

МИОКАРДИТ КАК ЗАКОНОМЕРНЫЙ ФЕНОМЕН У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ

Благова О. В.¹, Павленко Е. В.¹, Вариончик Н. В.¹, Недоступ А. В.¹, Седов В. П.¹, Коган Е. А.¹, Зайденов В. А.², Куприянова А. Г.³, Донников А. Е.⁴, Кадочникова В. В.⁴, Гагарина Н. В.¹, Мершина Е. А.⁵, Синицын В. Е.⁵, Поляк М. Е.⁶, Заклязьминская Е. В.⁶

Цель. Оценить частоту миокардита у взрослых больных с некомпактным миокардом (НКМ) левого желудочка (ЛЖ), его влияние на течение заболевания, результаты лечения и исходы.

Материал и методы. В исследование включены 103 взрослых пациента с НКМ, 61 мужчина, средний возраст 45,6±14,9 лет (от 18 до 78). Средний конечный диастолический размер ЛЖ составил 6,0±0,8 см, ФВ ЛЖ 38,8±14,5%. Диагноз НКМ поставлен при помощи эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии (n=81) и магнитно-резонансной томографии (n=39). ДНК-диагностика проводилась по методу NGS с последующим секвенированием по Сенгеру. Патогенные мутации обнаружены у 9% больных в генах *MYH7*, *MyBPC3*, *LAMP2*, *DES*, *DSP*, *TTN*. Обследование включало также определение уровня антикардиальных антител, генома кардиотропных вирусов методом ПЦР, коронарографию (n=26), сцинтиграфию (n=25). Морфологическое исследование миокарда выполнено 19 пациентам (12 эндомикардиальных биопсий (ЭМБ), 1 интраоперационная биопсия, 3 исследования эксплантационного сердца, в т.ч. два после ЭМБ, и 5 аутопсий). Средний срок наблюдения составил 12 [2; 32] месяцев.

Результаты. Миокардит диагностирован в 53,4%, в т.ч. вирус-позитивный у 32,7% из них, с применением морфологического исследования миокарда — у 19 больных (активный у 10, пограничный у 6; с минимальными признаками активности у 3). Вирусный геном в миокарде выявлен у 8 больных (42,1%). Частота миокардита составила 44,4% при аритмическом варианте НКМ, 12,5% при хроническом ишемическом, 57,5% при дилатационной кардиомиопатии 50,0% у больных с НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями. Особыми клиническими формами были острый/подострый миокардит у больных с НКМ (10,7% всех пациентов), острый некроз (инфаркт) миокарда (4,9%). Присоединение миокардита к НКМ привело к достоверно более тяжелой дисфункции ЛЖ (ФК ХСН 2 [1; 3] v 1,75 [0; 2], p<0,01, ФВ 33,8±13,5 v 44,7±13,6%, p<0,001), большей частоте неустойчивой желудочковой тахикардии (67,3% v 29,3%, p<0,01), оправданных срабатываний дефибрилляторов (38,9% v 0, p<0,05), смертей (16,4 и 4,2%, ОШ 5,75, 95% CI 1,21-27,43, p<0,05) и трансплантации (7,3% v 2,1%, p>0,05). Только у больных с миокардитом в результате базисной (противовирусной и иммуносупрессивной) и кардиотропной терапии отмечено достоверное возрастание ФВ (при остром миокардите с 25,4±7,9 до 38,6±9,5%, p<0,01), снижение размеров ЛЖ и СДЛА.

Заключение. Миокардит является типичным феноменом, который закономерно развивается у больных с первичным, в т.ч. генетически верифицированным, НКМ. Природа миокардита при НКМ может быть различна (первичный инфекционно-иммунный, вторичный в ответ на генетическое/ишемическое повреждение кардиомиоцитов), однако независимо от этого он приводит к достоверному ухудшению структурно-функциональных показателей, увеличению частоты жизнеугрожающих аритмий, исходов (смерть + трансплантация, оправданные срабатывания дефибрилляторов) и требует активной базисной терапии.

Ключевые слова: некомпактный миокард, миокардит, эндомикардиальная биопсия, антикардиальные антитела, вирусы, ДНК-диагностика, иммуносупрессивная терапия, прогноз.

¹ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, Москва; ³Научно-Исследовательский Клинический Институт Педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; ⁴НПФ ДНК-технология, Москва; ⁵ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва; ⁶ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Павленко Е. В. — аспирант, ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Вариончик Н. В. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова лечебного факультета, Зайденов В. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории иммуногистохимии, Куприянова А. Г. — к.м.н., зав лабораторией патоморфологии и иммунологии, Донников А. Е. — к.м.н., с.н.с., Кадочникова В. В. — к.б.н., с.н.с., Гагарина Н. В. — к.м.н., врач отдела лучевой диагностики, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением томографии центра лучевой диагностики, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель центра лучевой диагностики, Поляк М. Е. — н.с. лаборатории медицинской генетики, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): blagovao@mail.ru

АНФ — антинуклеарный фактор, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем. ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МА — мерцательная аритмия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография. НКМ — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, CRTD — сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора.

Рукопись получена 04.01.2018

Рецензия получена 09.01.2018

Принята к публикации 21.01.2018

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 44–52

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-44-52>

MYOCARDITIS AS A LEGITIMATE PHENOMENON IN NON-COMPACTION MYOCARDIUM: DIAGNOSTICS, MANAGEMENT AND INFLUENCE ON OUTCOMES

Blagova O. V.¹, Pavlenko E. V.¹, Varionchik N. V.¹, Nedostup A. V.¹, Sedov V. P.¹, Kogan E. A.¹, Zaydenov V. A.², Kupriyanova A. G.³, Donnikov A. E.⁴, Kadochnikova V. V.⁴, Gagarina N. V.¹, Mershina E. A.⁵, Sinitsyn V. E.⁵, Polyak M. E.⁶, Zaklyazminskaya E. V.⁶

Aim. To evaluate the prevalence of myocarditis in adult patients with non-compaction myocardium (NCM) of the left ventricle (LV), and its influence on the disease course, results of treatment and outcomes.

Material and methods. To the study, 103 adult patients included, with NCM, 61 males, mean age 45,6±14,9 y.o. (from 18 to 78). Mean end diastolic LV size was 6,0±0,8 cm, EF LV 38,8±14,5%. Diagnosis of NCM had been done by

echocardiography, multispiral computed tomography (n=81) and magnetic resonance tomography (n=39). DNA-diagnostics was performed by NGS method with further Sanger sequencing. Pathogenic mutations were found in 9% of patients in the genes *MYH7*, *MyBPC3*, *LAMP2*, *DES*, *DSP*, *TTN*. The investigation also included anticardiac antibodies, genome of cardiotropic viruses by PCR, coronary arteriography (n=26), scintigraphy (n=25). Morphological assessment of the

myocardium was done in 19 patients (12 endomyocardial biopsies), 1 intraoperation biopsy, 3 explanted hearts, incl. 2 after biopsy, and 5 autopsies. Mean follow-up 12 [2; 32] months.

Results. Myocarditis was found in 53,4%, incl. virus-positive in 32,7% of those, with morphology done for 19 patients (active myocarditis in 10, borderline in 6; with minimal signs of activeness in 3). Viral genome in myocardium found in 8 patients (42,1%). The prevalence of myocarditis 44,4% in an arrhythmic variant of NCM, 12,5% in chronic ischemic, 57,5% in dilation cardiomyopathy, 50,0% in NCM patients with other cardiomyopathies. Special cases were acute/subacute myocarditis in NCM (10,7% of all), acute necrosis (infarction) in 4,9%. Comorbidity with myocarditis in NCM led to significantly more severe LV dysfunction (CHF FC 2 [1; 3] v 1,75 [0; 2], $p < 0,01$, EF $33,8 \pm 13,5$ v $44,7 \pm 13,6$, $p < 0,001$), more prevalent non-sustained ventricular tachycardia (67,3% v 29,3%, $p < 0,01$), proper shocks (38,9% v 0, $p < 0,05$), deaths (16,4 and 4,2%, OR 5,75, 95% CI 1,21-27,43, $p < 0,05$) and transplantation (7,3% v 2,1%, $p > 0,05$). Only in myocarditis patients, as a result of basis (antiviral, immune suppression) and cardiotropic therapy there was significant increase of EF (in acute myocarditis from $25,4 \pm 7,9$ to $38,6 \pm 9,5$, $p < 0,01$), decrease of LV size and pulmonary systolic pressure.

Conclusion. Myocarditis is typical phenomenon developing in patients with the primary, i.e. genetically verified NCM. The nature of myocarditis in NCM varies (primary infectious-autoimmune, secondary as a response on genetic/ischemic damage of cardiomyocytes), however regardless of this, it leads to significant worsening of structural and functional parameters, increase of the life-threatening arrhythmias rate, and outcomes (death + transplantation, proper shocks), demanding for active basic therapy.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 44–52

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-44-52>

Key words: non-compaction myocardium, myocarditis, endomyocardial biopsy, antiscardiac antibodies, viruses, DNA-diagnostics, immune suppression therapy, prognosis.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²V. I. Shumakov FSC of Transplantology and Artificial Organs, Moscow; ³SRCI of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴SPC DNA-technology, Moscow; ⁵Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Health, Moscow; ⁶V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia.

Некомпактный миокард (НКМ) является относительно недавно описанным (но известным и ранее) заболеванием, нозологическая природа которого остается до конца не ясной. Результаты многочисленных исследований не оставляют сомнений в том, что у большинства больных наличие НКМ генетически обусловлено — в его основе могут лежать мутации как в саркомерных, так и во многих других генах [1]. Однако уже множественность связанных с развитием НКМ генетических дефектов, а также разнообразие его клинических и структурно-функциональных фенотипов [2], неясность взаимоотношений с другими саркомерными и несаркомерными кардиомиопатиями ставят вопрос о возможной нозологической несамостоятельности, синдромности феномена НКМ.

В русле подобных сомнений делаются попытки выделить вторичные формы НКМ, особенно, у взрослых. Ряд ведущих европейских экспертов считают, что вторичный НКМ может развиваться у спортсменов, беременных, больных талассемией, серповидноклеточной анемией и некоторыми другими гематологическими заболеваниями, у пациентов с поликистозом почек и хронической почечной недостаточностью [3]. Однако на большой популяции спортсменов (2501 человек) показана низкая частота повышенной трабекулярности (1,4%) и тем более НКМ (0,1%) [4]. В случае наследственных заболеваний более вероятно, что для развития НКМ имеется первичная (генетическая) причина — следствие основной либо сочетанных генетических аномалий.

В ряду возможных имитаторов истинного, первичного, генетически детерминированного НКМ особое место отводят миокардиту. Когда речь заходит о сочетании НКМ и миокардита, НКМ чаще всего рассматривают как вторичный. Ведущая гипотеза состоит в том, что тяжелая систолическая дисфункция в рамках миокардита сама по себе приводит к компенсаторной гипертрофии трабекул левого желудочка (ЛЖ); к тому же улучшается их визуализа-

ция за счет плохой сократимости и выраженной дилатации ЛЖ [5]. Однако фактических данных, подтверждающих эту гипотезу, очень мало.

С другой стороны, работы, в которых миокардит анализировался бы как вторичный или сопутствующий феномен у больных с истинным НКМ, нам не известны. Миокардит не упоминается в работах с большим числом случаев НКМ. По-видимому, имеет место гиподиагностика как НКМ, так и миокардита; при выявлении НКМ (самого по себе редкого заболевания) поиск иных причин симптомов (в т.ч. миокардита) представляется излишним. Существуют лишь единичные описания случаев миокардита (как правило, острого) у больных с НКМ, которые рассматриваются как казуистические [6–10].

Полностью отсутствуют попытки систематического анализа частоты, механизмов миокардита в больших когортах больных с НКМ и его влияния на прогноз, хотя при других первичных (генетически детерминированных) кардиомиопатиях такие исследования выполнялись и показали существенный вклад миокардита в развитие дисфункции миокарда [11]. Тем более не предпринимались попытки систематического лечения миокардита у больных с НКМ. Все вышеизложенное делает безусловно актуальной настоящую работу.

Цель: оценить частоту наличия миокардита у взрослых больных с НКМ, его влияние на течение заболевания, результаты лечения и исходы.

Материал и методы

В исследование включены 103 взрослых пациента, 61 мужчина и 42 женщины (59,2% и 40,8%), средний возраст которых составил $45,6 \pm 14,9$ лет (от 18 до 78).

Критериями включения были возраст от 16 лет и наличие общепринятых визуальных критериев НКМ: двуслойный миокард ЛЖ с соотношением некомпактного к компактному от 2:1 (при эхокардиографии, ЭхоКГ) или от 2,3 к 1 (при мультиспиральной компьютерной томографии, МСКТ/магнитно-

резонансной томографии, МРТ); синхронное движение некомпактного и компактного слоев; выявление более 3 трабекул в ЛЖ и наличие межтрабекулярного кровотока в конце диастолы.

Единственным критерием исключения было неподтверждение достоверности НКМ, выявленного при ЭхоКГ, при проведении МСКТ или МРТ.

Методы исследования включали проведение анализов крови на антикардиальные антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфический анти-нуклеарный фактор, АНФ), эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы методом непрямого иммуноферментного анализа (лаборатория иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова и НИИ педиатрии), на ДНК кардио-тропных вирусов (герпетическая группа, парвовирус В19, НПФ “ДНК-технология), электрокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, по показаниям — коронарографию (n=26), скintiграфию (n=25), МРТ (n=39), МСКТ сердца с в/в контрастированием (n=81). Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз выявлен у 9 обследованных (10,6%).

Лишь в 14 случаях (13,6%) диагноз НКМ был поставлен сразу, при первой в жизни больного ЭхоКГ. Процент отрицательных результатов ЭхоКГ у больных с достоверным МР- или КТ-диагнозом составил 22,3% (23 из 103 больных). Иногда ЭхоКГ давала положительный результат повторно, после получения данных МРТ/МСКТ; в отдельных случаях для улучшения визуализации некомпактного слоя использовалась контрастная ЭхоКГ. При МСКТ достоверные признаки НКМ выявлены у 75 (92,6%), в остальных случаях состояние расценено как повышенная трабекулярность ЛЖ. При МРТ признаки НКМ подтверждены у всех пациентов, вошедших в настоящее исследование.

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. В результате 2 визуализирующих исследования (ЭхоКГ + МРТ или МСКТ) проведены 74 больным, все 3 исследования — еще 23, т.е. 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.

Морфологическое исследование миокарда с ПЦР-диагностикой вирусных инфекций выполнено 19 пациентам (12 эндомикардиальных биопсий (ЭМБ) правого желудочка (ПЖ), 1 интраоперационная биопсия ЛЖ, 3 исследования эксплантационного сердца, в т.ч. два после ЭМБ, и 5 аутопсий); еще трем

пациентам выполнена биопсия скелетной мышцы, внутригрудных лимфоузлов, подкожной жировой клетчатки. Большинству проводится ДНК-диагностика в панели генов *MYH7*, *MYBPC3*, *TPM1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *ACTC1*, *TAZ*, *ZASP (LDB3)*, *MYL2*, *MYL3* на платформе Ion Torrent с использованием панели олигопраймеров AmpliSeq и подтверждением выявленных генетических вариантов прямым секвенированием по Сенгеру (дополнительно проводится таргетная диагностика в несаркомерных генах).

Средний срок наблюдения составил 12 [2; 32] месяцев. Большинству пациентов проводилась стандартная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН), больным с верифицированным по результатам морфологического/комплексного обследования миокардитом — базисная терапия (противовирусная, иммуносупрессивная, их сочетание).

Конечные точки исследования включали общую летальность, показатель “смерть + трансплантация”, частоту оправданных срабатываний дефибрилляторов.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее \pm одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки прогностической значимости использовалось построение кривых дожития по Каплану-Майеру.

Результаты

Общая клиническая характеристика больных с НКМ.

Основными клиническими проявлениями синдрома НКМ были ХСН I-III стадии, 1-4 ФК (79,6% больных), желудочковые аритмии (экстрасистолия более 100 в сутки у 63,1%, устойчивая/неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) у 51,5%), мерцательная аритмия (МА) 34,0%, проявления ишемии (стенокардия у 20,4%, некроз миокарда у 9,7%), тромбоэмболии (7,7%), а также АВ блокада II-III степени и синдром слабости синусового узла (по 7,8%). Сочетание НКМ с врожденными пороками сердца (дефект межпредсердной, межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, пороки развития аортального клапана, сосудов) выявлено у 11 больных (10,7%).

В соответствии с предложенной нами классификацией [2] выделены 6 клинических вариантов НКМ: бессимптомный (n=2, 1,9%), аритмический (под маской “идиопатических” нарушений ритма, n=18, 17,5%), ишемический (под маской ИБС, n=8, 7,8%), дилатационный (под маской дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), n=40, 38,8%), НКМ у больных с острым или подострым миокардитом (n=11, 10,7%) и НКМ у пациентов с другими пер-

вичными кардиомиопатиями — гипертрофической, рестриктивной, аритмогенной, миодистрофиями ($n=24$, 23,3%). Уже на первом этапе диагностики миокардит был выделен у части больных в качестве ведущего клинического проявления, однако на этом его значение не исчерпывалось.

Среди структурно-функциональных фенотипов преобладал дилатационный с явлениями ХСН. Средние ЭхоКГ параметры составили: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ $6,0 \pm 0,8$ см, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ $149,3 \pm 65,1$ (29-501) мл, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ 88 [55; 125] (19-386) мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ $38,8 \pm 14,5\%$, dp/dt $745,3 \pm 246,6$ мм рт.ст., VTI $11,7 \pm 3,8$ см, толщина межжелудочковой перегородки $10,3 \pm 2,8$ мм, левое предсердие (ЛП) $4,3 \pm 1,1$ см, $93,9 \pm 38,6$ (25-190) мл, правое предсердие (ПП) $70,4 \pm 35,2$ (23-255) мл, ПЖ $2,9 \pm 0,7$ см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) $35,6 \pm 15,5$ мм рт.ст., E/A 1,4 [1,0; 2,3], митральная регургитация 1,0 [0,875; 2,0] степени, трикуспидальная регургитация 1,0 [0,5; 1,0] степени.

Патогенные мутации выявлены у 9 больных: в гене *MyBPC3* у 3, *MyBPC3* и *MYH7* у 1, *DES* у 2, *TTN*, *DSP* и *LAMP2* — по 1. Общая эффективность ДНК-диагностики составила на сегодня 8,7%, в т.ч. 25,0% у больных с отягощенным семейным анамнезом и у 29,2% больных с другими кардиомиопатиями. Почти в половине случаев (44,4%) мутации выявлены в генах саркомерных белков, в т.ч. в двух генах у одной больной. Таким образом, генетическая природа НКМ доказана у части пациентов и рассматривается как вероятная у абсолютного большинства больных с отрицательными пока результатами ДНК-диагностики.

Частота выявления миокардита у больных с НКМ.

Среди всех больных с НКМ миокардит диагностирован в 53,4% случаев (у 55 больных, рис. 1), в т.ч. 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% больных с другими кардиомиопатиями. Не выявлено миокардита ни у кого из пациентов с бессимптомным течением

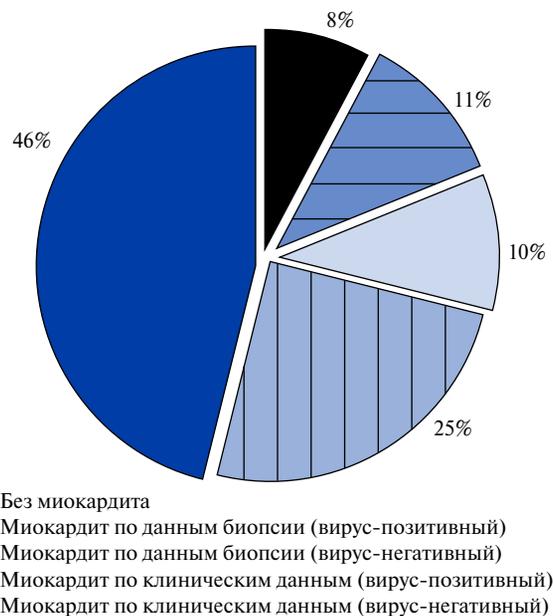


Рис. 1. Частота диагностики миокардита у больных с НКМ.

НКМ, об остром миокардите у больных с НКМ как особом (пятом) клиническом варианте сказано выше.

В 19 случаях диагноз миокардита верифицирован морфологически (подозрение на него стало главным показанием к проведению биопсии), еще в одном генерализованный саркоидоз с поражением сердца диагностирован на основании биопсии внутригрудных лимфоузлов, рисунок 2. Макроскопические признаки НКМ выявлены во всех случаях посмертного/послеоперационного исследования сердца. К микроскопическим признакам НКМ можно отнести склероз и выраженное утолщение эндокарда, а также повышенную трабекулярность в препаратах ЛЖ. Диагноз НКМ генетически верифицирован у 4 больных с морфологическими признаками миокардита (мутации в гене *MyBPC3* у 3 и *DSP* у 1).

По данным морфологического исследования миокардит расценен как активный у 10 больных, пограничный — у 6; в трёх случаях признаки активности были минимальны (у одного из больных при последующем

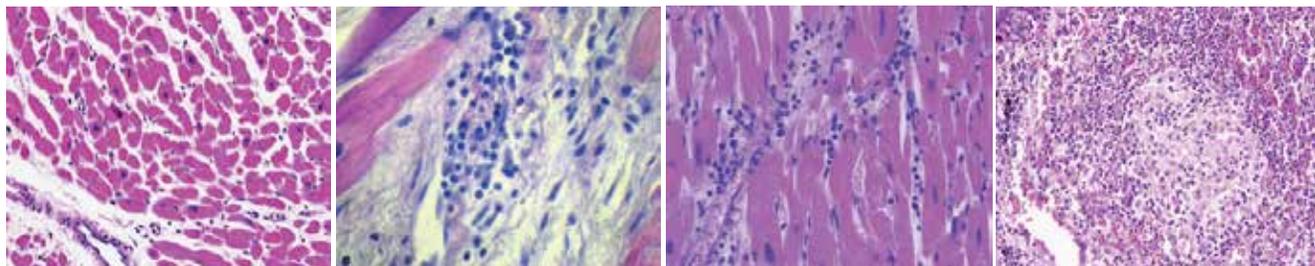


Рис. 2. Примеры морфологической верификации миокардита и саркоидоза у больных с НКМ.

Примечание: 1-й фрагмент — микропрепарат ПЖ (ЭМБ), 2-й и 3-й фрагменты — микропрепараты ЛЖ (эксплантированное сердце, аутопсия), 4-й фрагмент — микропрепарат внутригрудного лимфоузла (видеоторакоскопическая биопсия); окраска гематоксилином-эозином, малое (1-й и 4-й) и большое (2-й и 3-й) увеличение); 1-й и 3-й фрагменты — от вирус-положительных больных; признаки активного миокардита (1-3, периваскулярная и межжучочная инфильтрация лимфоцитами, некроз), саркоидная гранулема (4-й фрагмент).

Таблица 1

Сравнение исходных параметров у больных с НКМ в сочетании с миокардитом и без него

Клинический признак	НКМ с миокардитом	НКМ без миокардита	Достоверность различий
Мужчины	58,2%	60,4%	нд
Возраст	43,9±13,4 лет	47,5±16,3 лет	нд
Стадия ХСН	IIA [IIA; IIБ]	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/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
АВ блокада	14,5%	14,65	нд
Недостаточное нарастание з. R	48,0%	21,6%	p<0,05
Продолжительность QRS	133±12 мс	108±3 мс	p=0,074
Стенокардия (1-3 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, ст.	1 [1; 2]	1 [0,5; 2]	p=0,05
Трикуспидальная регургитация, ст.	1 [0,5; 2]	0,75 [0,075; 1]	нд
Всего больных	55	48	

исследовании эксплантационного сердца отмечено полное стихание активности). Вирусный геном в миокарде выявлен у 8 пациентов (42,1%): парвовирус В19 у 7, вирус герпеса человека 6 типа у 2, вирус Эпштейна-Барр у 2, вирус простого герпеса 1 типа у 1 и цитомегаловирус у 1, в т.ч. микст-инфекция парвовирусом В19 и герпетическими вирусами у одного пациента (при аутопсии). Вирусный геном в крови выявлен у 4 больных с морфологически подтвержденным миокардитом.

Неинвазивная диагностика миокардита проводилась в соответствии с разработанным нами алгоритмом [12]. Связь заболевания или выраженной декомпенсации с инфекцией, острое начало, давность симптомов менее года, полная триада имелись у 28 больных (50,9%), системные иммунные проявления у 4. Использовались определение в крови вирусного генома (выявлен в 25,5%), антикардиальных антител (повышены в 3-4 раза в 90,9% случаев, специфический АНФ обнаружен в 52,7%), ЭхоКГ (выпот в перикарде), МРТ, МСКТ сердца (субэпикардальное/трансмуральное отсроченное накопле-

ние контрастного препарата), скintiграфия миокарда. Вирус-позитивный по крови/миокарду миокардит диагностирован у 18 больных (32,7%). Изолированное повышение титра антител к антигенам кардиомиоцитов могло отражать вторичную иммунную реакцию на их первичное повреждение. Неинвазивный диагноз миокардита ставился по совокупности признаков.

Клинические проявления миокардита у больных с НКМ и его влияние на прогноз. Поскольку клинические проявления миокардита и самого НКМ весьма сходны, оценить вклад миокардита в клиническую картину можно лишь в сопоставлении с больными НКМ без миокардита. Результаты сравнения исходных клинических и структурно-функциональных параметров у пациентов НКМ с миокардитом и без него, а также их динамики в результате лечения (кардиотропного у всех, базисного у больных с миокардитом) представлены в таблице 1.

Отмечены выраженные и достоверные различия: присоединение миокардита к НКМ в любой его форме,

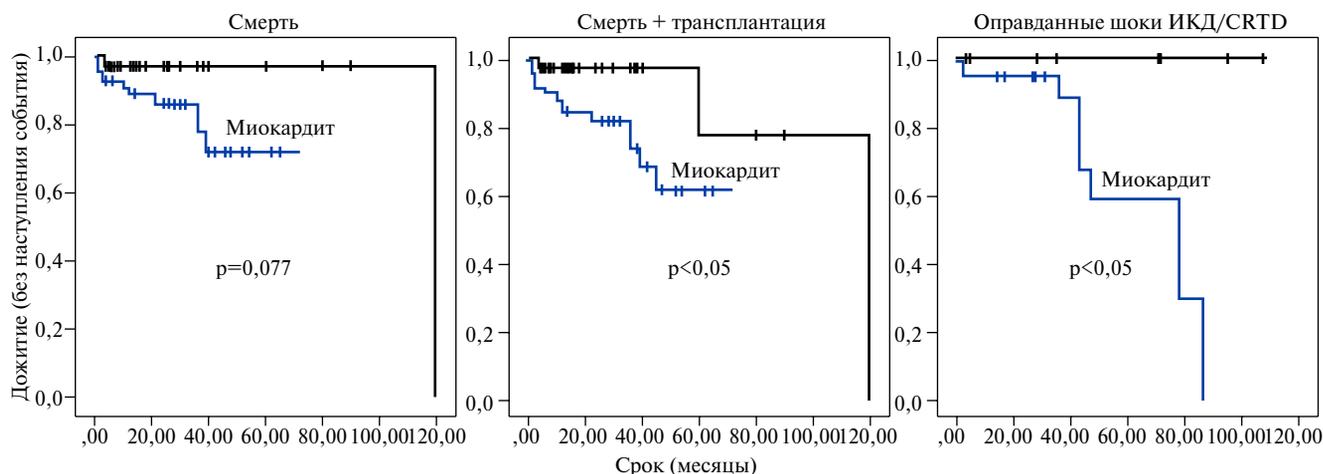


Рис. 3. Влияние миокардита на частоту достижения основных конечных точек у больных с НКМ.

не зависевшее 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%) и как следствие более тяжелой митральной недостаточностью и более выраженной легочной гипертензией; б) достоверно более тяжелой ХСН; 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 со 108 мс в группе без миокардита).

Не выявлено достоверных различий по частоте эмболических событий, однако у больных с миокардитом они зарегистрированы в 2 раза чаще, что может быть связано как с большей степенью дисфункции ЛЖ, дилатации ПЖ и большей частотой МА, так и с повышенной тромбогенностью воспаленного эндокарда. Не отмечено также достоверных различий по частоте стенокардии (носившей преимущественно микроваскулярный характер) и по частоте случаев инфаркта (некроза) миокарда. Тем не менее, описанный нами некроз миокарда является одним из самых опасных проявлений миокардита на фоне НКМ, которое развивается в отсутствие коронарного атеросклероза и эмболии в коронарные артерии [13].

Влияние миокардита на частоту достижения основных конечных точек (смерть, смерть + трансплантация и частота оправданных срабатываний кардиовертеров-дефибрилляторов) показано на рисунке 3. Дефибрилляторы были имплантированы 28 больным (27,2%) — 9 CRT-D и 18 кардиовертеров без функции ресинхронизации, в т.ч. 18 больным с миокардитом и 10 без него. Оправданные срабатывания дефибрилляторов по поводу ЖТ/фибрилляции желудочков

были зарегистрированы только у пациентов с миокардитом. Летальность среди всех больных с НКМ при среднем сроке наблюдения 1 год составила 9,7% (10 человек). Из причин смерти у больных с миокардитом на первом месте стояли терминальная ХСН и внезапная аритмическая смерть (в т.ч. на фоне острого некроза миокарда). Две смерти зафиксированы у пациентов без миокардита: вследствие эмболического инфаркта миокарда и инсульта (внутрисердечный тромбоз на фоне МА) и по неустановленному механизму. Трансплантация сердца выполнена 5 больным (4 с миокардитом), четверо из них живы.

Непосредственные результаты базисной и комплексной кардиотропной терапии у больных с НКМ в зависимости от наличия миокардита. Задачей заключительной части исследования было оценить вклад базисной терапии миокардита в улучшение структурно-функциональных параметров и исходов заболевания. Всего базисная терапия миокардита проводилась 42 из 55 больных (76,4%) и включала противовирусное лечение (ацикловир, ганцикловир, в/в иммуноглобулин) у 13 (в т.ч. изолированное у 7) и иммуносуппрессию (ИСТ) у 33 пациентов: монотерапию гидроксихлорохином у 14, стероидную терапию у 18, в т.ч. в комбинации с гидроксихлорохином у 2 и с азатиоприном у 7; монотерапия азатиоприном проводилась еще 2 больным. Средние суточные дозы составили: гидроксихлорохина — 200 [200; 350] мг, кортикостероидов в пересчете на преднизолон — 30 [10; 40] мг, азатиоприна — 150 [75; 150] мг.

Наиболее активная ИСТ проводилась больным с острым/подострым миокардитом (сценарий диагностики 5). Имелись также существенные различия по частоте назначения кардиотропных препаратов (табл. 2): больным с миокардитом достоверно чаще назначали ингибиторы АПФ, блокаторы минералокортикоидных рецепторов, амиодарон и непрямые антикоагулянты, что обусловлено большей выраженностью у них ХСН.

Таблица 2

Частота назначения основных кардиотропных препаратов у больных с миокардитом и без него

Препараты	НKM с миокардитом	НKM без миокардита	Достоверность различий
β-блокаторы	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	

Сокращение: НОАК — новые оральные антикоагулянты.



Рис. 4. Динамика основных ЭхоКГ параметров у части больных с НКМ.

У части пациентов прослежена динамика структурно-функциональных параметров при среднем сроке наблюдения 14 [6; 36] месяцев у больных с миокардитом и 8 [2; 22] месяцев у больных без миокардита. В результате комплексного лечения только у пациентов с миокардитом отмечена достоверная положительная динамика ФВ и более выраженное, чем у больных без миокардита, улучшение по другим параметрам (КДО ЛЖ, СДЛА). Особенно это касалось больных с острым/подострым миокардитом (сценарий диагностики 5), которым проводилась и более активная ИСТ (рис. 4). Несомненно, эти данные нуждаются в дальнейшей проверке на большем количестве больных, однако предварительные результаты говорят о том, что лечение миокардита в дополнение к кардиотропной терапии оправдано при НКМ. Оно открывает реальную перспективу уменьшения летальности вследствие ХСН и аритмий.

Обсуждение

Настоящее исследование, выполненное на большой когорте взрослых больных с НКМ (103 человека), впервые показало, что миокардит является у этих больных не казуистикой, но закономерным феноменом (выявлен у половины из них) и приводит к существенному утяжелению течения заболевания (усугублению дисфункции миокарда, желудочковых аритмий) и ухудшению прогноза (увеличению летальности, случаев трансплантации и оправданных шоков дефи-

брилляторов). С другой стороны, миокардит является тем потенциально курабельным звеном, лечение которого позволяет достичь достоверного улучшения структурно-функциональных показателей, в то время как в отсутствие миокардита стандартная кардиотропная терапия приводит лишь к определенной стабилизации состояния. Чем острее и активнее миокардит у больных с НКМ, тем более ощутимы положительные результаты его своевременного лечения.

До сих пор в литературе упоминались лишь отдельные случаи сочетания миокардита и НКМ, которые трактовались авторами неоднозначно и ввиду своей малочисленности не позволяли делать каких-либо обобщающих выводов. Если при аритмогенной дисплазии ПЖ миокардит давно признан частью болезни и выдвигается даже на роль острой фазы данной кардиомиопатии, то при НКМ описания носят порой довольно экзотический характер (в рамках сепсиса, токсоплазмоза, лихорадки Q и пр. [10]), миокардит не рассматривается как частый и закономерный спутник НКМ. Есть описания и более типичных миокардитов при НКМ — острого, диагностированного с помощью МРТ или ЭМБ [8, 14]; острого с развитием устойчивой ЖТ [7], а также вирусного миокардита у детей и взрослых [6, 9]. В недавней работе из Санкт-Петербурга миокардит выявлен у 5 из 7 больных с НКМ при исследовании эксплантированного сердца [15]. Однако нет работ по оценке частоты миокардита

в более существенных выборках больных с НКМ, не изучались частота и значение хронического, латентного миокардита у больных с НКМ и ДКМП, а также с аритмиями, другими типичными проявлениями синдрома. Отметим, что в нашей публикации 2012г не только приведены одни из первых описаний миокардита при НКМ, но и выдвинуто положение о неслучайности такого сочетания [2], подтвержденное в настоящем расширенном исследовании.

Природа выявленного нами с высокой частотой миокардита у больных с НКМ может обсуждаться — наши данные говорят о том, что как минимум у части больных это “банальный” вирусный или вирус-негативный, т.е. 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.

Предположение о вторичности самого НКМ в рамках миокардита не нашло подтверждения в нашей работе, ему противоречит целый ряд установленных фактов: 1) миокардит диагностирован почти у 45% больных с аритмическим вариантом НКМ, при котором отсутствует систолическая дисфункция ЛЖ; 2) миокардит диагностирован, в т.ч. с применением биопсии миокарда, у больных с генетически верифицированным диагнозом первичного НКМ, а также у больных с НКМ и другими формами генетически детерминированных кардиомиопатий; 3) лечение миокардита сопровождалось достоверным возрастанием ФВ и сокращением размеров ЛЖ, однако к исчезновению признаков НКМ это не приводило. Таким образом, есть все основания утверждать, что в большинстве случаев именно миокардит является вторичным феноменом, который развивается на почве НКМ.

Далее, установлена несомненная клиническая значимость присоединения миокардита у больных с НКМ. Хорошо известно (и справедливо практически для всех наших пациентов), что, несмотря на генетическую природу, НКМ может долгое время никак не проявляться и оставаться недиагностированным. Вместе с тем, генетически неполноценный миокард является благоприятной почвой для персистенции вирусов и развития воспаления. Присоединение миокардита становится именно тем фактором, который проявляет скрыто существовавшую болезнь, что происходит особенно ярко у больных с тяжелым острым миокардитом, в т.ч. осложненным некрозом (инфарктом) миокарда. Однако, как и в случае изолированного миокардита,

воспаление при НКМ может носить первично хронический характер, имитируя картину ДКМП — в ее развитии очень трудно разделить роль самого НКМ (т.н. некомпактной кардиомиопатии) и миокардита.

В свете высокой частоты миокардита (при фенотипе ДКМП — 57,5%) термин “некомпактная кардиомиопатия” представляется тем более зауженным (не говоря уже о том, что он необоснованно исключает случаи аритмического, ишемического НКМ без дилатации ЛЖ). По сути дела, показатели в правой колонке таблицы 2 (НКМ без миокардита) отражают ту степень функциональных и структурных нарушений, которая свойственна изолированному НКМ: ФВ около 45% (40-50%) и очень умеренная степень дилатации ЛЖ наиболее типичны для НКМ. Однако у 40% этих больных ФВ была ниже 35%, что не позволяет 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 отношения Е/А и умеренная дилатация предсердий (в т.ч. и у больных с миокардитом).

Заслуживает особого внимания влияние миокардита на исходы заболевания. Если единственная смерть с установленным механизмом среди больных без миокардита была связана с множественной эмболией (в сосуды мозга и сердца), то летальные исходы у больных с миокардитом развивались вследствие двух главных причин: терминальной ХСН и аритмии (в т.ч. случаи внезапной смерти у больных с воспалительным некрозом миокарда). То же касается и трансплантации — единственный случай у больной без миокардита был связан с неконтролируемой МА и множественным внутрисердечным тромбозом, в то время как все случаи у больных с миокардитом — исключительно с ХСН.

Очевидно, что ранняя диагностика и своевременное лечение миокардита открывают реальную перспективу снижения смертности при НКМ. Весьма ценными представляются также данные, полученные в отношении роли миокардита как предиктора оправданных срабатываний ИКД. С одной стороны, присоединение миокардита должно рассматриваться как серьезный фактор риска внезапной смерти; с другой, имеются перспективы его успешного подавления (как мы наблюдали это у наших больных, в т.ч. с некрозом миокарда) и снижения этого риска. Выбор времени для имплантации ИКД и уточнение показаний к этому вмешательству является одним из непростых вопросов лечения. Вероятно, в большинстве случаев оправдана ранняя имплантация устройства у пациентов с желудочковыми аритмиями, поскольку сочетание двух серьезных их причин может закончиться трагически до получения эффекта от медикаментозной терапии.

Худший прогноз у больных с миокардитом, установленный в нашем исследовании, не означает, что лечение миокардита не дает эффекта и не должно

проводиться у подобных пациентов. Скорее, можно обсуждать недостаточную агрессивность такого лечения. Следует отметить, что наличие генетически неполноценного миокарда до некоторой степени ограничивало нас в назначении высоких доз кортикостероидов; положительный эффект лечения развивался у этих больных несколько позже, чем при изолированном миокардите. По данным литературы, единичные попытки базисной терапии миокардита при НКМ также не отличались агрессивностью (в/в введение дексаметазона в дозе 12 мг/сут., [14]). Однако и примененные нами схемы лечения дали очевидный эффект, который проявился в достоверном возрастании ФВ, снижении объемов ЛЖ, СДЛА: без миокардита такой динамики не было.

Полученные данные говорят также о том, что должны быть оценены и жестко сформулированы показания к назначению стандартной кардиотропной терапии ХСН у больных с НКМ без выраженной исходной дисфункции ЛЖ: учитывая выявленную нами тенденцию к увеличению объема ЛЖ и СДЛА у больных с “чистым” НКМ на фоне невысокой частоты назначения β -блокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов минералокортикоидных рецепторов, мы считаем необходимым поставить вопрос о возможно более раннем назначении хотя бы первых двух классов препаратов у больных 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. Присоединение миокардита даже при сохранной ФВ делает показания к стандартной терапии ХСН абсолютными.

Литература

- Polyak ME, Mersina EA, Zaklyazminskaya EV. Non-compaction left ventricle myocardium: a symptom, syndrome or development variation? Russian Journal of Cardiology. 2017; 2: 106-13. (In Russ.) Поляк М.Е., Мершина Е.А., Заклязьминская Е.В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития. Российский кардиологический журнал. 2017; 2: 106-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
- Blagova OV, Nedostup AV, Sedov VP, et al. Noncompaction myocardium as a primary phenomenon or consequence of myocardial dysfunction: clinical masks of the syndrome. Kardiologiya. 2012; 52 (11): 17-26. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома. Кардиология. 2012; 52 (11): 17-27.
- Arbustini E, Favalli V, Narula N, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? J Am Coll Cardiol. 2016; 68 (9): 949-66.
- Caselli S, Ferreira D, Kanawati E, et al. Prominent left ventricular trabeculations in competitive athletes: A proposal for risk stratification and management. Int J Cardiol. 2016; 223: 590-5.
- Stöllberger C, Keller H, Finsterer J. Disappearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction after biventricular pacing in a patient with polyneuropathy. J Card Fail. 2007; 13 (3): 211-4.
- Cho HJ, Ma JS. Left ventricular non-compaction progression to dilated cardiomyopathy following acute myocarditis in an early infant twin. Minerva Pediatr. 2015; 67 (2): 199-202.
- Glover BM, Downar E, Hameedullah I, et al. Dual epicardial ventricular tachycardia: a tale of two VTs. Pacing Clin Electrophysiol. 2012; 35 (1): e1-5.
- Karaca O, Cakal B, Cakal SD, et al. Which one is Worse? Acute Myocarditis and Co-existing Non-compaction Cardiomyopathy in the Same Patient. J Clin Diagn Res. 2015; 9 (6): OJ01.
- Patil KG, Salagre SB, Itolikar SM. Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease. J Assoc Physicians India. 2014; 62 (3): 261-3.
- Pfammatter JP, Paul T, Flik J, et al. Q-fever associated myocarditis in a 14-year-old boy. Z Kardiol. 1995; 84 (11): 947-50.
- Frustaci A, Verardo R, Caldarulo M, et al. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. Eur Heart J. 2007; 28 (6): 733-40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl525.
- Blagova OV, Osipova YV, Nedostup AV, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. Ter Arkh. 2017; 89 (9): 30-40. (In Russ.) Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсией миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). Терапевтический архив. 2017; 89 (9): 30-40. DOI: 10.17116/terarkh201789930-40.
- Blagova OV, Nedostup AV, Pavlenko EV, et al. Myocardial infarction as typical presentation of noncompaction cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2016; 10: 80-92. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Павленко Е.В. и др. Инфаркт миокарда как типичное проявление некомпактной кардиомиопатии. Российский кардиологический журнал. 2016; 10: 80-92. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-80-92.
- Brodskiy AV, Nadzhafova KN, Kovalev IuR, et al. A clinical case of diagnosis of left ventricular noncompaction myocardium in a patient with infectious myocarditis. Ter Arkh. 2014; 86 (4): 75-9. (In Russ.) Бродский А.В., Наджафова К.Н., Ковалев Ю.Р. и др. Клинический случай диагностики некомпактного миокарда левого желудочка у больного инфекционным миокардитом. Терапевтический архив. 2014; 86 (4): 75-9.
- Mitrofanova LB, Moiseeva OM, Khashchevskaya DA, et al. Left ventricular noncompaction: A clinical and morphological study. Arkh Patol. 2016; 78 (2): 29-35. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Моисеева О.М., Хашчевская Д.А. и др. Некомпактный миокард левого желудочка. Клинико-морфологическое исследование. Архив патологии, 2016, 78 (2): 29-35. DOI: 10.17116/patol201678229-35.

Заключение

Миокардит является типичным феноменом, который закономерно развивается у больных с первичным, в т.ч. генетически верифицированным, НКМ: среди 103 взрослых пациентов он диагностирован в 53,4%, в т.ч. вирус-позитивный у 32,7% из них, с применением морфологического исследования миокарда — у 19 больных. Частота миокардита отличается при разных клинических вариантах НКМ и составляет 44,4% при аритмическом, 12,5% при хроническом ишемическом варианте, 57,5% при ДКМП и 50,0% у больных с НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями; при бессимптомном варианте миокардит не встречался. Особыми клиническими формами являются острый/подострый миокардит у больных с НКМ, как правило, ранее не диагностированным (10,7% всех пациентов), а также острый некроз (инфаркт) миокарда (4,9%). Природа миокардита при НКМ может быть различна (первичный инфекционно-иммунный, вторичный в ответ на генетическое/ишемическое повреждение кардиомиоцитов), однако независимо от этого миокардит приводит к достоверному ухудшению структурно-функциональных показателей, увеличению частоты жизнеугрожающих аритмий, исходов (смерть + трансплантация, оправданные срабатывания дефибрилляторов) и требует активной базисной терапии. Только у больных с миокардитом в результате комплексной (базисной и кардиотропной) терапии отмечена достоверная положительная динамика ФВ, КДО ЛЖ и СДЛА. Имеются также основания для более раннего назначения терапии ХСН у больных с НКМ без миокардита и выраженной дисфункции миокарда на момент постановки диагноза.