

ДКМП КАК КЛИНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БИОПСИИ МИОКАРДА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ВИРУС-ПОЗИТИВНЫХ И ВИРУС-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ

Благова О. В.¹, Недоступ А. В.¹, Коган Е. А.¹, Седов В. П.¹, Донников А. Е.², Кадочникова В. В.², Зайденов В. А.³, Куприянова А. Г.⁴, Сулимов В. А.¹

Цель. Проведение нозологической диагностики у пациентов с исходным синдромным диагнозом “дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)” с применением биопсии миокарда и оценка результатов комплексного лечения (кардиотропного, противовирусного, иммуносупрессивного, хирургического), в том числе у вирус-положительных и вирус-негативных больных с миокардитом.

Материал и методы. В исследование включены 220 больных с синдромом ДКМП, 69 женщин и 151 мужчина (31,4% и 68,6%), от 16 до 77 лет (средний возраст — 47,5±12,5) с дилатацией и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ); конечный диастолический размер (КДР) более 5,5 см; фракция выброса (ФВ) менее 50% при отсутствии критериев исключения. Средний КДР составил 6,5 [6,0; 7,1] см, ФВ — 30,3±10,1%, dp/dt 659 [535; 774,25] мм рт.ст., VPI — 10,8±3,9 см.

Проведено определение уровня антикардиальных антител методом ИФА и ПЦР-диагностика вирусного генома в крови у 95,5% больных, тредмил-тест (5,9%), коронарография (41,8%), МСКТ (67,7%), МРТ (22,3%), сцинтиграфия с ^{99m}Tc-МИБИ (31,4%), консультация врача-генетика и ДНК-диагностика методом секвенирования по Сенгеру (21,8% и 16,8%). Морфологическое исследование миокарда выполнено у 84 (38,2%) больных, в т.ч. 52 эндомикардиальных биопсий (ЭМБ) с проведением ПЦР на геном парвовируса В19 и вирусов герпетической группы.

Результаты. По результатам клинико-морфологического исследования, вирусный геном в крови выявлен у 21% больных, в миокарде — у 52%; определенный/достоверный миокардит диагностирован у 48%, вероятный — у 8%, генетически детерминированная ДКМП — у 12%, сочетание миокардита и генетических кардиомиопатий — у 23% (в т.ч. с выявлением патогенных мутаций в генах *MYBPC3*, *DSP*, *DSG2*, *LMNA*, *EMD*, *DES*, *TTR*, *DTNA*), идиопатическая ДКМП — у 9%. У 59% больных миокардит имел первично — хроническое течение, более чем у трети пациентов выявлено сочетание нескольких причин синдрома ДКМП (включая алкоголь).

Непосредственные и отдаленные результаты лечения оценены у 127 пациентов с миокардитом: 52 вирус-положительных по крови и/или миокарду (миокардит морфологически верифицирован у 73,1%) и 75 вирус-негативных (биопсия у 30,7%), которые отличались несколько большим КДР ЛЖ и более низкой ФВ. Достоверных различий по степени иммунной активности (титрам антикардиальных антител) не было; у 7% был изолированный вирусный миокардит, у 34% — вирусно-иммунный, у 59% — иммунный. При наличии вирусов проводилась терапия ацикловиrom, ганцикловиrom, энтекавиrom, в/в иммуноглобулином, элиминация вируса из крови достигнута у 81% больных. При устойчивости к кардиотропной терапии и высокой иммунной активности проводилась иммуносупрессивная терапия (ИСТ): у 51% вирус-положительных и 62,7% вирус-негативных больных: стероиды 30 [22; 40] и 24 [16; 32] мг/сут., азатиоприн 1-2 мг/кг, гидроксихлорохин 200 мг/сут. Через 12,0 [6,0; 20,0] месяцев оказалось, что только в группе ИСТ отмечено выраженное достоверное уменьшение ФК ХСН, размеров ЛЖ, СДЛА и возрастание ФВ ЛЖ с 30,3±10,6% до 39,2±11,9% независимо от наличия вирусного генома. В отсутствие ИСТ такой динамики выявлено не было. Наилучшие результаты отмечены у вирус-негативных больных, получавших ИСТ (летальность 9,8%, потребность в хирургическом лечении 21,3%), наихудшие — у вирус-положительных больных без ИСТ (66,7% и 61,1%, соответственно).

Заключение. Нозологическая природа синдрома ДКМП может быть установлена в большинстве случаев; наиболее часто в его основе лежит миокардит. ИСТ при высокой иммунной активности миокардита (высоких титрах антикардиальных антител) приводит к достоверному возрастанию ФВ, снижению размеров левого желудочка, СДЛА, летальности и потребности в хирургии как у вирус-негативных, так и у вирус-положительных больных.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 7–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-7-19>

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, миокардит, эндомикардиальная биопсия, антикардиальные антитела, герпетические вирусы, противовирусная терапия, иммуносупрессивная терапия.

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва; ²НПФ “ДНК-технология”, Москва; ³ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, Москва; ⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета, Коган Е. А. — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии лечебного факультета, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики, Донников А. Е. — к.м.н., с.н.с., Кадочникова В. В. — к.б.н., с.н.с., Зайденов В. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории иммуногистохимии, Куприянова А. Г. — к.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и иммунологии, Сулимов В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета, директор факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова.

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

АНФ — антинуклеарный фактор, ВПГ-1,2 — вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барра, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДР/КДО — конечный диастолический размер/объем, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ/ПЖ — левый/правый желудочек, парвоВ19 — парвовирус В19, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЦМВ — цитомегаловирус, HHV6 — *human herpes virus*.

Рукопись получена 03.12.2015

Рецензия получена 07.12.2015

Принята к публикации 14.12.2015

DCMP AS A CLINICAL SYNDROME: RESULTS OF NOSOLOGICAL DIAGNOSTICS WITH MYOCARDIAL BIOPSY AND DIFFERENTIATED TREATMENT IN VIRUS-POSITIVE AND VIRUS-NEGATIVE PATIENTS

Blagova O.V.¹, Nedostup A.V.¹, Kogan E.A.¹, Sedov V.P.¹, Donnikov A.E.², Kadochnikova V.V.², Zaydenov V.A.³, Kupriyanova A.G.⁴, Sulimov V.A.¹

Aim. The nosological diagnostics in patients with the baseline syndromic diagnosis “dilated cardiomyopathy” (DCMP) with the use of myocardial biopsy and evaluation of complex treatment (cardiotropic, antiviral, immune suppressing, surgical), including virus-positive and virus-negative patients with myocarditis.

Material and methods. Totally, 220 patients included with DCMP syndrome, 69 women and 151 men (31,4% and 68,6%), from 16 to 77 y.o. (mean age — 47,5±12,5), with dilation and systolic dysfunction of the left ventricle (LV); end diastolic size (EDS) more than 5,5 cm; ejection fraction (EF) less than 50%, and absence of exclusion criteria. Mean EDS was 6,5 [6,0; 7,1] cm, EF — 30,3±10,1%, dp/dt 659 [535; 774,25] mmHg, VTI — 10,8±3,9 cm.

The assessments were done of the antiscardial antibodies via immune enzyme assay (IEA) and PCR-diagnostics of viral genome in blood of 95,5% patients, tread-mill test (5,9%), coronary arteriography (41,8%), MSCT (67,7%), MRI (22,3%), scintigraphy with 99mTc-MIBI (31,4%), genetic consultation and DNA-diagnostics via sequencing by Sanger (21,8% and 16,8%). Morphological study of myocardium was done in 84 (38,2%) patients, incl. 52 endomyocardial biopsies (EMB) with PCR for parvovirus B19 genome and herpes viruses.

Results. By the data of clinical-morphological assessment, viral genome in blood was revealed in 21% patients, in myocardium — 52%, definite myocarditis was set in 48%, possible — 8%, genetical DCMP — in 12%, myocarditis with genetic cardiomyopathy — 23% (incl. those with pathogenic mutations in genes *MYBPC3*, *DSP*, *DSG2*, *LMNA*, *EMD*, *DES*, *TTR*, *DTNA*), idiopathic DCMP — in 9%. In 59% patients myocarditis was primarily chronic, in more than one third of patients there was combination of several causes for DCMP (incl. alcohol).

Short-term and long-term results of treatment were evaluated in 127 patients with myocarditis: 52 virus-positive by blood and/or myocardium (myocarditis morphologically proved in 73,1%) and 75 virus-negative (biopsy in 30,7%), that differed by a little lower EDS LV and lower EF. Significant differences by immunity activation (titres of antiscardial antibodies) were not found; in 7% there was isolated viral myocarditis, in 34% — viral-immune; in 59% — immune. If viruses were found,

therapy ordered with acyclovir, gancyclovir, entecavir, i.v. immunoglobulines; elimination of virus from the blood reached in 81% of patients. If there was tolerance to cardiotropic therapy and high immune activity, immune suppression therapy (IST) was ordered: in 51% of virus-positive and 62,7% virus-negative patients: steroids 30 [22; 40] and 24 [16; 32] mg/day, azathioprin 1-2 mg/kg, hydroxychloroquine 200 mg/day. In 12,0 [6,0; 20,0] months it was found that only in IST group there was remarkable decrease of CHF FC, LV sizes, MPPA and increase of EF LV from 30,3±10,6% to 39,2±11,9% independently from presence or absence of viral genome. In absence of IST such dynamics was not found. The best results were found in virus-negative patients receiving IST (mortality 9,8%, need for surgical treatment 21,3%), the worst — in virus-positive patients without IST (66,7% and 61,1%, respectively).

Conclusion. Nosological nature of DCMP syndrome can be defined in most cases; usually there is myocarditis in its origin. IST in high immune activity of myocarditis (high titers of antiscardial antibodies) leads to significant increase of EF, decrease of the left ventricle size, MPPA, mortality and necessity of surgery in virus-negative, as in virus-positive patients.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 7–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-7-19>

Key words: dilation cardiomyopathy, myocarditis, endomyocardial biopsy, antiscardial antibodies, herpes viruses, antiviral therapy, immunity suppression therapy.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia; ²SPF “DNA-technology”, Moscow; ³V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Health, Moscow; ⁴Research clinical institute of pediatrics N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Диагноз “дилатационная кардиомиопатия” (ДКМП) прочно вошел в клиническую практику и широко используется кардиологами, терапевтами, кардиохирургами. Во многих случаях термин применяется излишне широко: клинический диагноз ставится при наличии дилатации камер сердца со снижением его сократимости без учета причин, приведших к этому состоянию. Вместе с тем, нозологический диагноз собственно ДКМП предполагает отсутствие не только ишемического повреждения миокарда, пороков и гипертонического сердца, но и других известных причин кардиоmegалии, отражая неизвестную (предположительно генетическую) или установленную генетическую природу болезни.

В качестве примера неоправданного использования понятия ДКМП можно привести случаи острого и подострого миокардита, который быстро приводит к дилатации камер и систолической дисфункции. В данной ситуации диагноз ДКМП является абсолютно формальным. При наличии хронического миокардита дифференцировать истинную ДКМП, постмиокардитическую дилатацию сердца и сохраня-

ющий активность воспалительный процесс существенно сложнее, однако делать это необходимо ввиду потенциальной эффективности противовоспалительного лечения. В этих случаях неоправданным диагнозом может оказаться “постмиокардитический кардиосклероз”, который подчеркивает воспалительную природу синдрома ДКМП, но без достаточных оснований исключает активность заболевания. То же касается и понятия “воспалительная кардиомиопатия” (КМП) — оно включает как активный, так и излеченный миокардит и должно, очевидно, дополняться указанием на фазу процесса.

Следует сразу оговориться, что использование не определенного четко термина “ишемическая КМП” вносит дополнительную путаницу в работу с этими больными. В наиболее общем смысле под ишемической КМП понимают синдром ДКМП у пациентов с ИБС. При этом чаще всего причиной дилатации левого желудочка (ЛЖ) и падения его сократимости является инфаркт миокарда с последующим постинфарктным ремоделированием. Однако изначально данное 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 (как и развитие “гипертонического сердца” лишь у небольшой части гипертоников) и до некоторой степени отвечала строгим представлениям о КМП (ишемическая КМП входила в классификацию КМП 1995г).

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 гипертензии, 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.

В настоящее время в России отсутствуют утвержденные Российским кардиологическим обществом рекомендации по диагностике и лечению миокардита, в т.ч. у пациентов с синдромом ДКМП, хотя в ряде клиник России накоплен значительный опыт работы с этими больными, разработаны классификации и подходы к терапии. В последние два года принято руководствоваться Европейскими рекомендациями 2013г [1], которые предложены впервые и представляют собой согласованное мнение ведущих европейских экспертов (при отсутствии существенной доказательной базы). Особенностью европейской школы в отличие, например, от американской, является представление об обязательности проведения эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) для подтверждения диагноза миокардита, что, к сожалению, не всегда возможно не только в российской клинической практике. Вместе с тем, предложенные авторами клинические критерии миокардита не лишены недостатков: к примеру, связь симптомов с перенесенной инфекцией рассматривается лишь как второстепенный признак; значимость большинства критериев не оценивалась в сопоставлении с ЭМБ. Справедливо отмечается, что информативность МРТ сердца с гадолинием достаточно высока лишь при острых формах миокардита.

Наконец, рекомендации европейских экспертов по лечению миокардита весьма осторожны и базируются

на исследованиях очень небольшого количества больных (включая единственное рандомизированное исследование TIMIC). В отношении целого ряда категорий пациентов, препаратов и нелекарственных методов лечения авторы воздерживаются от рекомендаций. Это касается и вирус-положительных больных с высокой иммунной активностью миокардита.

Целью настоящего исследования было проведение нозологической диагностики у пациентов с исходным диагнозом “синдром ДКМП” с применением биопсии миокарда и оценка результатов комплексного лечения (кардиотропного, противовирусного, иммуносупрессивного, хирургического), в том числе у вирус-положительных и вирус-негативных больных с миокардитом.

Материал и методы

В исследование включены 220 больных с синдромом ДКМП, 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), с дилатацией и систолической дисфункцией ЛЖ (конечный диастолический размер, КДР, более 5,5 см; фракция выброса, ФВ, менее 50%) при отсутствии критериев исключения: инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и инфекционного эндокардита давностью менее 6 месяцев, врожденных и ревматических пороков сердца (за исключением ДМПП без значимого сброса, двустворчатого аортального клапана), тиреотоксического, гипертонического сердца (гипертрофия ЛЖ более 14 мм), гипертрофической КМП, верифицированного амилоидоза, болезней накопления, саркоидоза, диффузных болезней соединительной ткани, системных васкулитов, лимфопролиферативных заболеваний, химиотерапии антрациклинами, операции на сердце давностью менее 2 месяцев, отказа пациента от участия в исследовании.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имела у всех пациентов, более чем у половины бивентрикулярная: I стадии у 15 (6,8%) больных, ПА у 91 (41,4%), ПБ у 106 (48,2%), ПП у 8 (3,6%), 1 функционального класса (ФК) у 18 больных (8,2%), 2 ФК у 59 (26,8%), 3 ФК у 112 (50,9%) и 4 ФК — у 31 (14,1%). Стенокардия как клинический симптом имела у трети больных (1 ФК у 17,3%, 2 ФК у 10,9% и 3 ФК у 4,1% всей группы), артериальная гипертензия 1, 2 и 3 степени — у половины пациентов (12,7%, 17,3% и 19,1%, соответственно). Ни в одном случае гипертензия не могла рассматриваться как ведущая причина синдрома ДКМП.

У большинства пациентов были расширены все камеры сердца: средний КДР ЛЖ составил $6,5 [6,0; 7,1]$ см, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ — $185 [140; 204]$ мл, систолический (КСО) — $120 [92; 168]$ мл, диаметр левого предсердия — $4,8 \pm 0,8$ см, его объем — $107,0 \pm 46,4$ мл, объем правого предсер-

дия — 76 [52; 109] мл, передне-задний размер правого желудочка (ПЖ) — $3,2 \pm 0,8$ см. Средняя ФВ ЛЖ составила $30,3 \pm 10,1\%$, у 41 больного (18,6%) — 20% и менее, были значительно снижены другие показатели сократимости (среднее значение dp/dt 659 [535; 774,25] мм рт.ст., VTI $10,8 \pm 3,9$ см); у 21,8% больных выявлены локальные гипокинезы.

Типичны также были митральная и трикуспидальная регургитация (в среднем 2 [1; 2,5] и 1 [0,5; 2] степени) с расширением фиброзного кольца митрального клапана ($3,7 \pm 0,5$ см), легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии, СДЛА, в среднем $42,2 \pm 16,5$ мм рт.ст.), диастолическая дисфункция по рестриктивному типу (средний показатель E/A 1,6 [0,83; 2,61]). У 18,2% больных при ЭхоКГ выявлен внутрисердечный тромбоз, отражавший тяжесть повреждения миоэндокарда и систолической дисфункции.

С целью уточнения нозологической природы синдрома ДКМП, помимо стандартных методов обследования (опрос, осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру), проведены определение уровня антикардиальных антител методом ИФА преимущественно в лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова (95,5% больных), ПЦР-диагностика вирусного генома в крови (вирусы герпеса 1, 2, 6 типов, зостер, Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, парвовирус В19, энтеро/аденовирусы; 95,5%), тредмил-тест (5,9%), коронарография (41,8%), МСКТ сердца (67,7%), МРТ сердца (22,3%), скintiграфия миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ (31,4%), консультация врача-генетика (проф. Е.В. Заклязьминская, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАН) и ДНК-диагностика методом секвенирования по Сенгеру (21,8% и 16,8%).

Морфологическое исследование миокарда выполнено 84 (38,2%) больных, в том числе 52 ЭМБ ПЖ, 18 интраоперационных биопсий ЛЖ (включая 2 пациентов, которым ранее проведена ЭМБ), 5 исследований эксплантационного сердца и 11 аутопсий: таким образом, в 87% случаев исследование миокарда было прижизненным. Биоптаты исследовались в световом микроскопе (окраски гематоксилином-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, лимфоузлы средостения) выполнена 11 больным (5%).

Исследование одобрено межвузовским этическим комитетом. Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 17.0. 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 $p < 0,05$.

Результаты

Первый этап обследования был направлен на исключение тех заболеваний и состояний, которые могли бы объяснить развитие синдрома ДКМП и были отнесены к критериям исключения. В частности, проводилась оценка наличия и выраженности коронарного атеросклероза и ишемии миокарда. Состояние коронарных артерий не оценивалось лишь у 16,4% больных 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%) отмечено в 88,2% случаев.

У 22 больных (11,8% обследованных) 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 гипертонией 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% с 0-1 ФК, у 67% со 2ФК и у 63% больных с 3ФК), что позволяет расценивать такую стенокардию/ишемию как микроваскулярную.

Дальнейшая нозологическая диагностика у пациентов с синдромом ДКМП без критериев исключения проводилась, в первую очередь, в направлении выявления миокардита, различных генетически детерминированных КМП, а также их сочетаний. Уровень употребления алкоголя оценивался у всех больных по балльной системе (от 0 до 3), говорить о злоупотреблении алкоголем (3 балла) можно было лишь у 8 пациентов (3,6% больных), однако и у них алкоголь в большинстве случаев не был единственной причиной синдрома ДКМП. У женщин дополнительно учитывалась связь появления симптомов с беременностью и родами.

Геном кардиотропных вирусов в крови был выявлен у 56 (20,7% обследованных) больных, в том числе ДНК вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) у 32 (16,3%), вируса герпеса 6 типа, (*human herpes virus type 6*, HHV6), у 4 (2,0%), обоих вирусов — у 1 (0,5%), ВЭБ и цитомегаловируса (ЦМВ) у 2 (1,0%) и вируса гепатита В также у 2 больных (1,0%). Повышенные титры антител класса IgG к различным герпетическим вирусам выявлялись у 54-82% обследованных больных, к парвовирусу В19 в 64%, несколько ниже была частота обнаружения IgG к HHV6 (48%) и более чем 10-кратного повышения титра IgG к ЦМВ (38%), которому придавалось диагностическое значение.

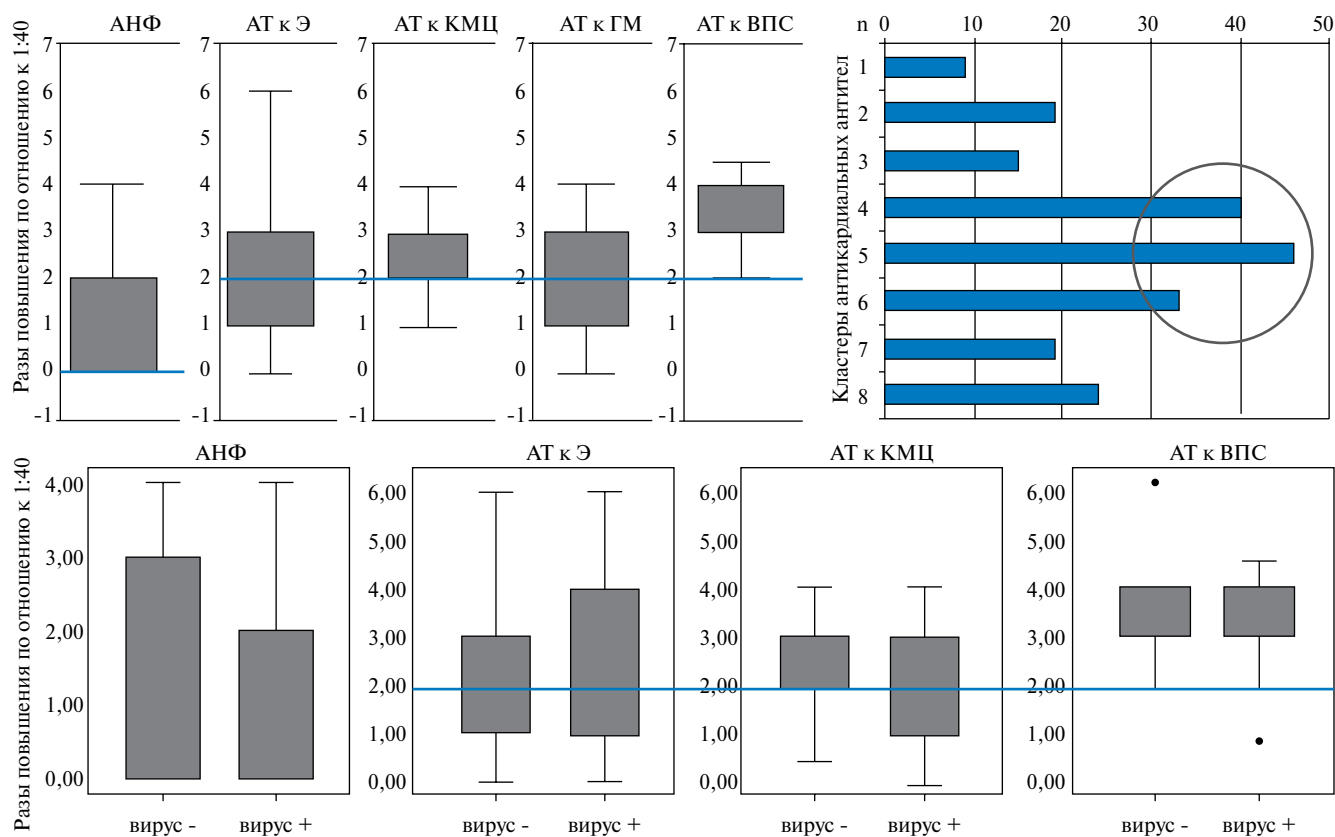


Рис. 1. Спектр повышения уровня различных антикардиальных антител в крови у всех пациентов с синдромом ДКМП и у вирус-позитивных в сравнении с вирус-негативными.

Примечание: верхний ряд слева — уровень антител (АТ) 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 (1:40): 2 соответствует разведению 1:80, 3 — 1:160, 4 — 1:320. Верхний ряд справа — распределение больных с синдромом ДКМП по кластерам антикардиальных антител (пояснения в тексте).

Нижний ряд — сравнение титров различных антикардиальных антител у вирус-негативных и вирус-позитивных больных с воспалительной природой синдрома ДКМП (миокардитом).

У большинства пациентов выявлено повышение титров антикардиальных антител в крови: в наибольшей степени антител к ядрам кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор, АНФ), к антигенам кардиомиоцитов и волокон проводящей системы сердца; несколько в меньшей степени повышался титр антител к антигенам эндотелия и гладкой мускулатуры (рис. 1). Для удобства анализа различные комбинации повышенных титров были разбиты по 8 кластерам: 1 — полная норма (АНФ нет, титры не выше 1:80), 2 — условная норма (АНФ нет, титры не выше 1:160, за исключением 4 и 5 кластеров), 3 — нетипичные комбинации (1:160-1:320) без АНФ, 4 — антитела к кардиомиоцитам 1:160-1:320 без АНФ, 5 — типичная комбинация (антитела к эндотелию, проводящей системе 1:160-1:320), 6 — АНФ в титре 1:40-1:80, 7 — АНФ 1:160-1:320, остальные титры не выше 1:160, 8 — АНФ 1:160-1:320, хотя бы один из видов антител 1:320. Чаще всего у больных с синдромом ДКМП определялись 4-6 кластеры антител.

При исследовании миокарда методом ПЦР (у 77 больных) вирусный геном выявлен в 52% (рис. 2) — у 19 (25%) больных моноинфекцией парвовирусом В19, у 2 — ННВ6, у 4 — ВЭБ, у 1 — вирусами простого герпеса 1, 2 типов; во всех остальных случаях выявлена микст-инфекция, включая обнаружение ЦМВ у 4 пациентов. При этом одновременное наличие вирусного генома в крови, которое свидетельствовало о системной вирусной инфекции, отмечено у 12 больных: в 2 случаях это был ННВ6, в остальных — ВЭБ. Парвовирус В19 в крови никогда не выявлялся. Рассчитана диагностическая значимость IgG в крови в отношении обнаружения вируса в миокарде: для парвовируса В19 чувствительность и специфичность антител в крови составили 80% и 70%, для ННВ6 существенно ниже — 46% и 40%, соответственно.

По результатам морфологического исследования изолированный лимфоцитарный миокардит (активный/пограничный) диагностирован у 51 больного (60,7%), его сочетание с генетической КМП еще у 17

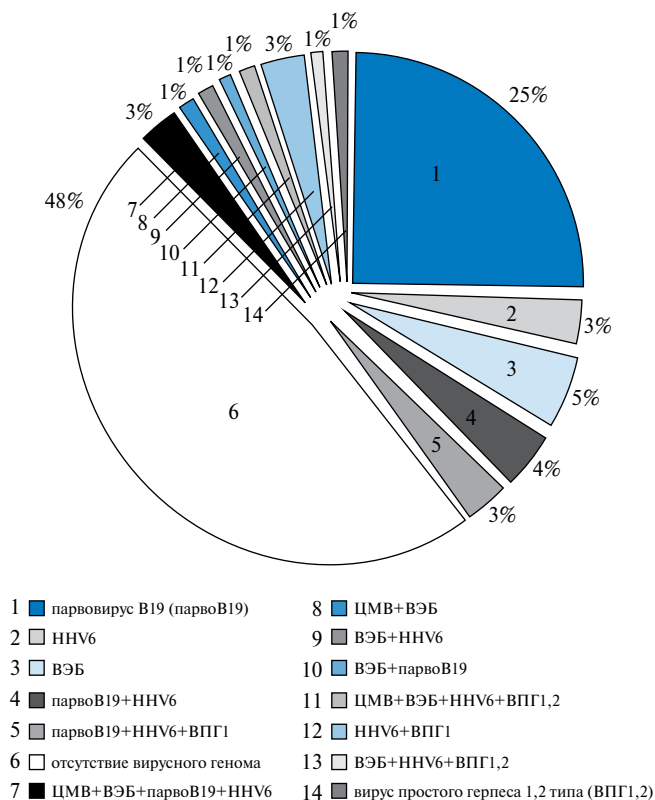


Рис. 2. Частота выявления вирусного генома в миокарде по результатам биопсии.

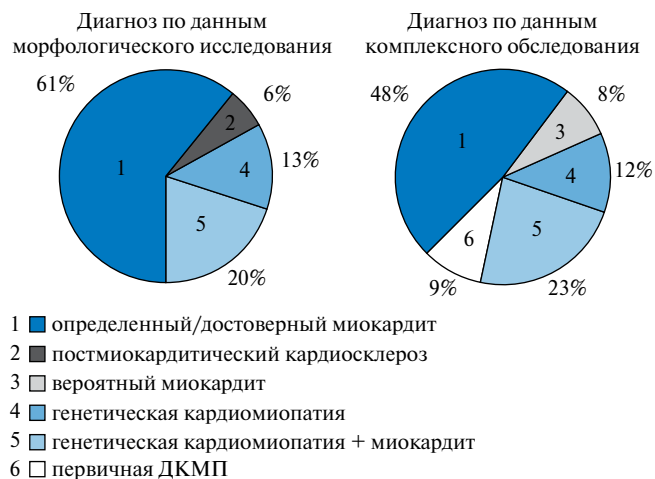


Рис. 3. Нозологический диагноз у пациентов с синдромом ДКМП по результатам морфологического и комплексного обследования.

пациентов (20,2%); частота миокардита у вирус-позитивных больных составила 95%; в 5 случаях (6,0%) морфологическая картина расценена как постмиокардитический кардиосклероз (излеченный миокардит по Далласской классификации), в 11 (13,1%) — как изолированная генетически детерминированная КМП (рис. 3). В частности, выявлены отложения амилоида, фиброзно-жировое замещение миокарда, хаотичное расположение кардиомиоцитов (т.н.

disarray), аутофагальная дегенерация. Результаты морфологического исследования у пациентов с синдромом ДКМП подробно обсуждались в наших предшествующих публикациях [2, 3].

У тех пациентов, которым биопсия миокарда не проводилась, мы использовали собственные критерии неинвазивной диагностики миокардита, разработанные с помощью сопоставления неинвазивных методик с результатами морфологического исследования миокарда [4].

К большим критериям (по 2 балла) были отнесены анамнестическая триада (острое начало, связь дебюта заболевания с инфекцией, давность менее года), системные иммунные проявления, высокие титры антикардиальных антител (3-8 кластеры), к малым критериям (1 балл) — возраст от 40 лет, отдельные компоненты триады, ангины/тонзиллит в анамнезе, микроваскулярная стенокардия/ишемия, вирусный геном в крови, лейкоцитоз, СРБ, увеличение СОЭ, уровня фибриногена, анти-О-стрептолизина, тропонина, общие иммунные изменения в крови, патологические Q/комплексы QS на ЭКГ, локальные гипокинезы, выпот в перикарде, диффузные/очаговые нарушения перфузии по данным сцинтиграфии, субэпикардальное/трансмуральное отсроченное накопление по данным КТ/МРТ.

При наличии 3-4 баллов вероятность миокардита расценивалась как средняя (вероятный миокардит), 5-7 баллов — как высокая, 8 и более баллов — очень высокая (определенный миокардит). По результатам комплексного обследования диагноз изолированного миокардита (определенного и вероятного) был поставлен 105 (47,7%) и 19 (8,6%) больных, генетической КМП — 26 (11,8%), их сочетания — 50 (22,7%), и лишь у 20 пациентов (9,1%) ДКМП расценена как первичная или идиопатическая. При этом результаты морфологической и комплексной нозологической диагностики оказались очень близки (рис. 3).

Спектр генетических КМП был представлен синдромом некомпактного миокарда ЛЖ (мутации в гене миозин-связывающего протеина С *MYBPC3* выявлены у 2 из 42 пациентов), аритмогенной дисплазией правого желудочка у 7 больных, в том числе у 3 в сочетании с некомпактным миокардом (мутации в генах десмоплакина *DSP* и десмоглеина *DSG2* выявлены у 2), миодистрофией Эмери-Дрейфуса у 3 (у 2 выявлены мутации в гене ламина *LMNA*, у 1 — в гене эмерина *EMD*), десминопатией у 1 (ген *DES*), неуточненной системной миопатией у 3, транстиретиновым амилоидозом у 1 (мутация в гене *TTR*). В 1 случае изолированной ДКМП выявлена мутация в гене дистобревина *DTNA*. У остальных пациентов уточнить генетическую природу ДКМП пока не удалось. Всего патогенные мутации выявлены у 10 больных из 48, консультированных генетиком (20,8%).

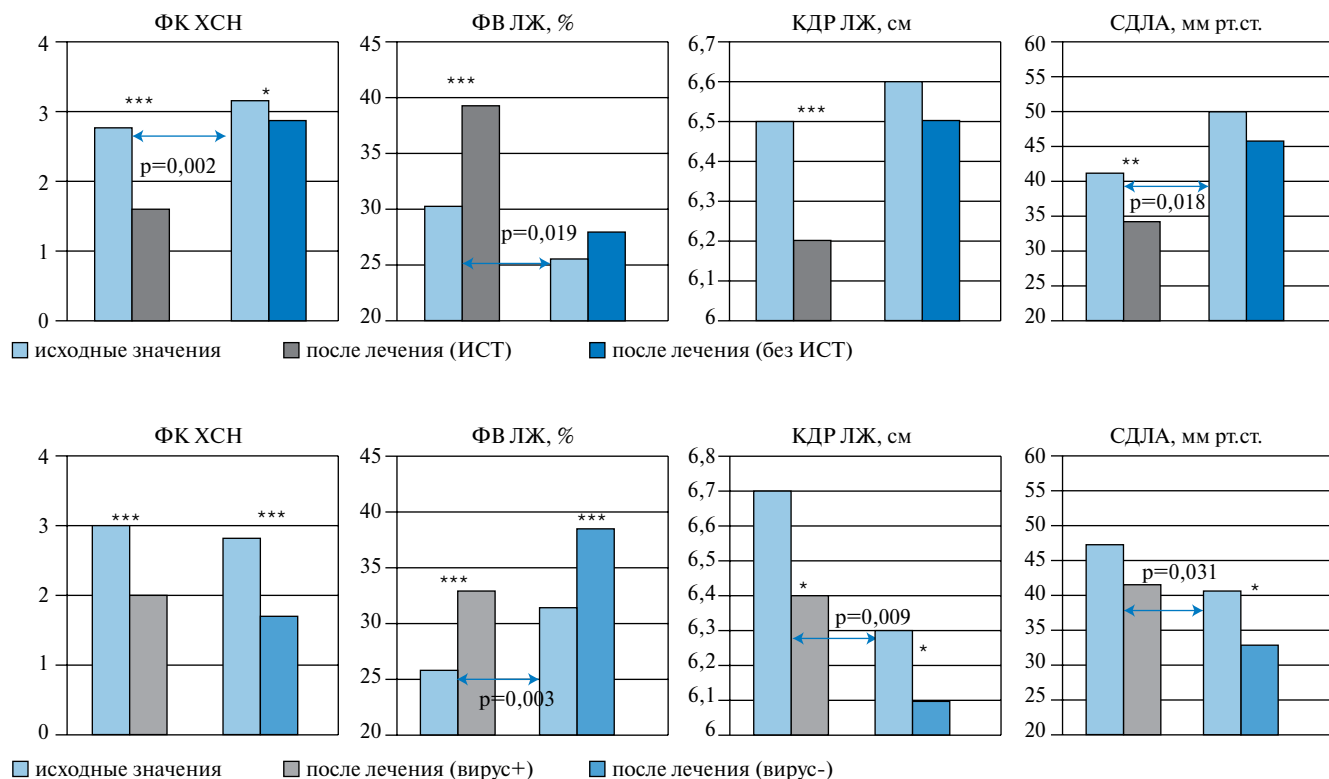


Рис. 4. Динамика основных структурно-функциональных параметров у пациентов с миокардитом в зависимости от применения иммуносупрессивной терапии (верхний ряд), наличия или отсутствия вирусного генома в крови/миокарде (нижний ряд).

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Завершая изложение результатов диагностического этапа исследования, отметим, что по мере роста числа пациентов соотношение частоты различных причин синдрома ДКМП существенно не менялось, отражая, по-видимому, некоторые устойчивые закономерности. У 59% больных миокардит имел первично хроническое течение (без яркого острого начала), что дополнительно затрудняло его диагностику. Более чем у трети пациентов выявлено сочетание нескольких причин синдрома ДКМП (наряду с базовыми — миокардитом и генетическими КМП — алкоголь, вторичная клапанная дисфункция, сопутствующая ишемия и пр.). Однако выделение ведущих и, особенно, курабельных причин, безусловно, необходимо в каждом случае.

Далее мы представим результаты наблюдения за 127 пациентами с воспалительной природой ДКМП (миокардитом), большинство из которых после постановки диагноза получали базисную (противовирусную и/или иммуносупрессивную) терапию. По составу они не отличались от всей когорты больных с синдромом ДКМП (46 женщин и 81 мужчина, средний возраст $46,7 \pm 12,7$ лет). Средний срок наблюдения составил 18 [7; 42] месяцев.

Среди этих 127 больных 52 были вирус-положительны по крови и/или миокарду, диагноз миокардита морфологически верифицирован у 38 (73,1%), остальные 75 больных отнесены к вирус-негативным (биопсия

миокарда, подтвердившая миокардит, проведена у 23, т.е. у 30,7% из них, у остальных вирусный геном исследовался только в крови). Вирус-положительные пациенты исходно отличались от вирус-негативных достоверно большими размерами ЛЖ (КДР $6,7 \pm 0,8$ см v $6,4 \pm 0,7$ см, КСО $158,4 \pm 73,8$ мл v $119,2 \pm 49,9$ мл, $p < 0,05$ и КДО $212,6 \pm 85,9$ мл v $172,9 \pm 58,8$ мл, $p < 0,01$), более низкой ФВ ЛЖ ($25,9 \pm 11,2\%$ v $31,5 \pm 9,8\%$, $p < 0,01$) и более выраженной легочной гипертензией (СДЛА $47,5 \pm 16,3$ мм рт.ст. v $40,7 \pm 15,9$ мм рт.ст., $p < 0,01$).

При сравнении степени иммунной активности у вирус-негативных и вирус-положительных больных миокардитом оказалось, что никаких достоверных различий по уровню различных антикардиальных антител между ними нет (рис. 1): этот крайне важный для выбора терапии факт говорит о том, что обнаружение или необнаружение вируса свидетельствует лишь об определенной фазе единого, во многих случаях индуцированного вирусами иммунного процесса, который участвует в поддержании активного миокардита. Лишь у 7% больных с воспалительной природой ДКМП можно было говорить об изолированном вирусном миокардите (без повышения антител 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.

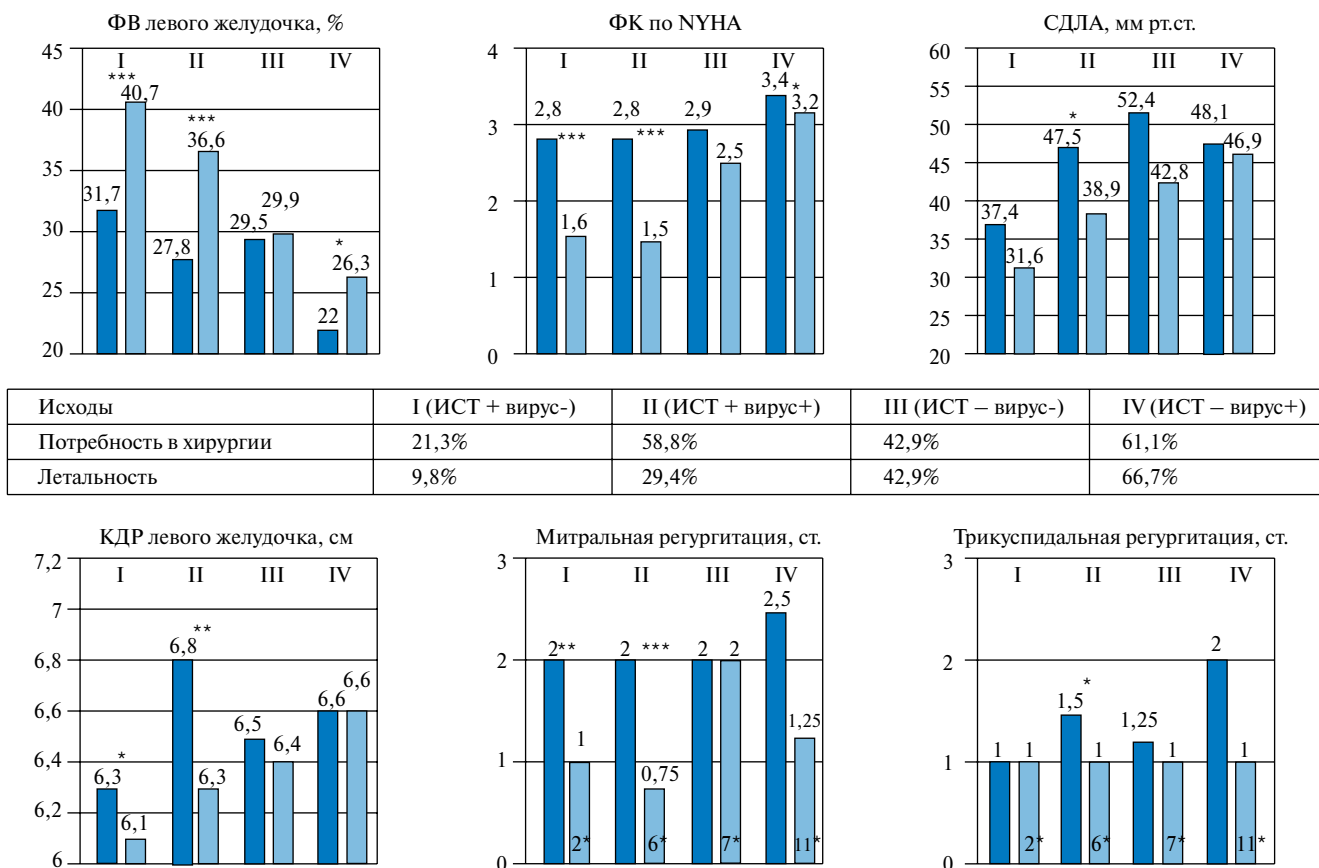


Рис. 5. Сравнение динамики основных структурно-функциональных параметров, летальности и потребности в кардиохирургическом лечении у больных с миокардитом в зависимости от наличия вирусного генома и проведения иммуносупрессивной терапии.

Примечание: * — уровень значимости различий $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Соответственно, одновременное наличие вирусного генома и высоких титров антикардиальных антител подразумевало сочетание противовирусной и иммуносупрессивной (ИСТ). В качестве показаний к терапии ганцикловиром в/в 500 мг/сут. №7-10 и/или валганцикловиром 450-900 мг/сут. у 11 пациентов рассматривалось обнаружение в крови/миокарде ДНК ЦМВ либо более чем 10-кратное повышение IgG к ЦМВ в крови. Ацикловир назначался 45 больным при обнаружении генома других герпетических вирусов (в/в 750 мг/сут., далее *per os* 1,6-2,0 г/сут.; при неэффективности — ганцикловир или фамвир 1000 мг/сут.). При парвовирусном инфицировании миокарда, а также высокой иммунной активности миокардита 12 больным проведены в/в вливания человеческого иммуноглобулина 5-20 г. Активная НВВ-инфекция потребовала длительной терапии энтекавиром у 2 пациентов.

Непосредственная эффективность противовирусного лечения оценивалась по крови (первый контрольный анализ проводили через 14-21 день, далее в зависимости от результата с периодичностью раз в 3-4 недели): конечная эффективность элиминации ЦМВ составила 100%. ВЭБ — 100% при микст-инфекции с ЦМВ и 85% при моноинфекции, НВВ — 50%. Наибольшую устойчивость к лечению из герпетических инфекций проявлял ННВ6

(50%). Суммарная эффективность лечения составила 81%. При этом лишь у небольшой части больных, наряду с клиническим улучшением (купирование симптомов активной ЦМВ-инфекции, выраженной слабости у ВЭБ-позитивных больных), отмечено существенное снижение титра антикардиальных антител; радикального улучшения функциональных показателей сердца не отмечено ни разу.

Показаниями к назначению ИСТ служили резистентность к стандартной кардиотропной терапии, повышенные в 3-4 раза титры антикардиальных антител, особенно АНФ. Выбор режима ИСТ осуществлялся с учетом тяжести течения болезни и ее давности; наличия необратимых структурных изменений, системных иммунных проявлений, фоновой генетической КМП, эффективности подавления вирусной инфекции (у вирус-позитивных больных), достоверности диагноза миокардита, его морфологической активности, необходимости хирургических вмешательств на сердце и других органах, наличия противопоказаний к назначению ИСТ.

В результате индивидуального определения объема лечения стероидная терапия была назначена 26 (51%) вирус-позитивным больным и 47 (62,7%) вирус-негативных: средние дозы в пересчете на преднизон-

лон составили, соответственно, 30 [22; 40] и 24 [16; 32] мг/сут. Азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг получали 8 (15,7%) и 24 (32,0%) больных, гидроксихлорохин 200 мг/сут. — 20 (39,2%) и 25 (33,3%) пациентов. Всего ИСТ различной степени агрессивности (от монотерапии плаквенилом до комбинации стероидов и азатиоприна) была назначена 95 больным (61 вирус-негативным и 34 вирус-положительным) и не назначалась 32 (14 и 18, соответственно).

При оценке лечения, независимо от наличия вирусов в крови/миокарде, в среднем, через 12,0 [6,0; 20,0] месяцев оказалось, что только 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 $39,2 \pm 11,9\%$ (рис. 4, верх). В отсутствие 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 вирус-положительных больных (рис. 4, низ).

Отдельно проведено сравнение результатов комплексного лечения в 4-х группах: I — вирус-негативные больные, получавшие ИСТ (n=61), II — вирус-положительные больные, получавшие ИСТ (n=34), III — вирус-негативные, не получавшие ИСТ (n=14) и IV — вирус-положительные больные, не получавшие ИСТ (n=18). Положительные эффекты лечения убывали от I к IV группе (рис. 5). Это касается и конечных точек исследования: летальность в группах I-II-III-IV составила, соответственно, 9,8-29,4-42,9-66,7%, потребность в кардиохирургическом лечении (имплантация устройств, реконструктивные операции, трансплантация) — 21,3-58,8-42,9-61,1%. Таким образом, результаты лечения (как непосредственные, так и конечные) у вирус-положительных больных, получавших ИСТ, в целом оказались лучше в сравнении со всеми не получавшими ИСТ пациентами — не только вирус-положительными, но и вирус-негативными.

Противоположное влияние ИСТ и наличия вирусного генома на исходы комплексной терапии представлены в таблицах 1 и 2: 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 вирус-положительных больных. Одним из наиболее клинически значимых показателей является летальность оперированных больных, которая была достоверно ниже в группе ИСТ: речь идет как о реконструктивной операции на сердце (операция обратного ремоделирования, которая выполняется в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН), так и о трансплантации

Таблица 1

Потребность в хирургическом лечении и исходы заболевания комплексной терапии у вирус-положительных и вирус-негативных больных 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 оперированных больных ($p < 0,01$), ОР=2,16 (95% ДИ 1,50-3,11)	14,3%

Таблица 2

Влияние иммуносупрессивной терапии на потребность в хирургическом лечении и исходы заболевания у больных с воспалительной природой ДКМП

ИСТ +	Некоторые сходные параметры и конечные точки	ИСТ -
3 [2; 3]	исходный функциональный класс ХСН ($p < 0,01$)	3 [3; 4]
$30,3 \pm 10,6\%$	исходная ФВ ($p < 0,05$)	$25,3 \pm 9,2\%$
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 оперированных больных ($p < 0,01$), ОР=0,60 (95% ДИ 0,36-0,99)	50%

сердца — у пациентов без ИСТ она не только выполнялась чаще (4:1), но и в половине случаев закончилась фатально в ранний срок.

В заключение представим анализ летальности во всей когорте из 220 пациентов с синдромом ДКМП различной этиологии. Большинство пациентов, независимо от этиологии синдрома ДКМП, получали стандартную кардиотропную терапию, включавшую β -адреноблокаторы (79,5%), ингибиторы АПФ (80,9%), спиронолактон/эплеренон (82,7%), ограничением к назначению которых служили выраженная гипотония, повышение уровня креатинина и калия, а также амиодарон (57,7%) по поводу желудочковых и наджелудочковых аритмий, петлевые диуретики (75,9%), дигоксин (8,6%), непрямые антикоагулянты (58,2%), аспирин (19,1%), статины (29,5%). Постоянный стимулятор/CRTP имплантированы 6,4% больных, ИКД/CRTD — 27,7%; операции на открытом сердце выполнены 28 больным (12,7%), трансплантация сердца — 6 пациентам (2,7%).

За 12,0 [4; 27] месяцев наблюдения летальность составила 39 больных или 17,7%. Основными причинами смерти были терминальная ХСН (51%),

Таблица 3

Основные предикторы летального исхода у всех больных с синдромом ДКМП

Фактор	ОР	95% ДИ
4 ФК ХСН (в сравнении с 1-3 ФК)	6,43	3,44-11,99
плохой непосредственный ответ на лечение	4,39	2,66-7,25
геном вируса герпеса 6 типа в миокарде	9,58	2,28-40,28
крупноочаговый кардиосклероз	3,53	1,07-11,63
трикуспидальная регургитация 3 ст.	3,15	1,61-6,18
неназначение ингибиторов АПФ	3,04	1,77-5,21
митральная регургитация 3 ст.	3,03	1,88-4,88
Е/А >2	2,67	1,90-3,74
тяжелый миокардит с острым началом	2,64	1,75-3,96
СРБ >1,0 мг/дл	2,58	1,58-4,20
неназначение β-адреноблокаторов	2,46	1,48-4,15
вирусный геном в крови/миокарде	2,37	1,64-3,43
ФВ левого желудочка <26%	2,27	1,59-3,25
возраст моложе 40 лет	2,26	1,48-3,46
VT1 <10 см	2,07	1,37-3,14
субэпикардильное/трансмуральное контрастирование	1,88	1,28-2,76
γ-глобулины крови <14,0 отн. %	1,77	1,01-3,11
полная блокада ЛНПГ	1,60	0,96-3,67
отсутствие ИСТ	1,41	0,96-2,06
женский пол	1,29	0,82-2,03
отсутствие АНФ в крови/кластер <6	1,23	0,97-1,54

внезапная аритмическая смерть (10%), печеночная недостаточность и смерть в ранний послеоперационный период (после операций на сердце и брюшной полости), по 8%. Кроме того, по 5% в структуре причин летальности составили инсульт, пневмония, инфаркт вследствие тромбоза коронарной артерии (без признаков атеросклероза), по 3% — ТЭЛА, мезентериальный тромбоз и рак желудка с метастазами. Большинство смертей (за исключением рака) явились прямым следствием синдрома ДКМП.

В таблице 3 представлен шкала факторов, ассоциированных с летальным исходом, в соответствии с рассчитанным для них относительным риском. Наиболее значимыми факторами оказались 4ФК ХСН и плохой непосредственный ответ на лечение (отсутствие прироста ФВ хотя бы на 5%). Далее следуют признаки, свидетельствующие о грубом и нередко необратимом ремоделировании сердца (крупноочаговый кардиосклероз, клапанная регургитация 3 степени, блокада левой ножки пучка Гиса и т.п.). Однако следует отметить, что существенное отрицательное влияние на прогноз оказывали также наличие вирусного генома в крови/миокарде, низкий уровень γ-глобулинов и антикардиальных антител (отсутствие субстрата для ИСТ), а также отсутствие самой ИСТ, невозможность назначения ингибиторов АПФ и β-блокаторов.

Обсуждение

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что использование термина “синдром ДКМП” в качестве входного диагноза целесообразно, поскольку ориентирует врача на максимально тщательный поиск его возможных причин даже после исключения наиболее частых причин дилатации сердца со снижением его сократимости. В подтверждение процитируем работу Luc A, et al., которые обнаружили расхождение клинического диагноза с результатами исследования эксплантированных сердец у пациентов с неишемической КМП в 30-100% [5]. В тех случаях, когда нозологический диагноз (миокардит, генетическая КМП) исходно более очевиден и требует лишь подтверждения, без синдромного диагноза можно обойтись. Мы предпочитаем неконкретному в отношении фазы процесса диагнозу “воспалительная КМП” более точный диагноз “миокардит с развитием дилатации камер сердца”.

Частота выявления миокардита у наших больных с синдромом ДКМП по данным, как биопсии миокарда, так и комплексного обследования остается высокой по мере возрастания числа наблюдений (изолированный в 61% и 56%, соответственно, в сочетании с генетическими причинами у 20% и 23%), частота выявления вирусного генома в миокарде колеблется около 50%. В литературе (главным образом европейской) эти цифры колеблются в очень широких пределах: частота обнаружения вирусов в миокарде — от 17 до 67% [6-9], частота миокардита — от 11 до 67% [10-13]. Наиболее трудно объяснить полное отсутствие миокардита при высокой частоте выявления вирусов в достаточно масштабных работах из клиники Шаритэ (245 больных, [7]); можно предполагать излишне строгие критерии миокардита. Вместе с тем, опубликованных российских исследований у пациентов с ДКМП практически нет; наши данные говорят о сходной с европейскими странами ситуации.

Еще одним важным выводом диагностического этапа работы является установленный факт далеко не редкого сочетания не только приобретенных причин синдрома ДКМП (миокардит, алкоголь и пр.), но и миокардита с генетически детерминированными КМП (23%). В литературе имеются лишь единичные сообщения о сочетаниях миокардита с ГКМП, синдромом Бругада, некомпактным миокардом [14-16]; несколько шире эта тема представлена в работах по АДПЖ [17], однако миокардит часто рассматривают как вторичный и не придают ему клинического значения. Наши данные свидетельствуют не только о высокой частоте таких сочетаний (что вполне объяснимо: генетически неполноценный миокард является удобной площадкой для развития миокардита, а миокардит способствует клинической манифестации генетической КМП), но и высокой клинической

значимости миокардита и необходимости его лечения [18].

Наиболее серьезного обсуждения заслуживают, на наш взгляд, результаты лечения у пациентов с воспалительной природой ДКМП (миокардитом). Европейские эксперты рекомендуют проведение ИСТ в следующих клинических ситуациях: гигантоклеточный миокардит, саркоидоз, миокардит, ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями, вирус-негативный эозинофильный или токсический миокардит с ХСН и/или аритмиями, рефрактерный к стандартной терапии вирус-негативный лимфоцитарный миокардит в отсутствие противопоказаний. Подчеркивается, что ИСТ может быть начата только после исключения инфекционной природы миокардита, однако это рекомендация базируется на крайне малочисленных исследованиях: в основную группу единственного рандомизированного исследования 2009г TIMIC вошло 43 больных с хроническим вирус-негативным лимфоцитарным миокардитом (назначение стероидов в дозе 1 мг/кг в сочетании с азатиоприном 2 мг/кг привело к достоверному возрастанию ФВ и улучшению прогноза [19]). Ранее было установлено, что в группе больных миокардитом, не ответивших на стероидную терапию (n=20), с высокой частотой определяется вирусный геном в миокарде и, напротив, отсутствуют антикардиальные антитела в крови, в то время как в подгруппе респондеров (n=21) ситуация была обратной [20].

При этом подразумевается, что т.н. аутоиммунный миокардит предполагает отсутствие инфекционной (вирусной) составляющей. Вместе с тем, даже предложенная европейскими экспертами классификация показывает, что такое разделение является излишне упрощенным: авторы выделяют как хронический микробный и аутореактивный миокардиты, так и смешанную форму — микробный и иммунный, что в наибольшей степени соответствует отечественному понятию об инфекционно-иммунном миокардите (без четкого разделения на отдельные фазы). На наш взгляд, отсутствие европейских работ по оценке эффективности лечения у пациентов с вирусно-иммунным миокардитом связано с отсутствием широкого и обязательного определения титров антикардиальных антител. Внедрение этого теста в г. Падуя, где работают ведущие эксперты, позволяет ожидать пересмотра целого ряда позиций. На сегодня авторы просто не отвечают на вопрос о лечении вирусного миокардита с высокой иммунной активностью.

Необходимость выявления вирусов в миокарде — главный аргумент европейских экспертов в пользу обязательного проведения ЭМБ. Однако в литературе неоднократно показано, что у пациентов без воспалительных заболеваний сердца (врожденные пороки сердца, ишемическая КМП, любая диастолическая ХСН, операции на открытом сердце у пациен-

тов без ДКМП), и даже в общей популяции, частота обнаружения вирусного генома, особенно парвовируса В19, составляет 17-95% [21-25] и едва ли не превосходит таковую у пациентов с синдромом ДКМП. В собственном исследовании мы получили этому подтверждение [4]: в группе сравнения у больных без систолической дисфункции, оперированных на открытом сердце по поводу ИБС, пороков сердца и ГКМП, вирусный геном был выявлен в 66% биоптатов, однако морфологические признаки миокардита — только в 24%.

Эти факты лишь иллюстрируют хорошо известное положение о том, что развитие болезни в ответ на вирусную инвазию в значительной степени определяется состоянием макроорганизма (по И. В. Давыдовскому, “патогенез есть свойство реагирующего субстрата”), и само по себе обнаружение вируса не может быть единственным ориентиром при выборе лечения. Кроме того, у пациентов с ДКМП вирус может, как появляться, так и исчезать при повторном исследовании. Безусловно, при назначении ИСТ должно учитываться наличие активной вирусной инфекции. Однако в целом ряде других работ была показана успешность применения ИСТ у вирус-позитивных больных в сочетании с противовирусным лечением: у детей с острым, а также с хроническим миокардитом и синдромом ДКМП, при котором выраженный эффект ИСТ был получен независимо от персистенции вирусов в миокарде при отсутствии улучшения в группе контроля [26, 27]; у взрослых с тяжелым вирусным миокардитом [28, 29]. Маастрихтский алгоритм подразумевает при одновременном выявлении вирусного генома в миокарде и антикардиальных антител проведение противовирусного лечения с последующей ИСТ [30]; аналогичных принципов придерживается группа Andréoletti L, et al. [31].

Европейские эксперты рекомендуют обсуждать лечение вирусного миокардита с инфекционистами [1], однако именно инфекционисты нередко используют сочетания стероидной терапии с противовирусной, в т.ч. при тяжелой ВЭБ-инфекции с системными проявлениями [32]; то же можно сказать о вирусных гепатитах и об индуцированных вирусами гепатита В и С иммунных реакциях [33], о лечении вирусных инфекций у больных с системными заболеваниями, после трансплантации органов, когда неназначение или отмена массивной ИСТ невозможны [34]. В этой связи можно вспомнить исследование 1995г МТТ, которое более 10 лет широко цитировалось как неопровержимое доказательство полной неэффективности ИСТ при миокардите — до тех пор, пока не были проведены исследования Frustaci A, et al. Такого же пересмотра позиций можно ожидать по мере проведения новых целенаправленных исследований эффективности ИСТ у вирус-позитивных больных.

Наши данные получены на существенно большем, чем в исследовании TIMIC, количестве больных (причем число вирус-негативных больных по миокарду наверняка занижено в связи с тем, что не всем проводилась ЭМБ) и свидетельствуют о том, что ИСТ оправдана и у вирус-позитивных больных с высокой иммунной активностью после максимально возможного подавления вирусной активности. Наличие вируса в целом несколько снижало эффект лечения в сравнении с вирус-негативными больными (в т.ч., вероятно, и в связи с исходно большей тяжестью этих пациентов), однако изменения оставались достоверными, чего не отмечено в отсутствие ИСТ, независимо от наличия вирусов. В целом неэффективность терапии ассоциировалась с необратимыми структурными изменениями сердца, однако и у пациентов “из листа ожидания” (с ФВ менее 26%, клапанной регургитацией 3 степени) удавалось добиться выраженного улучшения, несмотря на наличие вируса (чаще всего парвовируса) в миокарде.

Наконец, остается нерешенным вопрос выбора степени агрессивности ИСТ. В зарубежной литературе рекомендуется только максимально активная терапия (преднизолон 1 мг/кг в сочетании с азатиоприном 2 мг/кг), хотя отечественными авторами накоплен большой опыт эффективного использования меньших доз кортикостероидов, а также аминохинолинов. В литературе имеются сообщения о возможной кардиотоксичности последних [35], однако ни у кого из 75 больных, получавших гидроксихлорохин, мы этого не наблюдали, в то время как эффект от лечения был получен. Наши данные говорят также о возможности достаточно эффективного использования малых и средних доз кортикостероидов и их сочетания с аминохинолинами или азатиоприном у больных с синдромом ДКМП, что

существенно реже приводит к развитию побочных эффектов в сравнении с агрессивной ИСТ.

Заключение

1. Синдром ДКМП представляет собой полиэтиологическое состояние, нозологическая природа которого может быть установлена в большинстве случаев с разной степенью вероятности; наиболее часто в его основе лежит миокардит, в т.ч. первично хронического течения.

2. Миокардит у больных с синдромом ДКМП (воспалительная кардиомиопатия) лишь в 7% носит изолированный вирусный характер, у 54% больных определяется высокая иммунная активность при отсутствии вирусного генома, в 34% на момент обследования выявлено сочетание вирусного и иммунного механизмов.

3. Наличие вирусного генома в крови/миокарде у больных с ДКМП сопровождается морфологическими признаками миокардита в большинстве случаев и оказывает отрицательное влияние на прогноз.

4. Иммуносупрессивная терапия оправдана при высокой иммунной активности миокардита, независимо от наличия вирусов: она приводит к достоверному возрастанию ФВ, снижению размеров левого желудочка, СДЛА, уменьшению летальности и потребности в хирургии (при исходно несколько меньшем ФК ХСН).

5. Наилучшие результаты лечения отмечены у вирус-негативных больных, получавших иммуносупрессивную терапию, наихудшие — у вирус-позитивных, ее не получавших; наиболее прогностически неблагоприятны 4ФК ХСН, клинический вариант тяжелого вирус-позитивного миокардита с острым началом и плохой непосредственный ответ на лечение.

Литература

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34(33): 2636-48.
2. Kogan EA, Blagova OV. Myocardial biopsy in the differential diagnosis of the etiology of DCM: clinical and morphological study. *Clinical and Experimental Surgery*. B. V. Petrovsky journal. 2014; 1: 42-53. Russian (Коган Е.А., Благова О.В. Биопсия миокарда в дифференциальной нозологической диагностике синдрома ДКМП: клинико-морфологическое исследование. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. 2014; 1: 42-53).
3. Blagova OV, Sulimov VA, Nedostup AV, et al. Experience of myocardial biopsy in a therapeutic clinic: patient selection, immediate results, the value in the choice of treatment. *Russ J Cardiol*, 2015; 15: 82-92. Russian (Благова О.В., Сулимов В.А., Недоступ А.В. и др. Опыт проведения биопсии миокарда в терапевтической клинике: отбор пациентов, непосредственные результаты, значение в выборе тактики лечения. Российский кардиологический журнал, 2015; 15: 82-92).
4. Osipova YuV, Blagova OV, Nedostup AV, et al. The significance of various noninvasive markers in the diagnosis of latent myocarditis in comparison with the data of biopsy. *Cardiology and cardiac surgery*, 2015, 8 (1): 40-56. Russian (Осипова Ю.В., Благова О.В., Недоступ А.В. и др. Значимость различных неинвазивных маркеров в диагностике латентного миокардита в сопоставлении с данными биопсии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, 2015; 8, 1: 40-56).
5. Luk A, Metawee M, Ahn E, et al. Do clinical diagnoses correlate with pathological diagnoses in cardiac transplant patients? The importance of endomyocardial biopsy. *Can J Cardiol*. 2009; 25(2): e48-54.
6. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(3): p. 466-72.
7. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005; 111(7): 887-93.
8. Moimas S, Zacchigna S, Merlo M, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy and persistent viral infection: Lack of association in a controlled study using a quantitative assay. *Heart Lung Circ*. 2012; 21(12): 787-93.
9. Pankuweit S, Ruppert V, Eckhardt H, et al. Pathophysiology and aetiological diagnosis of inflammatory myocardial diseases with a special focus on parvovirus B19. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2005; 52(7-8): 344-7.
10. Agüero J, Navarro J, Medina MC, et al. Clinical variables associated with the presence of inflammatory infiltrates in patients with dilated cardiomyopathy undergoing heart transplantation. *Transplant Proc*. 2008; 40(9): 3017-9.
11. Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med*. 1985; 312(14): 885-90.
12. Frustaci A, Francone M, Petrosillo N, et al. High prevalence of myocarditis in patients with hypertensive heart disease and cardiac deterioration. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15(3): 284-91.
13. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz*. 2000; 25(3): 279-85.
14. 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.

15. Juhasz Z, Tiszlavicz L, Kele B, et al. Sudden cardiac death from parvovirus B19 myocarditis in a young man with Brugada syndrome. *J Forensic Leg Med.* 2014; 25: 8-13.
16. Patil KG, Salagre SB, Itolkar SM. Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease. *J Assoc Physicians India.* 2014; 62(3):261-3.
17. Fontaine G. The multiple facets of right ventricular cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2011; 32(9): 1049-51.
18. Blagova OV, Nedostup AV, Sedov VP, et al. Noncompaction myocardium as a primary phenomenon or consequence of myocardial dysfunction: clinical masks of the syndrome. *Kardiologija.* 2012; 52(11): 17-26. Russian (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): 17-26).
19. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009; 30(16): 1995-2002.
20. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation.* 2003; 107(6): 857-63.
21. Andreoletti L, Hober D, Decoene C, et al. Detection of enteroviral RNA by polymerase chain reaction in endomyocardial tissue of patients with chronic cardiac diseases. *J Med Virol.* 1996; 48(1): 53-9.
22. Kuethe F, Lindner J, Matschke K, et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(11): 1660-6.
23. Schenk T, Enders M, Pollak S, et al. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(1): 106-10.
24. Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation.* 2005; 111(7): 879-86.
25. Wang X, Zhang G, Liu F, et al. Prevalence of human parvovirus B19 DNA in cardiac tissues of patients with congenital heart diseases indicated by nested PCR and in situ hybridization. *J Clin Virol.* 2004; 31(1): 20-4.
26. Aziz KU, Patel N, Sadullah T, et al. Acute viral myocarditis: role of immunosuppression: a prospective randomised study. *Cardiol Young.* 2010; 20(5): 509-15.
27. Camargo PR, Okay TS, Yamamoto L, et al. Myocarditis in children and detection of viruses in myocardial tissue: Implications for immunosuppressive therapy. *Int J Cardiol.* 2011; 148(2): 204-8.
28. Baumgratz JF, Vila JH, Silva JP, et al. Cardiogenic shock due to cytomegalovirus myocarditis: successful clinical treatment. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010; 25(2):149-53.
29. Moreels M, Delforge ML, Renard M. Fulminant myocarditis with dramatic response to corticoids. *Acta Cardiol.* 2010; 65(1): 97-9.
30. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J.* 2008; 29(17): 2073-82.
31. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, et al. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009; 102(6-7): 559-6.
32. Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, et al. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol.* 2010; 49(3): 151-7.
33. Morales JM, Kamar N, Rostaing L. Hepatitis C and renal disease: epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Contrib Nephrol.* 2012; 176: 10-23.
34. Azuma N, Hashimoto N, Yasumitsu A, et al. CMV infection presenting as a cavitory lung lesion in a patient with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *Intern Med.* 2009; 48(24): 2145-9.
35. Fragasso G, Sanvito F, Baratto F, et al. Cardiotoxicity after low-dose chloroquine antimalarial therapy. *Heart Vessels.* 2009; 24(5): 385-7.

**Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество**

**21-22 октября 2016 года
Самара**

**5-я Всероссийская конференция
“Противоречия современной кардиологии:
спорные и нерешенные вопросы”**

Основные направления работы:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
 - Артериальная гипертония.
 - Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
 - Острый коронарный синдром
 - Тромбоэмболия легочной артерии
 - Хроническая сердечная недостаточность
 - Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
 - Интервенционная кардиология
 - Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии
 - Детская кардиология и кардиохирургия
 - Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
 - Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Заявки принимаются до 01 июля 2016г на e-mail: **duplyakov@yahoo.com** или **samaracardio@micpartner.ru**
Место проведения: г. Самара, ул. А. Толстого, д. 99, ОТЕЛЬ “ХОЛИДЕЙ ИНН”.

Языки конференции: русский и английский.

Регистрационный взнос: бесплатно.

Требования к оформлению тезисов:

• Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным на сайте правилам.

- Подача тезисов открывается **01 апреля 2016 года.**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2016 года.**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) — представление результатов собственных исследований, клинических случаев, решение клинических задач

Организационные вопросы: ООО “Майс-партнер”, Репина Анна Юрьевна
Тел./факс +7 (846) 273 36 10, e-mail: samaracardio@micpartner.ru

ФОРМЫ УЧАСТИЯ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ: продолжение информации на стр. 50.