположением; в одном случае из трех состав выпота был неинформативен (скудость клеточных элементов на фоне большого количества жидкости, см. клинический пример 75). Внедрение торакоскопических методов в практику работы нашего кардиохирургического отделения может (мы надеемся) существенно повысить процент диагностических пункций перикарда. Кроме того, довольно эффективно выполняется пункция перикарда гибким катетером под рентгенологическим контролем, которой владеют интервенционные хирурги. При невозможности пункции перикарда либо неясности диагноза по ее результатам проводится неинвазивное обследование, объем которого, естественно, зависит от первичного диагностического предположения. Обязательный набор исследований любого пунктата включает общий и цитологический анализ, посев, ПЦР на кардиотропные вирусы, комплекс исследований на микобактерии туберкулеза.



Рис. 9.18. Алгоритм нозологической диагностики при перикардитах

К примеру, у пациентов с изолированным перикардитом на первый план выходят исключение туберкулеза или опухоли, на первых же этапах диагностики в обязательном порядке проводятся МСКТ органов грудной клетки и консультация фтизиатра с минимальным набором лабораторных исследований на туберкулез (диаскин-тест, при наличии мокроты - исследование ее методами

Источник KingMed.info

ПЦР, люминесцентной микроскопии, посева на твердые среды, биологическая проба, интерфероновый тест). Заключение фтизиатра об отсутствии данных за туберкулез, сделанное лишь на основании рентгенографии легких, не должно приниматься во внимание. У многих пациентов удавалось получить мокроту, в том числе с единичными положительными исследованиями на микобактерии. При отсутствии кашля возможно проведение бронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярной жидкости и биопсией бронхов (напомним, наш диагноз первичной лимфомы сердца был поставлен именно так).

У пациентов с признаками системного поражения на первый план выходят разнообразные иммунологические тесты, а также иммуноэлектрофорез белков крови и мочи в целях выявления легких цепей Ig (AL-амилоидоз). Как показывает наш опыт диагностики перикардитов в рамках системных болезней, повторные консультации ревматологов могут тоже ничего не давать, перикардит или миоперикардит может выходить на первый план в картине болезни, и признаки системных заболеваний необходимо активно искать, то есть при отсутствии явной системности целесообразно скрининговое проведение основных иммунологических тестов.

Третье глобальное направление поиска - выявление признаков вирусной инфекции и сопутствующего инфекционно-иммунного миокардита. Всем больным с перикардитом мы проводим в настоящее время исследование крови на антикардиальные АТ и геном основных кардиотропных (герпетических) вирусов, а также стандартный скрининг на вирусные гепатиты В и С (хотя бы для исключения противопоказаний к ИСТ). При подозрении на специфическую инфекцию (например, боррелиоз как причину перикардита в рамках болезни Лайма) могут быть выполнены дополнительные серологические исследования. В целях выявления признаков поражения миокарда во всех случаях перикардита проводится ХМ. Очень желательным у пациентов с миоперикардитом или подозрением на него является выполнение МСКТ или МРТ сердца с контрастированием, которое позволяет выявить признаки воспаления как в перикарде, так и в миокарде, а также уточнить (порой радикально изменить) представление о фоновых заболеваниях сердца.

При отсутствии данных в пользу миоперикардита, системного иммунного заболевания, туберкулеза и опухоли органов грудной клетки проводится развернутый онкопоиск с исключением всех возможных локализаций первичной опухоли и лейкозов. Понятно, что единой последовательности действий предложить невозможно, нозологический поиск направляется конкретной клинической ситуацией, однако важнейшей его составляющей, дававшей наибольший процент поставленных диагнозов, является изыскание возможности морфологической и цитологической диагностики при невыполнимости пункции перикарда. У каждого шестого нашего пациента была выполнена пункция плевральной полости (при наличии экссудата), в большинстве случаев оказавшаяся весьма информативной и во всяком случае позволившая отсеять ряд заболеваний.

Наибольший процент диагнозов давала биопсия тканей - лимфатических узлов (не только внутригрудных, но и подключичных), легкого, бронхов при туберкулезе, самых разных органов при подозрении на системные болезни (подкожная жировая клетчатка, слизистая оболочка десны и прямой кишки, желудка - при подозрении на амилоидоз, печени - на саркоидоз, околоушных желез - на болезнь Шегрена, ЛОР-органов - на гранулематоз Вегенера и т.д.). Морфологический материал может быть получен во время операции (декорткации плевры или перикардэктомии, например). У многих пациентов можно найти тот орган, морфологическое исследование которого проложит кратчайший путь к диагнозу. И любой морфологический материал должен быть исследован максимально полно (с применением ИГХ, ПЦР, окраски по

Цилю-Нильсену и других специальных окрасок). У пациентов с миоперикардитом или подозрением на него несомненной ценностью обладала биопсия миокарда, выполненная нами у четырех больных, во всех случаях подтвердившая диагноз и позволившая выявить вирусный генотип в миокарде у части из них.

При наличии явных признаков воспаления, лихорадки, подозрительных на наличие системного иммунного заболевания или опухоли, результат может быть получен при ПЭТ, которая не внесена в наш алгоритм лишь в связи с ее большой дороговизной и малой доступностью в большинстве городов России.

Последним методом диагностики остается терапия *ex juvantibus*, которая чаще всего применялась нами при обоснованном подозрении на туберкулез или иммунный перикардит. В отдельных случаях, когда иммунная природа представлялась более вероятной, но диагноз туберкулеза не мог быть полностью исключен, ИСТ назначалась в сочетании с профилактическим режимом туберкулостатической терапии (один или два препарата).

Таким образом, представлен собственный регистр, включающий 58 пациентов с преимущественно экссудативным и констриктивным перикардитом (признаки констрикции у 22,4%, развернутая ХСН - у 10,3%). В результате комплексного обследования с применением морфологических методик диагностированы следующие формы перикардита: туберкулезный (суммарно 18%), острый/хронический инфекционно-иммунный, вирусопозитивный и вируснегативный (45%), перикардит в рамках системных иммунных заболеваний (14%), саркоидоза (3%), AL-амилоидоза (2%), опухолей сердца и средостения (3%), а также перикардит, ассоциированный с ГКМП (9%) и ИБС (5%). Перимио-/миоперикардит выявлен у 34 больных (58,6%). При констриктивном перикардите туберкулез составил почти половину всех случаев (46%). Лечение проводилось в нашем регистре преимущественно глюкокортикоидами, их комбинациями с противовирусными препаратами, плаквенилом, цитостатиками, а также туберкулостатиками и имело частичный или полный эффект в 85% случаев. Летальность при среднем сроке наблюдения 12 [2,5; 39] месяцев составила 13,8% и не была напрямую связана с перикардитом.

Некоторые положения относительно нозологической диагностики перикардитов:

- при тщательном обследовании природа перикардита может быть с той или иной степенью вероятности установлена у абсолютного большинства пациентов, что позволяет проводить его специфическое лечение;
- выполнение диагностической пункции перикарда оказалось возможным у абсолютного меньшинства больных (5%), в связи с чем существенно возрастает роль иных методов цитологической (мокрота, плевральная жидкость) и морфологической (внутригрудные и другие лимфатические узлы, легкие, миокард и др.) диагностики;
- туберкулезный перикардит может протекать в разных формах (большой, малый выпот, констрикция), однако наиболее типично наличие большого лимфоцитарного (до 98-99%) выпота с нитями фибрина и выраженным утолщением листков перикарда, а также констрикции;
- отрицательные результаты всех лабораторных тестов на туберкулез не исключают диагноза, терапия *ex juvantibus* может быть оправдана при отсутствии достоверного диагноза (биопсии, микобактерий и положительных иммунологических тестов);
- одновременное вовлечение в воспалительный процесс миокарда (наличие признаков миокардита в виде синдрома ДКМП, нарушений ритма, особенно желудочковых, 3-4-кратного

Источник KingMed.info

повышения титра антикардиальных АТ, отсроченного контрастирования при МРТ/МСКТ) встречается почти исключительно при инфекционно-иммунном (вирусопозитивном и вируснегативном) перикардите и перикардите в рамках системных иммунных болезней;

для инфекционно-иммунных миопере-/перимиокардитов наиболее характерно наличие малого выпота без склонности к констрикции;

изолированный инфекционно-иммунный (аутоиммунный) перикардит нередко протекает с большим выпотом, системной воспалительной реакцией и отличается склонностью к рецидивам при преждевременном снижении дозы глюкокортикоидов; перикардит при системных иммунных заболеваниях в половине случаев протекает изолированно, в половине - в сочетании с миокардитом, может выходить на первый план в картине болезни, но не всегда связан с активностью основного заболевания (одной из дополнительных причин может быть вирусная инфекция на фоне иммуносупрессии);

перикардит нередко развивается на фоне ГКМП, носит преимущественно вирусный и инфекционно-иммунный характер и может приводить к существенному нарастанию ХСН за счет большого объема выпота или элементов констрикции; у пациентов с ИБС, в том числе перенесших различные интервенционные и оперативные вмешательства, перикардит не всегда носит постперикардиотомный характер и может иметь более сложные причины;

при условии постановки нозологического диагноза медикаментозное лечение перикардитов достаточно эффективно и при необходимости может быть дополнено хирургическими методиками (включая перикардэктомию и торакоскопические вмешательства).

Глава 10. НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА: ОТ СИНДРОМОВ К ДИАГНОЗУ

Настоящей главой мы завершаем неполный обзор основных клинических синдромов, с которыми больные НКЗМ приходят к врачу и с выявления которых в большинстве случаев начинается непростой путь к постановке нозологического диагноза и выбору дифференцированной терапии. Имея определенный опыт работы с этой категорией больных, мы уверенно можем говорить, что синдромный подход является наиболее удобным в клинической практике, поскольку базируется на объективных закономерностях:

- большинство НКЗМ по своим клиническим проявлениям во многом похожи друг на друга, имеют сходный круг симптомов, морфофункциональные изменения и исходы, чем в значительной степени и объясняется характер современного употребления термина «КМП» (по сути, любое поражение миокарда, говоря еще проще - «что-то с сердцем», не связанное с наиболее очевидными причинами);
- характер клинических проявлений и течения наиболее частого и известного из НКЗМ - миокардита существенно отличается от классического описания в большинстве учебников и руководств: далеко не всегда это яркое, острое заболевание, возникшее после ОРВИ, протекающее с выраженными общевоспалительными изменениями, болями в области сердца и проходящее самостоятельно в относительно короткие сроки; сегодняшний миокардит - это прежде всего длительное хроническое заболевание, которое во многих случаях возникает без острого начала, протекает латентно, маскируется под самые различные заболевания сердца, может носить вторичный (аутоиммунный) характер у пациентов с первичным (генетически детерминированным) повреждением миокарда и имеет совершенно разные исходы;
- НКЗМ гораздо чаще сочетаются друг с другом, чем это принято считать до сих пор (прежде всего, миокардит и генетически детерминированные поражения миокарда), что приводит к еще большей унификации их проявлений.

Но важнейшей задачей врача в этой ситуации является не остановиться на этапе синдромальной диагностики и назвать синдром синдромом, который требует дальнейшего обязательного нозологического поиска.

Именно в такой последовательности и строится наша классификация НКЗМ, изложению которой как синтезу наших представлений о структуре НКЗМ и подходах к их диагностике и лечению посвящена данная глава.

Но в качестве точки отсчета вернемся к вопросу о многочисленных классификациях НКЗМ (см. главу 1) и упомянем две из них, которые представляются наиболее оптимальными. Вероятно, если задать любому российскому кардиологу или терапевту вопрос о действующей в России и общепринятой классификации НКЗМ, однозначного ответа мы не получим. Значительная часть врачей, безусловно, назовет хорошо известные классификации Н.Р. Палеева и соавт., затрудняясь, однако, точно изложить суть и время появления последней из них. Читатели центральных журналов упомянут, конечно, американскую классификацию КМП 2006 г., которая сразу после своего выхода была как-то негласно принята у нас за рабочую, широко и доброжелательно в целом прокомментирована (хотя содержит, как отмечено ранее, ряд серьезных противоречий и малопригодна для практического использования).

Однако начиная с 2008 г., с момента публикации альтернативной и, на наш взгляд, более приемлемой европейской классификации, энтузиазм в отношении американской стал

существенно ослабевать, что связано отчасти и со слабым интересом к проблеме НКЗМ в России в целом. Прошедшие 10 лет показали, что американская классификация так и не стала рабочей для абсолютного большинства врачей России. То же, вероятно, можно сказать и о европейских классификациях КМП и миокардитов. Для того чтобы убедиться в этом, достаточно посмотреть, как формулируются диагнозы этих заболеваний в выписных эпикризах из самых разных медицинских учреждений России. Еще в меньшей степени практикующий врач может найти опору в Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в которой отражены лишь острые и инфекционные формы миокардита и содержатся самые общие упоминания о КМП (рубрика «Другие кардиомиопатии», например).

На немногочисленных научных секциях, посвященных миокардитам и КМП и всегда, надо отметить, проходящих при переполненных залах, у российских врачей, воспитанных в достаточно четких и ясных представлениях о НКЗМ, возникают самые простые и закономерные вопросы: существуют ли еще диагнозы «подострый миокардит», «постмиокардитический кардиосклероз», «миокардиодистрофия», имеем ли мы право ставить диагноз миокардита и лечить его без биопсии миокарда (которая в абсолютном большинстве регионов России на сегодня невозможна), чем лечить миокардит, как долго, кто должен постоянно наблюдать таких пациентов и т.п. Ответов на многие из этих вопросов нет и в Европе.

На сегодня факт остается фактом: единой классификации НКЗМ, официально утвержденной и принятой кардиологическим сообществом России, как и каких-либо утвержденных рекомендаций по проблемам миокардитов и КМП, не существует. Слишком небольшой круг специалистов в России занят этим спектром проблем, попытки создания российских рекомендаций по миокардиту оборвались, по-видимому, в связи с выходом первых европейских рекомендаций в 2013 г., которые были прочитаны и приняты у нас без всякого обсуждения (впрочем, тоже неофициально). В то же время со стороны сотрудников РКНПК приходилось слышать мнение, что это всего лишь консенсус экспертов, который явно не дотягивает до полноценных рекомендаций.

Европейские рекомендации действительно представляют собой лишь согласованное мнение лучших экспертов Европы, и наши ведущие эксперты, имеющие солидный опыт работы с НКЗМ на современном уровне, могли бы высказать и свое мнение. Однако мнение, результаты исследований и тех и других всегда будут иметь решающее значение в проблеме НКЗМ, рассчитывать на многотысячные рандомизированные исследования здесь не приходится. Итак, две классификации, которые мы принимаем за точку отсчета, - последняя классификация Н.Р. Палеева и Ф.Н. Палеева и классификация MOGE(S).

В 2009 г. Н.Р. Палеев и Ф.Н. Палеев опубликовали модифицированный вариант собственной классификации, который представлен в табл. 10.1 [1]. В основе ее по-прежнему лежит разделение всех поражений миокарда на миокардиты (воспалительные), КМП (генетические или неизвестной природы) и миокардиодистрофии (невоспалительные поражения известной этиологии), что представляется нам глубоко оправданным со всех точек зрения (патоморфологической, нозологической, клинической, практической). Правда, авторы выделили из группы КМП НКЗМ, генетическая природа которых установлена, но, по сути, это те же КМП (с включением в эту группу каналопатий), ибо за неустановленной природой истинных КМП также стоят генетические причины, только еще не выясненные. С практической точки зрения выделение третьей группы НКЗМ не представляется нам оправданным, поскольку «генетически детерминированное заболевание, вызванное мутацией в гене десмина» вряд ли хорошо звучит как клинический диагноз - в диагнозе все равно будет стоять «РКМП, вызванная мутацией в гене десмина».

Таблица 10.1. Классификация некоронарогенных заболеваний миокарда Н.Р. Палеева и Ф.Н. Палеева, 2009 г. [1]

1. Миокардиодистрофии			
• Анемические			
• Алиментарные			
• Авитаминозные			
• Эндокринные			
• Дисметаболические			
• Дисэлектролитные			
• Токсические, в том числе алкогольные			
• При системных нервно-мышечных заболеваниях			
• При физических перенапряжениях			
• При вегетативно-сосудистой дистонии			
• При закрытых травмах грудной клетки			
• Радиационная			
• Вибрационная			
• При большинстве заболеваний ССС (ИБС, артериальные гипертензии, пороки сердца, амилоидоз сердца, фиброэластоз и др.)			
2. Миокардиты			
3. Генетически детерминированные НЗМ, вызванные семейными или спорадическими мутациями генов			
Рестрикция	Гипертрофия	Дилатация	Аритмии (ионные каналопатии)
Десмин	β-Миозин	Десмин	Синдром Бругада
Тропонин I	БССМ	Дистрофин	Синдром удлиненного QT
	Тропонин T и I	Ламин	Синдром укороченного QT
	α-Тропомиозин	Таффазин	Катехоламинергическая
	Тайтин	Метавинкулин	полиморфная желудочковая
	Миозин легких цепей	Тропонин C, T, I	тахикардия
	α-Актин	Кавеолин	Синдром WPW
	α-Миозин тяжелых цепей	α-, β-Саркогликан	
		α-Актин	
		α-Тропомиозин	
		α-, β-Миозин	
		Тайтин	
4. Кардиомиопатии			
• Рестриктивная			
• Гипертрофическая			
• Дилатационная			

Кроме того, соответствие дефектных генов и морфофункционального типа поражения миокарда (рестрикция, гипертрофия, дилатация, аритмии), представленное авторами в виде таблицы, к сожалению, не столь абсолютно: хорошо известны многочисленные гены, разные мутации которых могут приводить к совершенно различным типам КМП (см. главы 1-4, 7, 8). Равно как и разные виды КМП могут сочетаться (и трансформироваться друг в друга) у одного больного и в одной семье, один пациент может иметь несколько патогенных мутаций в одном или разных генах и т.п. Безусловное отнесение синдрома WPW к ионным каналопатиям также представляется недостаточно обоснованным. Полностью отсутствуют в классификации такие довольно широко распространенные формы КМП, как АДПЖ, НКМ и синдромные по своей нозологической сути перипаретальная КМП, синдром такотсубо. Отсутствует разделение КМП на семейные и спорадические формы, которое имеет несомненное практическое значение.

Источник KingMed.info

Вызывает также несогласие внесение авторами в разряд миокардиодистро-фий поражения миокарда при нейромышечных заболеваниях (учитывая их генетическую природу и развитие при большинстве из них одного из типичных морфофункциональных вариантов КМП, логичнее было бы оставить эти поражения в группе КМП), амилоидозе и фиброэластозе (даже если они носят не генетический, а приобретенный характер, форма и тяжесть поражения миокарда гораздо в большей степени соответствуют КМП, чем дистрофиям). Безусловно, есть формы поражения миокарда (например, миоэндокардит Леффлера), которые трудно классифицировать однозначно: морфологически это воспаление, этиологически - не генетическое (приобретенное) поражение, но клинически и по течению - типичная РКМП.

Такие случаи лишь подтверждают известное положение о том, что жизнь все равно богаче любой классификации. Однако находить место в классификации все же надо, и нам кажется, что с некоторыми оговорками амилоидоз и другие формы вторичной (не идиопатической) РКМП все же следует сохранить в разряде КМП. Наконец, отнесение к миокардиодистрофиям поражений миокарда при всех известных сердечно-сосудистых заболеваниях (включая ИБС, пороки сердца и др.), конечно, правильно с академической точки зрения, но вряд ли имеет практический смысл: такой вариант миокардиодистрофии никогда не найдет своего места в клиническом диагнозе.

Конечно, довольно сложна в этом смысле ситуация с ишемической КМП, которая уже не раз обсуждалась на страницах нашей книги. Сформулируем еще раз свою позицию. В наиболее общем смысле под ишемической КМП понимают синдром ДКМП у пациентов с ИБС. При этом чаще всего причиной дилатации ЛЖ и снижения его сократимости является инфаркт миокарда с последующим постинфарктным ремоделированием. Однако изначально понятие подразумевало развитие не вполне объяснимой дилатации сердца у небольшой части пациентов с многососудистым коронарным атеросклерозом, но без инфаркта в анамнезе. Такая необычная для стабильной ИБС, чрезмерная реакция миокарда на хроническую ишемию позволяла думать о генетической неполноценности миокарда и до некоторой степени отвечала строгим представлениям о КМП (ишемическая КМП входила в классификацию КМП 1995 г.). Однако причины развития КМП у небольшой части пациентов с атеросклерозом до сих пор неизвестны. Наименее оправдана постановка диагноза ишемической КМП просто по факту выявления многососудистого атеросклероза: в этих случаях всегда требуется поиск дополнительных причин дилатации сердца. Исключение коронарного атеросклероза до сих пор считается обязательным критерием диагноза ДКМП, однако на самом деле необходимо в каждом случае оценивать соответствие степени атеросклероза, ишемии и ее последствий (объема инфаркта) и степени ремоделирования ЛЖ. Кроме того, наличие артериальной гипертонии, врожденных и клапанных пороков, любых других заболеваний сердца, включая и генетически детерминированные КМП, ни в коей мере не исключает присоединения потенциально курабельного миокардита, который может служить ведущей или одной из нескольких причин синдрома ДКМП.

Не так давно (на вебинаре ESC по вопросам ДКМП весной 2016 г.) пришлось слышать публичную беседу двух ведущих европейских экспертов по проблеме НКЗМ - англичанина P. Elliott и француза Ph. Charron. На провокационный вопрос ироничного англичанина: «Понятие ишемической КМП для вас не существует?» - француз уверенно ответил: «Для меня - нет». Надо сказать, что такая позиция нам ближе, чем автоматическая постановка диагноза «ишемическая КМП» всем больным с коронарным атеросклерозом и синдромом ДКМП.

Таким образом, классификация Н.Р. Палеева и Ф.Н. Палеева, безусловно, сохраняет свое значение и была принята нами за основу. Главными ее достоинствами представляются простота,

стройность, верность нозологическому принципу, удобство использования в клинической практике.

Вторая классификация, о которой шла речь, была предложена группой авторов под руководством E. Arbustini и опубликована в 2014 г. под названием MOGE(S) [3]. Несомненно, за последние годы эта самая серьезная попытка не просто свести воедино и упорядочить все многочисленные сведения о природе НКЗМ, но и сделать эти сведения применимыми к конкретному больному. Однако уже беглый взгляд на все компоненты диагноза, которые представлены на рис. 10.1 и образуют аббревиатуру MOGE(S) (морфофункциональный фенотип; органы и системы, вовлеченные в процесс; генетическая природа; этиология; стадия) вызывает сомнения в возможности широкого использования классификации в клинической практике. В качестве подтверждения

Наименование	M МОРФО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ФЕНОТИП	O ВОВЛЕЧЕНИЕ ОРГАНОВ И СИСТЕМЫ	G ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАТТЕРН		E ЭТИОЛОГИЯ	S СТАДИЯ	
Характеристика	Диагноз кардиомиопатии (КМ) у пробанда ДКМП, ГКМП, РКМП, АКПЖ, НКМ	Анамнез и клиническое обследование Вовлечение органов и тканей Мультидисциплинарная оценка во клинических показателях	Генетическое консультирование Семейный: Наследование АД, AP, X-сцепленное (P, D), матрилинтарное Спорадический: Информативные и неинформ. семьи		Клинический семейный скрининг Большие асимптотные родственники С ЭКГ и Эхокардиограммой Здоровые	Генетическое тестирование пробанда Положит.: Каскадный семейный скрининг Отрицат.: Тестирование новых генов, Монитор. родственников	Функциональный статус (ACC, AHA, NYHA)
Обозначения	D: Дилатационный H: Гипертрофической R: Рестриктивный ENF: Эндометкардиальный фиброз LV: Левый желудочек RV: Правый желудочек RVL: Бивентрикулярный A: АКПЖ M: Мажор (большой) m: Мажор (малый) c: Категория NC: Неконтактный ранний E: Неспецифичный NS: Информативный NA: Недоступна O: Непороченный	H: Сердце M: Мышцы N: Нервы C: Кожа E: Глаза A: Слух K: Почки B: ЖКТ L: Печень Lu: Легкие S: Скелет O: Нет вовлеченных органов	N: Семейный анамнез не отягощен U: Семейный анамнез неизвестен AD: Аутосомно-доминантный AR: Аутосомно-рецессивный XLD: X-сцепленный доминантный XLR: X-сцепленный рецессивный XL: X-сцепленный M: Матрилинтарный O: Семейный анамнез не изучался S: Фенотипически спорадический (на самом деле или по видимости)		G: Генетическая причина OC: Облагатный носитель OM: Облагатный носитель De novo ON: Облагатный носитель De novo Neg: Отриц. на семейную мутацию N: Генетический тест не выявлено генетических изменений O: Генетический тест не проводился G-A: Генетический амплидоз TTR: Генетический амплидоз G-HFE: Генетический амплидоз M: Микросоматоз V: Вирус AI: Аутоиммунный A: Амплидоз I: Инфекция T: Токсикоз Eo: Эозинофилия	A, B, C, D I, II, III, IV NA — неприменимо NU — не используется	

Рис. 10.1. Классификация кардиомиопатии MOGE(S) (по Arbustini E. et al., 2014 [3])

сложности этой классификации приведем примеры диагностики по предложенным принципам у нескольких конкретных пациентов (рис. 10.2).

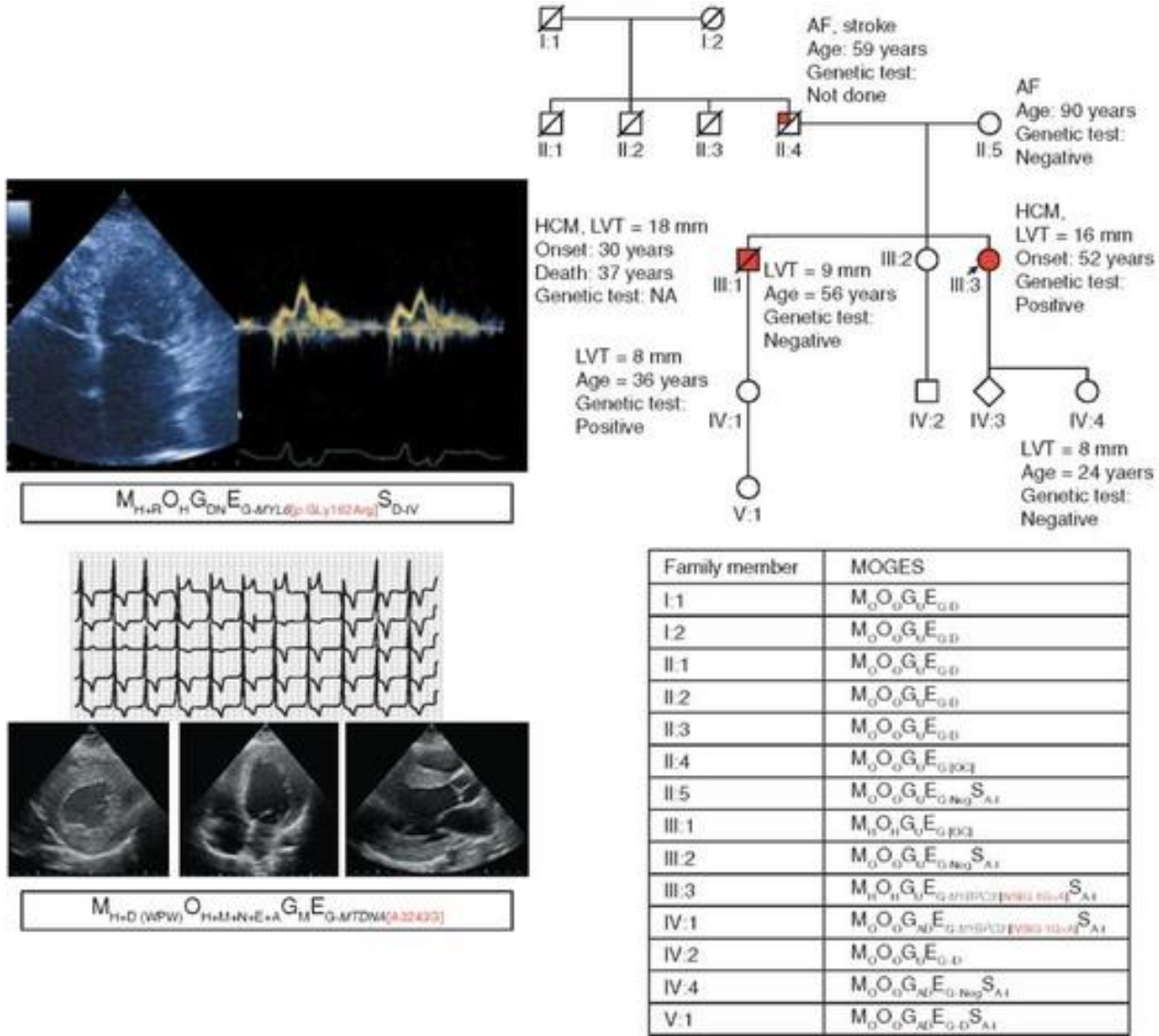


Рис. 10.2. Примеры постановки диагнозов согласно классификации MOGE(S) (из: Arbustini E. et al., 2014 [3])

Направиваются определенные аналогии с классификацией аритмий и ААП, получившей в свое время название «сицилианский гамбит» (1991): при всей научной стройности и красоте принципа, положенного в ее основу (точное соответствие действия ААП установленному тонкому электрофизиологическому механизму аритмии, включая ведущую роль тех или иных ионных каналов в ее развитии и поддержании), сегодня ее редко кто вспоминает: для практической работы она оказалась малопригодна, в первую очередь, из-за своей непривычной для большинства специалистов сложности.

Очевидно, что толчком к созданию классификации MOGE(S) послужило бурное накопление сведений о генетической природе различных КМП. Если первая рубрика (морфофункциональный тип) довольно традиционна и фактически повторяет европейскую классификацию 2008 г., вторая графа (поражение сопутствующих органов и систем) также не вызывает больших вопросов (хотя оно явно в большей степени относится к генетическим заболеваниям), то далее следует полное смешение сведений об этиологии КМП. С одной стороны, третья рубрика (генетический паттерн) касается исключительно истинных,

Источник KingMed.info

генетически детерминированных КМП и неприменима для всех других форм НКЗМ (которые в Европе тоже называют КМП). С другой стороны, в четвертой рубрике (этиология) нашли свое место как отдельные (далеко не все) формы первичных КМП, так и миокардит, который упорно рассматривается авторами лишь как одна из форм КМП и теряется в обилии генетических форм. Глядя на эту классификацию, очень трудно выделить главное и представить себе, каков же действительно спектр основных НКЗМ в зависимости от их этиологии, патоморфологии и в конечном итоге нозологической природы. Так же трудно обычному врачу перевести использованную авторами аббревиатуру (рис. 10.2) у конкретных больных в привычный нозологический диагноз, который, безусловно, должен предшествовать шифру. Рассчитывать, что врач каждый раз будет проделывать такую работу, не приходится. Проводятся аналогии данной классификации с классификацией опухолей по системе TNM [14], однако последняя на порядок проще и, кроме того, позволяет зашифровать то, что пациенту действительно не всегда нужно знать.

Тем не менее у классификации MOGE(S), безусловно, есть будущее, ее главными достоинствами нам представляются полнота описания всех возможных проявлений НКЗМ у конкретного больного вне зависимости от его природы, возможность описания смешанных форм, которая до сих не предусматривалась ни одной классификацией (если пациент одновременно имеет патогенную мутацию в гене саркомерного белка и морфологические признаки миокардита, это найдет отражение в зашифрованном диагнозе). Уже получены данные о неблагоприятном прогностическом значении наличия у одного пациента множественных атрибутов MOGE(S) [9], хотя это было понятно и до создания классификации. Остается пожелать, чтобы классификация MOGE(S) стала практическим и научным приложением к более простой и фундаментальной классификации, построенной по нозологическому принципу.

На наш взгляд, идеальной классификации НКЗМ по-прежнему не существует, и вряд ли она может быть создана: по мере накопления фундаментальных и прикладных знаний эта задача становится все более сложной. Тем не менее мы считаем возможным сформулировать наши представления об **основных принципах такой классификации**.

1. Сохранение нозологического принципа, основанного на фундаментальных представлениях о природе болезни.
2. Сохранение структурно-функционального принципа.
3. Сохранение клиничности.
4. Принцип этапности постановки диагноза.
5. Учет данных прижизненной морфологической диагностики.
6. Учет данных индивидуальной генетической диагностики.
7. Удобство практического применения.
8. Возможность модификации с учетом новых данных.

Далее мы перейдем к изложению **собственной классификации НКЗМ**, которая не отвергает предыдущих, во многом их суммирует, по возможности следует перечисленным принципам и содержит ряд дополнений, с нашей точки зрения, весьма принципиальных.

Принцип этапности постановки диагноза идет напрямую из клиники и предполагает в первую очередь выделение ведущего клинического синдрома, нозологическая природа которого потребует дальнейшего выяснения. Основные синдромы, которые диагностируются у пациентов

с НКЗМ при первом контакте с врачом, положены в основу *стартовой классификации* (рис. 10.3).

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА (1-2)	
<p>1. По ведущему клиническому синдрому:</p> <ul style="list-style-type: none"> • аритмический синдром («идиопатические» аритмии) • синдром дилатации камер сердца со снижением сократимости (синдром ДКМП) • синдром снижения сократимости без дилатации • микроваскулярная ишемия • псевдоинфарктный синдром • синдром первичной гипертрофии миокарда • синдром рестриктивных изменений • синдром такотсубо • перипартальная кардиомиопатия • минимальные клинические проявления 	<p>2. По основному клинико-патогенетическому варианту:</p> <ul style="list-style-type: none"> • кардиомиопатии <ul style="list-style-type: none"> ✓ генетические детерминированные (определенный и вероятный диагноз) ✓ идиопатические ✓ особые формы: <ul style="list-style-type: none"> ▪ некоторые формы РКМП (эндомиокардиальный фиброз, эндокардит Леффлера, склеродермическая, AL-амилоидоз) ▪ перипартальная кардиомиопатия ▪ кардиомиопатия такотсубо • миокардиты <ul style="list-style-type: none"> ✓ изолированные ✓ с поражением перикарда ✓ с поражением эндокарда • миокардиодистрофии • сочетания кардиомиопатии/миокардита/миокардиодистрофии

Рис. 10.3. Классификация некоронарогенных заболеваний миокарда (1-2)

Аритмический синдром и синдром дилатации камер со снижением сократимости являются, как уже было отмечено, наиболее частыми проявлениями как миокардита, так и многих генетически детерминированных КМП (рис. 10.4). Синдром снижения сократимости без дилатации может не только быть проявлением гипокинетической недилатационной КМП (ранней стадии генетически детерминированной ДКМП [11]), но в первую очередь заставляет думать о развитии у пациента миокардита, при котором дилатация может длительное время отставать от снижения систолической функции ЛЖ.

Микроваскулярная ишемия, безусловно, может быть ведущим и самостоятельным проявлением НКЗМ и стать главным поводом для обращения к врачу. Наряду с микроваскулитом в рамках миокардита, выраженные ишемические проявления свойственны синдрому НКМ. То же касается и псевдоинфарктного синдрома, который иногда трудно бывает отифференцировать от истинного инфаркта миокарда при неизменных коронарных артериях. Многие варианты миокардиодистрофий (например, диабетическая) также приводят к выраженным нарушениям микроциркуляции, которые могут лидировать в клинической картине, не говоря уже о ГКМП (при которой, правда, на первый план выходит сама гипертрофия).

Синдром первичной гипертрофии миокарда диагностируется при исключении причин вторичной гипертрофии (иногда оба механизма могут присутствовать одновременно) и предполагает дифференциальную диагностику между

собственно ГКМП и другими генетическими заболеваниями, приводящими к псевдогипертрофии (фенокопиями ГКМП). Синдром рестриктивных изменений требует исключения совершенно определенного круга своеобразных причин - от воспалительных (саркоидоз) до генетических (наследственный амило-идоз), без которого невозможна постановка диагноза идиопатической РКМП.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ	
Аритмический синдром <ul style="list-style-type: none">• миокардиодистрофии (тонзиллогенная, дисгормональная и пр.)• аритмическая форма подострого/хронического миокардита• постмиокардитический кардиосклероз / излеченный миокардит• каналопатии• первичные нарушения проводимости сердца• аритмогенная дисплазия правого желудочка• синдром некомпактного миокарда• нарушения ритма/проводимости сердца в рамках миодистрофий / нейромышечных заболеваний• смешанные формы Микроваскулярная ишемия <ul style="list-style-type: none">• хронический миокардит• синдром некомпактного миокарда• миокардиодистрофия Перипартальная кардиомиопатия <ul style="list-style-type: none">• истинная перипартальная кардиомиопатия• миокардит• дебют генетической кардиомиопатии• сочетание	Синдром ДКМП <ul style="list-style-type: none">• подострый/хронический миокардит• постмиокардитический кардиосклероз / излеченный миокардит• идиопатическая ДКМП• изолированная генетическая ДКМП (семейная/спорадическая)• генетическая ДКМП в рамках миодистрофий (семейная/спорадическая)• бивентрикулярная форма АДПЖ• синдром некомпактного миокарда левого желудочка• специфические формы: алкогольная, тахииндуцированная, антрациклиновая, катехоламинергическая, паранеопластическая• тяжелые миокардиодистрофии: диабетическая, тиреотоксическая, дефицит витамина В1• особые формы:<ul style="list-style-type: none">○ систолическая дисфункция без дилатации○ преимущественно правожелудочковая дисфункция○ крупноочаговый кардиосклероз с неизмененными коронарными артериями

Рис. 10.4. Вспомогательная классификация основных клинических синдромов

Безусловно синдромными понятиями являются на сегодня два особых варианта поражения миокарда - синдром такотсубо и перипартальная КМП. Непрерывно растущее количество публикаций свидетельствует о том, что синдром такотсубо может быть ассоциирован с каналопатиями (катехолами-нергической полиморфной тахикардией, синдромом удлиненного интервала Q-T), развиваться в результате присоединения миокардита, на фоне коронарного атеросклероза и др. [8, 13, 15, 16].

В 2016 г. был опубликован согласительный документ, в котором утверждено представление о КМП такотсубо именно как о синдроме, введены понятия первичного и вторичного синдрома такотсубо (список причин последнего весьма обширен), предложена развернутая классификация синдрома по анатомическому варианту, подробно обсуждаются роль генетической предрасположенности и механизмы патогенеза [10]. Наконец, в основе перипартальной КМП могут лежать специфические механизмы (см. главу 4), миокардит, декомпенсация генетически детерминированной КМП и сочетание этих причин.

Нозологическая классификация НКЗМ (по основному клинико-патогенетическому варианту) (см. рис. 10.3) должна, на наш взгляд, по-прежнему включать миокардиодистрофии (неспецифические КМП), миокардиты (воспалительную КМП) и КМП, которые подразумевают

Источник KingMed.info

либо неустановленную (скорее всего, генетическую) причину (идиопатические формы), либо собственно генетическую (установленную). В ряде случаев, при невозможности выявить патогенную мутацию, вероятный диагноз генетической КМП, тем не менее, может быть установлен при наличии семейной формы, других безусловных критериев (например, АДПЖ). В этом смысле не совсем являются КМП те заболевания, которые отнесены к особым формам, например, некоторые варианты РКМП (эндомиокар-диальный фиброз, эндокардит Леффлера, склеродермическая, постлучевая, лейкемическая, миелопролиферативная КМП, AL-амилоидоз), поскольку их причины известны и они не относятся к разряду генетических, а также уже названные выше особые синдромы - такотсубо и перипартальная КМП. Тем не менее по своим ярко выраженным структурно-функциональным проявлениям и тяжести течения они наиболее близки именно к классическим КМП. Нам кажется, что с некоторыми оговорками эти заболевания должны остаться в данном разделе нозологической классификации.

В классификации, безусловно, должна быть отражена возможность неизолированного воспалительного поражения миокарда - миокардит может протекать и с поражением перикарда, и с поражением эндокарда (причем в последнем случае, как и в первом, совершенно не обязательно ревматический, см. о возможности вирусных и иммунных миоэндокардитов в предшествующих главах). Наконец, принципиально важным нам кажется внесение в нозологическую классификацию смешанных форм НКЗМ - отнюдь не редких сочетаний генетических форм, миокардита и дистрофий, о возможности которых всегда следует помнить.

Для нас остается не вполне решенным вопрос о необходимости отражения в классификации тех форм поражения миокарда, которые в строгом смысле вряд ли относятся к КМП, но, учитывая их относительную редкость и невозможность исключить генетическую предрасположенность к подобной реакции на стандартные патогенетические факторы, можно было бы добавить к основным формам НКЗМ *вторичные дисфункции миокарда, неадекватные тяжести основного заболевания*: ишемическую КМП (без инфаркта в анамнезе, в первоначальном ее понимании), гипертоническое сердце и синдром ДКМП у пациентов с пороками сердца. Последнее, кстати, весьма актуально для некоторых врожденных пороков, для синдромов дисплазии митрального клапана с минимальной регургитацией - степень декомпенсации бывает необъяснима в рамках порока и свидетельствует о возможности первичной неполноценности миокарда у таких больных.

Структурно-функциональная классификация КМП (рис. 10.5) является самой устоявшейся, доказала свое удобство в результате многолетнего использования в клинической практике и, несомненно, будет продолжать использоваться. Она перекликается с нашей синдромной классификацией НКЗМ, но последняя существенно шире, включает КМП, но ими далеко не исчерпывается и призвана служить иной цели - определению направления нозологического диагностического поиска.

КЛАССИФИКАЦИЯ КАРДИОМИОПАТИЙ (3-5)	
<p>3. Структурно-функциональная:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дилатационная • гипертрофическая <ul style="list-style-type: none"> ➢ истинная ГКМП ➢ псевдогипертрофии (болезни накопления, инфильтративные болезни) • рестриктивная <ul style="list-style-type: none"> ➢ первичная (идиопатическая) ➢ вторичная: эндомиокардиальный фиброз, AL-амилоидоз, эндокардит Леффлера, склеродермическая, постлучевая, лейкемическая, миелопролиферативная • некомпактная (истинная и вторичная?) • с преимущественным поражением правых отделов сердца <ul style="list-style-type: none"> ➢ АДПЖ; предсердная кардиомиопатия с нарушением проводимости • с изолированным нарушением электрической функции (каналопатии) • такотсубо • смешанные варианты <p>5. По характеру наследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> • семейная/спорадическая • аутосомно-доминантная/аутосомно-рецессивная/X-сцепленная 	<p>4. Генетическая:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дефекты генов саркомерных белков (тяжелые цепи β-миозина, α-миозина, миозин-связывающий белок С, тропонин I, T, C, тропомиозин, легкие цепи миозина, мышечный LIM протеин) • дефекты генов белков цитоскелета кардиомиоцитов (дистрофин, десмин, метавинкулин, саркогликановый комплекс, CRYAB, эпикардин) • дефекты генов нуклерных мембран (ламин A/C, эмерин) • дефекты белков десмосом (плакоглобин, десмоплакин, плакофилин 2, десмоглеин 2, десмоколлин 2) • дефекты генов ионных каналов • дефекты гена коннексина • дефекты генов белков лизосом (α-галактозидаза, LAMP2) • дефекты генов обмена гликогена • дефекты транстиретина, фратаксина, генов гемохроматоза и пр. • дефекты митохондриальных генов • сочетанные варианты

Рис. 10.5. Классификации кардиомиопатии (структурно-функциональная, генетическая, по характеру наследования)

В структурно-функциональную классификацию КМП мы внесли четкое разделение ГКМП на истинную гипертрофическую и псевдогипертрофии (фенокопии), разделение РКМП на первичную (идиопатическую) и вторичные формы, о которых шла речь выше, сохранили как особые формы со своеобразной морфологией (и визуальными критериями диагностики) НКМ и КМП по типу такотсубо. Целесообразным нам кажется говорить не только об АДПЖ, но шире - о КМП с преимущественным поражением правых отделов сердца. Такая разновидность КМП, несомненно, существует, и установить ее природу бывает очень сложно, однако как минимум еще одно (помимо АДПЖ) генетически детерминированное заболевание с подобной клинической картиной нам уже известно - первичная КМП с нарушением проводимости (см. главы 3, 7).

Каналопатии также являются особым структурно-функциональным видом КМП. И, конечно, в классификацию должны быть внесены смешанные формы, поскольку далеко не всегда классические типы КМП представлены в чистом виде: при РКМП может определяться умеренная гипертрофия, при ГКМП или АДПЖ - декомпенсация с развитием синдрома ДКМП, при ДКМП - выраженные признаки рестрикции, при любой из этих форм - НКМ и т.п.

Генетическая классификация КМП (см. рис. 10.5) должна, на наш взгляд, прочно войти в клиническую практику, однако использоваться параллельно с традиционной структурно-функциональной, поскольку однозначного соответствия между генами и типом КМП не существует - границы эти уже сегодня весьма размыты. Кроме того, во многих случаях выявить патогенную мутацию не удастся. На сегодняшний день мы не видим смысла еще больше детализировать генетическую классификацию, внося в нее указания на характер мутации, ее

возможную патогенность и др. Безусловно, полезным в клинической практике кажется лишь разделение КМП *по характеру наследования* - семейные и спорадические, а также аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные (вероятно, следовало бы также указать возможность *митохондриального наследования*).

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ КАРДИОМИОПАТИЙ («red flags»)	
По сочетанным клиническим проявлениям:	
•	с периферической миопатией (мышечные дистрофии Дюшена–Бекера, Эмери–Дрейфуса, миотоническая дистрофия)
•	с периферической нейромиопатией
•	с поражением центральной/периферической нервной системы (атаксия Фридрейха, нейрофиброматоз, туберозный склероз, болезнь Фабри, амилоидоз, митохондриальные болезни)
•	с умственной отсталостью (болезнь Данона, синдром Нунана, митохондриальные болезни)
•	с аномалиями развития лица (синдром Нуна, лентигиноз)
•	с укорочением интервала P-Q (PRKAG2, болезнь Фабри, болезнь Данона, гликогенозы, митохондриальные болезни)
•	с АВ блокадой (болезни Лева и Ленегра, ламинопатии, десминопатии, миотоническая дистрофия, амилоидоз, болезнь Данона, болезнь Фабри)
•	с низким вольтажом комплексов QRS (амилоидоз, АДПЖ)
•	с «немым предсердием» (предсердная кардиомиопатия с нарушением проводимости, миодистрофия Эмери–Дрейфуса, амилоидоз)
•	с «рубцовыми» изменениями задне-боковой стенки левого желудочка (дистрофинопатии, поясно-конечностная миодистрофия)
•	с повышением КФК (мышечные дистрофии Дюшена–Бекера, ламинопатии, десминопатии, миотоническая дистрофия, миофибриллярная миопатия, митохондриальные миопатии, болезнь Данона, атаксия Фридрейха, саркогликанопатии, гликогенозы)
•	с нейтропенией/лейкопенией (синдром Барта)
•	с повышением уровня лактата (митохондриальные болезни)
•	с повышением уровня трансаминаз (митохондриальные болезни, гликогенозы, болезнь Данона)
•	с сахарным диабетом (митохондриальные болезни)
•	с нефропатией (болезнь Фабри, амилоидоз и пр.)
•	с офтальмопатией (болезнь Фабри, TTR-амилоидоз, болезнь Данона, митохондриальные болезни)
•	с птозом (синдром Кернса–Сейра, десминопатии, миотоническая дистрофия) и т.п.

Рис. 10.6. Вспомогательная классификация кардиомиопатий

Последняя классификация КМП, которую мы назвали *вспомогательной* (рис. 10.6), была предложена авторами классификации MOGE(S) и ранее неоднократно приводилась под названием «красных флагов», которые помогают определить круг возможных генетических причин КМП на основании анализа характерных сопутствующих проявлений (как сердечных, так и внекар-диальных). Она действительно весьма ценна, хотя и носит чисто прикладной характер, клинична и не раз помогала нам и особенно врачам-генетикам, владеющим несопоставимо большим объемом информации о генетических заболеваниях, пойти по верному пути. Отметим, что наиболее часто мы сталкивались с сопутствующими нарушениями АВ проводимости, миопатиями (либо изолированным повышением уровня КФК) и низким вольтажом комплексов QRS.

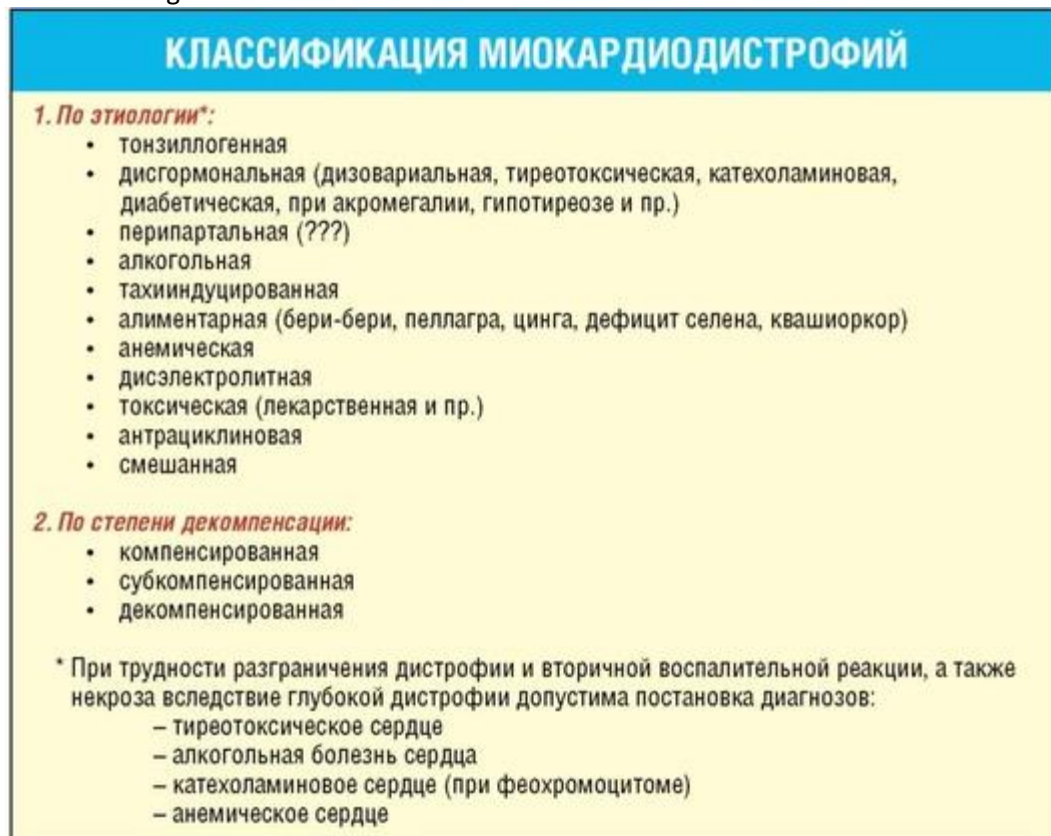


Рис. 10.7. Классификация миокардиодистрофий

Классификация миокардиодистрофий довольно проста, включает список всех основных этиологических факторов, который, вероятно, может быть дополнен. С тремя вопросами мы внесли в этот список перипартальную КМП, которую ранее относили к особым формам КМП (в классификации по клиничко-пато-генетическому варианту). Следовало бы оговориться, что в качестве миокардиодистрофии может рассматриваться только истинная перипартальная КМП, имеющая установленную дисгормональную природу и обратимая под действием патогенетического лечения. Обратимость при устранении воздействия этиологического фактора следует считать одним из главных критериев миокардио-дистрофий, поскольку биопсия миокарда при этой форме НКЗМ выполняется редко (в первую очередь, в связи с умеренной их тяжестью). Однако даже на основании этого критерия очень непросто бывает отграничить тонзиллогенную миокардиодистрофию от неревматического и даже ревматического миокардита, который тоже может регрессировать после тонзиллэктомии. В этой ситуации уровень антикардиальных АТ является одним из немногих ориентиров.

В то же время целый ряд этиологических факторов может приводить к более глубоким, чем дистрофия, и необратимым морфологическим изменениям. Это касается, например, алкоголя, катехоламинов (при феохромоцитоме) и тиреотоксикоза - под их воздействием могут возникать некроз кардио-миоцитов, воспаление и выраженный фиброз, что оправдывает выделение и соответствующих форм миокардита. В литературе последних лет фигурирует термин «адренергический миокардит» [12]. То же касается воздействия антра-циклинов, патогенетические механизмы и факторы риска которого неплохо изучены, однако найти высокоэффективный и безопасный антидот пока не удастся, дистрофия приобретает необратимый характер. Также подчеркнем необходимость выделения смешанной формы.

Наконец, мы сочли необходимым внести в классификацию миокардио-строфий оценку степени компенсации основных функций сердца (в первую очередь, сократительной): для

большинства из них не свойственно развитие тяжелой систолической дисфункции, однако при глубоких расстройствах метаболизма она возможна и должна быть отражена в диагнозе.

Этиологическая и патогенетическая классификация миокардитов (в большинстве случаев эти звенья трудноразделимы) в основном соответствует последней

КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ (1)

1. По этиологии и патогенезу:

- **инфекционные**
- **инфекционно-иммунные**, в том числе особые формы:
 - ✓ ревматический
 - ✓ при инфекционном эндокардите
 - ✓ паратуберкулезный
- **аутоиммунные:**
 - ✓ аллергический (в том числе лекарственный, сывороточный, нутритивный)
 - ✓ изолированный аутоиммунный (в том числе у больных с бронхиальной астмой, системными иммунными проявлениями)
 - ✓ в рамках «больших» системных иммунных заболеваний (саркоидоз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, синдром Черджа–Стросс, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, болезнь Такаясу, синдром Кавасаки, болезнь Бехчета, синдром Гудпасчера, синдром Лайела)
 - ✓ в рамках неклассифицируемых (латентных) системных иммунных заболеваний
 - ✓ посттрансплантационный
 - ✓ паранеопластический
- **токсические:**
 - ✓ лекарственные (амфетамин, антрациклины, кокаин, циклофосфамид, флуороурацил, литий, адреномиметики, геметин, интерлейкин-2, трастузумаб, клозапин)
 - ✓ тяжелые металлы (медь, железо, свинец)
 - ✓ гормоны (феохромоцитома)
 - ✓ разное (яд скорпиона, змей, пауков, ос и пчел, CO, NaN₃, фосфор, мышьяк)
- **токсико-аллергические:**
 - ✓ алкогольный
 - ✓ тиреотоксический
 - ✓ уремический
 - ✓ ожоговый

Рис. 10.8. Классификация миокардитов по этиологии и патогенезу

классификации Н.Р. Палеева и Ф.Н. Палеева, однако имеется ряд отличий (рис. 10.8). В частности, чисто инфекционные миокардиты (преимущественно острые, вызванные бактериями и другими инфекционными агентами), безусловно, существуют, далеко не всегда приводят к индукции аутоиммунной реакции и заканчиваются хронизацией, что делает целесообразным выделение их в самостоятельную форму. Отметим, что для инфекционистов странно звучит рекомендация подтверждать любой миокардит с помощью биопсии, поскольку в рамках острых инфекционных заболеваний они уверенно диагностируют его неинвазивными методами.

В то же время представление об инфекционно-иммунном миокардите кажется нам одним из главных достижений классификации Палеевых (об этом подробно шла речь в главе 1), которое необходимо сохранить, несмотря на то что у европейцев принято считать вируснегативный (на момент обследования) миокардит идиопатическим. Правда, в последнее время (возможно, в связи с более широким внедрением методов определения антикардиальных АТ) авторы европейских рекомендаций по диагностике и лечению миокардитов все чаще упоминают о постинфекционных иммунных формах, называя такой миокардит иммуноопосредованным [5], однако в самих рекомендациях такой формы пока нет в классификации [6].

Источник KingMed.info

В большинстве случаев причиной инфекционно-иммунного миокардита является вирусная инфекция, приводящая к индукции аутоиммунной реакции, поэтому мы сочли необходимым выделить в качестве особых форм инфекционно-иммунного миокардита ревматический (который уходит из современных рекомендаций, но в ряде стран совершенно не потерял своей актуальности, что привело даже к пересмотру критериев Джонса) [4, 7], пара-туберкулезный и миокардит при инфекционном эндокардите. В последних двух случаях бактериальный агент может непосредственно присутствовать в миокарде, но роль аутоиммунных реакций, как правило, более существенна в развитии миокардита.

К аутоиммунным нами отнесены не только аллергический, посттрансплантационный миокардит и миокардит в рамках «больших» иммунных заболеваний (включая саркоидоз), но также изолированный аутоиммунный миокардит, который развивается при отсутствии явной аллергии и системных болезней (у пациентов могут присутствовать отдельные иммунные проявления, в частности, бронхиальная астма), и в патогенезе которого аутоиммунные реакции без выраженной эозинофилии отчетливо преобладают, в то время как роль инфекции в их индукции установить не удастся. Эта форма миокардита подробно охарактеризована нами в главе 4 и отличается относительно благоприятным (в сравнении с инфекционно-иммунными формами) течением. Близко к этой форме стоит выделенный нами миокардит в рамках неклассифицируемых (латентных) иммунных заболеваний (см. главу 6).

Наконец, в раздел аутоиммунных внесен паранеопластический миокардит. В других классификациях такая форма отсутствует, в литературе имеются буквально единичные упоминания (эозинофильный паранеопластический миокардит при раке легкого) [2]. Об особенностях этой формы шла речь в главе 6. В качестве критериев паранеопластического миокардита мы предлагаем рассматривать:

- развитие синдрома ДКМП и/или резистентных к лечению аритмий на фоне злокачественного новообразования, не связанное с проведением химиотерапии (антрациклинами и др.) или лучевой терапии;

КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ (2-4)	
2. По ведущему клиническому синдрому:	<ul style="list-style-type: none">• аритмический• с дилатацией камер сердца и снижением сократимости• со снижением сократимости без дилатации• микроваскулярный (ишемический)• инфарктоподобный<ul style="list-style-type: none">~ благоприятный вариант с выздоровлением~ неблагоприятный вариант с хронизацией• с минимальными клиническими проявлениями
3. По достоверности диагноза:	<ul style="list-style-type: none">• достоверный (морфологически верифицированный)• определенный• вероятный (возможный)
4. По степени падения систолической функции миокарда:	<ul style="list-style-type: none">• легкого течения• среднетяжелого течения• тяжелого течения• крайне тяжелого течения

Рис. 10.9. Классификации миокардитов по ведущему клиническому синдрому, достоверности диагноза, степени снижения систолической функции миокарда

Источник KingMed.info

- высокие титры антикардиальных АТ;
- высокие титры противовирусных АТ или обнаружение вирусного генома в крови;
- обратимость синдрома ДКМП/аритмий при успешном лечении опухоли.

Проведение биопсии миокарда не оправдано у многих из подобных больных, и если течение миокардита не крайне тяжелое, прогноз в большей степени определяется опухолью. Однако в ряде случаев может потребоваться и биопсия (в отличие от процитированного описания в литературе, мы такого опыта, а также аутопсийных наблюдений пока не имеем).

Мы столкнулись с клинической картиной миокардита у пациентов с раком легкого, почки (гипернефрома), мочевого пузыря и желудка. Большинство из этих раков традиционно относят к «ракам интернистов» из-за богатства паранеопластических реакций, которые нередко маскируют картину самого рака (так было и у части наших больных, хотя других паранеопластических проявлений мы у них не отметили).

На рис. 10.9, 10.10 представлена классификация миокардитов по отдельным клиническим признакам. *Классификация по ведущему клиническому синдрому* перекликается с общей синдромной классификацией НКЗМ. Для миокардита наиболее характерны изолированный аритмический синдром, синдром ДКМП, синдром снижения сократимости без дилатации, микроваскулярная ишемия, а также два инфарктоподобных варианта: благоприятный вариант без выраженной систолической дисфункции, который, как правило, заканчивается полным выздоровлением, и инфарктоподобная клиническая картина с развитием крупноочагового кардиосклероза в дебюте тяжелого миокардита с неблагоприятным исходом (см. главу 6). Мы отказались от выделения псевдоклапанного и тромбоэмболического вариантов миокардита, поскольку тяжелая клапанная недостаточность и тромбоэмболии практически всегда развиваются в рамках синдрома ДКМП, а наблюдать обратимую симптоматику митрального стеноза в рамках тяжелого неревматического (?) миокардита нам довелось лишь однажды. Не вызывает также сомнений, что значительная часть миокардитов протекает с минимальными клиническими проявлениями.

КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ (5-7)	
5. По степени иммунной активности:	<ul style="list-style-type: none">• низкой степени активности (без специфического АНФ, титры 1:80–1:160)• умеренной степени активности (специфический АНФ 1:40–1:80 или титры остальных видов антител 1:160–1:320)• высокой степени активности (специфический АНФ 1:160–1:320)
6. По наличию вирусного генома:	<ul style="list-style-type: none">• по крови: вирусопозитивный/вируснегативный• по миокарду: вирусопозитивный/вируснегативный
7. По течению и исходам:	<ul style="list-style-type: none">• фульминантный (фатальный и нефатальный, с выздоровлением и хронизацией)• острый (с выздоровлением и хронизацией)• подострый (с выздоровлением и хронизацией)• хронический (в том числе первично-хронический, рецидивирующий, фазы ремиссии и обострения)• с исходом в кардиосклероз (постмиокардитический кардиосклероз)

Рис. 10.10. Классификации миокардитов по степени иммунной активности, наличию вирусного генома, по течению и исходам

Принимая во внимание невозможность выполнения биопсии миокарда большинству пациентов с миокардитом и разработанные в сопоставлении с биопсией критерии неинвазивной диагностики миокардита, мы сочли правомерным введение *классификации по степени достоверности диагноза*: достоверным является только морфологически верифицированный миокардит, но определенный и вероятный диагноз позволяют ставить предложенные нами критерии (см. главу 5). Отсутствие биопсии не позволяет оценить наличие вирусного генома в миокарде, но во многих ситуациях лучше поставить диагноз без биопсии и начать лечение, чем отказаться от такого лечения совсем.

Безусловно, имеют значение в выборе методов и агрессивности лечения *тяжесть течения миокардита*, которая определяется по степени снижения систолической функции (от легкой до крайне тяжелой, когда требуется кар-диотоническая и механическая поддержка), *наличие или отсутствие вирусного генома* не только в миокарде (если есть возможность провести биопсию), но и в крови (что определить существенно проще и необходимо), а также *степень иммунной активности*, которую необходимо оценивать независимо от морфологической активности, в первую очередь, по уровню антикардиальных АТ в крови. При использовании описанной нами в главе 1 панели АТ о высокой активности свидетельствует наличие высоких титров (1:160-1:320) специфического АНФ, об умеренной - АНФ в более низких титрах (1:40-1:80) либо выраженное повышение других видов АТ. При использовании других панелей АТ эту шкалу необходимо откалибровать.

Классификация по течению отражает несколько характеристик миокардита: быстроту, давность развития симптомов, склонность болезни к хронизации или, напротив, выздоровлению. Сюда должно быть внесено указание на фульминант-ный миокардит, который является именно вариантом течения, но не особой патогенетической формой миокардита. Его критерием является мгновенное (в течение нескольких часов) развитие критической дисфункции миокарда, которая требует механической поддержки насосной функции сердца и искусственной вентиляции легких. Он может быть фатальным или нефатальным, в последнем случае заканчивается полным выздоровлением, но возможна и хронизация.

Об остром миокардите можно говорить при давности менее тяжелых симптомов не более 1 месяца, о подостром - при их давности от 1 месяца до полугода. Обе формы могут заканчиваться как выздоровлением (чаще острым), так и переходом в хроническую форму. Диагноз хронического миокардита ставится при давности процесса более полугода, он может носить первично-хронический характер (без острого начала), протекать с рецидивами (интервал между которыми может достигать многих лет) либо волнообразно в форме ремиссий и обострений.

В части случаев хронический миокардит заканчивается полным стиханием активности процесса с исходом в кардиосклероз и той или иной степенью необратимых структурно-функциональных изменений. Диагностировать полное стихание процесса достаточно сложно (даже при отрицательном результате биопсии нельзя исключить обострение миокардита в будущем), поэтому диагноз постмиокардитического кардиосклероза мы ставим, но с большой осторожностью, когда признаки активности без терапии отсутствуют более 3 лет. Но и в этих случаях предпочтительнее, вероятно, говорить о фазе стойкой ремиссии.



Рис. 10.11. Морфологическая классификация миокардитов

Наконец, классификация миокардита должна включать его подробные *морфологические характеристики* (рис. 10.11). Мы приводим эту классификацию последней из чисто практических соображений (учитывая редкость выполнения прижизненной биопсии миокарда и, соответственно, недостаточное пока значение этой классификации для выбора лечения у большинства пациентов с миокардитом), однако по своему истинному значению она должна бы стоять первой, поскольку именно морфология дает наиболее полное представление о характере миокардита.

Несмотря на общепризнанность даллаской классификации, которая ориентируется главным образом на количество воспалительных клеток в инфильтрате, необходимо, на наш взгляд, сохранить более полную классификацию, которая была разработана отечественной школой морфологов и включает, помимо интерстициального, паренхиматозный (иначе называемый альтеративным), клинически тяжелый вариант миокардита, при котором преобладает глубокое повреждение кардиомиоцитов и который может протекать без выраженной инфильтрации. Кроме того, нам кажется целесообразным выделить вариант миокардита с преобладанием продуктивного васкулита (имеющий своеобразные клинические проявления) и смешанную форму.

Степень гистологической активности требует, на наш взгляд, несколько большей детализации, чем это предлагает даллаская классификация: признаком высокой активности является гибель кардиомиоцитов (независимо от наличия инфильтрации), но и наличие выраженной инфильтрации без некроза говорит об умеренной активности миокардита. В то же время меньшее количество лимфоцитов (менее 14) не является основанием для отказа от диагноза миокардита: такие биоптаты должны оцениваться в комплексе с клиническими данными и во многих случаях свидетельствуют лишь о низкой активности миокардита, но не о его отсутствии. Миокардитический склероз в большинстве случаев диагностируется одновременно с признаками активного миокардита, но может быть единственным свидетельством перенесенного

Источник KingMed.info

воспалительного процесса. Патогномоничных для миокардита особенностей кардиосклероза не существует, но наиболее характерны перимускулярный и периваскулярный типы.

Разделение миокардита по характеру клеток в инфильтрате может многое сказать о его этиологии и играет большую роль в выборе дифференцированной терапии (см. главы 1, 3, 4).

В завершение приводим клиническую классификацию двух наиболее частых в нашей практике генетически детерминированных КМП, о которых подробно шла речь в главе 7, - АДПЖ (рис. 10.12) и НКМ (рис. 10.13). Следует отметить, что общепризнанной клинической классификации синдрома НКМ до сих пор не существует, классификация АДПЖ была намечена «автором болезни» Г. Фонтеном при описании им четырех клинических случаев, однако дальнейшие попытки в этом направлении практически не предпринимались. Отличительной особенностью обеих наших классификаций является внесение в них сопутствующего миокардита, взаимодействие которого с генетическими факторами и создает все разнообразие клинических форм АДПЖ и НКМ.

Поскольку нозологическая природа синдрома НКМ до сих пор неясна, как неясно и значение менее выраженной губчатости миокарда, которая не достигает критериев некомпактности, нам кажется целесообразным, по крайней мере на данном этапе, выделение первичной и вторичной форм НКМ, а также

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АДПЖ	
1. Внезапная аритмическая смерть как единственное клиническое проявление.	
2. Латентный аритмический вариант:	<ul style="list-style-type: none">• изолированная правожелудочковая экстрасистолия• правожелудочковая экстрасистолия с пробежками неустойчивой ЖТ• неустойчивая желудочковая эктопия при наличии сопутствующего миокардита
3. Развернутый аритмический вариант:	<ul style="list-style-type: none">• устойчивая ЖТ/фибрилляция желудочков• устойчивая ЖТ/ФЖ в сочетании с правожелудочковой недостаточностью• устойчивая ЖТ/ФЖ при наличии сопутствующего миокардита
4. Вариант с преобладанием сердечной недостаточности:	<ul style="list-style-type: none">• преимущественно правожелудочковая недостаточность• бивентрикулярная сердечная недостаточность• бивентрикулярная сердечная недостаточность при наличии миокардита
5. Сочетания АДПЖ с другими генетическими кардиомиопатиями:	<ul style="list-style-type: none">• синдромом некомпактного миокарда• каналопатиями• другими?

Рис. 10.12. Клиническая классификация аритмогенной дисплазии правого желудочка

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА

1. Бессимптомный вариант.
2. Изолированный аритмический вариант (с миокардитом или без него):
 - изолированная мерцательная аритмия
 - желудочковая экстрасистолия / неустойчивая ЖТ
 - устойчивая ЖТ / фибрилляция желудочков / внезапная сердечная смерть
 - сочетание желудочковых и наджелудочковых аритмий
 - сочетание нарушений ритма и проводимости (блокады ножек, АВ блокада)
3. Ишемический вариант:
 - микроваскулярная стенокардия (с миокардитом и без него)
 - инфаркт миокарда (эмболический, вследствие миокардита, коронарного атеросклероза)
 - сочетание микроваскулярной стенокардии и инфаркта миокарда
 - ишемические проявления при сочетании НКМ и коронарного атеросклероза
4. Тромбоземболический вариант.
5. Острый/подострый миокардит у больных с некомпактным миокардом.
6. Синдром ДКМП («некомпактная кардиомиопатия»):
 - с миокардитом
 - без миокардита
7. Некомпактный миокард в сочетании с другими кардиомиопатиями / пороками сердца:
 - с гипертрофической кардиомиопатией
 - с рестриктивной кардиомиопатией
 - с АДПЖ
 - с системными миодистрофиями
 - с каналопатиями (?)
 - с врожденными пороками сердца (ДМПП, ДМЖП, стеноз легочной артерии и пр.)

Рис. 10.13. Клиническая классификация синдрома некомпактного миокарда собственно НКМ и повышенной трабекулярности миокарда (рис. 10.14). Дальнейшие исследования покажут, насколько это оправданно.

КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА

Этиологические варианты

1. Первичный (генетически детерминированный):
 - генетически верифицированный
 - генетически не верифицированный
2. Вторичный (вследствие тяжелой дисфункции миокарда)?



По степени выраженности

1. Повышенная трабекулярность миокарда (соотношение от 1:1, менее 1:2)
2. Некомпактный миокард (соотношение от 1:2 и более)

Рис. 10.14. Классификации синдрома некомпактного миокарда по этиологии и степени выраженности

Источник KingMed.info

Главной целью нашей классификации было помочь врачу в постановке максимально полного нозологического диагноза. Далее мы приведем несколько примеров формулировки диагноза согласно предложенным принципам. Те сведения, которые не удалось установить относительно конкретного больного (вид патогенной мутации, характер наследования, гистологическая активность миокардита и др.), в диагноз не выносятся, что облегчает его и делает максимально конкретным и информативным. В ряде случаев и в окончательном диагнозе целесообразно сохранение синдромов (если их нозологическую природу не удалось выяснить) либо нескольких предполагаемых диагнозов со знаком вопроса.

1. Генетически детерминированная ДКМП в рамках системной миоди-строфии, спорадическая форма.

2. Необструктивная асимметричная ГКМП, генетически верифицированная (мутация в гене *PRKAG2*), семейная форма, аутосомно-рецессивный тип наследования. Синдром предвозбуждения желудочков (укорочение интервала P-Q).

3. Идиопатическая (первичная) РКМП.

4. Перипартальная ДКМП (генетически детерминированная? дисгормональная? воспалительная?).

5. Хронический инфекционно-иммунный миокардит среднетяжелого течения с развитием дилатации всех камер сердца, умеренной степени

иммунной активности, морфологически верифицированный, высокой степени гистологической активности, вирусопозитивный (ПЦР парвовируса В19 в миокарде +), лимфоцитарный с преобладанием васкулита, в фазе обострения.

6. Острый инфекционный (вируснегативный по крови) миокардит, инфар-ктоподобный вариант, легкого течения, низкой степени иммунной активности, с выздоровлением.

7. Подострый аутоиммунный миокардит при наличии системных иммунных проявлений (определенный диагноз) высокой степени иммунной активности, вируснегативный по крови, аритмический вариант, с хро-низацией.

В качестве заключения суммируем те *новые аспекты*, которые содержит наша классификация НКЗМ:

- выделение ведущего клинического синдрома, с которого начинается нозологическая диагностика при НКЗМ;
- выделение сочетанных форм НКЗМ;
- параллельное использование этиологической (в том числе генетической) и структурно-функциональной классификации КМП;
- выделение структурно-функциональной формы КМП с преимущественным поражением правых отделов сердца;
- выделение (наряду с генетическими и идиопатическими) особых форм КМП, которые не могут быть отнесены к первым двум категориям (имеют смешанную природу), но наиболее близки к ним морфофункционально;
- выделение сочетаний неревматического миокардита с пери- и эндокардитом;

Источник KingMed.info

- выделение степени достоверности диагноза миокардита (при невозможности выполнения биопсии миокарда) с учетом оригинальных критериев его диагностики;
- выделение двух форм инфарктоподобного миокардита (наряду с ишемическим);
- выделение паранеопластического миокардита и миокардита в рамках неклассифицируемых (латентных) системных иммунных заболеваний;
- внесение в клиническую классификацию подробной морфологической и вирусологической характеристики миокардита;
- выделение степени активности миокардита - как гистологической, так и иммунной;
- разделение миокардиодистрофий по степени компенсации систолической функции;
- создание клинической классификации АДПЖ (с учетом наличия миокардита);
- создание клинической классификации синдрома НКМ, в том числе выделение инфарктов и сочетаний с миокардитом, истинных и вторичных форм.

Весь спектр многочисленных, но различных по частоте НКЗМ представляется нам тесным переплетением трех базовых патологических процессов, которые приводят к развитию очень сходных, хотя и имеющих неповторимые в каждом случае особенности, клинических синдромов, причем миокардиты, миокардиодистрофии и КМП не только сочетаются, но, несомненно, оказывают влияние друг на друга (рис. 10.15).



Рис. 10.15. Спектр некоронарогенных заболеваний миокарда

Генетические особенности организма не только приводят к развитию определенных КМП, но создают предрасположенность к развитию воспалительного ответа; очаги хронической инфекции не только приводят к аутоиммунным реакциям, но и вызывают дистрофические изменения в миокарде; вирусная инфекция вызывает не только гибель кардиомиоцитов с

запуском иммунного процесса, но и способствует реализации аномальной генетической программы и т.д.

Разобраться в этом спектре у конкретного больного - задача клинициста.

P.S. О ПОСТАНОВКЕ РЕДКИХ И ТРУДНЫХ ДИАГНОЗОВ

Много лет назад нам довелось услышать от коллег одно из самых бесспорных утверждений относительно диагностического поиска: редкие болезни бывают редко, частые - часто. Однако весь опыт работы с пациентами, представленными в этой книге, убеждает нас в том, что редкие болезни встречаются гораздо чаще, чем этого можно было бы ожидать. И постановка таких диагнозов имеет некоторые особенности, о которых хотелось бы сказать в заключительной части.

Первый и, возможно, самый трудный шаг состоит в том, чтобы усомниться. Увидеть в банальной, казалось бы, клинической картине элементы несоответствия - степени коронарного атеросклероза и выраженности систолической дисфункции, тяжести и длительности гипертензии и выраженности гипертрофии, агрессивности аритмии и ее топики и степени дисфункции миокарда, утолщения стенок сердца при ЭхоКГ и полного отсутствия синдрома гипертрофии на ЭКГ. Одна-единственная деталь, которая не вписывается в банальное объяснение симптомов, может стать ключом к постановке истинного диагноза.

Бывает и наоборот: клиническая картина с самого начала не выглядит банальной, симптомов много, и они не находят простого объяснения, наличие необычного заболевания очевидно, однако уловить его суть не удастся. В этой ситуации нам всегда помогало осознание того, что пациент, несомненно, чем-то болеет, причем болеет чем-то совершенно определенным, в его организме происходят очень конкретные и прямо следующие друг за другом патологические процессы, в его тканях - совершенно однозначные морфологические изменения, и наша задача - докопаться до сути этой болезни. Очень важно знать, что болезнь есть, ее не может не быть, и наш диагноз должен полностью объяснить ее суть. Нельзя останавливаться на формальных диагнозах, в которые мы сами не верим.

В большинстве случаев мы стремимся найти единое объяснение всем имеющимся клиническим проявлениям, одну болезнь. Чаще всего именно тот диагноз, который максимально полно объясняет все симптомы, и оказывается правильным. Однако невозможность найти одну-единственную болезнь не должна останавливать поиска главного. Бывает, что часть симптомов действительно не имеет отношения к основному заболеванию, и надо относиться к этому спокойно - возможны простые сочетания либо второе заболевание оказывает лишь косвенное влияние на основное и главное.

Отсечение одного вероятного диагноза, который на какое-то время кажется истинным и объясняющим всю картину, появление новых версий, снова отсутствие подтверждающих данных рано или поздно должны закончиться победой, моментом истины, когда все действительно сойдется. Если разваливается одна версия, значит, на смену ей должна быть найдена другая. Объяснения не может не быть. Одно дополнительное исследование, один анализ могут полностью повернуть ход расследования, но об этом анализе надо подумать. Для такого поиска нужны честность (в отсечении простых диагнозов), определенная смелость (иногда новое предположение кажется невероятным, но именно оно оказывается единственно правильным), интуиция (прямое производное опыта, но не только его) и кругозор.

Для того чтобы продуктивно искать, современный кардиолог должен обладать большим объемом знаний, которые активно добываются на протяжении всей профессиональной жизни.

Источник KingMed.info

Многие болезни, которые нам приходилось диагностировать, до встречи с первым больным были нам известны лишь понаслышке или совсем неизвестны. В первую очередь, это касается огромного количества генетически детерминированных заболеваний, с которыми может встретиться интернист любой специальности. Очень нередко возникало ощущение, что мы столкнулись с чем-то совершенно для себя новым, и начинался целенаправленный поиск похожих сочетаний симптомов, возможности которого сегодня почти не ограничены.

Обнаружение хотя бы единственного подобного описания задавало направление дальнейшему поиску или укрепляло уверенность в уже возникшем предположении.

Несомненно, очень многое дает общение с коллегами, особенно смежных специальностей, которые нередко знают намного больше в своих областях (например, клинические генетики) и порой могут сразу предположить правильный диагноз. Однако опыт консультации пациентов с различными специалистами научил нас также и тому, что окончательный диагноз всегда должен видеть и ставить только лечащий врач. Он «сживает» со своим больным, видит его с самых разных сторон, он за него отвечает, ему отступить некуда, и он не может останавливаться на этапе предположений. Решимость идти до конца (без неоправданного риска, конечно) дается только лечащему врачу, и только ему принимать все решения, от которых зависит судьба больного.

Мы надеемся, что как изложенная нами классификация, так и вся книга станут поводом для серьезного обсуждения и подстегнут наших коллег заниматься данной проблемой и широко публиковать свои результаты. Безусловно, представленные данные неполны и неоднозначны, как и сама проблема. Мы надеемся, что за этим изданием последуют другие, более полные, в которых хотя бы на часть поставленных вопросов нам удастся найти ответы. Наконец, мы надеемся, что вслед за сетью центров интервенционной кардиологии в России будут создаваться специализированные центры по диагностике и лечению болезней миокарда и перикарда.

Необходимость такого развития не вызывает у нас сомнений. Работая в центре Москвы и контактируя с многочисленными центральными медицинскими учреждениями, мы с сожалением видим, что в очень немногих из них берутся работать с больными НКЗМ и имеют для этого современные возможности (в первую очередь, возможность выполнять биопсию миокарда с последующим квалифицированным морфологическим, гистохимическим и вирусологическим анализом). ИСТ сегодня скорее будет назначена кардиологом районной больницы, поставившим диагноз миокардита на основании клинической картины, чем врачами высокоспециализированных учреждений.

И для этого есть объективные причины: контингент пациентов с НКЗМ требует от врача специальной подготовки, ежедневной работы с ними. Нам представляется несомненным, что в специализированных центрах должна быть собрана команда врачей: перефразируя авторов недавних рекомендаций по диагностике и лечению инфекционного эндокардита, - *myocarditis/cardiomyopathies team*.

В эту команду должны входить терапевт-кардиолог («миокардиолог»), морфолог, специалисты по ЭхоКГ, МРТ, МСКТ, сцинтиграфии сердца, инфекционист, вирусолог, клинический иммунолог, фармаколог, генетик, интервенционный хирург, аритмолог, кардиохирург, трансплантолог, специалисты смежных специальностей (неврологи, офтальмологи, пульмонологи, фтизиатры, торакальные хирурги, гепатологи и др.).

Понятно, что создание таких центров с нуля весьма сложно, и оптимальным было бы использовать возможности уже существующих современных многопрофильных учреждений. Но ограничиться только интервенционными специалистами нельзя: центральным звеном этой

Источник KingMed.info

команды должен оставаться кардиолог, имеющий широкую терапевтическую подготовку, - лечащий врач, который непосредственно ведет такого больного всю его жизнь.

БЛАГОДАРНОСТИ

Очевидно, что эта книга отражает результаты работы большой команды специалистов, каждый из которых был незаменим в работе с нашими больными.

Самая глубокая и вечная благодарность - директору ФТК в 2004-2016 гг., профессору Виталию Андреевичу Сулимову, который с самого начала безоговорочно поддержал новое для клиники направление и на всех этапах приложил максимум личных усилий для его развития. В созданном им отделении интервенционной кардиологии впервые на Пироговке начато выполнение биопсии миокарда, и большая часть биопсий сделана его руками. Ему было обещано написание этой книги, и его светлой памяти посвящается ее выход.

Отдельное и постоянное спасибо - заведующей отделением кардиологии ФТК Н.Д. Саркисовой, всем врачам отделения и команде аспирантов, которые полностью включились в работу и несли основную нагрузку по лечению этих больных, а также врачам отделения реанимации, принимающим наиболее тяжелых пациентов, и всем коллегам из ФТК, которые работают в разных областях внутренней медицины и неизменно нам помогают.

Наша безграничная признательность - постоянным соавторам, без которых не было бы написано ни одной главы этой книги, коллегам, составляющим нашу Myocarditis Team.

Профессору кафедры лучевой диагностики В.П. Седову - специалисту по эхокардиографии, глазами которого мы научились иначе смотреть на наших больных.

Профессору кардиохирургу С.Л. Дземешкевичу и ведущему научному сотруднику отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности РНЦХ им. академика Б.В. Петровского Ю.В. Фроловой, которые были для нас и надежным тылом, и передним краем в лечении пациентов и без которых судьба многих больных была бы иной.

Заведующей лабораторией медицинской генетики РНЦХ Е.В. Заклязь-минской и ее сотрудникам, соавторам этой книги, постоянно расширяющим наш взгляд на проблему и придающим недоступную без них глубину познания наших пациентов.

Профессорам С.А. Абугову и М.В. Пурецкому, кардиохирургу А.И. Каткову, безотказно помогавшим нам в проведении биопсии, С.А. Кондрашину, И.Ю. Зайцеву и всем сотрудникам отделения интервенционной кардиологии УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

А.Г. Куприяновой, заведующей иммунологической лабораторией НИИ педиатрии, и В.А. Зайденову, сотруднику лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии, которые владеют методикой определения анти-кардиальных антител, прекрасно работающей в клинике, а также хирургам и трансплантологам Центра, безотказно принимающим и спасающим наших пациентов, которым мы уже не в силах помочь.

А.Е. Донникову, заведующему лабораторией ДНК-диагностики, и сотруднику лаборатории В.В. Кадочниковой, которые проводят всю вирусологическую диагностику в крови и миокарде.

Специалистам по МСКТ, МРТ сердца и сцинтиграфии - Н.В. Гагариной, В.Е. Сеницыну, Е.А. Мершиной и С.А. Александровой, С.П. Паше и его сотрудникам, глубоко заинтересованным и всегда открытым к работе с нами.

Глубокоуважаемым инфекционистам, сотрудникам клиники им. Е.М. Та-реева, НИИ глазных болезней, фтизиатрии и других учреждений, которые постоянно консультируют наших пациентов и оказывают неоценимую помощь в их лечении.

Спасибо всем коллегам, которые заинтересованно прочтут эту книгу и на нее откликнутся!