

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения миокардитов (по материалам обсуждения Российских национальных рекомендаций)

Роль биомаркеров повреждения и воспаления миокарда в прогнозировании ишемически-реперфузионного повреждения у пациентов с ОКСпST при эндоваскулярной реваскуляризации

Прогностическое значение глобальной продольной деформации и геометрии левого желудочка у пациентов с некомпактной кардиомиопатией

Цель проведения эндомиокардиальной биопсии в диагностике патологии сердца у детей и взрослых

Эффективность иммуносупрессивной терапии лимфоцитарного миокардита по данным реальной клинической практики

Состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Миокардиты у взрослых.
Клинические рекомендации 2020

В ФОКУСЕ:

Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания

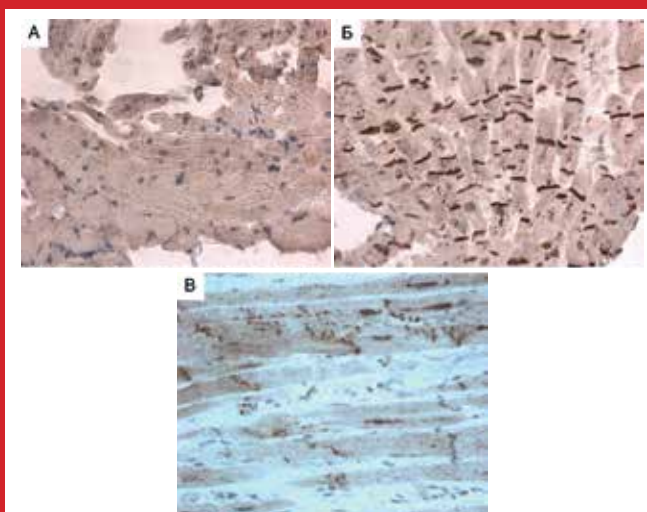


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование эндомиокардиальной биопсии (коричневое окрашивание антигена). **А.** Очаговое исчезновение экспрессии плакоглобина при аритмогенной дисплазии правого желудочка. **Б.** Нормальная экспрессия плакоглобина при аритмогенной дисплазии правого желудочка. **В.** Очаговое исчезновение экспрессии коннексина-43 при дилатационной кардиомиопатии; x200. См. на стр. 53.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шляхто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2020) 3,408
импакт-фактор (2020) 1,804

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография “OneBook”,
ООО “Сам Полиграфист”,
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 26 (11) 2021

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алесян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Капиталов В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Ревинский А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Благова О. В. (Москва)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силиция-Полиграф”
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2020) 3,408
Impact-factor (2020) 1,804**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from
this journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher**

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 26 (11) 2021

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Olga V. Blagova (Moscow)

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

7 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

8 Clinical medicine updates: a review of international news

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

Благова О. В., Моисеева О. М., Палеев Ф. Н.

Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения миокардитов (по материалам обсуждения Российских национальных рекомендаций)

9 Blagova O. V., Moiseeva O. M., Paleev F. N.
Controversial and open issues of diagnosis and treatment of myocarditis (based on the discussion of Russian national recommendations)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Русак Т. В., Гелис Л. Г., Медведева Е. А., Русских И. И., Шибeko Н. А., Курганович С. А., Геворкян Т. Т.

Роль биомаркеров повреждения и воспаления миокарда в прогнозировании ишемически-реперфузионного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при эндоваскулярной реваскуляризации

16 Rusak T. V., Gelis L. G., Medvedeva E. A., Russkikh I. I., Shibeko N. A., Kurganovich S. A., Gevorkyan T. T.
Role of biomarkers of myocardial injury and inflammation in predicting ischemia-reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing endovascular revascularization

Комиссарова С. М., Красько О. В., Ринейская Н. М., Ефимова А. А.

Прогностическое значение глобальной продольной деформации и геометрии левого желудочка у пациентов с некомпактной кардиомиопатией

23 Komissarova S. M., Krasko O. V., Rineyskaya N. M., Efimova A. A.
Predictive value of global longitudinal strain and geometry of left ventricle in patients with noncompaction cardiomyopathy

Рудь Р. С., Благова О. В., Коган Е. А., Новосадов В. М., Зайцев А. Ю., Седов В. П., Зайденев В. А., Куприянова А. Г., Кадочникова В. В., Донников А. Е., Недоступ А. В.

Сравнительная эффективность и безопасность микофенолата мофетила и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита

31 Rud R. S., Blagova O. V., Kogan E. A., Novosadov V. M., Zaitsev A. Yu., Sedov V. P., Zaydenov V. A., Kupriyanova A. G., Kadochnikova V. V., Donnikov A. E., Nedostup A. V.
Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with corticosteroids in the treatment of lymphocytic myocarditis

Митрофанова Л. Б., Гальковский Б. Э., Данилова И. А., Лебедев Д. С.

Целесообразность проведения эндомиокардиальной биопсии в диагностике патологии сердца у детей и взрослых

44 Mitrofanova L. B., Galkovsky B. E., Danilova I. A., Lebedev D. S.
Rationale for endomyocardial biopsy in the diagnosis of heart disease in children and adults

Майрина С. В., Титов В. А., Митрофанова Л. Б., Павлова Е. С., Борцова М. А., Семенов А. П., Моисеева О. М.

Анализ эффективности иммуносупрессивной терапии лимфоцитарного миокардита по данным реальной клинической практики

58 Mairina S. V., Titov V. A., Mitrofanova L. B., Pavlova E. S., Bortsova M. A., Semenov A. P., Moiseeva O. M.
Effectiveness of immunosuppressive therapy for lymphocytic myocarditis according to data from actual clinical practice

Потешкина Н. Г., Крылова Н. С., Карасёв А. А., Никитина Т. А., Сванадзе А. М., Белоглазова И. П., Ковалевская Е. А., Бараханов К. А., Лысенко М. А., Ибрагимова А. М., Сморгшчок В. Н.

Состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

66 Poteshkina N. G., Krylova N. S., Karasev A. A., Nikitina T. A., Svanadze A. M., Beloglazova I. P., Kovalevskaya E. A., Barakhanov K. A., Lysenko M. A., Ibragimova A. M., Smorshchok V. N.
Right heart condition in patients with COVID-19 pneumonia

Ионин В. А., Барашкова Е. И., Павлова В. А., Борисов Г. И., Аверченко К. А., Заславская Е. Л., Баранова Е. И. Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома?	74 Ionin V. A., Barashkova E. I., Pavlova V. A., Borisov G. I., Averchenko K. A., Zaslavskaya E. L., Baranova E. I. What is the role of profibrogenic and proinflammatory factors in developing atrial fibrillation associated with metabolic syndrome components?
Мячикова В. Ю., Маслянский А. Л., Ткаченко О. Ю., Первакова М. Ю., Кувардин Е. С., Лапин С. В. Сравнительный анализ концентраций провоспалительных цитокинов и гликозилированного ферритина у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых	82 Myachikova V. Yu., Maslyansky A. L., Tkachenko O. Yu., Pervakova M. Yu., Kuvardin E. S., Lapin S. V. Comparative analysis of the concentrations of proinflammatory cytokines and glycosylated ferritin in patients with idiopathic recurrent pericarditis and adult-onset Still's disease
Демин А. А., Бондарь И. А., Гражданкина Д. В. Факторы, ассоциированные с развитием отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете типа 2	88 Demin A. A., Bondar I. A., Grazhdankina D. V. Factors associated with long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes
Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И., Емцева Е. Д., Вишневецкий А. А. Факторы кардиометаболического риска в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST	94 Geltser B. I., Tsivanyuk M. M., Shakhgelydyan K. I., Emtseva E. D., Vishnevsky A. A. Cardiometabolic risk factors in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	CLINICAL CASE
Цыганкова О. В., Евдокимова Н. Е., Байрамова С. С., Сусеков А. В. Статин-ассоциированный рабдомиолиз у женщины 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа	102 Tsygankova O. V., Evdokimova N. E., Bayramova S. S., Susekov A. V. Statin-induced rhabdomyolysis in a 60-year-old woman with decompensated type 2 diabetes: a case report
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ	LITERATURE REVIEWS
Лутохина Ю. А., Благова О. В., Шестак А. Г., Заклязьминская Е. В., Александрова С. А., Недоступ А. В. Эволюция диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и их применения в клинической практике 🌐	109 Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Shestak A. G., Zaklyazminskaya E. V., Aleksandrova S. A., Nedostup A. V. Evolution of diagnostic criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and their application in clinical practice 🌐
Гулян Р. Г., Ушанова А. М., Рытова Ю. К., Певзнер Д. В., Меркулов Е. В., Бойцов С. А. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST у пациентов старческого возраста и долгожителей. Особенности лечения. Обзор литературы и клинический случай 🌐	120 Gulyan R. G., Ushanova A. M., Rytova Yu. K., Pevzner D. V., Merkulov E. V., Boytsov S. A. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in elderly patients and long-livers. Features of treatment. Literature review and case report 🌐
Ким О. Т., Дадаева В. А., Королев А. И., Драпкина О. М. Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний 🌐	128 Kim O. T., Dadaeva V. A., Korolev A. I., Drapkina O. M. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease 🌐
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	CLINICAL GUIDELINES
Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Моисеева О. М., Драгунов Д. О., Соколова А. В. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020 🌐	136 Arutyunov G. P., Paleev F. N., Moiseeva O. M., Dragunov D. O., Sokolova A. V., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults 🌐

Глубокоуважаемые читатели!

Внедрение новых методов диагностики, основанных на прижизненной биопсии тканей и исследовании биомаркеров, инновационных способов визуализации открывает новые возможности в лечении больных с некоронарогенной патологией сердца.

Несмотря на всё возрастающее число клинико-экспериментальных исследований, корректирующих наше представление о патогенезе воспалительных заболеваний миокарда, в реальной клинической практике мы по-прежнему сталкиваемся как с проблемой обследования пациентов с подозрением на миокардит, так и с выбором оптимальной терапии. Ошибки в принятии решения в плане тактики ведения этой категории больных, как правило, ассоциированы с худшим прогнозом заболевания в связи с прогрессирующей дисфункцией миокарда или развитием жизнеопасных нарушений ритма и проводимости.

Прошлый 2020г ознаменовался принятием Национальных рекомендаций по ведению больных с миокардитом, одобренных Минздравом России. Это единственные на сегодняшний день рекомендации, регламентирующие деятельность практических врачей в области диагностики и лечения больных с миокардитом. До последнего времени в качестве основного документа мы руководствовались мнением экспертов Европейского общества кардиологов 2013. Как любой первый документ, Национальные рекомендации оставляют целый ряд нерешенных вопросов, которые требуют дальнейшего обсуждения. Поэтому в представленном Вам выпуске журнала Вы найдете анализ спорных вопросов диагностики и лечения миокардитов по материалам обсуждения Национальных рекомендаций.

Вашему вниманию будут предложены результаты одноцентровых нерандомизированных клинических исследований оценки эффективности иммуносупрессивной терапии, в т.ч. и комбинированной, у больных с морфологически документированным миокардитом. С учетом низкой доступности прижизненной эндомикардиальной биопсии, которая необходима для обоснования принятия решения о назначении специфической терапии, а также для подтверждения редких вариантов миокардита и вирусной этиологии заболевания, следует помнить, что терапия сердечной недостаточности по-прежнему остается краеугольным камнем в лечении больных с воспалительными заболеваниями миокарда. В сложных случаях вы можете воспользоваться услугами телемедицинского консультирования, которое позволит не только обсудить тактику ведения пациента, но и своевременно направить его в экспертный центр, обладающий широким спектром неинвазивной и инвазивной диагностики миокардита для своевременного назначения иммуносупрессивной, иммуномодулирующей и этиотропной терапии.

В разделе воспалительных заболеваний сердца особого внимания заслуживает публикация, посвященная анализу общности патогенеза идиопатического рецидивирующего перикардита и болезни Стилла взрослых, что открывает новые возможности, связанные с применением современной антицитокиновой терапии, в терапии этого редкого кардиологического заболевания.

Новые вызовы в плане риска развития сердечно-сосудистых осложнений, возникающих вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов и высокого тропизма SARS-CoV-2 к эндотелию и при наличии предшествующей сердечно-сосудистой патологии к кардиомиоцитам, обусловлены пандемией COVID-19. Поэтому дальнейшего обсуждения требуют вопросы, связанные с ведением пациентов, перенесших острую COVID-19.

Сахарный диабет 2 типа и ожирение — хорошо известные факторы риска развития сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий. О растущем бремени этих состояний, имеющих общие патофизиологические механизмы с сердечно-сосудистой патологией, наглядно свидетельствуют представленные в журнале публикации, что требует неотложного внимания со стороны специалистов здравоохранения.

Наибольший интерес представляет публикация, посвященная анализу новых критериев диагностики аритмогенной кардиомиопатии, чувствительность и специфичность которых проверены на основе многолетнего клинического опыта.

Надеемся, что очередной выпуск журнала, посвященный проблемам диагностики и лечения больных с некоронарогенной патологией сердца, будет Вам интересен и полезен в Вашей практической деятельности.

Благова Ольга Владимировна, д.м.н.

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н.



Благова Ольга Владимировна



Моисеева Ольга Михайловна

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы Ma, et al. (2021) изучали связь кардиоваскулярного риска и уровень 24-часового натрия и калия мочи. В метаанализ включены данные шести исследований, 11 тыс. участников. Показано, что более высокие уровни потребления натрия и низкие — калия, как показывает их 24-часовой паттерн экскреции, ассоциированы в дозозависимой манере с сердечно-сосудистым риском. Авторы отмечают, что такие данные являются подкреплением идеи диетического ограничения потребления натрия и повышения потребления калия.

(По данным: NEJM, 2021)

Британские авторы, Carter, et al. (2021), приводят результаты “кохрановского” (Cochrane) обзора гиполлипидемической терапии моноклональными антителами PCSK9 в целях первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии. Было включено 24 рандомизированных исследования, с данными 61 тыс. участников, как правило, высокого риска и с высоким уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, несмотря на терапию статинами. В т.ч. были включены лица с наследственной гиперхолестеринемией. Участники получали алирокумаб и эволокумаб. Различия, достоверно полученные по отношению к развитию неблагоприятных исходов, находятся в пределах 1-2% как для плацебо, так и для статинов или эзетимиба. Авторы заключают, что требуется больше данных, чтобы подтвердить эффективность и значимость изучаемой группы препаратов.

(По данным: Heart BMJ)

Авторы Schmidt, et al. (2021) приводят результаты исследования оптимального положения электрода при проведении кардиоверсии фибрилляции предсердий. В многоцентровое проспективное исследование было включено >400 человек. Показано, что антеро-латеральная позиция была более эффективна, чем передне-задняя для бифазной кардиоверсии. Различий по безопасности не было выявлено.

(По данным: Circulation, 2021)

Исследователи — участники протокола AXIOMATIC-TKR, Weitz, et al. (2021), изучали ингибиторы фактора XIa гемостаза, участника внутреннего пути, в целях профилактики тромбоэмболий. Предполагается, что блокирование гемостаза на таком уровне может быть менее опасным в плане кровоточивости. Проведено рандомизированное исследование II фазы у 1,2 тыс. лиц, подвергнутых артропластике колена. Применялся препарат милвексан в сравнении с эноксапарином. По эффективности и безопасности препараты оказались сопоставимы, а развитие

тяжёлых нежелательных явлений было чаще в группе эноксапарина.

(По данным: NEJM, 2021)

Авторы из Канады, Laflamme, et al. (2021), изучали исходы вмешательств по поводу стеноза легочной артерии. Проведён ретроспективный анализ данных 200 пациентов, которым проводилась хирургическая вальвотомия или баллонная вальвопластика. Период наблюдения составил 38 лет, и у 93% пациентов не возникло симптомов. У 18% был протезирован хотя бы один клапан. Независимым предиктором события интервенции были необходимость дополнительного вмешательства на выносящем тракте правого желудочка, а также наличие дополнительных дефектов. Авторами также определены пороговые уровни некоторых инструментальных показателей для прогноза.

(По данным: Heart BMJ)

Международная группа авторов, Katz, et al. (2021), изучали роль полногеномного секвенирования протеома плазмы у взрослых представителей чёрной расы относительно прогноза сердечно-сосудистого риска. Проведено профилирование 1,3 тыс. белков у 1,8 тыс. человек. Обнаружено >500 ассоциаций белков и >400 уникальных генетических областей, с высокой достоверностью. В т.ч. находки исследования указывают на новые генетические механизмы, опосредствующие сердечно-сосудистую патологию, унаследованные из Африки. Авторы подчёркивают важность изучения вклада не-европейских вариантов в развитие сердечно-сосудистой патологии.

(По данным: Circulation, 2021)

Британские авторы, Boos, et al. (2021), сообщают об исследовании взаимосвязи сердечно-сосудистого риска с ранениями в боевых действиях. Проведено проспективное когортное исследование мужчин, граждан Великобритании, средний возраст 34 года, участвовавших в боевых действиях этой страны в Афганистане в 2003-2014гг и раненых. В группу сравнения вошли не раненые мужчины; группа была подобрана так, чтобы соответствовать по возрасту, званию, роли и иным показателям. Проводилась квантификация тяжести повреждения, а также измерение ряда лабораторных и инструментальных параметров, включая жировую ткань и жёсткость сосудистой стенки. Показано, что достоверно выше в группе раненых была распространённость метаболического синдрома, как и отдельных его компонентов (отношение талия-бёдра, инсулинорезистентность). Выше был и уровень С-реактивного белка.

(По данным: Heart BMJ)



Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения миокардитов (по материалам обсуждения Российских национальных рекомендаций)

Благова О. В.¹, Моисеева О. М.², Палеев Ф. Н.³

В октябре 2020г Министерством здравоохранения Российской Федерации одобрены клинические рекомендации по ведению больных с миокардитом. Цель данного обзора — осветить спорные и нерешенные вопросы, которые не нашли однозначного ответа или остались за рамками опубликованного текста рекомендаций. В обзоре освещены объективные причины, затрудняющие разработку практических рекомендаций по ведению пациентов с указанной нозологической формой. Даны комментарии по вопросам определения и классификации воспалительных заболеваний миокарда. Обсуждены подходы к диагностике больных с подозрением на миокардит. Особое внимание уделено стратегии принятия решения в выборе оптимальной терапии у больных документированным миокардитом и роли эндомикардиальной биопсии в этом алгоритме.

Ключевые слова: миокардит, клинические рекомендации, нерешенные вопросы, диагностика, лечение, комментарии экспертов.

Отношения и деятельность: нет.

¹Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва; ²ФГБУ НМИЦ им. В. П. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1, Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова, ORCID: 0000-

0002-5253-793X, Моисеева О. М. — д.м.н., директор Института сердца и сосудов, руководитель и г.н.с. отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Палеев Ф. Н. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, первый зам. генерального директора, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-9481-9639.

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

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СН — сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия.

Рукопись получена 29.08.2021

Рецензия получена 05.09.2021

Принята к публикации 09.09.2021



Для цитирования: Благова О. В., Моисеева О. М., Палеев Ф. Н. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения миокардитов (по материалам обсуждения Российских национальных рекомендаций). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4655. doi:10.15829/1560-4071-2021-4655

Controversial and open issues of diagnosis and treatment of myocarditis (based on the discussion of Russian national recommendations)

Blagova O. V.¹, Moiseeva O. M.², Paleev F. N.³

In October 2020, the Russian Ministry of Health approved clinical guidelines for the management of patients with myocarditis. The aim of this review was to highlight controversial and open issues without unambiguous answer or those that were not described in the paper. The review highlights the objective factors that complicate the development of practical guidelines for the management of this category of patients. Comments on the definition and classification of inflammatory heart diseases are given. The approaches to the diagnosis of patients with suspected myocarditis are discussed. Particular attention is paid to the decision-making strategy in selecting optimal therapy in patients with documented myocarditis and the role of endomyocardial biopsy.

Keywords: myocarditis, clinical guidelines, open issues, diagnosis, treatment, expert comments.

Relationships and Activities: none.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Blagova O. V.* ORCID: 0000-0002-5253-793X, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Paleev F. N. ORCID: 0000-0001-9481-9639.

*Corresponding author: blagovao@mail.ru

Received: 29.08.2021 **Revision Received:** 05.09.2021 **Accepted:** 09.09.2021

For citation: Blagova O. V., Moiseeva O. M., Paleev F. N. Controversial and open issues of diagnosis and treatment of myocarditis (based on the discussion of Russian national recommendations). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4655. doi:10.15829/1560-4071-2021-4655

Последние десятилетия ознаменовались многочисленными клинико-экспериментальными исследованиями, которые существенно изменили наше представление о патогенезе воспалительных заболеваний миокарда и послужили основой для создания целого ряда документов с изложением позиции экс-

пертов в области диагностики и лечения миокардитов [1-3]. Год назад (в октябре 2020г) Минздравом России одобрены рекомендации Российского кардиологического общества по диагностике и лечению миокардитов (полный текст размещен на сайте РКО scardio.ru) [4]. Этому событию предшествовал дли-

тельный период обсуждения и внесения изменений в текст рекомендаций членами экспертной группы. В сентябре 2020г состоялся завершающий этап публичного обсуждения текста рекомендаций в рамках Российского национального конгресса кардиологов, показавший, что по многим вопросам достигнут приемлемый консенсус. Однако ряд вопросов требует дальнейшего обсуждения.

Проблема диагностики и лечения миокардитов в практике кардиолога в отличие от других нозологических форм занимает особое место в связи с отсутствием по объективным причинам однозначных решений по целому ряду вопросов. Они связаны со сложностью и полиэтиологичностью самого патологического процесса, отсутствием специфических клинических проявлений заболеваний, затрудняющих его предтестовую диагностику, с малодоступностью прижизненной эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), необходимой для верификации диагноза и выбора оптимального метода лечения, неблагоприятным прогнозом заболевания, ассоциированным с развитием систолической дисфункции миокарда, жизнеопасных нарушений ритма и проводимости, на фоне практически полного отсутствия рандомизированных и, в первую очередь, многоцентровых клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность существующих на сегодняшний день основных методов лечения. Единственным европейским документом, в котором обозначены подходы к ведению больных с миокардитом, остается руководство (Current state of knowledge) 2013г, к которому мы будем не раз апеллировать [1].

Прошедший под знаком новой коронавирусной инфекции 2020г сделал проблему миокардитов особенно актуальной, привнес в нашу практику не только весьма своеобразный вариант индуцированного SARS-CoV-2 миокардита, но и новые вопросы, связанные с ведением пациентов, страдающих острыми и хроническими формами заболевания иной этиологии. Таким образом, круг врачей, которых коснутся эти вопросы, несомненно, расширился.

Цель данной публикации — осветить спорные и нерешенные вопросы, которые не нашли однозначного ответа или остались за рамками опубликованного текста рекомендаций. Их окончательное разрешение едва ли возможно без выполнения специально спланированных исследований, однако мы надеемся, что внедрение отечественных рекомендаций в реальную клиническую практику будет способствовать накоплению российского опыта и позволит сделать более эффективным алгоритм ведения пациентов с миокардитом.

Определения и вопросы классификации миокардитов. В процессе обсуждения экспертами рассматривалось не менее 5 различных определений миокардита, еще более разнообразными были варианты

классификаций. Эти вопросы отнюдь не являются второстепенными, поскольку напрямую касаются клинической практики (постановки и формулировки диагноза, во многом определяющих выбор метода лечения в каждом конкретном случае).

В текст рекомендаций вошло следующее определение: *“Миокардит — это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти”*¹. Определение, несомненно, требует дальнейшей редакции, т.к. миокардит — это не понятие, а “группа заболеваний с воспалительной природой поражения миокарда...”. В отличие от Российских рекомендаций, в Европейском руководстве определение воспалительного заболевания миокарда основано исключительно на морфологических признаках (гистологическое, иммунологическое и иммуногистохимическое подтверждение наличия воспалительных инфильтратов в миокарде в сочетании с признаками некроза и дегенерации кардиомиоцитов неишемического генеза), что имеет ряд недостатков: невозможность постановки диагноза у больных с легким течением заболевания, при котором ЭМБ не показана, а также сложность трактовки данных биопсийного исследования у коморбидных пациентов (к примеру, не всегда можно исключить ишемическое повреждение кардиомиоцитов с вторичной воспалительной реакцией). Все вышеперечисленные факторы могут вносить коррективы в показатели заболеваемости и распространенности миокардитов в общей популяции населения. Напротив, определение, которое дано в Российских рекомендациях, включает все основные характеристики (этиология, патогенез, клиническая картина, исходы) воспалительного заболевания миокарда и в целом лучше отвечает задачам реальной клинической практики. Однако отсутствие морфологического подтверждения диагноза может привести, с одной стороны, к гипердиагностике миокардитов, а с другой — затруднит принятие решения о назначении специфической терапии.

Наряду с определением различных вариантов миокардита, в Российских рекомендациях приводится трактовка и других определений, которые широко используются в англоязычной литературе. В частности, разъясняется смысл понятия “воспалительная

¹ Далее все цитаты из текста национальных рекомендаций по миокардитам будут приводиться курсивом.

кардиомиопатия” как “миокардит с дисфункцией миокарда”. Изначально этот термин отражал стадию воспалительного поражения миокарда с развитием структурно-функциональных изменений, характерных как для острого, так и для хронического миокардита. Однако если мы обратимся к определению дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) как дилатации левого желудочка или бивентрикулярной дилатации с развитием систолической дисфункции в отсутствие факторов риска (артериальная гипертензия, клапанная патология, ишемическая болезнь сердца), объясняющих нарушение глобальной сократительной способности миокарда, то увидим, что провести дифференциальный диагноз между этими близкими по клиническим проявлениям нозологическими формами невозможно без выполнения ЭМБ. В свою очередь, подтверждение морфологических критериев активного воспаления неишемической природы вынуждает нас поставить диагноз острого или хронического миокардита, что с практической точки зрения позволит обсуждать перспективы применения специфической терапии. Таким образом, использование термина “воспалительная кардиомиопатия”, которая может быть классифицирована в рубриках I.42.8 (другие кардиомиопатии) или I.42.9 (кардиомиопатия неуточненная) МКБ-10, существенно не влияет на тактику ведения пациента с недавно возникшей систолической дисфункцией миокарда, которая традиционно до применения современных методов исследования трактуется практикующими врачами как ДКМП в качестве клинического диагноза. Кроме того, показано, что ранее молчаливые рецессивные дефекты в генах, не связанные с иммунитетом, а кодирующие синтез структурных белков кардиомиоцитов, ответственных за развитие кардиомиопатий, увеличивают восприимчивость к вирусной инфекции как наиболее частой причины развития миокардитов [5]. Данный факт лишь подтверждает теорию J. F. Goodwin о полиэтиологической природе синдрома ДКМП [3, 6].

Вопросы классификации миокардитов не могут считаться второстепенными, поскольку именно она систематизирует мышление врача, во многом определяет подходы к диагностике и лечению. Вместе с тем на сегодняшний день нет единой классификации миокардитов, которая удовлетворяла бы клиническим требованиям и давала возможность выбрать оптимальную тактику ведения. Вероятно, поэтому классификация — одно из самых слабых мест в представленных рекомендациях. К сожалению, в качестве основных выбраны классификация клиники Мауо, в которой акцент сделан на характер течения заболевания в зависимости от вариантов дебюта миокарда, и явно устаревшая клинико-морфологическая классификация Lieberman E. B., et al. В связи с этим выделены такие варианты тече-

ния заболевания, как фульминантный и подострый миокардит, но опущен острый, который встречается гораздо чаще молниеносного и требует особого алгоритма принятия решений. Вне классификационных таблиц остались такие редкие варианты миокардитов, как гигантоклеточный и эозинофильный, диагностика которых невозможна без проведения ЭМБ, хотя все они, как правило, имеют фульминантный или острый характер течения. Потерянным в классификации оказался не только гранулематозный миокардит, но и самый частый морфологический вариант — лимфоцитарный миокардит. В соответствии с предложенными классификациями, в Российских рекомендациях хронический миокардит разделен на активный и персистирующий, хотя далеко не всегда можно провести параллель между характером течения заболевания и морфологической картиной. Кроме того, стадирование миокардита, а, следовательно, и диагностика хронического миокардита осуществляется на основании выявления фиброзных изменений в миокарде при гистологическом исследовании ЭМБ.

Перспективы применения магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для дифференциального диагноза хронического миокардита весьма сомнительны, т.к. чувствительность Lake Louise критериев не превышает 63% [7]. И только внедрение современных методов T2-картирования, по мнению экспертов, позволяет повысить чувствительность магнитно-резонансных критериев для выявления активного воспалительного процесса до 89% [8]. С точки зрения практического врача отечественная классификация, предложенная и в последующем модифицированная Н. Р. Палеевым и Ф. Н. Палеевым [9], ближе всех к оптимальной по своей структуре (этиология, патогенез, морфология, распространенность, характер течения, степень тяжести и варианты дебюта), но нуждается в дополнительной коррекции с учетом результатов современных клинико-морфологических исследований. Только такой вариант классификации позволит разработать стратегию принятия решения в отношении выбора оптимальной терапии. В итоге участники обсуждения сошлись на том, что для следующей редакции документа необходимо создать объединенный вариант классификации, лишенный вышеперечисленных недостатков, который позволит уйти от пожелания врачам “*пользоваться любым вариантом классификации*”.

В этом же разделе рекомендаций кратко обсуждается один из самых принципиальных вопросов — показания к проведению ЭМБ у больных с подозрением на миокардит. Этот вопрос широко обсуждался при работе над текстом и по сути звучит так: имеет ли врач право поставить диагноз миокардита и назначать его лечение при отсутствии возможности выполнить биопсию миокарда? Европейские экс-

перты утверждают, что нет. В тексте отечественных рекомендаций отдается предпочтение более мягкому американскому подходу, который предполагает разделение показаний к ЭМБ на абсолютные и прочие.

К абсолютным показаниям отнесены гемодинамическая нестабильность у пациентов *“с клинической сердечной недостаточности менее 2 недель с нормальным или дилатированным левым желудочком и впервые возникшая сердечная недостаточность продолжительностью от 2 недель до 3 месяцев с дилатированным левым желудочком, рецидивирующими желудочковыми аритмиями, атриовентрикулярными блокадами (атриовентрикулярная блокада) II, III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 недель”*. Очевидно, что эти показания охватывают значительную часть больных с фульминантным и острым миокардитом среднетяжелого и тяжелого течения.

Далее в разделе “диагностика” более подробно перечисляются клинические сценарии выполнения ЭМБ, взятые из руководства 2007г [10]. К миокардиту имеют отношение в основном первые четыре — сердечная недостаточность (СН) и/или опасные нарушения ритма и проводимости различной давности без достаточного ответа на оптимальную рекомендуемую терапию. Однако с учетом кардиотоксических эффектов противоопухолевых препаратов для исключения миокардита у пациентов с терапией антрациклинами в анамнезе, а в дальнейшем и у пациентов, получающих таргетную или иммунную терапию онкологических заболеваний, выполнение ЭМБ также может быть актуальным.

В процессе обсуждения высказывалась мысль о недостаточной информативности ЭМБ, ее невысокой чувствительности и специфичности. В таких случаях всегда возникает вопрос — в сравнении с чем определяется диагностическая значимость ЭМБ, если сама она остается “золотым стандартом” в диагностике миокардита? Можно говорить лишь о проценте биопсий, которые позволили поставить (уточнить) клинический диагноз и определить показания к лечению. Но этот процент всецело зависит от принципов отбора на биопсию и возможностей (опыта) центра. В экспертных центрах с большим опытом проведения ЭМБ ее полезность в постановке диагноза превышает 90-95%. Вопрос заключается не в возможности выполнения ЭМБ (опыт подобных манипуляций имеется во многих центрах), а в перспективах дальнейшего иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа биопсийного материала. С этой целью имеет смысл создавать сеть экспертных центров, в которых могут быть проведены подобные исследования.

Второй не менее важный вопрос — что дает ЭМБ в сравнении с неинвазивными методами диагностики, которые в целом более доступны российским

врачам? В рекомендациях приводится весьма подробный обзор значения отдельных анамнестических данных (в первую очередь касающихся связи симптомов с перенесенной инфекцией) и возможностей доступных на сегодняшний день неинвазивных методов диагностики миокардита. Следует подчеркнуть, что ни один из них не имеет абсолютного значения (хотя далеко не для всех методов проводилась оценка диагностической значимости в сопоставлении с “золотым стандартом” — биопсией).

Отмечены недостаточная специфичность радионуклидных методов (за исключением диагностики саркоидоза сердца), низкая информативность серологических и молекулярно-генетических исследований в сыворотке крови для подтверждения вирусной этиологии миокардита. Подчеркнуто, что повышенный уровень кардиоспецифических аутоантител служит дополнительным указанием на аутоиммунную природу патологического процесса. Вместе с тем следует акцентировать внимание на отсутствии в Российской Федерации стандартизированных наборов для оценки уровня кардиоспецифических аутоантител. Обозначено место коронарографии в дифференциальной диагностике повреждения миокарда у пациентов с промежуточной и высокой предтестовой вероятностью. Вопрос о включении КТ-коронарографии в алгоритм обследования больного с подозрением на миокардит остается открытым, т.к. даже в случае дебюта заболевания по типу острого коронарного синдрома у пациента без традиционных факторов риска в ряде случаев более оправдано выполнение инвазивной коронарографии для верификации диагноза. При обсуждении клинических проявлений миокардита было высказано предложение о создании алгоритма, описывающего последовательность и объем применения диагностических методов, количественные (балльные) критерии для постановки вероятного диагноза миокардита, однако в окончательный текст рекомендаций такой алгоритм не вошел.

Неожиданно заинтересованно обсуждалась значимость определения биомаркеров в диагностике и мониторинговании состояния пациента с миокардитом. Вероятно, это связано с более широкой известностью этих лабораторных показателей и большим опытом экспертов в их применении. Однако в отношении миокардитов рандомизированные исследования по оценке информативности биомаркеров не проводились, поэтому все положения, отраженные в тексте рекомендаций, являются лишь экстраполяцией из других областей кардиологии. В частности, вызвала сомнения экспертов целесообразность частого определения уровня NT-proBNP. В окончательном тексте рекомендаций данное исследование предложено проводить всем пациентам с подозрением на миокардит (как объективный инстру-

мент для отслеживания степени декомпенсации в динамике), однако очевидно, что данный биомаркер неспецифичен и его повышение не может напрямую быть использовано для диагностики миокардита.

Наиболее часто в качестве альтернативы ЭМБ выступает МРТ сердца с контрастным усилением. Достаточно сказать, что даже в Европейский регистр миокардитов включали пациентов на основании данных либо биопсии, либо МРТ (эксперты реально оценивали ситуацию с биопсией в Европейских странах) [11]. В Российских рекомендациях совершенно справедливо отмечено, что при высокой разрешающей способности МРТ и ее полезности в оценке заболеваний миокарда *“чувствительность метода снижается у пациентов с длительным течением заболевания и хроническим миокардитом, в особенности вне обострения. Отсроченное контрастирование <...> не позволяет дифференцировать острую и хроническую фазы воспаления, т.е. интерпретация в значительной степени зависит от клинического состояния пациента”*. Следует заметить, что у пациентов с нестабильной гемодинамикой, находящихся на инотропной или циркуляторной поддержке, МРТ исследование может быть выполнено только после стабилизации гемодинамики, т.е. при выписке из стационара. Поэтому для исключения редких вариантов миокардитов, при которых рекомендовано назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии, оправдана стратегия выполнения ЭМБ. Пациентам с острым миокардитом, протекающим по типу острого коронарного синдрома или с картиной недавно возникшей СН, но сохраняющим гемодинамическую стабильность, МРТ сердца с диагностической точностью ~85% позволяет поставить диагноз [7]. При этом необходимо помнить, что МРТ сердца имеет низкую диагностическую ценность для дифференциального диагноза между хроническим миокардитом и ДКМП.

Анализ сложившейся в различных регионах России практики в отношении лечения миокардита показывает, что ни один из неинвазивных методов диагностики заболевания, включая МРТ сердца, как правило, не дает врачу достаточно уверенности для того, чтобы начать специфическую терапию миокардита. Причин этому видится три — обязательность биопсии для определения объема и характера медикаментозной терапии по мнению европейских экспертов, недостаточная доказательная база в отношении эффективности иммуносупрессивной терапии, а также высокий риск развития ее побочных эффектов.

Одной из основных задач Российских рекомендаций было предложить практикующим врачам простой алгоритм выбора метода лечения в каждом конкретном случае. В процессе обсуждения вопросов лечения развернулась широкая дискуссия. Сложность разработки стратегии лечения состояла в том, что

на сегодняшний день практически полностью отсутствуют ставшие незаменимыми в кардиологии данные многоцентровых рандомизированных исследований. Поэтому Российские рекомендации, как и их европейский предшественник 2013г, учитывают исключительно мнение экспертов, опиравшихся на немногочисленные одноцентровые исследования и данные анализа регистров.

В окончательный текст рекомендаций вошло следующее положение: *“Назначение глюкокортикостероидов (H02AB) пациентам с острым миокардитом не показано, за исключением аутоиммунного, эозинофильного, гранулематозного и гигантоклеточного миокардитов”*. Важно отметить, что данное заключение в равной степени должно касаться и клинических случаев фульминантного миокардита. К сожалению, при обсуждении эффективности глюкокортикостероидов у больных с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой (стр. 58) приводится ссылка на результаты одноцентрового клинического исследования TIMIC, хотя в критериях включения в исследование речь идет о пациентах с клиникой хронической СН >6 мес., не отвечающих на стандартную терапию СН, т.е. о пациентах с хроническим миокардитом или воспалительной кардиомиопатией, как принято называть эту нозологическую форму в англоязычной литературе.

В отношении больных с фульминантным и острым миокардитом превалирует представление о том, что иммуносупрессивная терапия показана только после гистологического подтверждения принадлежности данного клинического случая к редким вариантам миокардита (аутоиммунному, эозинофильному, гранулематозному и гигантоклеточному). Рекомендации назначения стероидной терапии при вирус-негативных миокардитах также касаются в основном пациентов с хроническим лимфоцитарным миокардитом, хотя в Российских рекомендациях в эту группу отнесены и редкие варианты миокардитов. Однако доказательная база эффективности иммуносупрессивной терапии при остром миокардите недостаточна.

Отдельно следует остановиться на роли парвовирусной инфекции в развитии миокардита. Учитывая широкую распространенность этой вирусной инфекции в общей популяции населения и частое выявление вирусного генома в миокарде у пациентов без воспалительного поражения миокарда, существует мнение, что парвовирус B19 в большинстве случаев присутствует в миокарде как неспецифический свидетель миокардита, а не как основной патоген, вызывающий заболевание [12]. Только наличие высокого титра вирусных копий (>500 вирусных копий ДНК на микрограмм сердечной ДНК) и подтверждение его репликации в настоящее время признается связанным с развитием миокардита. Большинство же образцов ЭМБ, полученных от пациентов с ост-

рым или хроническим миокардитом, имеют низкую копияемость.

В ряде исследований подтверждена эффективность применения иммуносупрессивной терапии у пациентов с персистирующей парвовирусной инфекцией, причем независимо от количества копий, а также сопоставимая эффективность терапии у больных с миокардитом, подтвержденным при биопсии и диагностированным без биопсии (среди которых могли быть парвовирус-позитивные пациенты) [13, 14]. Несколько иная ситуация с вирусом Эбштейна-Барр и герпес-вирусом 6 типа, реактивация которых ассоциирована с тяжелым течением миокардита. Показано, что геном герпес-вируса 6 типа может интегрироваться в ДНК соматических или эмбриональных клеток. Однако могут ли интегрированные вирусные частицы реактивироваться и индуцировать миокардит, до сих пор неясно.

В ходе on-line дискуссии высказывались совершенно справедливые мысли о том, что оснований для жесткого запрета на применение стероидов при тяжелых формах острого и fulminantного миокардита и невозможности немедленного выполнения ЭМБ недостаточно — подобный официальный запрет свяжет врачей руки и лишит многих больных шанса на более благоприятное течение болезни. Однако следует помнить, что неоправданно раннее назначение стероидов без верификации диагноза и использования резервных возможностей дополнительных (инотропная/циркуляторная поддержка) методов лечения острой СН может быть сопряжено с высоким риском развития септических осложнений. Поэтому рекомендации телемедицинского консультирования и/или перевода таких пациентов в специализированные центры 3 уровня важно указать в качестве важного этапа оказания медицинской помощи.

В отношении больных с хроническим миокардитом рекомендации по применению иммуносупрессивной терапии согласуются с мнением большинства зарубежных экспертов: *“Иммуносупрессивная терапия может рассматриваться у пациентов с умеренной или тяжелой сердечной недостаточностью, жизнеопасными нарушениями ритма и/или проводимости при неэффективности стандартной терапии только при наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного заболевания миокарда, а также при отсутствии вирусного генома в биоптатах миокарда”*. Для обоснования альтернативного подхода необходимо проведение многоцентрового клинического исследования, которое подтвердило бы или опровергло возможность назначения иммуносупрессивной терапии вирус-позитивным пациентам, определило бы оптимальные дозы и длительность терапии. Логично был поднят вопрос о целесообразности повторной биопсии миокарда для

подтверждения стихания воспаления или, наоборот, в случаях неэффективности лечения. Однако в окончательный текст рекомендаций это положение не вошло, и критерии оценки эффективности лечения миокардита и его прекращения в документе отсутствуют.

В отношении терапии внутривенными иммуноглобулинами и применения иммуносорбции (селективной и неселективной) Российские рекомендации высказываются столь же осторожно, как и вышедшие семью годами ранее Европейские (принципиально новых исследований за эти годы не прибавилось): они не рекомендованы в качестве обязательных методов лечения у взрослых. Однако, как отмечено в недавно опубликованном метаанализе, причиной столь неутешительных результатов стал дизайн исследований и, в частности, низкая репрезентативность исследуемых выборок [15]. В ходе дискуссии звучали более позитивные высказывания в отношении применения плазмафереза, терапии иммуноглобулинами G для внутривенного введения (с опорой на данные последних обзоров), обсуждалась целесообразность применения различных (умеренных или высоких) доз иммуносупрессивных препаратов, предлагалось использовать разные режимы, однако в принятом документе это пока не нашло отражения.

Не отличаются категоричностью и предписания по противовирусной терапии: *“В реальной практике, где получение данных о наличии вирусного генома в миокарде маловероятно, консилиум с инфекционистами позволит оптимизировать принятие диагностического решения и определиться с целесообразностью начала противовирусной терапии”*. Но даже при наличии информации о вирусном геноме в миокарде выбор противовирусных препаратов очень ограничен. Рекомендации воспроизводят данные об эффективности бетаферона при некоторых формах вирусного миокардита, однако собственного российского опыта применения этого препарата мы практически не имеем. И в целом эффективность противовирусного лечения при миокардитах невысока, что, вероятно, связано не только с отсутствием этиотропных препаратов, но и с комплексным патогенезом вирусных миокардитов (ранним запуском аутоиммунных и аутовоспалительных реакций). Следует также отметить, что в Российской Федерации для выявления вирусного генома в миокарде используются тест-системы, исходно разработанные для диагностики вирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сыворотке крови. Стандартизированные наборы, позволяющие оценивать число вирусных копий ДНК на микрограмм сердечной ДНК, на сегодняшний день отсутствуют. В связи с этим достаточно сомнительны перспективы назначения противовирусной терапии, требую-

щей для своей инициации наличия не менее 500 копий вирусного генома в миокарде или подтверждение репликации вируса с помощью ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени. Применение в Российской Федерации в качестве альтернативы ПЦР с обратной транскрипцией для диагностики энтеровирусной инфекции в миокарде иммуногистохимического анализа для выявления VP-1 капсидного белка энтеровируса не позволяет диагностировать активную энтеровирусную инфекцию в миокарде, что также лимитирует применение бета-интерферона, доказавшего свое положительное влияние на клиренс энтеровируса.

Таким образом, Российские рекомендации являются первым документом, регламентирующим ведение больных с подозрением на миокардит. И как любой первый базовый документ, он не лишен недостатков, что обусловлено в первую очередь сложностью и недостаточной изученностью самой проблемы воспалительных заболеваний миокарда. Но накопление новых знаний об этиологии, патогенезе

и подходах к лечению больных с миокардитом позволит внести коррективы в представленные рекомендации. В частности, 2020-2021 гг заставили нас столкнуться с совершенно особой формой миокардита, коронавирусным миокардитом — с длительной персистенцией вируса в миокарде и одновременно высокой иммунной активностью, которая во многом определяет прогноз и требует активной терапии. Отметим, кстати, положение отечественных рекомендаций о том, что “*вакцинация против кори, краснухи, паротита, гриппа, полиомиелита и пневмококка <...> обязательна*”. В свою очередь, открытым остается вопрос о целесообразности и безопасности вакцинации против SARS-CoV-2 больных с миокардитом в анамнезе, в т.ч. постковидным, что, вероятно, найдет отражение в следующей редакции рекомендаций.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/ehd210.
2. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
3. Seferović PM, Tsutsui H, McNamara DM, et al. Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society Position statement on endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):854-71. doi:10.1016/j.cardfail.2021.04.010.
4. Миокардиты. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества, одобренные научно-практическим советом Минздрава РФ (16.10.2020г.). https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit.pdf.
5. Kontorovich AR, Patel N, Moscati A, et al. Myopathic Cardiac Genotypes Increase Risk for Myocarditis. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(7):584-92. doi:10.1016/j.jacbs.2021.06.001.
6. Goodwin JF. Clinical decisions in the management of the cardiomyopathies. *Drugs*. 1989;38(6):988-99. doi:10.2165/00003495-198938060-00009.
7. Ignatieva ES, Ryzhkova DV, Mitrofanova LB, Moiseeva OM. Magnetic resonance imaging of the heart in diagnostics of various types of myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):30-8. (In Russ.) Игнатъева Е.С., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Моисеева О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике различных клинико-морфологических форм миокардита. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):30-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-30-38.
8. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.072.
9. Paleev NR, Paleev FN. Non-coronary myocardial disease and its classification. *Russian Journal of Cardiology*. 2009;(3):5-9. (In Russ.) Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н.
10. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация. *Российский кардиологический журнал*. 2009;(3):5-9.
11. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al.; American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1914-31. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.008.
12. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, et al.; EORP Cardiomyopathy Registry Investigators. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018;39(20):1784-93. doi:10.1093/eurheartj/ehx819.
13. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93. doi:10.1038/s41569-020-00435-x.
14. Tschöpe C, Elsanhoury A, Schlieker S, et al. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1468-9. doi:10.1002/ehf.1560.
15. Blagova OV, Nedostup AV, Sedov VP, et al. Effectiveness of myocarditis therapy depending on the diagnosis approach (with or without myocardial biopsy). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2637. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2637. doi:10.15829/1728-8800-2021-2637.
16. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, et al. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD004370. doi:10.1002/14651858.CD004370.

Роль биомаркеров повреждения и воспаления миокарда в прогнозировании ишемически-реперфузионного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при эндоваскулярной реваскуляризации

Русак Т. В., Гелис Л. Г., Медведева Е. А., Русских И. И., Шибeko Н. А., Курганович С. А., Геворкян Т. Т.

Цель. Оценить информативность биомаркеров (сердечного тропонина (сTnI), высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), стимулирующего фактора роста (sST2)) как лабораторных маркеров ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСнST) при эндоваскулярной реваскуляризации.

Материал и методы. В исследование включено 115 пациентов с ОКСнST, которым проводилась эндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Для выявления информативности биомаркеров были проанализированы уровни сTnI, NT-proBNP, hsCRP, sST2 исходно, а также после реперфузионной терапии в динамике на 2 (сTnI) и 5 (sST2, hsCRP, NT-proBNP) сут. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением выполнялась на 5 сут. после эндоваскулярного вмешательства.

Результаты. Микрососудистая обструкция была выявлена у 54 пациентов (47%), из них у 24 (44%) пациентов обнаружено сочетание микрососудистой обструкции и геморрагического пропитывания миокарда. В 61 случае (53%) поражение микроциркуляторного русла не было зарегистрировано. Выявлено, что при повышении порогового уровня исходного значения NT-proBNP >590 пг/мл отношение шансов (ОШ) развития реперфузионного повреждения миокарда составляет 12,2 (95% доверительный интервал (ДИ) 4,81-30,92, $p < 0,001$). Кроме этого, был проведен анализ уровней биомаркеров в раннем постинфарктном периоде, при котором установлены пороговые значения индикаторов реперфузионного повреждения миокарда: для сTnI >8,1 нг/мл ОШ = 7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p = 0,001$), для hsCRP >14 мг/л ОШ = 12,71 (95% ДИ 5,03-32,08, $p = 0,001$), для NT-proBNP >334 пг/мл ОШ = 11,8 (95% ДИ 4,88-28,59, $p = 0,001$), для sST2 >41 нг/мл ОШ = 7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p = 0,001$). По результатам многофакторного анализа предикторами развития феноменов микрососудистого повреждения были исходные значения NT-proBNP, а также значения сTnI, hsCRP и sST2 в раннем постинфарктном периоде (чувствительность модели — 89,5%, специфичность — 83,3%).

Заключение. Таким образом, более информативными показателями в оценке риска развития феноменов микрососудистого повреждения являются исходное значение NT-proBNP, а также показатели сTnI, hsCRP, sST2 после чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, микрососудистая обструкция, геморрагическое пропитывание миокарда, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Республиканский научно-практический центр “Кардиология”, Минск, Беларусь.

Русак Т. В.* — врач рентгенолог кабинета рентгеновской компьютерной диагностики рентгеновского отделения, ORCID: 0000-0003-4318-9977, Гелис Л. Г. — д.м.н., г.н.с. лаборатории хирургии сердца, ORCID: 0000-0003-0616-0315, Медведева Е. А. — к.м.н., доцент, зав. отделом консультативной работы и профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7572-8264, Русских И. И. — врач лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-0791-8338, Шибeko Н. А. — к.м.н., доцент, зав. отделом организационно-методического отдела, ORCID: 0000-0002-4773-4429, Курганович С. А. — н.с. лаборатории хирургии сердца, ORCID: нет, Геворкян Т. Т. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

tanyarusack@yandex.ru

ГПМ — геморрагическое пропитывание миокарда, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия, ИРП — ишемически-реперфузионное повреждение, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСО — микрососудистая обструкция, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСнST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОШ — отношение шансов, СРБ — С-реактивный белок, ФМСП — феномены микрососудистого повреждения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, AUC — площадь под кривой, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, сTnI — сердечный тропонин, sST2 — стимулирующий фактор роста.

Рукопись получена 30.06.2021

Рецензия получена 20.08.2021

Принята к публикации 25.10.2021



Для цитирования: Русак Т. В., Гелис Л. Г., Медведева Е. А., Русских И. И., Шибeko Н. А., Курганович С. А., Геворкян Т. Т. Роль биомаркеров повреждения и воспаления миокарда в прогнозировании ишемически-реперфузионного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при эндоваскулярной реваскуляризации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4572. doi:10.15829/1560-4071-2021-4572

Role of biomarkers of myocardial injury and inflammation in predicting ischemia-reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing endovascular revascularization

Rusak T. V., Gelis L. G., Medvedeva E. A., Russkikh I. I., Shibeko N. A., Kurganovich S. A., Gevorgyan T. T.

Aim. To evaluate the informative value of biomarkers (cardiac troponin I (cTnI), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP), stimulating growth factor (ST2)) as laboratory markers of myocardial ischemia-reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (STEACS) undergoing endovascular revascularization.

Material and methods. The study included 115 patients with STEACS who underwent endovascular myocardial revascularization. To identify the informative value of biomarkers, the levels of cTnI, NTproBNP, hsCRP, sST2 were analyzed

at baseline, as well as after reperfusion therapy on the 2nd (cTnI) and 5th (sST2, hsCRP, NTproBNP) days. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging was performed 5 days after endovascular intervention.

Results. Microvascular obstruction was detected in 54 patients (47%), of which 24 (44%) patients had a combination of microvascular obstruction and myocardial hemorrhage. In 61 cases (53%), no microvascular damage was registered. It was found that with an increase in the threshold initial NTproBNP levels >590 pg/ml, the odds ratio (OR) of myocardial reperfusion injury was 12,2 (95% confidence

interval (CI), 4,81-30,92, $p < 0,001$). In addition, we analyzed biomarker levels in the early period after myocardial infarction, at which threshold values of reperfusion injury parameters were established as follows: for cTnI $> 8,1$ ng/ml, OR=7,17 (95% CI, 3,11-16,53, $p=0,001$); for hsCRP > 14 mg/L, OR=12,71 (95% CI, 5,03-32,08, $p=0,001$); for NTproBNP > 334 pg/ml, OR=11,8 (95% CI, 4,88-28,59, $p=0,001$); for sST2 > 41 ng/ml, OR=7,17 (95% CI, 3,11-16,53, $p=0,001$). According to multivariate analysis, predictors of microvascular injury were the initial NTproBNP values, as well as the cTnI, hsCRP, and sST2 values in the early postinfarction period (sensitivity — 89,5%, specificity — 83,3%).

Conclusion. Thus, the initial NTproBNP, as well as cTnI, hsCRP, sST2 values after percutaneous coronary intervention are more informative for assessing the risk of microvascular damage.

Keywords: acute coronary syndrome, microvascular obstruction, myocardial hemorrhage, myocardial ischemia-reperfusion injury.

Relationships and Activities: none.

Republican Science-Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus.

Rusak T.V.* ORCID: 0000-0003-4318-9977, Gelis L.G. ORCID: 0000-0003-0616-0315, Medvedeva E.A. ORCID: 0000-0001-7572-8264, Russkikh I.I. ORCID: 0000-0002-0791-8338, Shibeko N.A. ORCID: 0000-0002-4773-4429, Kurganovich S.A. ORCID: none, Gevorkyan T.T. ORCID: none.

*Corresponding author: tanyarusack@yandex.ru

Received: 30.06.2021 **Revision Received:** 20.08.2021 **Accepted:** 25.10.2021

For citation: Rusak T.V., Gelis L.G., Medvedeva E.A., Russkikh I.I., Shibeko N.A., Kurganovich S.A., Gevorkyan T.T. Role of biomarkers of myocardial injury and inflammation in predicting ischemia-reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing endovascular revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4572. doi:10.15829/1560-4071-2021-4572

Принимая во внимание частоту и прогностическое значение, инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) можно рассматривать как одну из наиболее важных проблем, с которыми сталкивается клиническая кардиология [1]. В настоящее время эндоваскулярное вмешательство является основным методом достижения реперфузии при ИМпСТ. Ранняя и успешная реваскуляризация инфаркт-связанной артерии (ИСА) позволяет остановить каскад ишемического повреждения, ограничить зону некроза сердечной мышцы, замедлить процесс её ремоделирования и увеличить электрическую стабильность миокарда, а в конечном итоге — улучшить дальнейший прогноз. В то же время, прерывая прогрессирующее ишемическое повреждение, реперфузия сама вызывает дополнительное повреждение и гибель кардиомиоцитов в зоне риска. Этот процесс известен как ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) миокарда [2].

Возникающие в процессе ишемии-реперфузии эндотелиальная дисфункция, отек перикапиллярных тканей и кардиомиоцитов, воспалительный ответ, экстравазация эритроцитов в межклеточное пространство миокарда, микроэмболизация периферического сосудистого русла атероматозными и тромботическими массами обуславливают повреждение микроциркуляторного русла, состоящее из двух феноменов: микрососудистой обструкции (МСО) и геморрагического пропитывания миокарда (ГПМ) [1, 3, 4]. Повреждение микроциркуляторного русла заключается в отсутствии адекватного кровотока в зоне успешной реканализации ИСА, характеризуется неблагоприятным прогнозом и имеет мультифакторную природу [5].

Ранее нами установлено, что дооперационными факторами риска, влияющими на развитие поражения микроциркуляторного русла при ИРП миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ),

являются курение, класс тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, передняя локализация ИМ, временной интервал от начала ангинозного приступа до реваскуляризации ИСА. Интраоперационными факторами риска развития феноменов микрососудистого повреждения (ФМСП) служат локализация ИСА в бассейне передней нисходящей артерии, длина имплантируемого стента ИСА [6].

Однако установленные на сегодняшний день факторы риска развития реперфузионного повреждения миокарда не в полной мере оценивают тяжесть течения и прогноз данной категории пациентов. Более детальная стратификация риска может быть достигнута при использовании биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы, происходящие при постишемическом повреждении миокарда. Одной из ответных реакций сердечной ткани на реперфузионное миокардиальное повреждение, а также на гемодинамический стресс, является секреция ряда гуморальных факторов, таких как С-реактивный белок (СРБ), стимулирующий фактор роста (sST2) и N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP) [7].

Высокий уровень NT-proBNP у пациентов с ОКС является предиктором рецидива ишемии миокарда, прогрессирования сердечной недостаточности и летального исхода [7].

В последние годы особый интерес представляет новый биомаркер ST2, член семейства рецепторов интерлейкина-1, экспрессируемый различными типами клеток, прежде всего, кардиомиоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками. Механический стресс или повреждение миокарда активируют секрецию интерлейкина-33 и его взаимодействие с мембрансвязанной формой ST2, запуская кардиозащитный процесс предотвращения фиброза, ремоделирования сердечной мышцы и развития сердечной недостаточности. sST2 нивелирует

кардиопротективный эффект интерлейкина-33 [8]. Накопление знаний о влиянии sST2 на сердечную ткань привело к тому, что оценка уровня sST2 в плазме рассматривается как новый маркер клинических состояний и сердечно-сосудистых событий. В настоящее время sST2 активно изучается у пациентов с ОКС ввиду его потенциальной прогностической значимости и многообещающей перспективы использования его в качестве компонента биомаркер-управляемой персонализированной терапии.

Патофизиологическое значение выше указанных биомаркеров, кинетика их высвобождения и роль в развитии ФМСП при реперфузии у пациентов с ОКСпST мало изучены.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением является неинвазивным методом, позволяющим с высокой точностью оценить размер инфаркта и отека сердечной ткани, выявить и оценить ФМСП. Возможность визуализировать ГПМ методом МРТ связана с патофизиологическими процессами деградации эритроцитов. В экспериментальных моделях было показано, что во время ишемии-реперфузии происходит экстравазация эритроцитов и отложение продуктов распада гемоглобина, в т.ч. кристаллов трехвалентного железа, в участках поврежденного миокарда, которые вызывают воспалительную реакцию [9]. Связь между инфамированным воспалением и наличием ГПМ известна.

Цель исследования: оценить информативность биомаркеров (сердечного тропонина (сTnI), высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), NT-proBNP, ST2) как лабораторных маркеров ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ОКСпST.

Материал и методы

За период с сентября 2018г по май 2021г в исследование последовательно включено 115 пациентов с ОКСпST (103 мужчины и 12 женщин), средний возраст которых составил $55 \pm 9,5$, госпитализированных в РНПЦ “Кардиология” г. Минска. Всем пациентам проводилась эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в первые 12 ч от начала заболевания. Все пациенты получали стандартную базовую медикаментозную терапию согласно международным и национальным рекомендациям по диагностике и лечению ОКСпST.

Критериями исключения были ИМ и/или аортокоронарное шунтирование в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, пациенты с клаустрофобией, с имплантированными МРТ-несовместимыми устройствами. У всех пациентов перед включением в исследование было получено информирован-

ное согласие. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом РНПЦ “Кардиология”.

МРТ сердца с контрастным усилением выполнялась на 5 сут. после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на 1,5Т магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera. Использовались следующие импульсные последовательности: кино-МРТ, T1-, T2-взвешенных изображений, T1-, T2-, T2*-релаксометрия, импульсная последовательность “Inversion-recovery” с отсроченным контрастированием. В качестве контрастирующего агента применялся Gd-содержащий контрастный препарат.

Отек сердечной ткани определяли как очаг повышенной интенсивности магнитно-резонансного сигнала миокарда в T2-взвешенном режиме. Мионекроз оценивали на постконтрастной последовательности “Inversion-recovery”. Оценка некроза, отека миокарда проводилась на каждом срезе качественно и количественно. Осуществлялся подсчет индекса трансмуральности, равного отношению толщины включения парамагнетика в рассматриваемом сегменте миокарда к общей толщине сердечной мышцы данного сегмента. Относительный размер инфаркта (%) был получен как соотношение (абсолютная масса инфаркта (г)/масса миокарда левого желудочка (г)) $\times 100\%$.

ГПМ визуализировали как гипоинтенсивные участки на фоне миокарда с повышенной интенсивностью сигнала в T2-взвешенном режиме, а также подтверждали ГПМ снижением времени релаксации на T2*-релаксометрии (<20 мс) [2]. Участки гипоинтенсивного магнитно-резонансного сигнала в отсроченную фазу контрастирования в зоне некроза миокарда верифицировали как МСО.

Для количественного определения концентрации сTnI и NT-proBNP использовали иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST (Mitsubishi, Япония). Вычисление уровня hsCRP выполнялось с использованием биохимического анализатора ARCHITECT c4000 (Abbott, США). ST2-тест Presage использовался для определения sST2 методом иммуноферментного анализа (Critical Diagnostics, США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением статистических пакетов MS EXCEL XP, STATSOFT STATISTICA 10.0 for Windows, SSPS 23.0 for Windows. Анализ распределения количественных признаков выполнялся с использованием критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в оценке использованы параметрические или непараметрические методы. При описании исходных характеристик групп вычисляли средние значения и стандартное отклонение или медиану и интерквартильный размах. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ОКСпST и ЧКВ

Исходные показатели	Группа пациентов		p
	1 группа, n=54	2 группа, n=61	
Средний возраст, лет (M±SD)	55±9,8	56±9,6	0,78
Мужской пол, n (%)	50 (92%)	53 (86%)	0,32
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	29,3±4,9	29,2±5,2	0,61
Текущие курильщики или ранее курившие, n (%)	38 (70,4%)	31 (50,8%)	0,03
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (72,2%)	53 (86,8%)	0,05
Сахарный диабет, n (%)	6 (11,1%)	13 (24,59%)	0,14
Дислипидемия, n (%)	36 (66,6%)	42 (68,8%)	0,80
Время ишемии, мин (Me (Q1; Q3))	248 [186; 420]	186 [126; 252]	0,01
Локализация ИМ, n (%)			
Передний	30 (55,5%)	20 (32,7%)	0,01
Нижний	17 (31,4%)	38 (62,2%)	0,001
Класс ОЧН по Killip, n (%)			
1	42 (77,8%)	59 (96,7%)	
2-3	12 (22,2%)	2 (3,3%)	0,002
Класс тяжести ИМ, n (%)			
1-2	15 (27,8%)	32 (55,7%)	
3-4	39 (72,2%)	29 (44,3%)	0,007
Кровоток по шкале TIMI <1 до реваскуляризации, n (%)	45 (83,3%)	31 (50,8%)	0,002
Перфузии миокарда по шкале MBG <1 до реваскуляризации, n (%)	47 (87,0%)	36 (59,0%)	0,008
No-reflow по КАГ после стентирования, n (%)	17 (31,4%)	0	0,001
Объем некроза миокарда, выраженный в % отношении к объему миокарда левого желудочка, (Me (Q1; Q3))	21 [11,7; 29,7]	7 [3,7; 11,1]	0,001
Индекс трансмуральности, % (M±SD)	80±15	56±18	0,001

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, ОЧН — острая сердечная недостаточность.

с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Прогностическую ценность предикторов оценивали путем дискриминации с помощью сравнения площадей (AUC) под ROC-кривыми. Для создания прогностических моделей использовали многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Согласно данным МРТ с контрастным усилением МСО была выявлена у 54 пациентов (47%), из них у 24 пациентов (44%) обнаружено сочетание МСО и ГПМ (1 группа). В 61 случае (53%) поражение микроциркуляторного русла не было зарегистрировано (2 группа). Клинико-анамнестическая и лабораторная характеристики лиц с ОКСпST и эндоваскулярной реваскуляризацией на момент включения в исследование представлены в таблицах 1 и 2.

Ранее нами описанные межгрупповые различия по основным клинико-анамнестическим характеристикам сохраняются и в условиях увеличения численности выборки [6]. Сохраняется направлен-

ность выявления ФМСП при более длительном периоде ишемии ($p=0,01$), передней локализации ИМ ($p=0,0003$), при классе ОЧН по Killip ≥ 2 ($p=0,002$). Феномены МСО и ГПМ ассоциировались с высокими значениями мионекроза ($p < 0,001$) (табл. 1).

Для выявления информативности биомаркеров сTnI, NT-proBNP, hsCRP, sST2 были исследованы их уровни исходно (при поступлении) и после эндоваскулярного вмешательства на 2 (сTnI) и 5 (sST2, hsCRP, NT-proBNP) сут. (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что исходные уровни концентрации сTnI, NT-proBNP, sST2 были достоверно выше в группе с ФМСП ($p < 0,05$). Кроме этого, при динамической оценке исходных значений биомаркеров у лиц 1 группы в сравнении с пациентами 2 группы сохранялось статистически значимое увеличение концентрации сTnI на 2 сут. (14 [4,7; 28,4] нг/мл и 7,3 [1,02; 15,9] нг/мл, соответственно ($p=0,01$)), hsCRP на 5 сут. (35 [16; 93] мг/л и 9,0 [4,0; 26,0] мг/л, соответственно ($p < 0,001$)), NT-proBNP на 5 сут. (1318 [667; 1343] пг/мл и 292 [266; 312] пг/мл, соответственно ($p < 0,001$)), sST2 (79,7 [64,2; 91,3] нг/мл и 37 [33,0; 45,1] нг/мл, соответственно ($p < 0,001$)). Учитывая полученные данные, можно предположить, что лабораторные показатели, анализируемые после ЧКВ, мо-

Таблица 2

Уровни биомаркеров у лиц с ОКСпСТ и ЧКВ, Ме [Q1; Q3]

Показатель	1 группа, n=54	2 группа, n=61	p
cTnI исходно, нг/мл	7,0 [0,00; 19,0]	1,0 [0,00; 2,0]	0,02
cTnI на 2 сут., нг/мл	14 [4,7; 28,4]	7,3 [1,02; 15,9]	0,01
hsCRP исходно, мг/л	4,0 [2,0; 11,0]	3,0 [1,0; 8,0]	0,39
hsCRP на 5 сут., мг/л	35 [16; 93]	9,0 [4,0; 26,0]	<0,001
NT-proBNP исходно, пг/мл	2346 [2221; 2365]	589 [531; 617]	<0,001
NT-proBNP на 5 сут., пг/мл	1318 [667; 1343]	292 [266; 312]	<0,001
sST2 исходно, нг/мл	69,3 [27,8; 74,23]	32,6 [32,0; 64,2]	0,03
sST2 на 5 сут., нг/мл	79,7 [64,2; 91,3]	37 [33,0; 45,1]	<0,001

Сокращения: cTnI — сердечный тропонин, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, sST2 — стимулирующий фактор роста.

Таблица 3

Корреляционная матрица связи биомаркеров и феноменов микрососудистого повреждения у лиц с ОКСпСТ и ЧКВ (представлены корреляционные коэффициенты и уровни их значимости)

Биомаркер	Микрососудистое реперфузионное повреждение, коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла (r)	p
cTnI исходно, нг/мл	0,25	0,01
cTnI на 2 сут., нг/мл	0,31	0,004
hsCRP на 5 сут., мг/л	0,46	0,001
NT-proBNP исходно, пг/мл	0,76	0,001
NT-proBNP на 5 сут., пг/мл	0,71	0,001
sST2 исходно, нг/мл	0,2	0,02
sST2 на 5 сут., нг/мл	0,67	0,001

Сокращения: cTnI — сердечный тропонин, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, sST2 — стимулирующий фактор роста.

гут служить диагностическими индикаторами ИРП миокарда. К тому же повышения их значений могут быть прогностически значимыми в оценке риска развития реперфузионного повреждения миокарда.

При корреляционном анализе определена сильная связь между концентрацией NT-proBNP и реперфузионным повреждением миокарда исходно ($r=0,76$, $p<0,001$) и на 5 сут. после реваскуляризации миокарда ($r=0,71$, $p<0,001$). Кроме этого, выявлена умеренная корреляционная связь ИРП с cTnI ($r=0,31$, $p=0,0004$), hsCRP ($r=0,46$, $p<0,001$) и sST2 ($r=0,67$, $p<0,001$) после ЧКВ (табл. 3).

Согласно ROC-анализу определены пороговые значения предикторов развития ФМСП, которые составили для исходного уровня NT-proBNP >590 пг/мл (чувствительность — 86%, специфичность — 84%, AUC — 0,89, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78-0,99, $p<0,001$), а также для уровней биомаркеров после ЧКВ: cTnI $>8,1$ нг/мл (чувствительность — 72%, специфичность — 69%, AUC — 0,72, 95% ДИ 0,58-0,84, $p<0,004$), hsCRP >14 мг/л (чувствительность — 80%, специфичность — 61%, AUC — 0,75, 95% ДИ 0,63-0,87, $p<0,001$), NT-proBNP >334 пг/мл (чувствительность — 86%, специфичность — 85%, AUC — 0,86, 95% ДИ 0,75-0,97, $p<0,001$), sST2 >41

нг/мл (чувствительность — 85%, специфичность — 84%, AUC — 0,88, 95% ДИ 0,79-0,98, $p<0,0001$) (рис. 1, 2). Так, при повышении исходного значения NT-proBNP >590 пг/мл отношение шансов (ОШ) развития реперфузионного повреждения миокарда составляет 12,20 (95% ДИ 4,81-30,92, $p<0,001$). Кроме этого, был проведен анализ уровней биомаркеров после ЧКВ в динамике, при котором установлены пороговые значения индикаторов реперфузионного повреждения миокарда: для cTnI $>8,1$ нг/мл ОШ = 7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p<0,001$), для hsCRP >14 мг/л, ОШ = 12,71 (95% ДИ 5,03-32,08, $p<0,001$), для NT-proBNP >334 пг/мл, ОШ = 11,8 (95% ДИ 4,88-28,59, $p<0,001$), для sST2 >41 нг/мл ОШ = 7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p<0,001$).

По результатам многофакторного регрессионного анализа с поправкой на возраст, пол, на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, локализацию ИМ, на шкалы TIMI и MBG, время ишемии достоверными предикторами развития феноменов микрососудистого повреждения остались исходный уровень NT-proBNP, а также значения cTnI, hsCRP, sST2 в раннем постинфарктном периоде (табл. 4). Чувствительность модели — 89,5%, специфичность — 83,3%.

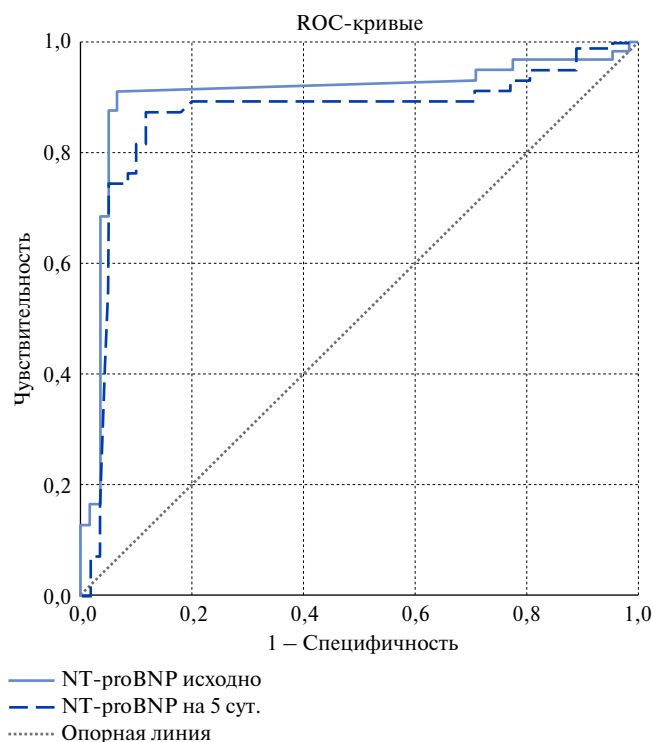


Рис. 1. ROC-анализ для отрезных точек исходного уровня NT-proBNP и на 5 сут. при ФМСП у пациентов с ОКЧнСТ и ЧКВ (AUC — 0,89 и AUC — 0,86, соответственно).

Сокращение: NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона.

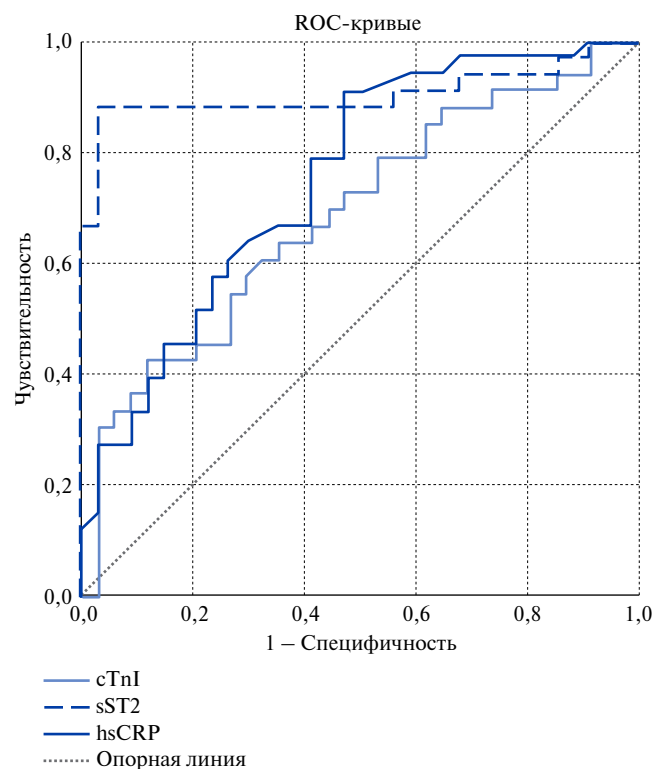


Рис. 2. ROC-анализ для отрезных точек уровней cTnI, hsCRP и sST2 на 5 сут. при ФМСП у пациентов с ОКЧнСТ и ЧКВ (AUC — 0,72, AUC — 0,88 и AUC — 0,75, соответственно).

Сокращения: cTnI — сердечный тропонин, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, sST2 — стимулирующий фактор роста.

Таблица 4

Переменные в уравнении многофакторного пошагового логистического регрессионного анализа

Шаг		В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Число степеней свободы	Значимость	Exp (В)	95% доверительный интервал для Exp (В)	
								Нижняя	Верхняя
Шаг 7	cTnI на 2 сут.	0,174	0,134	1,684	1	0,194	1,189	0,915	1,546
	hsCRP на 5 сут.	0,090	0,067	1,793	1	0,181	1,094	0,959	1,247
	NT-proBNP исходно	0,008	0,005	2,275	1	0,131	1,008	0,998	1,017
	sST2 на 5 сут.	0,124	0,075	2,755	1	0,097	1,132	0,978	1,310
	Время ишемии	2,745	1,846	2,211	1	0,137	15,561	0,418	579,628
	Константа	-29,431	19,539	2,269	1	0,132	0,000		

Сокращения: cTnI — сердечный тропонин, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона, sST2 — стимулирующий фактор роста.

Обсуждение

Отсутствие адекватной перфузии миокарда, несмотря на восстановленную проходимость ИСА, объясняется микрососудистым повреждением. В нашем исследовании повреждение микроциркуляторного русла, а именно, наличие МСО и ГПМ, диагностированное методом МРТ, обнаружено у 47% пациентов, что соответствует литературным данным, где частота выявления феноменов микрососудистого повреждения у пациентов ИМпСТ и ЧКВ дости-

гает до 60% [3]. Помимо возможности точной количественной оценки функции сердца, морфологии и размера инфаркта, МРТ-визуализация стала наиболее надежным методом обнаружения МСО и единственным прижизненным методом выявления ГПМ, и все чаще используется для определения суррогатных конечных точек в клинических исследованиях. Однако проведение МРТ исследования в клинической практике затруднено в связи с ограниченной доступностью. Таким образом, поиск простых не

дорогостоящих тестов выявления и прогнозирования МСО и ГПМ может предоставить практическую и экономичную альтернативу МРТ.

В научной литературе имеются немногочисленные работы, исследующие вариативность микрососудистого повреждения миокарда и его связь с биомаркерами. Ранее сообщалась о роли уровней сTnI, NT-proBNP, hsCRP в прогнозировании МСО [10]. Примечательно, что большинство исследований ориентировались на прогнозирование только МСО. В нашем исследовании мы оценивали роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании в совокупности феноменов микрососудистого повреждения.

Нами показано, что исходные значения сTnI, NT-proBNP, hsCRP, sST2 и их концентрации после ЧКВ были статистически выше у пациентов с ИРП ($p < 0,05$). Кроме этого, установлены пороговые значения биомаркеров исходно (NT-proBNP) и после ЧКВ в динамике (сTnI, NT-proBNP, hsCRP, sST2), просчитан относительный риск развития ФМСП. Выявлено, что при исходном значении NT-proBNP > 590 пг/мл ОШ развития реперфузионного повреждения миокарда составляет 12,20 (95% ДИ 4,81-30,92, $p < 0,001$). Проведенный анализ уровней сTnI, hsCRP, NT-proBNP и sST2 после ЧКВ установил, что ОШ развития ФМСП для сTnI $> 8,1$ нг/мл составил 7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p < 0,001$), для hsCRP > 14 мг/л ОШ = 12,71 (95% ДИ 5,03-32,08, $p < 0,001$), для NT-proBNP > 334 пг/мл ОШ = 11,8 (95% ДИ 4,88-28,59, $p < 0,001$), для sST2 ≥ 41 нг/мл ОШ = 7,17 (95% ДИ 3,11-16,53, $p < 0,001$).

В соответствии с литературными данными, уровни сTnI, hsCRP обеспечивали аналогичное прогностическое значение в предсказании микрососудистого повреждения [10]. Обращает внимание противоречие в прогностической ценности NT-proBNP, где в сравнении с автором Feistritz H, et al. (2016) нами выявлена значительная прогностическая роль исходных значений NT-proBNP (AUC — 0,89, $p < 0,001$).

Кроме этого, авторами не проводилась прогностическая оценка sST2.

При проведении многофакторного регрессионного анализа достоверными предикторами развития феноменов микрососудистого повреждения были исходные значения NT-proBNP, а также значения сTnI, hsCRP, sST2 в раннем постинфарктном периоде (чувствительность модели — 89,5%, специфичность — 83,3%).

Настоящее исследование расширяет предыдущие результаты, поскольку мы исследовали прогностическую ценность не только сTnI и hsCRP, NT-proBNP, но и sST2.

Заключение

Присутствие феноменов микрососудистого повреждения ассоциировалось с более высокими концентрациями сTnI, NT-proBNP, hsCRP и sST2 в раннем постинфарктном периоде.

Прогностическими биомаркерами развития феноменов микрососудистого повреждения являются исходные значения NT-proBNP > 590 пг/мл (ОШ = 12,20, 95% ДИ 4,81-30,92, $p < 0,001$), а также уровни сTnI $> 8,1$ нг/мл (ОШ = 7,17, 95% ДИ 3,11-16,53, $p < 0,001$), hsCRP > 14 мг/л (ОШ = 12,71, 95% ДИ 5,03-32,08, $p < 0,001$) и sST2 ≥ 41 нг/мл (ОШ = 7,17, 95% ДИ 3,11-16,53, $p < 0,001$) в раннем постинфарктном периоде.

Для подтверждения прогностической информативности выявленных лабораторных предикторов развития ФМСП миокарда у пациентов с ОКСпСТ и ЧКВ необходимо дальнейшее исследование в этом направлении и поиск новых биомаркеров реперфузионных нарушений у пациентов с ОКСпСТ и эндоваскулярным вмешательством.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Sezer M, Royen N, Umman B, et al. Coronary Microvascular Injury in Reperfused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7:e009949. doi:10.1161/JAHA.118.009949.
- Bochaton T, Lassus J, Paccalet A, et al. Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients. *PLoS ONE*. 2021;16(1):e0245684. doi:10.1371/journal.pone.0245684.
- Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1024-33. doi:10.1093/eurheartj/ehv484.
- Frolov AA, Pochinka IG, Shakhov BE, et al. Coronary microvascular obstruction (the no-reflow phenomenon) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(1):18-27. (In Russ.) Фролов А.А., Починка И.Г., Шахов Б.Е. и др. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(1):18-27. doi:10.21688/1681-3472-2020-1-18-27.
- Konijnenberg SF, Damman P, Duncker D, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):787-805. doi:10.1093/cvr/cvz301.
- Rusak TV, Gelis LG, Medvedeva EA, et al. Risk factors of reperfusion injury of the myocardium during endovascular revascularization in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology in Belarus*. 2020;12(5):639-55. (In Russ.) Русак Т.В., Гелис Л.Г., Медведева Е.А. и др. Факторы риска реперфузионных повреждений миокарда при эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология в Беларуси*. 2020;12(5):639-55. doi:10.34883/Pl.2020.12.5.003.
- Gelis LG, Miadvedzeva AA, Shibeko NA. Acute coronary syndrome and biomarkers of cardiovascular risk. *Minsk: Medisont*. 2018. P. 344. (In Russ.) Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Шибeko Н.А. Острый коронарный синдром и биомаркеры кардиоваскулярного риска. *Минск: Медисонт*. 2018. С. 344. ISBN: 978-985-7199-52-5.
- Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome — There is Meat on the Bone. *J. Clin. Med*. 2019;8(2):270-82. doi:10.3390/jcm8020270.
- Kali A, Cokic I, Tang R, et al. Persistent Microvascular Obstruction After Myocardial Infarction Culminates in the Confluence of Ferric Iron Oxide Crystals, Proinflammatory Burden, and Adverse Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004996. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004996.
- Feistritz H, Reinstadler SJ, Klug G, et al. Multimarker approach for the prediction of microvascular obstruction after acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective, observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):239-48. doi:10.1186/s12872-016-0415-z.

Прогностическое значение глобальной продольной деформации и геометрии левого желудочка у пациентов с некомпактной кардиомиопатией

Комиссарова С. М.¹, Красько О. В.², Ринейская Н. М.¹, Ефимова А. А.¹

Цель. Оценить прогностическую роль снижения продольной деформации и увеличения индекса сферичности левого желудочка как предикторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) до III функционального класса (ФК) NYHA, требующего госпитализации, в когорте пациентов с некомпактной кардиомиопатией (НКМ) в сочетании с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Материал и методы. Обследовано 90 пациентов с сочетанием НКМ и ДКМП в возрасте от 18 до 72 лет (медиана возраста 41 год; мужчин — 73; женщин — 17), которым, помимо традиционных эхокардиографических и магнитно-резонансных томографических (МРТ) характеристик, регистрировали 2D Strain и определяли показатели глобальной продольной деформации (GLS) и индекс сферичности (ИС) левого желудочка по данным МРТ сердца. Конечная точка исследования включала прогрессирование ХСН до ХСН III ФК NYHA, требующего госпитализации.

Результаты. За период наблюдения (медиана наблюдения 36 (6; 152) мес.) у 59 из 90 (65,5%) пациентов с НКМ в сочетании с ДКМП симптомы ХСН прогрессировали до III ФК NYHA, требующего госпитализации. Многофакторный анализ показал, что независимыми факторами риска госпитализации от прогрессирования ХСН являлись следующие характеристики: снижение GLS <10% (отношение рисков (ОР) 5,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6-16,7, $p < 0,007$) и увеличение ИС >0,5 (ОР 9,0; 95% ДИ 2,2-37,8, $p < 0,003$). Трёхлетняя бессобытийная выживаемость для группы пациентов с одним фактором риска (GLS <10% и ИС ≤0,5) составляла 79,2±16,9% или (GLS ≥10% и ИС >0,5) — 64,4±24,6%; тогда как для группы с двумя факторами риска (GLS <10% и ИС >0,5) — 12,3%.

Заключение. Показатели GLS по данным 2D Strain эхокардиографии и ИС по данным МРТ сердца ассоциированы с развитием неблагоприятных событий при НКМ в сочетании с ДКМП и могут быть применены для идентификации пациентов с высоким риском развития прогрессирования ХСН до III ФК NYHA, требующего госпитализации.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, индекс сферичности, глобальная деформация миокарда левого желудочка, фиброз миокарда левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск;

²ГНУ Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь.

Комиссарова С. М. — д.м.н., доцент, г.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9917-5932, Красько О. В. — к.м.н., доцент, в.н.с. лаборатории биоинформатики, ORCID: 0000-0002-4150-282X, Ринейская Н. М.* — аспирант, м.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-1986-1367, Ефимова А. А. — врач лучевой диагностики рентгеновского отделения, ORCID: 0000-0003-2424-6104.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nadya.rin@gmail.com

BCC — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ИС — индекс сферичности, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМ — некомпактная кардиомиопатия, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФИП — фракция изменения площади, ФК — функциональный класс, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, LGE — отсроченное контрастирование (late gadolinium enhancement), NC/C — соотношение некомпактного к компактному слою миокарда, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, TAPSE — систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца.

Рукопись получена 29.07.2021

Рецензия получена 29.09.2021

Принята к публикации 25.10.2021



Для цитирования: Комиссарова С. М., Красько О. В., Ринейская Н. М., Ефимова А. А. Прогностическое значение глобальной продольной деформации и геометрии левого желудочка у пациентов с некомпактной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4622. doi:10.15829/1560-4071-2021-4622

Predictive value of global longitudinal strain and geometry of left ventricle in patients with noncompaction cardiomyopathy

Komissarova S. M.¹, Krasko O. V.², Rineyskaya N. M.¹, Efimova A. A.¹

Aim. To assess the prognostic role of a decrease in longitudinal strain and an increase in the left ventricular sphericity index as predictors of NYHA class III heart failure (HF) progression, requiring hospitalization in a cohort of patients with noncompaction cardiomyopathy (NCM) in combination with dilated cardiomyopathy (DCM).

Material and methods. We examined 90 patients with a combination of NCM and DCM aged 18 to 72 years (median age, 41 years; men — 73; women — 17), who, in addition to conventional echocardiographic and magnetic resonance imaging (MRI) characteristics, were studied for two-dimensional strain and global longitudinal strain (GLS) parameters and left ventricular sphericity index (SI) using cardiac MRI. The endpoints included NYHA class III HF progression, requiring hospitalization.

Results. During the follow-up period (median follow-up, 36 (6; 152) months) in 59 of 90 (65,5%) patients with NCM in combination with DCM, symptoms progressed

to NYHA class III HF, requiring hospitalization. Multivariate analysis showed following independent risk factors for HF-related hospitalization: a decrease in GLS <10% (hazard ratio (HR), 5,1; 95% confidence interval (CI), 1,6-16,7, $p < 0,007$) and an increase in SI >0,5 (HR, 9,0; 95% CI, 2,2-37,8, $p < 0,003$). The 3-year event-free survival rate for patients with one risk factor (GLS, %<10 and SI ≤0,5; GLS, %≥10 and SI >0,5) was 79,2±16,9% and 64,4±24,6%, respectively, while for the group with two risk factors (GLS, %<10 and SI >0,5) — 12,3%.

Conclusion. Global longitudinal strain characteristics according to 2D Strain echocardiography and SI according to cardiac MRI are associated with adverse events in NCM and DCM combination and can be used to identify patients with a high risk of HF progression to NYHA class III, requiring hospitalization.

Keywords: noncompaction cardiomyopathy, sphericity index, left ventricular global strain, left ventricular fibrosis.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: nadya.rin@gmail.com

¹Republican Science-Practical Center "Cardiology", Minsk; ²United Institute of Informatics Problems, Minsk, Republic of Belarus.

Komissarova S. M. ORCID: 0000-0001-9917-5932, Krasko O. V. ORCID: 0000-0002-4150-282X, Rineyskaya N. M. * ORCID: 0000-0002-1986-1367, Efimova A. A. ORCID: 0000-0003-2424-6104.

Received: 29.07.2021 Revision Received: 29.09.2021 Accepted: 25.10.2021

For citation: Komissarova S. M., Krasko O. V., Rineyskaya N. M., Efimova A. A. Predictive value of global longitudinal strain and geometry of left ventricle in patients with noncompaction cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4622. doi:10.15829/1560-4071-2021-4622

Некомпактная кардиомиопатия (НКМ) — генетически гетерогенная первичная кардиомиопатия, которая характеризуется интенсивно развитыми желудочковыми трабекулами в сочетании с глубокими, выстланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов [1]. До настоящего времени определение НКМ, ее диагностические критерии и клиническое значение активно обсуждаются в кардиологическом сообществе всего мира. Согласно классификации Американской кардиологической ассоциации НКМ выделена в отдельную первичную кардиомиопатию генетического происхождения. Однако Европейское общество кардиологов по-прежнему считает ее неклассифицированной кардиомиопатией. В нозологической классификации MOGE(S), предложенной Всемирной сердечной федерацией, разработанной в 2014г, были предложены определения НКМ: 1) в виде отдельного и самостоятельного фенотипа и 2) в сочетании с другими первичными кардиомиопатиями: дилатационной (ДКМП), гипертрофической (ГКМП), рестриктивной, аритмогенной [2].

Сочетание НКМ с ДКМП является наиболее частым клиническим вариантом НКМ и ассоциировано с наиболее тяжелыми его клиническими проявлениями, такими как развитие прогрессирующей сердечной недостаточности (СН), злокачественных аритмий, системных тромбоэмболических осложнений и внезапной сердечной смерти (ВСС) [3].

Анализ данных недавно опубликованного метаанализа [4], включающего 28 исследований и 2501 пациента с НКМ (средний возраст 46 ± 7 лет, медиана наблюдения 2,9 лет), показал, что пациенты с НКМ имели риск смерти от сердечно-сосудистых причин (отношение шансов (ОШ) 1,1 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,18-6,67)) аналогичный пациентам с ДКМП. Однако частота госпитализации, связанной с прогрессированием СН, была выше, чем общая частота, наблюдаемая в сопоставимом метаанализе пациентов с ДКМП (3,53 vs 2,37 на 100 человеко-лет, $p=0,003$). Регрессионный анализ показал, что традиционные показатели тяжести заболевания, такие как низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), определяют неблагоприятный исход у пациентов с НКМ. Тогда как степень выра-

женности и локализация некомпактного миокарда (размеры, количество трабекул, соотношение некомпактного слоя к компактному) имели меньшую прогностическую значимость в развитии неблагоприятных событий и исходов.

В предыдущем метаанализе [5], включающем 4 исследования и 574 пациента с НКМ со средней продолжительностью наблюдения 5,2 года, было показано, что наличие заместительного фиброза миокарда ассоциируется с худшим прогнозом у пациентов с НКМ независимо от величины ФВ ЛЖ (ОШ 6,1; 95% ДИ 2,1-17,5; $p<0,001$). Однако сообщалось о наличии отсроченного контрастирования (LGE) у 33-74% пациентов с НКМ [6-13]. Средний объем LGE был относительно небольшой по сравнению с другими кардиомиопатиями и составлял от 5% до 8% от общей массы ЛЖ. LGE присутствовал как в уплотненных, так и в не уплотненных сегментах миокарда, главным образом, в межжелудочковой перегородке [6-9]. Несмотря на то, что объем фиброза невелик, было продемонстрировано, что пациенты с LGE были ассоциированы с дилатацией ЛЖ и его систолической дисфункцией [6, 7, 11]. Кроме того, LGE-позитивные пациенты имели более высокие значения нативного T1, чем пациенты без LGE, и значения величины нативного T1 показали обратную корреляцию с ФВ ЛЖ [10, 12]. Новые магнитно-резонансные томографические (MPT) технологии, такие как T1-картирование и измерение внеклеточного объема, позволяют выявить интерстициальный фиброз миокарда и имеют высокий потенциал для идентификации пациентов с НКМ и высоким риском неблагоприятных исходов.

В настоящее время разработка более эффективных методов оценки тяжести пациентов с НКМ и риска сердечно-сосудистых событий остается темой большого интереса всех исследователей этой проблемы. Новые методы визуализации сердца (оценка деформации миокарда методом 2D Speckle tracking, геометрии ЛЖ и фиброза миокарда по данным MPT сердца) дают новые возможности в изучении функции миокарда, варианта ремоделирования сердца и позволяют определить риск развития неблагоприятных событий и исходов у пациентов с НКМ.

Наряду с традиционными факторами риска (ФР), такими как конечно-диастолический объем (КДО)

ЛЖ и ФВ ЛЖ, недавно забытый маркер геометрии ЛЖ — индекс сферичности (ИС) — вновь привлекает внимание исследователей благодаря своей простоте и эффективности. Предыдущие исследования показали, что трехмерный ИС, измеряемый с помощью МРТ сердца, является значимым фактором прогноза для пациентов с неишемической кардиомиопатией [13]. ИС отражает структурное ремоделирование ЛЖ и тяжесть заболевания без необходимости в дополнительной последовательности и контрастном веществе.

Глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS), определяемая с помощью 2D Strain или 2D Speckle tracking [14], является эффективным и надежным методом количественной оценки глобальной и региональной функции миокарда и легко выполнима в клинических условиях в дополнение к традиционным показателям, оценивающим систолическую функцию ЛЖ. В ряде исследований было показано, что уменьшение глобальной продольной деформации является ранним признаком систолической дисфункции у пациентов с НКМ даже при наличии сохраненной ФВ ЛЖ [15]. В нескольких исследованиях проводилась оценка прогностической значимости глобальной продольной деформации в небольших выборках пациентов с НКМ, но их данные неоднозначны [16].

Таким образом, поиск доступных в клинической практике прогностических предикторов развития неблагоприятных событий на основе современных визуализирующих технологий является актуальной задачей.

Цель — оценить прогностическую роль снижения GLS и увеличения ИС ЛЖ как предикторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) до III функционального класса (ФК) NYHA, требующего госпитализации в когорте пациентов с НКМ в сочетании с ДКМП.

Материал и методы

В РНПЦ “Кардиология” в течение 3 лет проспективно наблюдается 191 пациент с НКМ, из них: у 87 (45,5%) — изолированный фенотип и у 104 (54,5%) — сочетание с другими кардиомиопатиями, в т.ч. у 90 (47,1%) пациентов диагностировано сочетание с ДКМП; у 14 (7,3%) — с ГКМП.

В данное исследование была включена наиболее часто встречающаяся в данной когорте (90 из 191 пациентов, 47,1%) группа пациентов с сочетанием НКМ и ДКМП в возрасте от 18 до 72 лет (медиана возраста 41 год; мужчин 73, женщин 17).

Критериями включения в исследование были следующие характеристики: 1) наличие симптомов сердечной недостаточности (СН) I-II ФК по классификации NYHA; 2) снижение глобальной функции ЛЖ с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$; 3) дилатация ЛЖ с индексом КДО

ЛЖ ≥ 97 мл/м². Пациентов не включали в исследование, если они 1) были в возрасте младше 17 лет на момент включения в исследование; 2) прошло < 6 мес. от момента вступления в исследование; 3) были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы/CRT-D до включения в исследование; 4) исходно были с симптомами СН III-IV ФК NYHA. Все участники дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-инструментальное обследование помимо стандартных методов обследования (осмотр, сбор индивидуального и семейного анамнеза, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру) выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) и МРТ с отсроченным контрастированием. Эхокардиографическое исследование проводилось на сканере экспертного класса IE-33 фирмы PHILIPS и Vivid 7 фирмы General Electric в соответствии с объединенными рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии по количественной оценке структуры и функции камер сердца [17].

Помимо традиционно измеряемых показателей оценивали функцию правого желудочка (ПЖ) по систолической экскурсии в плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) и проценту изменения фракционной площади (ФИП). Измерение продольной деформации миокарда недоплеровским методом (2D Strain) проводилось в трех апикальных позициях (апикальной четырехкамерной, апикальной двухкамерной позициях и позиции длинной оси ЛЖ) на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 Dimension (General Electric, США) согласно рекомендациям ASE [18]. Показатели глобального продольного 2D Strain были проанализированы по 17-сегментной модели (6 базальных, 6 средних и 5 апикальных сегментов). Область интереса определяли в конце диастолы (пик комплекса QRS) по эндокардиальной и эпикардиальной границам для получения усредненных результатов по всей толще миокарда. Временные интервалы определялись автоматически от зубца R на электрокардиограмме. Конечно-систолическую продольную деформацию измеряли в момент закрытия аортального клапана. По каждому из сегментов автоматически в соответствующем цвете получали значения деформации. Для получения GLS вычисляли средние значения перечисленных параметров по трем апикальным позициям (по 17 сегментам ЛЖ). Продольная деформация имеет отрицательное значение, выражается в процентах от исходной длины волокна.

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием катушек Body 18 и электрокардиографической синхронизацией. Протокол магнитно-

резонансного сканирования включал градиент-эхо последовательности с яркой кровью в кино-режиме (True Fast Imaging with Steady-state Precession) для морфологической и функциональной оценки, градиент-эхо последовательности инверсия-восстановление (Phase-Sensitive Inversion Recovery) с отсроченным контрастированием через 10 мин. При контрастировании внутривенно вводили парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния Gd DTPA-BMA (омнискан, GE Healthcare Nycomed) в расчете 0,1 ммоль/кг. Изображения анализировали на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ-исследования сердца (Syngo.via — Siemens, Германия). Диагноз НКМ устанавливали на основании следующих критериев: ЭхоКГ-критериев Jenni R, et al. [19], включающих соотношение некомпактного (NC) и компактного (C) слоев NC/C >2,0 в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличия >2 трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью по данным цветного доплеровского анализа; МРТ-критериев (S. Petersen) при конечно-диастолическом соотношении NC/C ≥2,3 в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям МРТ-изображения [20] и доли некомпактного миокарда >20%, согласно критериям A. Jaquier [21].

ИС рассчитывали путем деления КДО ЛЖ на длину ЛЖ (L), измеряемой в конце диастолы (рис. 1): $ИС = КДО\ ЛЖ / (\pi/6) \cdot L^3$ [13].

Пациенты получали медикаментозное лечение в соответствии с рекомендациями ESC по лечению ХСН [22]: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (41,4%), бета-адреноблокаторы (72,3%), петлевые диуретики (22,5%), антагонисты минерало-

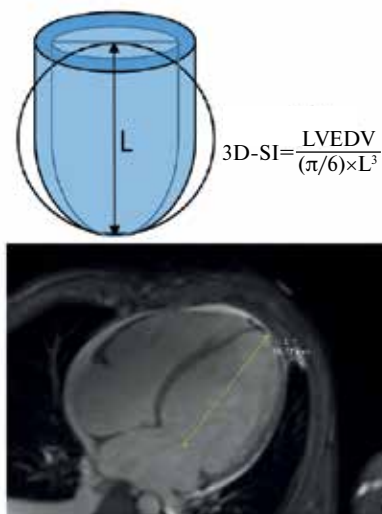


Рис. 1. Длина ЛЖ (L) измеряется в конце диастолы.

Сокращения: SI — индекс сферичности, LVEDV — конечно-диастолический объем левого желудочка.

кортикоидных рецепторов (45,5%), дигоксин (3,7%), непрямые антикоагулянты (23%), несколько пациентов (18,3%) были переведены на прием сакубитрила/валсартана. Госпитализация по поводу ХСН рассматривалась для тех пациентов, у которых симптомы СН прогрессировали до III ФК в течение периода наблюдения при оптимальной терапии.

Конечная точка исследования включала прогрессирование до ХСН III-IV ФК NYHA, требующего госпитализации. Госпитализация по несердечным причинам не засчитывалась как событие. Степень выраженности ХСН была диагностирована на основании клинических критериев, а также лабораторным маркером ХСН — уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Хирургические вмешательства на сердце включали имплантацию различных устройств: ЭКС — 1% пациентов, CRT-P — 1,6%, CRT-D — 1%, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор — 2,6%; радиочастотную абляцию по поводу различных аритмий — 3,1%, протезирование митрального/аортального клапанов — 2,6%, коронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий при наличии гемодинамически значимого коронарного атеросклероза — 2,1%.

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Крускала-Уоллиса.

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью оценки Каплан-Майера, определялась кумулятивная 3-летняя бессобытийная вероятность дожития с расчетом 95% ДИ.

Расчет уровня количественных показателей, ассоциированного с событием, выполнялся на основе алгоритма максимального ранга и статистики [23].

Многофакторный анализ показателей, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, проводился на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса. Показатели, проявившие статистическую значимость в однофакторном анализе, включались в предварительную модель многофакторного анализа. Далее модель редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения на базе критерия ВИС для предотвращения переобучения модели. Для окончательной модели рассчитано отношение рисков (ОР) как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии. ДИ для ОР рассчитывались также как экспоненциальное

Таблица 1

Исходные клинические показатели двух групп пациентов с/без прогрессирования ХСН

Исходные параметры	Все пациенты с дилатационным фенотипом НКМП, n=90	Группа без прогрессирования ХСН, n=31	Группа с прогрессированием ХСН, потребовавшей госпитализации, n=59	Значение p
Клинические характеристики				
Возраст установкой диагноза, лет, Me (Q25; Q75)	41 (33; 52)	39 (31; 51)	43 (34; 51)	0,709
Пол, n (%)				0,001
Женщины	19 (21,1)	13 (41,9)	6 (10,2)	
Мужчины	71 (78,9)	18 (58,1)	53 (89,8)	
Наличие ФП/ТП, n (%)	28 (31,1)	7 (22,6)	21 (35,6)	0,304
Наличие ПБЛНПГ, n (%)	30 (33,7)	8 (25,8)	22 (37,9)	0,359
NT-proBNP, пг/мл	1200 (780; 2874)	980 (660; 1525)	1345 (880; 3881)	0,006
Показатели ЭхоКГ				
иОЛП, мл/м ²	55,9 (43,2; 74,2)	51 (39,2; 73,2)	56,1 (44,2; 73,7)	0,329
ФВ ЛЖ, %	32 (27; 37,8)	40 (34; 44)	29 (25,5; 33)	<0,001
ФИП ПЖ, %	36 (28; 42)	40 (36; 45)	33,5 (26; 40)	<0,001
TAPSE, мм	16 (12; 19)	18 (16; 20)	15 (10; 18)	0,008
GLS, %	9,1 (7,9; 9,9)	10,5 (9,1; 11,5)	8,4 (7,8; 9,3)	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	32,5 (26; 42,3)	28 (25; 34)	35 (26; 46)	0,035
Е/А	1,7 (1,1; 2,1)	1,4 (0,9; 1,8)	1,8 (1,1; 2,3)	0,190
Показатели МРТ сердца				
ФВ ЛЖ, %	31,5 (23; 36)	37 (33; 44,5)	27 (20; 33)	<0,001
ФВ ПЖ, %	42,5 (39; 48)	47 (40,5; 53)	41 (33; 45)	0,001
Наличие фиброза, n (%)	48 (53,3)	15 (48,4)	33 (55,9)	0,646
% массы фиброза	25 (5,9; 25)	5,7 (3,4; 25)	25 (13,1; 40)	0,003
NC/C	2,1 (2; 2,4)	2,1 (2; 2,3)	2,1 (2; 2,4)	0,787
ИС ЛЖ	0,7 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	0,68 (0,6; 0,7)	<0,001

Сокращения: иОЛП — индекс объёма левого предсердия, ИС ЛЖ — индекс сферичности левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, НКМП — некомпактная кардиомиопатия, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка, ФИП ПЖ — фракция изменения площади правого желудочка, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, Е/А — соотношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, Me — медиана, межквартильный диапазон, n — количество пациентов, NC/C — соотношение некомпактного к компактному слою миокарда, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца.

преобразование соответствующих ДИ коэффициентов регрессии.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.6 с использованием пакетов *survival* [24] и *maxstat* [25].

Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные клиничко-инструментальные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Медиана наблюдения составила 36 мес. (6; 152). За период наблюдения из 90 пациентов с НКМ в сочетании с ДКМП были зарегистрированы неблагоприятные события и исходы: у 59 (65,5%) пациентов симптомы ХСН прогрессировали до III-IV ФК NYHA, потребовавшие госпитализации; ВСС с успешной реанимацией и имплантацией кардио-

вертера-дефибриллятора — у 7,8%, летальный исход у 3,3%, трансплантация сердца — у 1,1%.

Для определения предикторов, непосредственно влияющих на прогрессирование симптомов ХСН, анализировались две группы пациентов (табл. 1): с прогрессированием симптомов ХСН, требующих госпитализации (n=59), и без прогрессирующего течения ХСН I-II ФК NYHA (n=31).

При анализе исходных клинических характеристик выявлено, что по возрасту пациенты двух групп значимо не различались. В когорте преобладали пациенты мужского пола как при вступлении в исследование, так и при динамическом наблюдении ($p < 0,001$). В группе пациентов с прогрессированием симптомов ХСН определялся более высокий уровень NT-proBNP по сравнению с группой пациентов с более стабильным течением заболевания ($p < 0,006$). По данным ЭхоКГ-исследования пациенты с прогрессированием ХСН характеризовались более вы-

Таблица 2

Однофакторный анализ риска
прогрессирования ХСН, требующей госпитализации

Факторы	Уровень разделения	ОР (95% ДИ)	p
Пол, м vs ж	-	2,9 (1,2-6,7)	0,014
NT-proBNP, пг/мл	>680	2,7 (1,1-6,9)	0,032
ФВ ЛЖ, %	<40	8,1 (2,5-26,1)	<0,001
ФИП ПЖ, %	<20	3,6 (1,4-9,2)	0,008
TAPSE, мм	<12	1,9 (1,0-3,5)	0,03
GLS, %	<10	10 (3,1-32,0)	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	-	-	0,447
ФВ ЛЖ, %	<33	3,1 (1,8-5,6)	<0,001
ФВ ПЖ, %	<35	2,3 (1,3-4,2)	0,005
ИС	>0,5	11,1 (3,5-35,8)	<0,001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ж — женщины, ИС ЛЖ — индекс сферичности левого желудочка, м — мужчины, ОР — отношение рисков, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка, ФИП ПЖ — фракция изменения площади правого желудочка, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца.

Таблица 3

Многофакторный анализ риска
прогрессирования ХСН, требующей госпитализации

Факторы	Предварительная модель		Окончательная модель		
	β	p	β	p	ОР (95% ДИ)
Пол, м vs ж	0,87	0,189	-		
NT-proBNP >680 пг/мл	0,59	0,288	-		
ФВ ЛЖ <40%	1,15	0,298	-		
ФИП ПЖ <20%	0,83	0,155	-		
TAPSE <12 мм	-0,20	0,628	-		
GLS <10%	0,98	0,238	1,63	0,007	5,1 (1,6-16,7)
ФВ ЛЖ <33%	0,31	0,476	-		
ФВ ПЖ <35%	-0,04	0,920	-		
ИС >0,5	1,68	0,036	2,20	0,003	9,0 (2,2-37,8)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ж — женщины, ИС — индекс сферичности левого желудочка, м — мужчины, ОР — отношение рисков, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка, ФИП ПЖ — фракция изменения площади правого желудочка, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца.

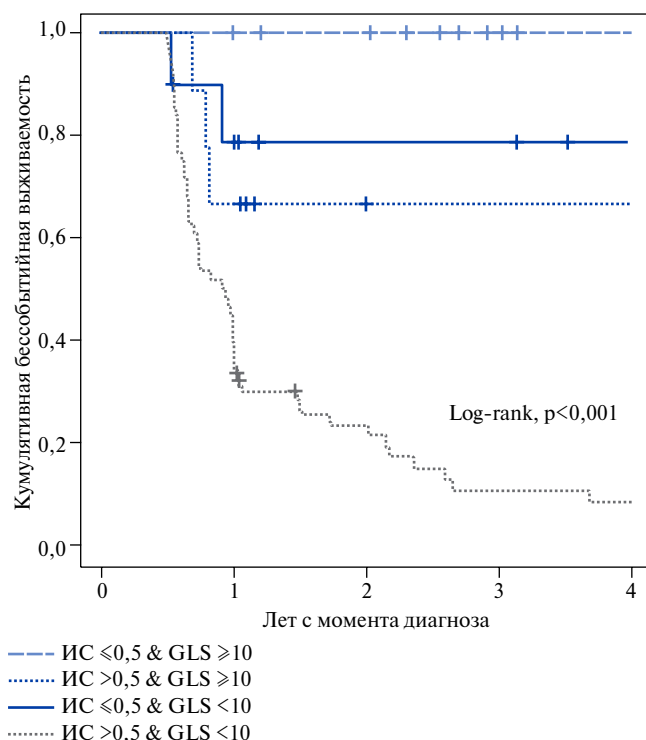


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от комбинации ФР прогрессирования ХСН.

Сокращения: ИС — индекс сферичности, GLS — глобальная продольная деформация левого желудочка.

раженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $p < 0,001$) и ПЖ (ФИП $p < 0,001$) и (TAPSE $p = 0,008$), а также более выраженным снижением показателя деформации миокарда (GLS, $p < 0,001$).

По данным МРТ сердца пациенты с прогрессированием ХСН характеризовались значимым снижением ФВ ЛЖ ($p < 0,001$) и ФВ ПЖ ($p < 0,001$), а также значимым увеличением показателя геометрии ЛЖ (ИС $p < 0,001$). Соотношение NC/C не показало статистически значимых различий между обеими группами. Наличие заместительного фиброза миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием значимо не различались в обеих группах, несмотря на то, что 55,9% пациентов с прогрессированием ХСН имели фиброз миокарда. При этом процент объема фиброза был значимо выше у пациентов с прогрессированием ХСН ($p < 0,003$).

С целью определения предикторов, ассоциированных с прогрессированием ХСН до III ФК NYHA, требующей госпитализации, был проведен однофакторный регрессионный анализ и был определен пороговый уровень показателей на основе определения максимального ранга и статистики [23] (табл. 2).

В качестве новых предикторов, направленных на выявление пациентов с риском прогрессирования ХСН, были проанализированы показатели деформации миокарда (GLS) и геометрии (ИС) ЛЖ.

Все показатели, которые были статистически значимы в однофакторном регрессионном анализе, были включены в многофакторный анализ (табл. 3).

Среди оцененных параметров в многофакторном анализе оставались только 2 независимых предиктора, связанных с прогнозированием ХСН, а именно: снижение GLS $< 10\%$ (ОР 5,1; 95% ДИ 1,6-16,7, $p < 0,007$) и увеличение ИС $> 0,5$ (ОР 9,0; 95% ДИ 2,2-37,8, $p < 0,003$).

На основании расчетов по окончательной модели 3-летняя бессобытийная выживаемость в зависимости от комбинации ФР представлена следующим образом (рис. 2):

для группы без ФР ($GLS \geq 10\%$ и $ИС \leq 0,5$) — 95,5% (95% ДИ 88,6-100);

для группы с одним ФР ($GLS < 10\%$ и $ИС \leq 0,5$) — 79,2% (95% ДИ 56,9-100);

для группы с одним ФР ($GLS \geq 10\%$ и $ИС > 0,5$) — 64,4% (95% ДИ 41-100);

для группы с двумя ФР ($GLS < 10\%$ и $ИС > 0,5$) — 12,3% (95% ДИ 6-25,3).

Фактически все пациенты, имевшие два ФР, демонстрировали к концу третьего года наблюдения прогрессирование ХСН до III ФК NYHA и нуждались в госпитализации. Бессобытийная выживаемость пациентов с НКМ в сочетании с ДКМП в зависимости от наличия/отсутствия и числа ФР прогрессирования ХСН представлена на рисунке 2. Бессобытийная выживаемость по кривой Каплана-Майера показала статистически значимые различия ($p < 0,001$) для группы пациентов с двумя ФР ($GLS < 10\%$ и $ИС > 0,5$) по сравнению с группами пациентов только с одним ФР.

Таким образом, по итогам многофакторного регрессионного анализа была идентифицирована группа пациентов, потенциально имеющая риск прогрессирования ХСН, потребовавшая госпитализации.

Обсуждение

Прогрессирование симптомов ХСН по-прежнему является серьезным осложнением, определяющим исход заболевания у пациентов с НКМ. В данном исследовании в когорте пациентов НКМ в сочетании с ДКМП ($n=90$) за период наблюдения у 65,5% пациентов произошло прогрессирование СН до III ФК NYHA, потребовавшее госпитализации. В связи с этим выявление ранних предикторов неблагоприятного события является актуальной задачей. В исследовании показано, что совместное применение показателей GLS по данным 2D Strain и ИС по данным МРТ может предоставлять ценную информацию, позволяющую предсказать развитие неблагоприятных событий у пациентов с НКМ, таких как госпитализация от прогрессирования ХСН до ФК СН III NYHA, и идентифицировать группу пациентов высокого риска.

Результаты многофакторного анализа выявили ассоциацию снижения $GLS < 10\%$ (ОР 5,1; 95% ДИ 1,6-16,7, $p < 0,007$) и увеличения $ИС > 0,5$ (ОР 9,0; 95% ДИ 2,2-37,8, $p < 0,003$) с риском прогрессирования ХСН до III ФК NYHA. Эти результаты не зависели от ФВ ЛЖ и других традиционных прогностических факторов в многофакторном анализе. Мы также продемонстрировали, что прогностическая ценность показателей GLS и ИС для развития неблагоприят-

ных событий увеличивалась, если оба предиктора используются вместе. Анализ бессобытийной выживаемости показал, что случаи прогрессирования СН до ФК СН III NYHA регистрировались чаще у пациентов с измененной геометрией и деформацией ЛЖ, что позволяет идентифицировать группу пациентов, которым может потребоваться более интенсивная терапия.

До настоящего времени проведено небольшое количество исследований о прогностической ценности показателя глобальной продольной деформации у пациентов с НКМ, при этом анализировались небольшие выборки пациентов и обсуждались различные пороговые значения этого показателя для прогнозирования исходов заболевания [4, 5]. В одном из исследований показано, что пороговое значение $GLS < 12,9\%$ является предиктором неблагоприятных событий, связанных с госпитализацией и летальным исходом от прогрессирования ХСН, и взаимосвязано с зоной отсроченного контрастирования гадолинием по данным МРТ [11]. В данном исследовании мы подтвердили роль GLS в прогнозировании прогрессирования ХСН с пороговым уровнем $< 10\%$ ($p < 0,007$), и результаты многофакторного анализа выявили ассоциацию уменьшения $GLS < 10\%$ (ОР 5,1; 95% ДИ 1,6-16,7, $p < 0,007$) с риском госпитализации вследствие прогрессирования ХСН.

В настоящем исследовании мы подтвердили роль ИС в прогнозировании прогрессирования ХСН с пороговым уровнем $> 0,5$ ($p < 0,003$), и результаты многофакторного анализа выявили ассоциацию увеличения $ИС > 0,5$ (ОР 9,0; 95% ДИ 2,2-37,8, $p < 0,003$) с риском госпитализации вследствие прогрессирования ХСН. В исследовании Liang Y, et al. [13] анализ Каплана-Майера показал, что более высокая величина ИС была связана с худшим прогнозом у пациентов с ДКМП и при многофакторном анализе выявлено, что ИС является независимым ФР для исследуемых конечных точек (ОР 1,599; 95% ДИ 1,19-2,14, $p = 0,002$).

Ряд исследований посвящены изучению заместительного фиброза у пациентов с НКМ [6-9]. В этих исследованиях сообщалось о наличии LGE на МРТ у 33-74% пациентов с НКМ [11]. Средняя величина объема фиброза миокарда была относительно небольшой по сравнению с другими первичными кардиомиопатиями, в пределах от 5% до 8% общей массы ЛЖ, но несмотря на это, отмечено, что у пациентов с НКМ наличие LGE было ассоциировано с увеличением объема ЛЖ и систолической дисфункцией ЛЖ [6, 7, 11]. Результаты метаанализа [5] показывают, что наличие заместительного фиброза ассоциируется с худшим прогнозом у пациентов с НКМ независимо от ФВ ЛЖ. В исследовании Andreini D, et al. [26] заместительный фиброз был зарегистрирован у 11 из 113 (9,7%) пациентов,

и подгруппа пациентов с фиброзом миокарда имели 4-кратное увеличение неблагоприятных событий за период наблюдения. Бессобытийная выживаемость составляла 47% у пациентов без фиброза миокарда и 15% пациентов с наличием фиброза.

В данной когорте пациентов НКМ в сочетании с ДКМП частота наличия фиброза миокарда составляла 53,3% и объем фиброза был значимо выше в группе пациентов с прогрессированием СН до III ФК NYHA по сравнению с более стабильным течением ($p < 0,003$). Тем не менее при многофакторном анализе показатель объема фиброза миокарда не показал ассоциации с конечной точкой данного исследования, что, по-видимому, связано с небольшим числом пациентов с обнаруженным заместительным фиброзом миокарда. По-видимому, в этой когорте пациентов было бы более информативным опреде-

ление интерстициального фиброза миокарда с помощью новых МРТ технологий (T1-картирования и измерения внеклеточного объема).

Заключение

Таким образом, показатели глобальной продольной деформации по данным ЭхоКГ и ИС по данным МРТ ассоциированы с развитием прогрессирования ХСН до III ФК NYHA при сочетании НКМ с ДКМП и могут быть применены в дополнение к традиционным ФР (ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ) для идентификации пациентов с высоким риском развития прогрессирования ХСН, требующей госпитализации.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Arbustini E, Weidemann F, Hall J. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1840-50. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.030.
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2046-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644.
- Arbustini E, Favalli V, Narula N, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? *J. of the Am. Coll. of Cardiol*. 2016;68(9):949-66. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.096.
- Aung N, Doimo S, Ricci F, et al. Prognostic Significance of left ventricular noncompaction. Systematic Review and Meta-analysis of observational studies. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):e009712. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009712.
- Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, et al. Meta-Analysis of the prognostic role of Late Gadolinium enhancement and global systolic impairment in left ventricular noncompaction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11 Pt 1):2141-51. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.029.
- Dursun M, Agayev A, Nisli K, et al. MR imaging features of ventricular noncompaction: emphasis on distribution and pattern of fibrosis. *Eur J Radiol*. 2010;74(1):147-51. doi:10.1016/j.ejrad.2009.01.015.
- Nucifora G, Aquaro GD, Pingitore A, et al. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(2):170-6. doi:10.1093/eurjhf/hfq222.
- Wan J, Zhao S, Cheng H, et al. Varied distributions of late gadolinium enhancement found among patients meeting cardiovascular magnetic resonance criteria for isolated left ventricular non-compaction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):20. doi:10.1186/1532-429X-15-20.
- Szemraj J, Masiarek K, Majos A, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for myocardial fibrosis in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Arch Med Sci*. 2019;15(2):376-84. doi:10.5114/aoms.2019.82919.
- Araujo-Filho JAB, Assuncao AN, Tavares De Melo MD, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(8):888-95. doi:10.1093/ehjci/jej022.
- Ashrith G, Gupta D, Light-McGroary KA, et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of left ventricular non-compaction provides independent prognostic information in patients with incident heart failure or suspected cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):64. doi:10.1186/s12968-014-0064-2.
- Zhou H, Lin X, Fang L, et al. Characterization of compacted myocardial abnormalities by cardiac magnetic resonance with native T1 mapping in left ventricular non-compaction patients. *Circ J*. 2016;80(5):1210-6. doi:10.1253/circj.CJ-15-1269.
- Liang Y, Li W, Zeng R, et al. Left Ventricular Spherical Index Is an Independent Predictor for Clinical Outcomes in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img*. 2019;12(8 Part 1):1578-80. doi:10.1016/j.jcmg.2019.01.003.
- Riffel JH, Keller MGP, Rost F, et al. Left ventricular long axis strain: a new prognosticator in non-ischemic dilated cardiomyopathy? *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:36. doi:10.1186/s12968-016-0255-0.
- Gjesdal O, Yoneyama K, Mewton N, et al. Reduced long axis strain is associated with heart failure and cardiovascular events in the multiethnic study of Atherosclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(1):178-85. doi:10.1002/jmri.25135.
- Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673-80. doi:10.1136/heartjnl-2014-305538.
- Lang R, Bierig M, Devereux R, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
- Gottlieb J, Bednarz J, Devereux R, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1086-119. doi:10.1016/j.echo.2004.07.013.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;86(6):666-71.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
- Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Lausen B, Hothorn T, Bretz F, et al. Assessment of Optimal Selected Prognostic Factors. *Biometrical Journal*. 2004;46(3):364-74. doi:10.1002/bimj.200310030.
- Therneau T. A Package for Survival Analysis, 2015. S package version 2.38. <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- Torsten H. maxstat: Maximally Selected Rank Statistics, 2015. R package version 0.7-22. <http://cran.r-project.org/package=maxstat>.
- Andreini D, Pontone G, Bogaert J, et al. Long-Term Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Left Ventricle Noncompaction: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2166-81. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.053.

Сравнительная эффективность и безопасность микофенолата мофетила и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита

Рудь Р.С.¹, Благова О.В.¹, Коган Е.А.¹, Новосадов В.М.¹, Зайцев А.Ю.¹, Седов В.П.¹, Зайденев В.А.², Куприянова А.Г.³, Кадочникова В.В.⁴, Донников А.Е.⁴, Недоступ А.В.¹

Цель. Изучить эффективность и безопасность микофенолата мофетила (ММ) в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита в сравнении со стандартной комбинацией кортикостероидов и азатиоприна.

Материал и методы. В исследование включено 46 больных от 18 лет и старше с тяжелым и среднетяжелым лимфоцитарным миокардитом (34 мужчины и 12 женщин, средний возраст 53,5±13,0 лет). Диагноз верифицирован с помощью эндомикардиальной биопсии. Давность появления симптомов составила в среднем 9,5 [4; 20,25] мес. Все больные имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) 3 [2,75; 3] функционального класса. В основную группу вошли 29 больных, получавших ММ по 2 г/сут., в т.ч. шестеро — вместо азатиоприна, который был отменен из-за цитопении (n=3) или недостаточного эффекта (n=3). Группа сравнения включала 17 больных, получавших азатиоприн 150 [100; 150] мг/сут. Пациенты обеих групп также получали метилпреднизолон в стартовой дозе 24 [24; 32] и 24 [24; 24] мг/сут. и стандартную терапию ХСН. У 7/2 больных в миокарде выявлен геном парвовируса В19. Во всех случаях об иммунной активности свидетельствовало повышение титров антикардиальных антител. Средний срок наблюдения составил 24 [12; 54] мес., не менее 6 мес.

Результаты. Группы были полностью сопоставимы по возрасту, исходным параметрам и объему стандартной медикаментозной терапии. В обеих группах отмечено сопоставимое достоверное возрастание фракции выброса (ФВ), с 31,2±7,6 до 44,7±8,3% и с 29±9,1 до 46±11,9%, $p<0,001$. Отличный ответ на лечение (прирост ФВ на 10% и более) отмечен у 68,2% и 66,7% больных, хороший (на 9–5%) — у 27,3% и 14,3%, плохой ответ (прирост менее чем на 5% или снижение ФВ) — у 4,5% и 19,0%, соответственно. В обеих группах отмечено одинаковое достоверное ($p<0,01$) снижение систолического давления в легочной артерии, с 36,3±12 до 28,1±6,1 мм рт.ст. в группе ММ и с 44,1±8,5 до 30,7±12,1 мм рт.ст. в группе азатиоприна, конечно-диастолического размера левого желудочка (ЛЖ) (с 6,4±0,6 до 6±0,7 см и с 6,2±0,5 до 5,8±0,6 см), конечно-диастолического объема ЛЖ (с 188,7±55,2 до 178,8±57,1 мл и с 167,8±47,5 до 163,3±61,8 мл), конечно-систолического объема ЛЖ (с 130,3±44,1 до 98,4±32 мл и с 118,1±39 до 94,1±46 мл), объема левого предсердия (с 98,3±30,3 до 86,7±32,6 мл и с 105±27,4 до 91,2±47,3 мл, $p<0,05$), а также степени митральной регургитации. Частота летальных исходов составила 2 (6,9%) и 2 (8,7%), трансплантации — 1 (3,4%) и 1 (4,3%) больных, конечной точки «смерть + трансплантация» — 3 (10,3%) и 2 (11,8%) без достоверных различий между группами. Наличие генома парвовируса В19 в миокарде не оказывало влияния на результаты лечения. Частота инфекционных осложнений была сопоставимой в обеих группах (в одном случае ММ полностью отменен), новых случаев цитопении за время наблюдения отмечено не было.

Заключение. У пациентов с вируснегативным (за исключением парвовируса В19) лимфоцитарным миокардитом среднетяжелого и тяжелого течения сочетание умеренных доз кортикостероидов с ММ в дозе 2 г/сут., как минимум, не менее эффективно, чем стандартный режим иммуносупрессивной терапии (стероиды с азатиоприном). Отмечалась тенденция к более выраженному снижению титров антикардиальных антител в сочетании с лучшей переносимостью (отсутствие случаев цитопении) при лечении ММ. ММ в комбинации с кортикостероидами может быть рекомендован как альтернативный режим лечения лимфоцитарного миокардита (первично, при неэффективности/непереносимости азатиоприна).

Ключевые слова: лимфоцитарный миокардит, эндомикардиальная биопсия, парвовирус В19, иммуносупрессивная терапия, кортикостероиды, азатиоприн, микофенолата мофетил, лечение.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²Московская городская клиническая больница № 52, Москва; ³ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва; ⁴НПФ «ДНК-технология», Москва, Россия.

Рудь Р.С.* — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-8546-3634, Благова О.В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Коган Е.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1107-3753, Новосадов В.М. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-3753-9328, Зайцев А.Ю. — к.м.н., врач рентгенодиагностического отделения ангиографии Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-8935-4950, Седов В.П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-2326-9347, Зайденев В.А. — к.м.н., н.с. иммунологической лаборатории городской клинической больницы № 52, ORCID: 0000-0002-0102-9740, Куприянова А.Г. — к.м.н., в.н.с. отделения морфологической диагностики, ORCID: 0000-0002-4538-8075, Кадочникова В.В. — к.б.н., с.н.с. НПФ «ДНК-технология», ORCID: 0000-0003-4920-7566, Донников А.Е. — к.м.н., с.н.с. НПФ «ДНК-технология», ORCID: 0000-0003-3504-2406, Недоступ А.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9587-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ruslancardio@yandex.ru

ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛМ — лимфоцитарный миокардит, ММ — микофенолата мофетил, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 25.08.2021

Рецензия получена 11.10.2021

Принята к публикации 16.10.2021



Для цитирования: Рудь Р.С., Благова О.В., Коган Е.А., Новосадов В.М., Зайцев А.Ю., Седов В.П., Зайденев В.А., Куприянова А.Г., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Недоступ А.В. Сравнительная эффективность и безопасность микофенолата мофетила и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4650. doi:10.15829/1560-4071-2021-4650

Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with corticosteroids in the treatment of lymphocytic myocarditis

Rud R. S.¹, Blagova O. V.¹, Kogan E. A.¹, Novosadov V. M.¹, Zaitsev A. Yu.¹, Sedov V. P.¹, Zaydenov V. A.², Kupriyanova A. G.³, Kadochnikova V. V.⁴, Donnikov A. E.⁴, Nedostup A. V.¹

Aim. To study the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MM) in combination with corticosteroids in the treatment of lymphocytic myocarditis in comparison with a standard combination of corticosteroids and azathioprine.

Material and methods. The study included 46 patients aged 18 years and older with severe and moderate lymphocytic myocarditis (men, 34; women 12; mean age, 53,5±13,0 years). The diagnosis was verified using endomyocardial biopsy. Symptom duration averaged 9,5 [4; 20.25] months. All patients had class 3 [2,75; 3] heart failure (HF). The main group included 29 patients who received MM 2 g/day, including six patients — instead of azathioprine, which was canceled due to cytopenia (n=3) or insufficient effect (n=3). The comparison group included 17 patients who received azathioprine 150 [100; 150] mg/day. Patients of both groups also received methylprednisolone at a starting dose of 24 [24; 32] and 24 [24; 24] mg/day and standard HF therapy. In 7/2 patients, the parvovirus B19 genome was detected in the myocardium. In all cases, an increase in anticardiac antibody titers was evidence of immune activity. The average follow-up period was 24 [12; 54] months (at least 6 months).

Results. The groups were completely comparable in age, initial characteristics and standard drug therapy. In both groups, a comparable significant increase in the ejection fraction (EF) was noted as follows: from 31,2±7,6 to 44,7±8,3% and from 29±9,1 to 46±11,9% (p<0,001). An excellent response to treatment (an increase in EF by 10% or more) was noted in 68,2% and 66,7% of patients, a good response (by 9-5%) — in 27,3% and 14,3%, a poor response (an increase in less than 5% or a decrease in EF) — in 4,5% and 19,0%, respectively. In both groups, we noted the same significant (p<0,01) decrease in pulmonary artery systolic pressure (36,3±12 to 28,1±6,1 mm Hg in the MM group and from 44,1±8,5 to 30,7±12,1 mm Hg in the azathioprine group), left ventricular (LV) end-diastolic dimension (from 6,4±0,6 to 6±0,7 cm and from 6,2±0,5 to 5,8±0,6 cm), LV end-diastolic volume (from 188,7±55,2 to 178,8±57,1 ml and from 167,8±47,5 to 163,3±61,8 ml), LV end-systolic volume (from 130,3±44,1 to 98,4±32 ml and from 118,1±39 to 94,1±46 ml), left atrial volume (from 98,3±30,3 to 86,7±32,6 ml and from 105±27,4 to 91,2±47,3 ml, p<0,05), as well as mitral regurgitation grade. The incidence of deaths was 2 (6,9%) and 2 (8,7%), transplantation — 1 (3,4%) and 1 (4,3%) patients, death+transplantation end point — 3 (10,3%) and 2 (11,8%) without significant differences between the groups. The presence of the parvovirus B19 genome did not affect the results of treatment. The incidence of infectious complications was comparable in both groups (in one case, MM was completely canceled), no new cytopenia cases were noted during the follow-up period.

Conclusion. In patients with moderate and severe virus-negative (except for parvovirus B19) lymphocytic myocarditis, the combination of moderate-dose corticosteroids with mycophenolate mofetil 2 g/day is at least no less effective than the standard regimen of immunosuppressive therapy. There was a tendency towards a more pronounced decrease in anticardiac antibody titers in combination with better tolerance (no cases of cytopenia) in MM group. MM in combination with corticosteroids can be recommended as an alternative treatment regimen for lymphocytic myocarditis.

Keywords: lymphocytic myocarditis, endomyocardial biopsy, parvovirus B19, immunosuppressive therapy, corticosteroids, azathioprine, mycophenolate mofetil, treatment.

Relationships and Activities: none.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Moscow City Clinical Hospital № 52, Moscow; ³M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ⁴NPF "DNA-technology", Moscow, Russia.

Rud R. S.* ORCID: 0000-0001-8546-3634, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Kogan E. A. ORCID: 0000-0002-1107-3753, Novosadov V. M. ORCID: 0000-0003-3753-9328, Zaitsev A. Yu. ORCID: 0000-0002-8935-4950, Sedov V. P. ORCID: 0000-0003-2326-9347, Zaydenov V. A. ORCID: 0000-0002-0102-9740, Kupriyanova A. G. ORCID: 0000-0002-4538-8075, Kadochnikova V. V. ORCID: 0000-0003-4920-7566, Donnikov A. E. ORCID: 0000-0003-3504-2406, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0001-9587-6707.

*Corresponding author: ruslancardio@yandex.ru

Received: 25.08.2021 **Revision Received:** 11.10.2021 **Accepted:** 16.10.2021

For citation: Rud R. S., Blagova O. V., Kogan E. A., Novosadov V. M., Zaitsev A. Yu., Sedov V. P., Zaydenov V. A., Kupriyanova A. G., Kadochnikova V. V., Donnikov A. E., Nedostup A. V. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with corticosteroids in the treatment of lymphocytic myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4650. doi:10.15829/1560-4071-2021-4650

Проблема миокардита и в особенности его лечения остается одной из не решенных в кардиологии и внутренних болезней в целом. Истинная его частота неизвестна. В ранних исследованиях во время вспышек инфекции, вызванной вирусом Коксаки, поражение сердца предполагалось у 3,5-5% пациентов. В исследовании Global Burden of Disease Study при оценке выписных эпикризов за период с 1990 по 2013гг было выявлено лишь 22 случая миокардита на 100 тыс. пациентов ежегодно [1]. Сложность диагностики миокардита состоит в том, что достоверный диагноз можно поставить только с помощью эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), которая используется нечасто; неинвазивного “золотого стандарта” не существует. В связи с труднодоступной диагностикой лечение миокардита нередко не проводится, что при-

водит к снижению систолической функции левого желудочка (ЛЖ), его ремоделированию с развитием дилатации сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной смерти.

Верификация диагноза миокардита с помощью ЭМБ необходима, в первую очередь, с целью проведения его дифференцированной терапии. Высокоэффективной противовирусной терапии на сегодня не существует (хотя при выявлении отдельных возбудителей такая терапия оправдана и необходима), основу лечения миокардита, особенно, тяжелых его форм, составляет иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Если не брать редкие формы тяжелого миокардита (гранулематозный, эозинофильный, гигантоклеточный), то для основного морфологического

варианта — лимфоцитарного миокардита (ЛМ) — условием проведения ИСТ считается отсутствие вирусного генома в миокарде (рис. 1). Работы последних лет показывают также эффективность ИСТ при наличии генома парвовируса В19 в миокарде [2, 3].

Целесообразность ИСТ при вируснегативном ЛМ была подтверждена в хорошо известном исследовании TIMIC 2009г и в последующих более крупных европейских одноцентровых когортных исследованиях [4]. Важно подчеркнуть, что в тех же исследованиях показано неблагоприятное течение миокардита в отсутствие ИСТ (в контрольных группах отмечены стойкая систолическая дисфункция ЛЖ и нарастание летальности). Исследование TIMIC считается эталонным и с точки зрения выбора режима ИСТ: стандартным протоколом остается назначение высоких доз кортикостероидов (1 мг/кг из расчета на преднизолон) в течение месяца с последующим ступенчатым снижением, в сочетании с азатиоприном 1–2 г/кг, на срок обычно 6 мес. Вместе с тем, применение высоких доз кортикостероидов даже в течение ограниченного времени сопряжено с развитием серьезных побочных эффектов; азатиоприн также их не лишен, что может потребовать досрочной отмены препаратов, поиска альтернативных решений.

Однако в отличие от многих других иммуно-опосредованных заболеваний, при миокардите общепринятые альтернативные схемы лечения полностью

отсутствуют; практически нет специально спланированных исследований с применением других цитостатиков, а также биологических препаратов таргетного действия. Одним из очень немногих препаратов, которые успешно применялись при миокардитах у отдельных пациентов, является микофенолата мофетил (ММ). Он представляет из себя пролекарство, быстро метаболизирующееся до микофеноловой кислоты — селективного, неконкурентного, обратимого ингибитора инозин-монофосфат-дегидрогеназы, фермента *de novo* пути синтеза гуаниновых нуклеотидов, важного для пролиферации В- и Т-лимфоцитов. К дополнительным эффектам препарата относят индукцию апоптоза активированных антигенами клонов Т-лимфоцитов, снижение выработки антител и экспрессии молекул адгезии, подавление миграции лейкоцитов и моноцитов в очаги воспаления, антифибротическое воздействие.

Основными нишами применения ММ остаются трансплантология и ревматология. В единственном клиническом исследовании с участием 20 больных вируснегативным ЛМ изучался эффект ММ в дозе 1 г/сут. с постепенным повышением дозы через 4 нед. до 2–3 г/сут.: через 6 мес. терапии отмечено достоверное возрастание фракции выброса (ФВ) ЛЖ, уменьшение его объема, снижение уровней тропонина Т и NT-proBNP, улучшение функционального статуса больных [5]. Опубликовано также описание успешного назначения ММ для лечения резистент-

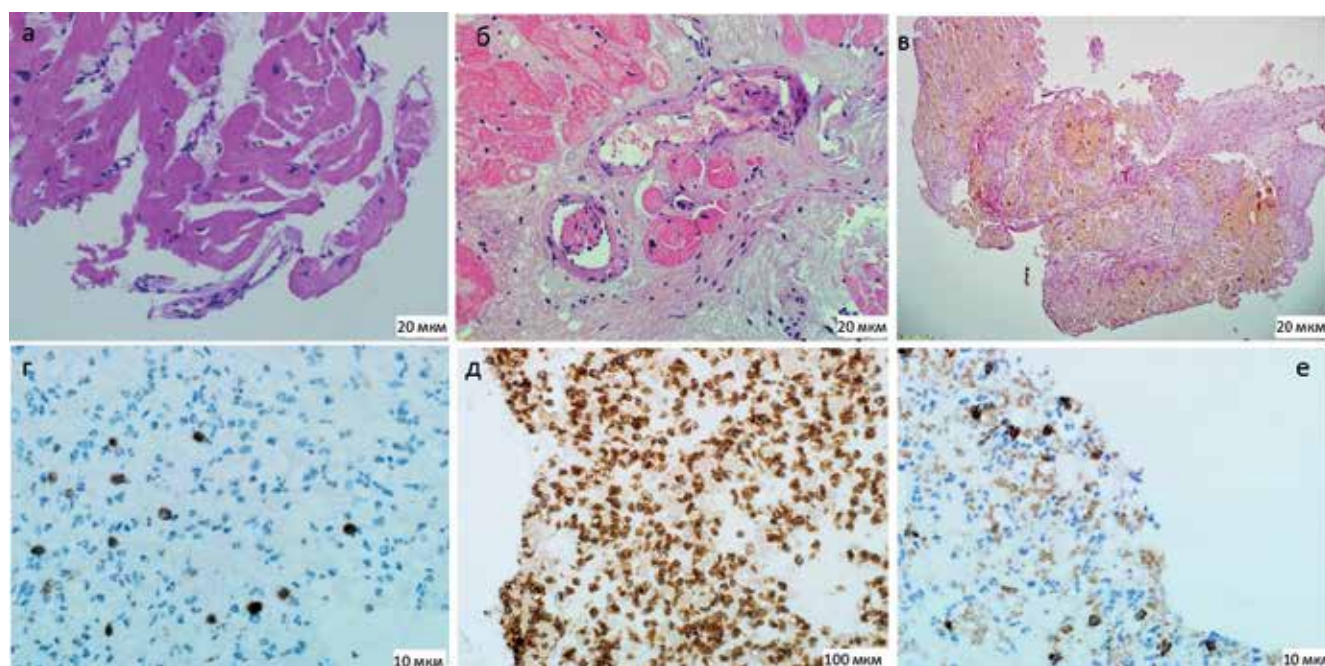


Рис. 1. Морфологические признаки ЛМ по данным гистологического (верхний ряд) и иммуногистохимического (нижний ряд) исследований биоптатов миокарда правого желудочка.

Примечание: окраска гематоксилин-эозином (а, б), по Ван Гизону (в), иммуногистохимические препараты с антителами к CD3 (г, более 7 позитивных клеток), CD45 (д, более 14 позитивных клеток), CD68. Межуточная (а, г, д) и периваскулярная (б) лимфоцитарная и макрофагальная (е) инфильтрация, периваскулярный (б) и мелкоочаговый (в) кардиосклероз.

ного к стандартной ИСТ гигантоклеточного миокардита [6].

Эти данные внушают оптимизм и дают основания для более детального изучения возможностей применения ММ при миокардитах. Однако монотерапия ММ не может считаться оптимальной; исследования ММ в комбинации с кортикостероидами не проводились, отсутствуют сравнительные со стандартным режимом лечения исследования; рекомендации по применению ММ при ЛМ не разработаны. В России существует также проблема с производством азатиоприна, который в последние годы не раз надолго исчезал из аптечной сети, что при отсутствии альтернативных схем ставило больных с миокардитом в очень сложное положение.

Все это делает настоящее исследование высоко актуальным.

Цель: изучить эффективность и безопасность ММ (в комбинации с кортикостероидами) в лечении ЛМ в сравнении со стандартной комбинацией кортикостероидов и азатиоприна.

Материал и методы

В исследование включено 46 больных с тяжелым и среднетяжелым ЛМ (34 мужчины и 12 женщин, средний возраст $48 \pm 11,1$ лет).

Критериями включения в исследование были возраст от 18 лет и старше, установленный с помощью ЭМБ диагноз ЛМ (активный или пограничный согласно далласским критериям, вирус-негативный, за исключением парвовируса В19), ХСН 2-4 функционального класса (ФК) по NYHA, признаки дисфункции ЛЖ, сохраняющиеся после 2 мес. оптимальной медикаментозной терапии (конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ $>5,5$ см, ФВ $<50\%$), наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования служили инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая ИБС с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий (от 70% и более), врожденные пороки сердца, инфекционный эндокардит, тиреотоксическое, гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ >14 мм), гипертрофическая кардиомиопатия, саркоидоз, болезни накопления, амилоидоз, диффузные болезни соединительной ткани и системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, химиотерапия антрациклиновыми препаратами, операция на сердце давностью <2 мес.

Методы исследования. Всем пациентам выполнялись физическое и стандартное лабораторное исследования, определение уровня антикардиальных антител к антигенам ядер кардиомиоцитов, эндотелия, кардиомиоцитов, волокон проводящей системы сердца, гладкой мускулатуры в крови методом непрямой иммунофлуоресценции (лаборатории

ФНЦТиИО им. В. И. Шумакова и НИИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, по показаниям — коронарография ($n=24$) или мультиспиральная компьютерная томография сердца с в/в контрастированием ($n=21$), магнитно-резонансная томография сердца ($n=23$). Для исключения системной вирусной инфекции проводилось исследование крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Диагноз миокардита у всех больных верифицирован с помощью ЭМБ правого желудочка доступом через бедренную вену с использованием биопсийных щипцов Cordis. Производился забор 3-5 участков миокарда с последующим гистологическим (окраски гематоксилин-эозином и по Ван Гизону), иммуногистохимическим (с антителами к CD3, CD45, CD20, CD68) и вирусологическим (ПЦР в реальном времени с определением ДНК парвовируса В19, аденовирусов, полного спектра вирусов герпетической группы) исследованиями. Диагноз активного/пограничного миокардита ставился на основании далласских критериев, дополненных иммуногистохимическими критериями.

Дизайн исследования. Исследование носило характер одноцентрового когортного проспективного. После подтверждения диагноза ЛМ, исключения вирусной инфекции тропной к миокарду (за исключением парвовируса В19) и оценки других критериев включения и исключения пациенты распределялись исследователем в одну из двух групп — основную или группу сравнения. В основную группу вошли 29 больных, получавших метилпреднизолон в начальной дозе 24-40 мг/сут. перорально в течение 1 мес. с последующим снижением до поддерживающей дозы (4-8 мг/сут.) в сочетании с ММ 2 г/сут. перорально. Из них 23 больных получали ММ в качестве первого препарата, еще шестерым он был назначен после азатиоприна (в связи с недостаточной эффективностью или побочными эффектами последнего). Группу сравнения составили 17 больных, получавших метилпреднизолон в начальной дозе 24-40 мг/сут. *per os* с последующим снижением до поддерживающей дозы (4-8 мг/сут.) в сочетании с азатиоприном 1-2 мг/кг *per os* (100-150 мг/сут). Все пациенты получали также стандартную терапию ХСН, в которую вошли бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сакубитрил-валсартан, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Срок наблюдения составил в среднем 24 [12; 54] мес., не <6 мес. для каждого больного. Раз в полгода и в конце наблюдения проводилось контрольное обследование (оценка функционального статуса, стандартные анализы крови, определение уровня антикардиальных антител, ЭхоКГ, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру).

Таблица 1

Исходные структурно-функциональные параметры у больных основной группы и группы сравнения

Начальные параметры	Микофенолата мофетил (n=29)	Азатиоприн (n=17)	Достоверность различий (p)
Возраст	47,2±11,9	49,3±9,7	нд
Пол	М 72,4%; Ж 27,6%	М 76,5%; Ж 23,5%	нд
ФК ХСН (NYHA)	3 [2,5; 3]	3 [2,5; 3]	нд
Давность симптомов	10 [3,5; 9,0] мес.	9 [5,5; 31,5] мес.	нд
КДР ЛЖ	6,4±0,6 см	6,2±0,5 см	нд
КДО ЛЖ	188,7±55,2 мл	167,8±47,5	нд
КСО ЛЖ	130,3±44,1 мл	118,1±39 см	нд
ФВ ЛЖ	31,2±7,6%	29±9,1%	нд
Объем ЛП	98,3±30,3 мл	105±27,4 мл	нд
Объем ПП	72,1±29,3 мл	86,2±26,3 мл	нд
Размер ПЖ	3,2±0,6 см	3,4±0,5 см	нд
СДЛА	36,3±12,0 мм рт.ст.	44,1±8,5 мм рт.ст.	нд
Парвовирус В19 в миокарде	7 (24%)	2 (7%)	нд
Срок наблюдения	16 [8; 34] мес.	34 [20; 68] мес.	<0,05

Сокращения: Ж — женщины, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, М — мужчины, нд — недостоверно, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association.

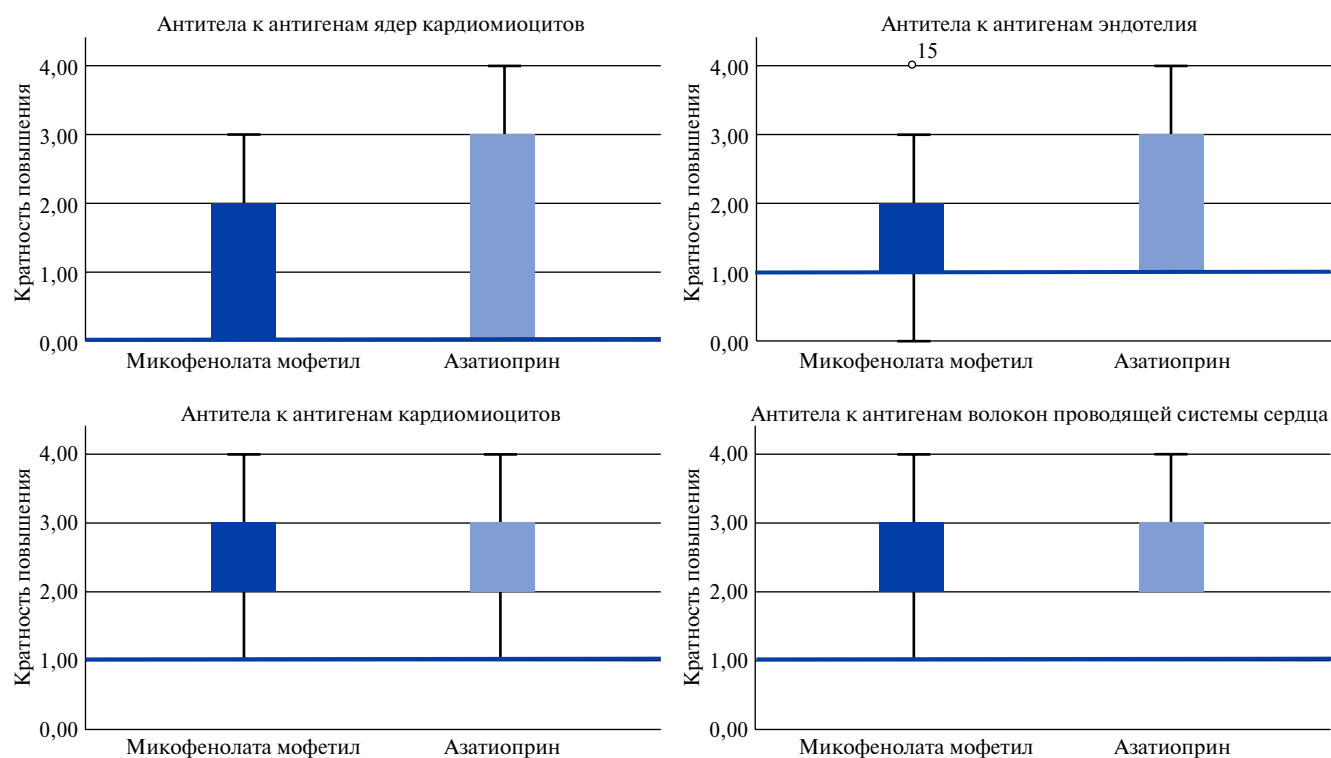


Рис. 2. Сравнение исходного уровня антикардиальных антител у пациентов основной группы (ММ) и группы сравнения (азатиоприн).

Примечание: по оси ординат указана кратность повышения титра антител: 1 — 1:40, 2 — 1:80, 3 — 1:160 и 4 — 1:320. Жирной горизонтальной линией отражена норма.

Конечными точками исследования были смерть/трансплантация сердца, частота отмены/замены препарата в связи с побочными эффектами. Оценивались также динамика ФК ХСН, основных структурно-функциональных показателей сердца (ФВ, в т.ч. прирост на 10% и более, размеры ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)).

Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета SPSS версии 23. 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, достовер-

Таблица 2

Объем медикаментозной и интервенционной терапии в основной группе и группе сравнения

Терапия	Микофенолата мофетил	Азатиоприн	Достоверность различий (p)
Метилпреднизолон (доза)	24 [24; 32] мг/сут.	24 [24; 24] мг/сут.	нд
Цитостатики (доза)	2 г/сут.	150 [100; 150] мг/сут.	-
Бета-адреноблокаторы	93,1%	95,7%	нд
Ингибиторы АПФ	67,9%	87%	нд
Сакубитрила-валсартан	27,6%	11,8%	нд
AMP	100%	100%	нд
Амиодарон	44,8%	73,9%	нд
Антикоагулянты	44,8%	60,9%	нд
ИКД	1 (3,4%)	2 (11,8%)	нд
CRT-D	0	2 (11,8%)	нд

Сокращения: AMP — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, CRT-D — сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, нд — недостоверно.

ность различий — с помощью критериев Стьюдента, χ^2 или теста Фишера, критериев Манна-Уитни, Уилкоксона. Для оценки выживаемости проводилось построение кривых Каплана-Майера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 33-20 от 25.11.2020). Все пациенты подписывали добровольные информированные согласия на проведение ЭМБ и последующей ИСТ.

Результаты

Сравнительная клиническая характеристика больных обеих групп представлена в таблице 1. Достоверных различий в исходных характеристиках между группами выявлено не было. Группы были полностью сопоставимы по возрасту, полу, ФК ХСН, степени систолической дисфункции, давности симптомов, размерам всех камер сердца. Достоверно меньший срок наблюдения в основной группе обусловлен преимущественным назначением ММ в течение последних 1-1,5 лет, когда в аптечной сети практически полностью отсутствовал азатиоприн, а также переходом в группу 6 больных, ранее получавших азатиоприн.

При сопоставлении степени иммунной активности миокардита, которая оценивалась по уровню антител к различным антигенам сердца, достоверных различий между группами также не выявлено (рис. 2).

Помимо ИСТ пациенты получали стандартную кардиотропную (по поводу ХСН), антиаритмическую и антикоагулянтную терапии (табл. 2). В нескольких случаях ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в обеих группах был заменен на сакубитрил-валсартан. Наряду с медикаментозной терапией, части больных проводилось интервенционное лечение. Кардиовертер-дефибриллятор (ИКД)

имплантирован одному пациенту из основной группы и двоим — из группы сравнения; два устройства CRT-D имплантированы пациентам из группы сравнения.

Динамика основных структурно-функциональных параметров сердца и уровня антикардиальных антител в группах лечения ММ и азатиоприном

В обеих группах отмечено достоверное и сопоставимое снижение ФК ХСН (рис. 3), которому соответствовало и заметное субъективное улучшение самочувствия больных.

В среднем через полгода дальнейшая оценка ЭхоКГ — каждые полгода, вплоть до окончания срока наблюдения либо до наступления неблагоприятного исхода. В зависимости от динамики ФВ определялся характер ответа на лечение: отличный — при возрастании ФВ на 10% и более, хороший — при возрастании на 5-9% и плохой — при меньшей степени возрастания либо снижении ФВ.

Сопоставимая высоко достоверная ($p < 0,001$) положительная динамика по ФВ отмечена в обеих группах через 6 мес. от начала лечения и к концу исследования (рис. 3). Общий прирост ФВ в группе ММ составил 15%, в группе азатиоприна — 15% к концу срока наблюдения. При этом отличный ответ на лечение получен, соответственно, у 68,2% и 66,7% больных, хороший — у 27,3% и 14,3%, плохой ответ — у 4,5% и 19,0%. В обеих группах отмечено также одинаковое достоверное ($p < 0,01$) снижение СДЛА, а также КДР ЛЖ, его конечно-систолический объем, объема левого и правого предсердий (рис. 3).

Кроме того, проведена оценка динамики титров антикардиальных антител в результате лечения. Титры всех видов антител снижались в обеих группах, однако к концу срока наблюдения достоверное снижение титров антител к антигенам кардиомиоцитов, эндотелия и волокон проводящей системы отмечено только в группе лечения ММ ($p < 0,05$).

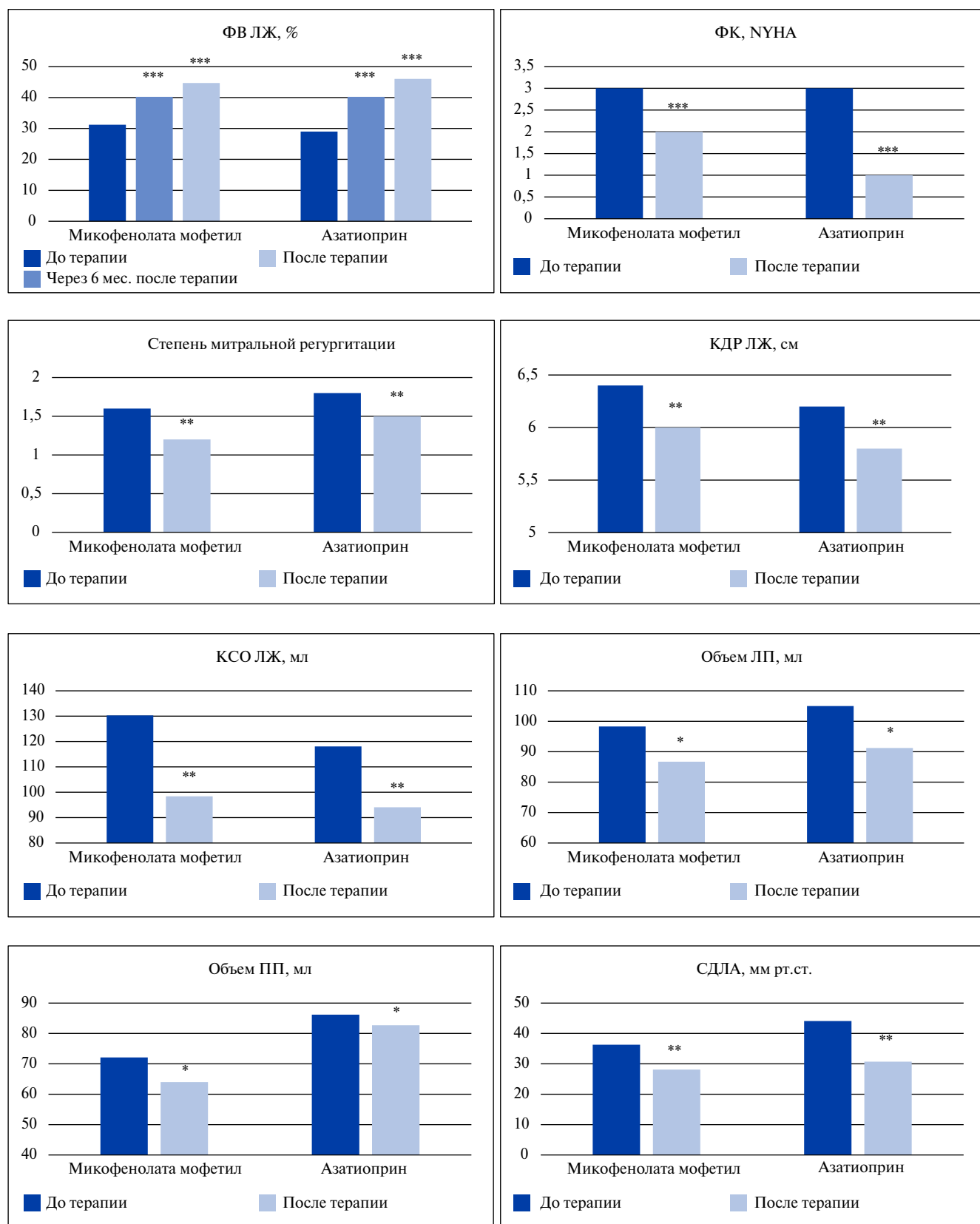


Рис. 3. Динамика ФК ХСН и основных ЭхоКГ параметров у больных миокардитом в группах ММ и азатиоприна.

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

Сокращения: КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, NYHA — New York Heart Association.

Таблица 3

Конечные структурно-функциональные параметры у больных основной группы и группы сравнения

Конечные параметры	Микофенолата мофетил (n=29)	Азатиоприн (n=17)	Достоверность различий (p)
ФК ХСН (NYHA)	2 [1; 2]	1 [1; 2]	нд
КДР ЛЖ	6,0±0,7 см	5,8±0,6 см	нд
КДО ЛЖ	178,8±57,1 мл	163,3±61,8 мл	нд
КСО ЛЖ	98,4±32 мл	94,1±46 мл	нд
ФВ ЛЖ	44,7±8,3%	46,0±11,9%	нд
Объем ЛП	86,7±32,6 мл	91,2±47,3	нд
Объем ПП	64±28,1 мл	82,7±62,5 мл	нд
Размер ПЖ	3,1±0,3 см	2,9±0,4 см	нд
СДЛА	28,1±6,1 мм рт.ст.	30,7±12,1 мм рт.ст.	нд
МР	1 [1; 1,5]	1,5 [1; 2]	нд

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МР — митральная регургитация, нд — недостоверно, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, NYHA — New York Heart Association, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

Частота достижения конечных точек исследования в группах лечения ММ и азатиоприном

Конечные точки	Микофенолата мофетил	Азатиоприн	Достоверность различий (p)
Смерть	2 (6,9%)	2 (8,7%)	нд
Трансплантация	1 (3,4%)	1 (4,3%)	нд
Смерть + трансплантация	3 (10,3%)	2 (11,8%)	нд

Сравнение конечных структурно-функциональных параметров в группах лечения ММ и азатиоприном также не выявило достоверных различий (табл. 3).

Оценка исходов (конечных точек исследования)

В заключение проведено сопоставление основных исходов (конечных точек) у пациентов с миокардитом в группах лечения ММ и азатиоприном.

Летальность в группе ММ составила 6,9% (n=2), в группе азатиоприна — 8,7% (n=2). К концу исследования успешно выполнено по одной трансплантации сердца в каждой группе в связи с терминальной ХСН. По частоте летальных исходов, трансплантаций и показателя «смерть + трансплантация» различий между группами выявлено не было (табл. 4, рис. 4).

Причинами летальных исходов стали терминальная ХСН, инфекционные осложнения (в группе лечения азатиоприном) и внезапная аритмическая смерть (в группе лечения ММ). Один из умерших внезапно больных самостоятельно проводил курс голодания с целью снижения веса (возможны электролитные расстройства). Второй случай внезапной смерти развился у больного с частой желудочковой экстрасистолой, сохранявшейся на фоне насыщения амиодароном и приема бета-блокаторов; рассматривалась необходимость имплантации ИКД, однако смерть наступила в течение первого месяца лечения (когда принимать окончательное решение было рано).

Наличие генома парвовируса В19 в миокарде не оказывало влияния ни на непосредственные результаты лечения (степень улучшения структурно-функциональных параметров не отличалась от таковой у вируснегативных больных), ни на исходы заболевания (конечные точки). У парвовируснегативных больных к концу срока наблюдения отмечалось достоверное снижение титров антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов и волокон проводящей системы, чего не было отмечено у вирусопозитивных больных.

Сравнение переносимости и безопасности терапии ММ и азатиоприном

Субъективная переносимость цитостатиков в обеих группах была удовлетворительной, все возникавшие побочные симптомы были обусловлены кортикостероидной терапией и носили обратимый характер (регрессировали по мере уменьшения дозы до подерживающей).

Согласно дизайну исследования, 6 пациентов еще до включения в сравнительный анализ были переведены с терапии азатиоприном на прием ММ в связи с недостаточной эффективностью последнего (у 3 больных сохранялись высокие титры антикардиальных антител и умеренная степень систолической дисфункции) либо развитием серьезной цитопении (преимущественно нейтропении и лимфопении в сочетании с умеренной анемией, также у 3 больных). Во всех случаях побочные эффекты азатиоприна

полностью регрессировали, что позволило начать терапию ММ не ранее, чем через месяц после отмены азатиоприна.

В дальнейшем в обеих группах не отмечено ни одного случая цитопении, который потребовал бы отмены препаратов. Инфекционные осложнения регистрировались в обеих группах и были представлены главным образом острой респираторной вирусной инфекцией и острым бронхитом (практически у всех больных, не чаще 1-2 раз в год); на период лихорадки и последующие 2-4 нед. цитостатик отменялся с возобновлением его приема по истечении этого срока, проводилась антибактериальная терапия. В одном случае (в группе азатиоприна) развилась пневмония.

Наиболее серьезными инфекционными осложнениями были случай лептоспирозного менингита, успешно излеченный в инфекционной больнице, у пациента 64 лет из группы ММ, и фатальный гнойный энцефалит неустановленной этиологии у больного 56 лет, получавшего азатиоприн. У погибшего была выявлена лимфопения, которая могла быть следствием коронавирусной инфекции (однако ПЦР и компьютерной томографией подтверждения не получено), развившегося сепсиса, а также побочным эффектом азатиоприна. Пациент, переживший менингит, перенес за полгода до начала лечения новую коронавирусную инфекцию (COVID-19); ММ был у него полностью отменен. Еще 9 больным цитостатики отменены к концу наблюдения с учетом стабильного положительного эффекта.

Коронавирусную инфекцию перенесли в целом 10 пациентов, включенных в исследование — 7 из них уже после включения на фоне проводимой ИСТ; тяжелого течения ни в одном случае отмечено не было, не выявлено также значимого обострения миокардита. Иных побочных эффектов цитостатиков (включая развитие опухолей) за время наблюдения не отмечено.

Обсуждение

Основным результатом настоящего исследования стала полная сопоставимость результатов терапии ЛМ как ММ, так и азатиоприном в комбинации с кортикостероидами и комплексной терапией ХСН. Объяснение сходной эффективности препаратов видится в общности механизмов их действия — ингибировании пуринового пути и, как следствие, подавлении клеточной пролиферации. Прямых сравнений подобного рода ранее никогда не проводилось, не исследовалась также эффективность комбинации ММ с кортикостероидами в лечении ЛМ как таковая. В исследовании впервые показана высокая эффективность комбинации ММ со средними дозами стероидов в лечении ЛМ. По своим клиническим характеристикам этот миокардит следует рассматривать как подострый или хронический (средняя дав-

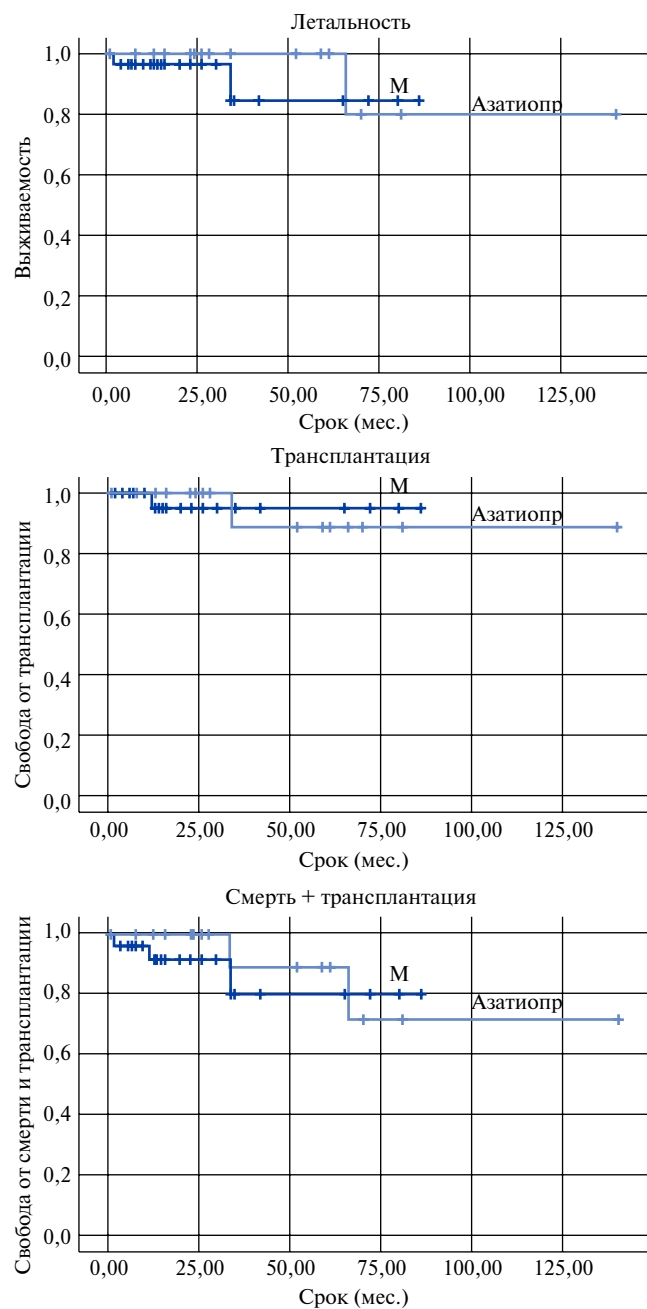


Рис. 4. Сравнение основных конечных точек в группах лечения ММ и азатиоприном. Кривые Каплана-Майера.

ность появления симптомов составила 9,5 [4; 20,25] мес.), вируснегативный либо позитивный по парвовирусу B19.

Несмотря на отсутствие рандомизации и специального подбора пар по принципу “случай-контроль”, пациенты обеих групп оказались полностью сопоставимы по своим исходным характеристикам (функциональный статус, ЭхоКГ параметры, антикардиальные антитела). Отсутствие рандомизации было связано, в первую очередь, с продолжительными по времени

перебоями в производстве азатиоприна и его аналогов в России в 2018-2020гг, в связи с чем в эти годы преимущественно назначался ММ, и срок наблюдения в основной группе оказался несколько короче, чем в группе азатиоприна. Тем не менее и в группе ММ он превысил 1 год (в среднем 16 мес.), что можно считать более чем достаточным для оценки эффективности и безопасности. К примеру, в исследовании TIMIC наблюдение длилось 6 мес.

Другой характеристикой миокардита у больных, включенных в настоящее исследование, следует считать тяжесть его течения и отсутствие тенденции к спонтанному улучшению: несмотря на длительно (не менее 2 мес.) проводившуюся максимально возможную терапию ХСН, у всех пациентов на момент включения сохранялись симптоматика на уровне 3 ФК ХСН, систолическая дисфункция (ФВ составляла в среднем 30%) и дилатация камер сердца. Таким образом, имелись несомненные показания к проведению ИСТ.

В обеих группах доказан несомненный положительный эффект в отношении основных структурно-функциональных параметров: ФВ ЛЖ, его размеров, объема левого предсердия (динамика конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ также была положительной, но недостоверной), СДЛА, митральной регургитации. При этом не только начальные, но и конечные показатели у больных обеих групп достоверно не отличались, средняя степень прироста ФВ составила 15%, примерно у 2/3 больных был получен прирост ФВ на 10% и более. При лечении азатиоприном оказалось больше пациентов с плохим эффектом терапии (у 19% из них ФВ выросла менее чем на 5% либо уменьшилась в сравнении с 4,5% в группе ММ), что при большем числе больных может стать значимым. Однако по результатам исследования у нас пока нет оснований говорить о более высокой эффективности ММ. Возможно, сыграл роль и больший срок наблюдения в группе азатиоприна.

К концу этого срока отмечено достоверное снижение титров основных антикардиальных антител (за исключением антител к ядрам кардиомиоцитов) только в группе лечения ММ. Можно думать о частичной утрате эффекта азатиоприна и кортикостероидов при длительном (в среднем 34 мес.) лечении с постепенным снижением доз. Однако учитывая тот факт, что у небольшой части больных именно недостаточное снижение титров антител (в сочетании с недостаточным приростом ФВ) стало основанием для замены азатиоприна на ММ, можно предполагать и более выраженную способность ММ подавлять выработку аутоантител. В литературе есть данные об эффективном подавлении гуморального иммунного ответа при лечении ММ других аутоиммунных заболеваний (аутоиммунного гепатита, например [7]), однако специальных сравнительных ис-

следований по влиянию на выработку антител нам найти не удалось.

С другой стороны, некоторое отрицательное влияние на степень снижения титров антител оказало наличие генома парвовируса В19 в миокарде. Эти данные требуют проверки и могут отражать способность вируса к индукции более выраженного аутоиммунного ответа, однако на конечные результаты лечения наличие вируса не повлияло. Роль парвовируса В19 в генезе миокардита не ясна — его с высокой частотой обнаруживают не только в миокарде пациентов с самыми разными заболеваниями сердца, но и в большинстве других органов и тканей взрослого человека, и даже большое количество копий вируса не всегда является доказательством его этиологической роли. Уже упоминались клинические работы, в которых была показана сопоставимая эффективность стандартного режима ИСТ у парвовирусопозитивных и вируснегативных больных [2]. В исследовании клиники Шарите CAPASITY через 6 мес. ИСТ отмечено достоверное улучшение систолической функции ЛЖ, исчезновение воспалительных инфильтратов по данным повторной ЭМБ (при неизменном количестве копий парвовируса В19) независимо не только от факта наличия вируса, но и от степени вирусной нагрузки [3]. Во всяком случае, наше исследование показало эффективность ММ независимо от наличия парвовируса и не дает оснований опасаться назначения как ММ, так и азатиоприна у больных с парвовирусопозитивным ЛМ.

Оказались также полностью сопоставимыми в обеих группах показатели летальности и трансплантации. Следует отметить, что обе смерти в группе лечения ММ носили аритмический характер и, вероятно, могли быть предотвращены имплантацией ИКД. Однако абсолютных показаний ни у одного из пациентов не было (у первого ФВ превысила 35%, у второго лечение миокардита было только начато). Случаи трансплантации сердца в обеих группах были обусловлены недостаточной эффективностью комплексной терапии, которая не смогла предотвратить развития терминальной ХСН в сроки от 1 до 4 лет. Однако у обоих пациентов нельзя исключить генетическую составляющую дисфункции миокарда (у одного из них — повышенная трабекулярность ЛЖ на грани некомпактного миокарда), которая препятствовала достижению оптимального терапевтического эффекта.

Как уже отмечено, мировой опыт применения ММ, в т.ч. в сопоставлении с другими иммуносупрессивными агентами, распространяется преимущественно на системные иммунные заболевания, в области которых проведено немало сравнительных исследований. Так, ММ показал равную эффективность с азатиоприном в лечении интерстициальных заболеваний легких (частота побочных эффектов ММ была существенно ниже — 33,3% vs 13,6% [8]).

При системной красной волчанке накапливаются данные о более низком риске обострений при лечении ММ в сравнении с азатиоприном, что объясняют более выраженным подавлением пролиферации В-лимфоцитов [9]. В то же время при таких агрессивных заболеваниях, как ANCA-ассоциированные некротизирующие васкулиты, ММ в ряде исследований уступал по эффективности основному цитостатическому агенту — циклофосфамиду [10]. Нередка практика дополнительного назначения ММ у пациентов с недостаточным эффектом стандартной ИСТ, к примеру, при аутоиммунном гепатите.

Подобный опыт есть и в отношении одной из самых тяжелых форм аутоиммунного миокардита — гигантоклеточного [6]: диагноз поставлен при ЭМБ, из системных проявлений имелся язвенный колит; крайняя степень систолической дисфункции (ФВ 6%) потребовала имплантации желудочкового аппарата вспомогательного кровообращения, пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим назначением преднизолона 50 мг/сут., циклоспорина 50 мг/сут. и в/в иммуноглобулина, стандартная терапия ХСН. В связи с сохранением дисфункции (ФВ 15%) к лечению был добавлен ММ 1,5 г/сут. с постепенным увеличением дозы до 3 г/сут. Через 25 мес. ФВ достигла 45%, функциональный статус значительно улучшился. Случай успешного добавления ММ к преднизолону описан и при эозинофильном миокардите.

Однако еще раз отметим, что целенаправленных клинических исследований, в которых изучалась бы эффективность и безопасность ММ при миокардите (в виде монотерапии, в сочетании с кортикостероидами, в сопоставлении с другими режимами ИСТ), практически нет. Если препарат и упоминается, то как правило в контексте лечения миокардита при системных иммунных заболеваниях [11], включая саркоидоз с поражением сердца [12]. В последнем исследовании с участием 77 больных сравнение монотерапии кортикостероидами и их комбинации с ММ показало более выраженный эффект комбинированной терапии в сочетании с лучшей ее переносимостью (за счет снижения доз кортикостероидов).

Существует единственное исследование эффективности монотерапии ММ при ЛМ у людей [5]. В него включено 20 пациентов, которые получали ММ 1 г/сут. с постепенным повышением дозы через 4 нед. до 2-3 г/сут. при системном аутоиммунном заболевании соединительной ткани или резистентном к стандартной ИСТ вирус-негативном ЛМ. Через 6 мес. терапии ФВ ЛЖ достоверно возросла с 54% (44-61%) до 57% (50-61%), КДО ЛЖ уменьшился с 135 ± 50 мл до 114 ± 38 мл, уровень тропонина Т — с 50,5 до 12,0 нг/л, NT-proBNP — с 257,0 до 79,5 нг/л, улучшился функциональный статус (исходно 2-3 ФК); не было случаев отмены препарата.

В наше исследование изначально включались более тяжелые больные (средняя ФВ составила ~30%), ИСТ носила комплексный характер (цитостатик в сочетании со стероидами), что, вероятно, и позволило получить более выраженный положительный клинический эффект. Важным отличием нашего исследования был также изолированный характер ЛМ (пациенты с системными заболеваниями исключались), из маркеров аутоиммунной активности имелось лишь повышение титров антикардиальных антител. Таким образом, наши данные позволяют распространить опыт применения ММ за рамки системной иммунной патологии.

Полученные нами результаты дают основания рекомендовать комбинацию ММ с кортикостероидами как в качестве стартовой терапии ЛМ, так и в случаях недостаточной эффективности, непереносимости стандартного режима (азатиоприн + стероиды) либо при недоступности азатиоприна. Отметим, что все случаи цитопении, которые развились при лечении азатиоприном и еще до начала исследования требовали его замены на ММ (в связи с чем мы не оцениваем частоту этого побочного эффекта), возникли через несколько месяцев и даже лет после начала приема азатиоприна — возможно, на фоне планового снижения дозы стероидов, которые, как хорошо известно, обладают стимулирующим воздействием на костный мозг.

По частоте инфекционных осложнений заметных различий выявлено не было (в основном, они носили характер “банальной” острой респираторной вирусной инфекции). Других побочных эффектов ММ, о которых сообщается в литературе (обусловленная подавлением пролиферации эпителия диспепсия, повышение уровня печеночных трансаминаз, амилазы, герпетические инфекции, которые регрессировали по мере снижения дозы [13]), мы не наблюдали. С учетом возможно лучшего профиля безопасности ММ его назначение можно рассматривать при затрудненном контроле за показателями крови, у более пожилых, коморбидных пациентов, однако необходимо дальнейшее наблюдение. Каких-либо предикторов эффективности ММ выявить пока не удалось.

В завершение еще раз упомянем об относительно благоприятном течении как новой коронавирусной инфекции, так и собственно миокардита у тех 7 пациентов из обеих групп, которые к моменту инфицирования находились на комбинированной ИСТ. В соответствии с общими принципами лечения инфекций на фоне ИСТ мы временно отменяли цитостатик без отмены кортикостероидов и назначали антибактериальную терапию; ни одному из пациентов не потребовалось проведение неинвазивной или тем более искусственной вентиляции легких, ни в одном случае не развилось обострения миокардита. С другой стороны, 3 больных были включены в ис-

следование после COVID-19, которая, с большой вероятностью, сыграла роль в развитии или аггравации ранее не диагностированного миокардита. В литературе имеются сведения не только об эффективности кортикостероидов при COVID-19 [14], но и о возможной пользе непрерывной ИСТ, включающей цитостатики, однако в отношении ММ и азатиоприна дается рекомендация об их немедленной отмене на время болезни [15]. Этот вопрос также заслуживает отдельного изучения в нынешних специфических условиях.

Ограничения исследования. Ограничениями исследования являются относительно небольшое количество больных (сопоставимое, однако, с исследованием TIMIC) и вызванное объективными причинами отсутствие рандомизации (группы были полностью сопоставимы по исходным параметрам).

Заключение

У пациентов с вируснегативным, а также парвовирус-позитивным ЛМ среднетяжелого и тяжелого

течения сочетание умеренных доз кортикостероидов с ММ в дозе 2 г/сут., как минимум, не менее эффективно, чем стандартный режим ИСТ (стероиды с азатиоприном). При отсутствии исходных различий по всем основным структурно-функциональным параметрам сердца и более коротком периоде наблюдения в группе ММ отмечалась тенденция к более выраженному снижению титров антикардиальных антител в сочетании с лучшей переносимостью (отсутствие случаев цитопении). Наличие генома парвовируса В19 в миокарде не оказывало влияния на непосредственные результаты и исходы лечения. ММ в комбинации с кортикостероидами может быть рекомендован как альтернативный режим ИСТ ЛМ — как в качестве первичной терапии, так и при неэффективности/непереносимости стандартного режима (азатиоприн в комбинации с кортикостероидами).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Theo Vos, Ryan M Barber, Brad Bell, et al. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2015;386:743-800. doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
2. Blagova O, Nedostup A, Kogan E, et al. Immunosuppressive therapy of biopsy proved immune-mediated lymphocytic myocarditis in the virus-negative and virus-positive patients. *Cardiovasc Pathol*. 2020;49:107260. doi:10.1016/j.carpath.2020.107260.
3. Tschöpe C, Elsanhoury A, Schlieker S, et al. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1468-9. doi:10.1002/ejhf.1560.
4. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004228. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
5. De Luca G, Campochiaro C, Sartorelli S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with virus-negative lymphocytic myocarditis: A prospective cohort study. *J Autoimmun*. 2020;106:102330. doi:10.1016/j.jaut.2019.102330.
6. Akita T, Mori S, Onishi A, et al. Successful Triple Combination Immunosuppressive Therapy with Prednisolone, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil to Treat Recurrent Giant Cell Myocarditis. *Intern Med*. 2019;58(14):2035-9. doi:10.2169/internalmedicine.2471-18.
7. Yu ZJ, Zhang LL, Huang TT, et al. Comparison of mycophenolate mofetil with standard treatment for autoimmune hepatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(7):873-7. doi:10.1097/MEG.0000000000001367.
8. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019;156(5):896-906. doi:10.1016/j.chest.2019.05.023.
9. Yap DYH, Chan TM. B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis-Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6231. doi:10.3390/ijms20246231.
10. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):399-405. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214245.
11. Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur Heart J*. 2017;38(35):2649-62. doi:10.1093/eurheartj/ehx321.
12. Griffin JM, Chasler J, Wand AL, et al. Management of Cardiac Sarcoidosis Using Mycophenolate Mofetil as a Steroid-Sparing Agent. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00246-3. doi:10.1016/j.cardfail.2021.06.010.
13. Koukoulaki M, Iatrou C. The role of mycophenolate in the treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *World J Nephrol*. 2019;8(4):75-82. doi:10.5527/wjn.v8.i4.75.
14. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
15. Galimberti F, McBride J, Cronin M, et al. Evidence-based best practice advice for patients treated with systemic immunosuppressants in relation to COVID-19. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):775-80. doi:10.1016/j.clindermatol.2020.05.003.



- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

ООО «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620.
www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44, Электронная почта:
PV_local.Russia@boehringer-ingelheim.com



Целесообразность проведения эндомикардиальной биопсии в диагностике патологии сердца у детей и взрослых

Митрофанова Л. Б., Гальковский Б. Э., Данилова И. А., Лебедев Д. С.

Эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) является методом выбора для диагностики широкого спектра заболеваний миокарда.

Цель. Оценить целесообразность проведения диагностической ЭМБ у детей и взрослых.

Материал и методы. Проведен морфологический и статистический анализ 2803 диагностических ЭМБ взрослых (811) и детей (83), в т.ч. при трансплантации сердца (1909).

Результаты. В 231 (28%) случае у взрослых был диагностирован миокардит, из них в 6 случаях — гранулематозный, в 5 — эозинофильноклеточный и в 6 — лимфоцитарно-макрофагальный после перенесенной коронавирусной инфекции. У детей миокардит был обнаружен в 22 случаях (27%). На втором месте по частоте выявления у детей и взрослых была аритмогенная дисплазия правого желудочка. При иммуногистохимическом исследовании в трети случаев миокардита выявлялся VP1-антиген энтеровирусов, а в половине — в ассоциации с другими кардиотропными вирусами. При миокардите наблюдалась «пунктирная» экспрессия дистрофина. Была установлена корреляционная связь между экспрессией перфорина и наличием миокардита (χ^2 Пирсона = 27,8, точный критерий Фишера = 27,3 при $p=0,01$).

Заключение. Анализ результатов диагностических ЭМБ подтвердил целесообразность их проведения у взрослых и детей не только при трансплантации сердца, но и с целью выявления патологии сердца, в т.ч. для диагностики миокардита. Было показано, что иммуногистохимическое исследование с антителами к вирусным антигенам может рассматриваться как альтернативный метод выявления вирусной инфекции. В качестве дополнительных морфологических маркеров миокардита можно рекомендовать проведение иммуногистохимического анализа на перфорин и дистрофин.

Ключевые слова: эндомикардиальная биопсия, иммуногистохимическое исследование, миокардит.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Митрофанова Л. Б.* — д.м.н., доцент, г.н.с. НИЛ патоморфологии, и.о. зав. кафедрой патологической анатомии, ORCID: 0000-0003-0735-7822, ResearcherID: T-7734-2017, Гальковский Б. Э. — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения клиники, аспирант кафедры патологоанатомической анатомии, ORCID: 0000-0002-5252-483X, ResearcherID: AAF-7311-2021, Данилова И. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии, ORCID: 0000-0003-0865-5936, Лебедев Д. С. — г.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии Института сердца и сосудов, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, профессор РАН, ORCID: 0000-0002-2334-1663, ResearcherID: I-1250-2016.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mrc4se@gmail.com

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ФП — фибрилляция предсердий, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, CD — cluster of differentiation, CMV — cytomegalovirus, HHV — human herpes virus, HLA-DR — human leukocyte antigen DR isotype, HSV — herpes simplex virus, Ig — immunoglobulin, MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, MINOCA — myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, MHC — major histocompatibility complex, SARS-CoV — severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, Th — T helper.

Рукопись получена 01.10.2021

Рецензия получена 24.10.2021

Принята к публикации 26.10.2021



Для цитирования: Митрофанова Л. Б., Гальковский Б. Э., Данилова И. А., Лебедев Д. С. Целесообразность проведения эндомикардиальной биопсии в диагностике патологии сердца у детей и взрослых. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4710. doi:10.15829/1560-4071-2021-4710

Rationale for endomyocardial biopsy in the diagnosis of heart disease in children and adults

Mitrofanova L. B., Galkovsky B. E., Danilova I. A., Lebedev D. S.

Endomyocardial biopsy (EMB) is the method of choice for diagnosing a wide range of myocardial diseases.

Aim. To assess the rationale for diagnostic EMB in children and adults.

Material and methods. Morphological and statistical analysis of 2803 diagnostic EMBs in adults ($n=811$) and children ($n=83$), including those in heart transplantation ($n=1909$), was carried out.

Results. In 231 (28%) cases, adults were diagnosed with myocarditis, of which in 6 patients — granulomatous, in 5 — eosinophilic and in 6 — lymphocytic-macrophage myocarditis after coronavirus infection. In children, myocarditis was found in 22 cases (27%). Arrhythmogenic right ventricular dysplasia took the second place in detection rate in children and adults. Immunohistochemical study revealed viral envelope protein 1 (VP1) antigen of enteroviruses in one third of myocarditis cases, and in half — other cardiotropic viruses. Dotted dystrophin expression was observed in myocarditis. A correlation was established between the perforin expression and myocarditis presence (Pearson $\chi^2=27,8$; Fisher's exact test = 27,3; $p=0,01$).

Conclusion. Analysis of diagnostic EMB results confirmed its rationale in adults and children not only for heart transplantation, but also for identifying

cardiac pathology, including for myocarditis diagnosis. It has been shown that immunohistochemical study with antiviral antibodies can be considered as an alternative method for detecting viral infection. An immunohistochemical analysis for perforin and dystrophin can be recommended as additional morphological markers of myocarditis.

Keywords: endomyocardial biopsy, immunohistochemical study, myocarditis.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Mitrofanova L. B.* ORCID: 0000-0003-0735-7822, ResearcherID: T-7734-2017, Galkovsky B. E. ORCID: 0000-0002-5252-483X, ResearcherID: AAF-7311-2021, Danilova I. A. ORCID: 0000-0003-0865-5936, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, ResearcherID: I-1250-2016.

*Corresponding author: mrc4se@gmail.com

Received: 01.10.2021 Revision Received: 24.10.2021 Accepted: 26.10.2021

adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4710. doi:10.15829/1560-4071-2021-4710

For citation: Mitrofanova L. B., Galkovsky B. E., Danilova I. A., Lebedev D. S. Rationale for endomyocardial biopsy in the diagnosis of heart disease in children and

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) получила всемирное признание при наблюдении за отторжением трансплантированного сердца и в диагностической оценке пациентов с миокардитом, кардиомиопатиями (КМП), болезнями накопления (амилоидоз, гемохроматоз), опухолями сердца и кардиотоксичностью противоопухолевых препаратов. Кроме того, ЭМБ играет важную роль в описании патофизиологии кардиотоксичности на фоне терапии ингибито-

рами иммунных контрольных точек и при поражении миокарда у больных с тяжелой коронавирусной инфекцией [1]. В 2021г Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, Американское общество сердечной недостаточности и Японское общество сердечной недостаточности обновили позиции по показаниям к ЭМБ, следуя которым эта манипуляция показана при следующих ситуациях [2]:

Подозрение на фульминантный/острый миокардит, протекающий с ОСН, дисфункцией ЛЖ и/или нарушениями ритма.
Подозрение на миокардит у гемодинамически стабильных пациентов.
ДКМП с недавним началом СН, дисфункцией ЛЖ средней и тяжелой степени, резистентная к стандартному лечению.
Подозрение на кардиотоксичность: на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек: ОСН после начала приема лекарств (примерно первые 4 цикла).
Атриовентрикулярная блокада высокой степени, обмороки и/или необъяснимые желудочковые аритмии высоких градаций, резистентные к лечению, без явных сердечных заболеваний или с минимальными структурными аномалиями.
Аутоиммунные заболевания с прогрессирующей СН, не поддающейся лечению, с устойчивыми желудочковыми аритмиями и/или нарушениями проводимости или без них.
Синдром MINOCA (инфаркт миокарда без стеноза коронарной артерии)/такоубо с прогрессирующей дисфункцией ЛЖ.
Необъяснимая рестриктивная или гипертрофическая кардиомиопатия (стадия дилатации).

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ОСН — острая сердечная недостаточность, СН — сердечная недостаточность.

Существующие рекомендации относительно ЭМБ имеют ограничения, поскольку они не основываются на контролируемых и рандомизированных клинических исследованиях, поэтому Ассоциация европейских сердечно-сосудистых патологов (AECVP) и Общество сердечно-сосудистой патологии (SCP) разработали и рекомендуют использовать следующие уровни рекомендаций [3]:

- S: опубликованные рецензированные доказательства поддерживают целесообразность ЭМБ.

- M: опубликованные рецензированные доказательства по поводу целесообразности биопсии неоднозначны.

- N: опубликованных рецензированных доказательств нет, только мнение отдельных экспертов.

Постановление о консенсусе 2011г по ЭМБ от AECVP/SCP содержит таблицу показаний для ЭМБ (табл. 1).

Морфологический анализ ЭМБ сложен и требует стандартного протокола. Поэтому очень важно, что-

Таблица 1

Диагностический потенциал ЭМБ при сердечных заболеваниях с классификацией рекомендаций

Клинически подозревается болезнь	Диагностический потенциал ЭМБ и гистологические заметки	Технические аспекты и сортировка тканей	Оценка рекомендации
Миокардит/воспалительная КМП	Точный диагноз: лимфоцитарный, гранулоцитарный, полиморфный, эозинофильный, некротический гигантоклеточный, гранулематозный миокардит с поражением миоцитов или без него/некрозом. Гистологические данные отдельно или вместе с молекулярными методами могут определить этиологию воспалительного заболевания.	Рекомендуется: помимо фиксации в формалине, два фрагмента (или один, если >3 мм ²) мгновенно заморозить или сохранить в специальном растворе для молекулярного исследования вирусов (ПЦР). Один образец периферической крови (5-10 мл) в ЭДТА или пробирке с цитратом натрия.	S
Сердечный саркоидоз	Точный диагноз: неказеозный гранулематозный миокардит. Гистологические находки патогномичны или указывают на болезнь.		S

Таблица 1. Продолжение

Клинически подозревается болезнь	Диагностический потенциал ЭМБ и гистологические заметки	Технические аспекты и сортировка тканей	Оценка рекомендации
Заболевания миокарда при употреблении наркотиков и химических/"ядовитых" веществ	Вероятный/возможный диагноз: гиперчувствительный миокардит. (гистологические данные свидетельствуют о заболевании), токсическое повреждение.	Фиксированный фрагмент в растворе глутарового альдегида или растворе Карновского для электронной микроскопии для оценки кардиотоксичности некоторых лекарств.	S: гиперчувствительный миокардит. M: кардиотоксичность.
Послеродовая КМП	Вероятный диагноз: миокардит/пограничный миокардит. Гистологические исследования дают некоторые указания на вероятное заболевание.	Нефиксированный в формалине образец ткани для ПЦР на вирусы.	M
Сердечный амилоидоз	Определенный диагноз: инфильтрация амилоида. Гистологические данные + гистохимические окраски (например, конго красным) патогномоничны.	Рекомендуется: 1) гистохимические окраски: конго красный, модифицированный сульфатированный альциановый синий или тирофлавин Т; иммуногистохимическое и иммунофлуоресцентное исследование, иммуноэлектронная микроскопия, секвенирование белков, и/или масс-спектрометрия для определения типа амилоида. Для секвенирования белков и иммунофлуоресцентной микроскопии (тирофлавин Т) требуется замороженная ткань.	S
Гемохроматоз	Точный диагноз: внутриклеточное отложение железа. Гистологические данные + окрашивание на железо патогномоничны.	Окрашивание железом (окраска по Перлсу) рекомендуется для всех диагностических ЭМБ пациентов с необъяснимой ДКМП.	S
Болезни накопления гликогена: Гликогеноз II типа (Болезнь Помпе) Гликогеноз III типа (Болезнь Кори), Гликогеноз V типа (Болезнь Андерсена), Болезнь Данона, PRKAG2 мутации	Вероятный диагноз: диффузное внутриклеточное накопление гликогена. Гистологические данные могут быть наводящими на размышления, но не специфичными для диагноза.	Рекомендуются гистохимические окраски (PAS и другие) и фиксированный фрагмент ткани в растворе глутарового альдегида или жидкости Карновского для электронной микроскопии с целью оценки природы внутриклеточных отложений.	S
Болезнь Фабри-Андерсена	Вероятный гистологический диагноз: гипертрофированные, вакуолизированные кардиомиоциты с дислокацией миофибрилл по периферии клеток. Гистологические данные могут подтвердить диагноз, но они не специфичны.	Рекомендуется: фиксировать биоптат в растворе глутарового альдегида или жидкости Карновского для электронной микроскопии с целью оценки электронно-плотных концентрических пластинчатых телец.	S
Десминовая КМП	Точный диагноз на основании ультраструктурных данных: гранулофиламентные агрегаты промежуточного продукта десмина в цитоплазме кардиомиоцитов (межфибриллярные области) и на уровне Z-полос. Неспецифические гистологические данные.	Рекомендуется: фиксировать образец в растворе глутарового альдегида или жидкости Карновского для электронной микроскопии. Иммуноэлектронная микроскопия подтверждает, что эти агрегаты образуются десмином. Гранулы десмина также могут окрашиваться антителом к десмину.	S
Дистрофин-дефицитная КМП	Точный диагноз при мышечной дистрофии Дюшенна: отсутствие дистрофина на сарколемме кардиомиоцитов. Вероятный диагноз при мышечной дистрофии Беккера: неоднородность окрашивания или отсутствие дистрофина на сарколемме кардиомиоцитов (иммуногистохимическое исследование с дистрофином). Неспецифические гистологические находки.	Рекомендуется: окраска дистрофином при иммуногистохимическом или иммунофлуоресцентном исследовании, при которых экспрессия дистрофина заметно уменьшается или отсутствует. Можно использовать замороженные срезы биоптата.	M
Ламинопатии (ламин A/C)	Неспецифический диагноз: интерстициальный/замещающий фиброз, гипертрофия и вакуолизация миоцитов, ядра увеличенные и неправильной формы. Неспецифические гистологические находки.	Данные по диагностическому использованию иммуногистохимического окрашивания для ламина A/C у человека в ЭМБ недоступны. В образцах скелетной мышцы рекомендуется использовать эмерин. В центрах, выполняющих иммунофлуоресцентную микроскопию, требуются замороженные срезы.	N
Митохондриальные КМП	Вероятный/возможный диагноз: морфологически измененные митохондрии при электронной микроскопии. Неспецифические гистологические находки: увеличенные кардиомиоциты с обширной цитоплазматической вакуолизацией.	Рекомендуется гистоферментный анализ и ультраструктурное исследование.	M: особенно при изолированной митохондриальной КМП.

Таблица 1. Продолжение

Клинически подозревается болезнь	Диагностический потенциал ЭМБ и гистологические заметки	Технические аспекты и сортировка тканей	Оценка рекомендации
Аритмогенная КМП правого желудочка	Вероятный диагноз: фиброзное или фиброзно-жировое замещение и атрофия миокарда. Неспецифические гистологические находки.	Иммуногистохимическое/иммунофлюоресцентное исследование с плакоглобином и другими белками клеточных соединений многообещающий тест (проходит валидацию). ЭМБ из межжелудочковой перегородки может быть неинформативной. Точность диагностики повышается, если ориентироваться на место отбора проб ЭМБ с помощью визуализации (МРТ) или электрофизиологического/электроанатомического исследования.	S: в отдельных случаях без четкой диагностики с помощью неинвазивных и других инвазивных процедур.
Фибропластический Loeffler эндокардит/эндомиокардиальный фиброз	Точный диагноз в острой фазе: эндомиокардиальные инфильтраты, богатые дегранулированными эозинофилами и пристеночные тромбы эндокарда. Специфические гистологические находки. Возможный диагноз в хронической фазе: признаки эндокардиального фиброзного утолщения и изменений субэндокардиальных кардиомиоцитов. Неспецифические гистологические находки.	Выбор времени ЭМБ важен, поскольку обоснованность биопсии уменьшается с течением болезни.	S: в острой и подострой фазах.
Опухоли сердца	Точный диагноз.	Иммуногистохимия полезна для типирования опухолей.	S
Гипертрофическая КМП (саркомерные мутации)	Возможный диагноз: гипертрофия миоцитов, интерстициальный и/или заместительный фиброз, дискомплексация мышечных волокон и возможная болезнь мелких артерий. Неспецифические гистологические находки.		M: клинический диагноз ГКМП обычно основывается на данных неинвазивных диагностических методов, и ЭМБ не рекомендуется при диагностическом обследовании. Тем не менее в отдельных случаях ЭМБ может помочь исключить инфильтративные болезни или болезни накопления с различной степенью достоверности.
Идиопатическая рестриктивная КМП	Возможный диагноз: нормальный миокард и/или фиброз, и/или дискомплексация мышечных волокон. Никаких других идентифицируемых заболеваний, вызывающих рестриктивный фенотип. Неспецифические гистологические находки.		M: в отдельных случаях ЭМБ может быть полезна для исключения миокардита или болезней накопления.
Идиопатическая ДКМП	Возможный диагноз: гипертрофия миоцитов, ядерные изменения, перинуклеарные вакуоли, фиброз или без него. Неспецифические гистологические находки.		M: ЭМБ не может дать диагностическую картину, но может быть полезной для исключения других заболеваний.
Трансплантация сердца	Точный диагноз: острое клеточное отторжение, острое гуморальное отторжение, некоторые инфекционные болезни, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, миокард без отторжения. Специфические гистологические находки.	Рекомендуется: иммуногистохимическое/иммунофлюоресцентное окрашивание C4d для криза гуморального отторжения.	S

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия.

бы патологу была предоставлена полная клиническая информация.

Цель исследования: оценить целесообразность проведения диагностической ЭМБ у детей и взрослых.

Материал и методы

Проанализированы ЭМБ, выполненные в ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” с 2009 по июль 2021гг. За этот период было выполнено 1909 ЭМБ в качестве мониторинга криза отторжения 161 трансплантированного сердца; 83 диагностических ЭМБ детям и 811 диагностических ЭМБ взрослым. Для исключения криза отторжения трансплантата сердца в течение первых 2 нед. проводилась 1-я биопсия, в течение 3-4 нед. — 2 и 3-я биопсия, 4-7-я биопсии — через 2 нед., после 3-го мес. до 6-го мес. 1 биопсия 1 раз в мес., 6 мес. — 1 год — 1 биопсия каждые 2 мес., после 1,5 лет — по показаниям. Из межжелудочковой перегородки забирались 4-5 кусочков миокарда по 3х2х2 мм. Фиксация проводилась в забуференном 10% формалине. Проводка и окраска материала осуществлялись в течение 2-3 часов. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, по ван Гизону (для оценки фиброзной ткани). Анализировались гистологические срезы толщиной 2-3 мкм, не <15 на одном предметном стекле. Для диагностики криза гуморального отторжения использовалось иммуногистохимическое исследование с антителами к C4d, C1q, CD68. Каждая ЭМБ оценивалась одновременно по двум системам оценки сердечного отторжения 1990 и 2004гг Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT). Диагностические ЭМБ забирались из всех камер сердца в зависимости от показаний. Использовались традиционные гистологические окраски, а также конго красный (на амилоид), PAS-реакция (на гликоген), суданы III, IV (на жир), окраска Перлса (на гемохроматоз), по Цию-Нильсену (при гранулематозном миокардите для исключения туберкулеза), азу-эозин (при эозинофильноклеточном миокардите). Для иммуногистохимического исследования ЭМБ с подозрением на миокардит кроме стандартного набора рекомендуемых первичных антител [4] мы использовали перфорин, IgM, C1q, MHC1, Th17, дистрофин, CD133, Gal3. Также выполнялось иммуногистохимическое исследование с антителами к VP1 энтеровирусов, parvovirus P19, CMV, adenovirus, LMP вируса Эпштейна-Барр, HHV6, HSV1, 2, вирусу гепатита С. Параллельно с морфологическим исследованием на наличие вирусов проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Для этой реакции забирался дополнительный биоптат в специальную жидкость для ПЦР [5]. При выявлении амилоида с помощью окраски конго красный применялась поляризационная микроскопия, а затем иммуногистохимическое исследование с антителами к преаль-

бумину, к-, λ-легким цепям, AA-амилоиду. При клиническом диагнозе первичной КМП использовались антитела к плакоглобину, десмину, винкулину, коннексину-43, эмерину, дистрофину, утrophину, спектрину, α-, β-кристаллинам и другие. Во всех случаях диагностическая ЭМБ проводилась после эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). В случаях подозрения и/или выявления саркоидоза и транстиретинового амилоидоза проводилась позитронно-эмиссионная компьютерная томография, а при подозрении на первичную КМП, болезни накопления и семейный амилоидоз — генетическое исследование. Для иммунофенотипирования опухолей сердца использовалась соответствующая панель антител. В 95 случаях проводилось генетическое исследование методом секвенирования нового поколения на секвенаторе Illumina MiSeq с включением в исследование 172 генов, ассоциированных с развитием всех видов КМП и нарушений ритма.

Морфометрический анализ включал подсчет площади жировой ткани, фиброза и остаточных кардиомиоцитов (в %), клеток с экспрессией CD3, CD45, CD68, Th17, CD133 на 1 мм². Экспрессия HLA-DR, MHC1, IgM, C1q, C4d оценивалась в баллах (1-4), площадь экспрессии Gal3 подсчитывалась в процентах по отношению к площади препарата. Статистический анализ проводился с помощью Statistica v.10 software (StatSoft, Россия). Для нормальных распределений значимость различий в количественных характеристиках интерпретировали с использованием t-критерия Стьюдента. Для других типов распределения мы использовали непараметрические методы анализа, а именно, критерий Манна-Уитни для независимых выборок и критерий Уилкоксона. Различия между группами были определены как достоверные при $p < 0,05$. Чтобы оценить корреляцию двух переменных, мы применили ранговый корреляционный анализ Спирмена. Интерпретация коэффициента корреляции (r): $r < 0,3$: слабая связь; $r = 0,3-0,5$: умеренный; $r = 0,5-0,7$: значимо; $r = 0,7-0,9$: сильный; и $r > 0,9$: очень сильный. Корреляция считалась положительной, если $r > 0$, и отрицательной, если $r < 0$.

Для оценки наличия ассоциативной связи между изучаемыми белками и наличием миокардита использовались таблицы сопряжения с применением критериев Хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Для расчёта математической оценки силы связи использовались критерий λ Гудмана-Краскела, критерий φ и критерий Крамера. Интерпретация двух последних проводилась согласно рекомендациям Rea и Parker.

Результаты

Анализ результатов ЭМБ трансплантированных сердец показал, что в случае сомнительной экспрес-

Таблица 2

Результаты морфологического исследования диагностических ЭМБ взрослых

Клинико-морфологический диагноз	Количество случаев	Примечания к диагнозу
Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия ПЖ	135	Из них с миокардитом 45
Постмиокардитический кардиосклероз (мелкоочаговый)	128	
Активный (острый) лимфоцитарный миокардит	112	
Хронический лимфоцитарный миокардит	101	
Гранулематозный миокардит	6	Из них 4 — саркоидоз, 2 — гигантоклеточных миокардита
Активный лимфоцитарно-макрофагальный миокардит после перенесенной коронавирусной инфекции	6	ПЦР в работе
Эозинофильноклеточный миокардит	5	Во всех случаях установлен синдром Чарга-Стросса
Токсический миокардит	1	
Пограничный миокардит	39	
Дилатационная кардиомиопатия	105	Из них 91 — первичная, 11 — в сочетании с миокардитом, 3 — с постмиокардитическим кардиосклерозом, 1 дистрофиопатия (Беккера), 1 — ламинопатия, подтвержденные иммуногистохимическим и генетическим исследованием
Первичная кардиомиопатия	63	Рестриктивная, гипертрофическая и некомпактный миокард ЛЖ, из них 1 десминопатия, подтвержденная иммуногистохимическим и генетическим исследованием
Амилоидоз	24	Из них 10 — AL, 13 — транстиретиновый, 1 — AL-амилоидоз с активными миокардитом. В 6 случаях наличие транстиретинового амилоидоза было подтверждено при скинтиграфии миокарда с ^{99m} Tc-пирофосфатом, в 10 — при генетическом исследовании
Первичные опухоли сердца	8	Из них 3 ангиосаркомы правого предсердия, 1 недифференцированная плеоморфная саркома/злокачественная фиброзная гистиоцитома левого предсердия, 1 В-крупноклеточная лимфома, 2 липомы межжелудочковой перегородки, 1 — воспалительная опухоль миофибробластов выходного тракта ПЖ
Болезни накопления (PAS+)	5	5 подтвержденные генетическим исследованием
Ишемическая болезнь сердца (для исключения миокардита)	8	
Неспецифические изменения в виде гипертрофии и дистрофически-дегенеративных изменений кардиомиоцитов	62	
Эхинококк ЛЖ	1	
Тромб ЛЖ	1	
Соединительнотканная дисплазия с болезнью мелких интрамуральных артерий	1	
Итого:	811	

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

сии C4d с той же степенью достоверности можно использовать C1q, а CD68 дает полное подтверждение наличия макрофагов в просвете сосудов для диагностики криза гуморального отторжения. Только у одного пациента была диагностирована тяжелая степень криза клеточного отторжения (3R, severe (ISHLT 2004)/4, severe (ISHLT 1990)), еще у одного — тяжелая степень гуморального отторжения AMR 3.

Во всех ЭМБ у взрослых были определены патологические изменения. Самым частым состоянием, выявленным при морфологическом исследовании диа-

гностических ЭМБ у взрослых пациентов, оказался миокардит (табл. 2, рис. 1, 2).

На втором месте по частоте встречаемости была аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), на третьем — дилатационная КМП (ДКМП). Амилоидоз сердца диагностировался в 3% случаев.

Как и у взрослых, у детей наиболее частым заболеванием, выявляемом при исследовании ЭМБ, оказался миокардит, а на втором месте — АДПЖ (табл. 3). У 7 детей при анализе ЭМБ не было выявлено патологических изменений.

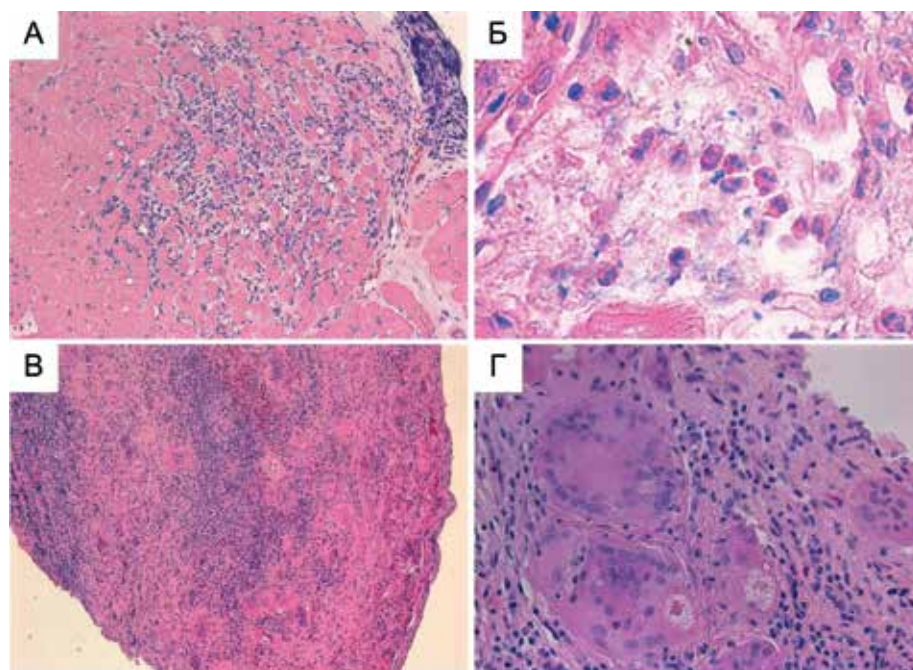


Рис. 1. Гистологическое исследование ЭМБ с активным миокардитом. **А.** Лимфоцитарный активный миокардит; $\times 100$. **Б.** Эозинофильноклеточный активный миокардит; $\times 400$. **В.** Гранулематозный миокардит. Саркоидоз; $\times 100$. **Г.** Гигантские многоядерные клетки с астероидными тельцами; $\times 200$; окраска гематоксилином и эозином.

Таблица 3

Результаты морфологического исследования диагностических ЭМБ детей

Клинико-морфологический диагноз	Количество случаев	Примечание к диагнозу, возраст пациентов
Активный (острый) лимфоцитарный миокардит	10	Возраст от 26 дней до 17 лет
Хронический лимфоцитарный миокардит	12	Возраст от 1 года до 17 лет
Постмиокардитический кардиосклероз (мелкоочаговый)	7	Возраст от 6 мес. до 18 лет
Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка	13	Из них 8 с активным миокардитом; возраст от 10 до 17 лет
Первичные кардиомиопатии (неуточненные)	9	От 8 до 17 лет
Гипертрофическая кардиомиопатия	9	Из них 3 с активным миокардитом; 1 с десминопатией, 1 с ламинанопатией по иммуногистохимическому и генетическому исследованию; возраст от 6 дней до 17 лет
Некомпактный миокард левого желудочка с хроническим миокардитом	2	Возраст 1 год 4 мес. и 12 лет
Рестриктивная кардиомиопатия с хроническим миокардитом	1	1 год 9 мес.
Первичный амилоидоз	1	16 лет
Подострый парietальный инфекционный эндокардит	1	Дефект межжелудочковой перегородки; 8 лет
Дистрофия и гипертрофия миокарда	9	Возраст от 8 мес. до 17 лет
Опухоли сердца	2	1 — ангиомаркома правого предсердия (15 лет), 1 — рабдомиома стенок обоих желудочков и межжелудочковой перегородки (новорожденный)
Нет изменений миокарда	7	Возраст от 12 до 17 лет
Итого:	83	

В целом наиболее частым заболеванием, выявляемым при исследовании ЭМБ, оказался миокардит.

При анализе ЭМБ из правого желудочка (ПЖ) у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) и наличием фиброзных изменений в миокарде по данным МРТ (табл. 4, 5) хро-

нический миокардит был диагностирован в 22 из 35 случаев (63%), а постмиокардитический кардиосклероз — в 8 случаях. Только у 5 из них в биоптатах не оказалось признаков миокардита или фиброза (14%), но экспрессия HLA-DR указывала на аутоиммунный процесс. При анализе всей выборки больных с ФП

Таблица 4

**Заболевания пациентов
с длительно персистирующей ФП
и наличием фиброза по данным МРТ**

Заболевание по клиническим данным	Количество пациентов
ИБС	6
ГБ	14
Врожденный порок сердца	3
Первичная кардиомиопатия	14
Кардиомиопатия в сочетании с миокардитом	5
Итого:	35

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 5

**Возраст и морфометрические критерии ЭМБ
пациентов с длительно персистирующей ФП
и наличием фиброза по данным МРТ**

Показатели	Среднее $\pm$ ошибка
Возраст	59 $\pm$ 2
CD3	9,54 $\pm$ 0,97
CD45	5,77 $\pm$ 0,59
CD133	0,09 $\pm$ 0,05
CD68	9,11 $\pm$ 0,94
Gal3	23,4 $\pm$ 1,93
Площадь фиброза	5,48 $\pm$ 0,69

Таблица 6

Результаты статистического анализа

	Перфорин	Th17	IgM
Критерий χ^2 Пирсона	27,8	10,5*	17,2*
Точный критерий Фишера	27,3	10,3	17,0
Критерий λ Гудмана-Краскела	0,5	0,2	0,2
Значения критериев ϕ и Крамера	0,64	0,45	0,48
p-значение	0,01	0,05	0,05

Примечание: * — при вычислении значения критерия χ^2 Пирсона для числа ячеек >20% предполагается значение <5, результат может быть недостоверен.

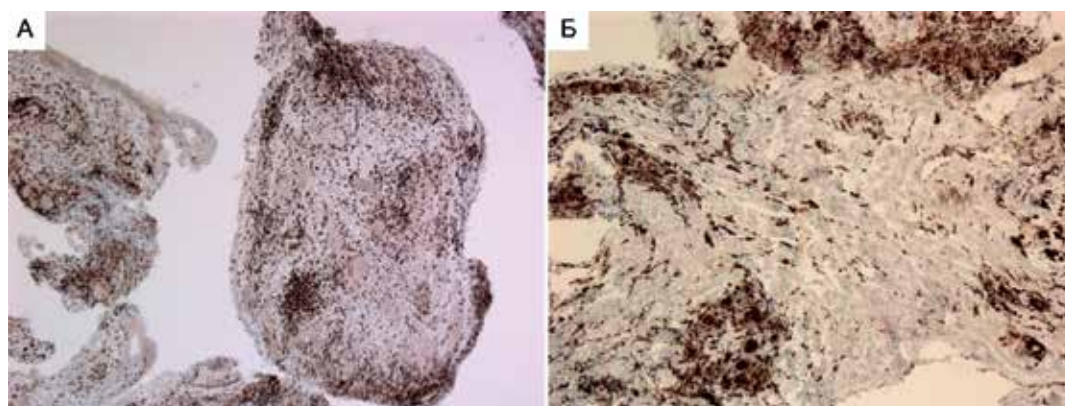


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование (коричневое окрашивание антигенов). Гранулематозный миокардит. Саркоидоз. «Штампованные» гранулемы, одинаковые по размеру и клеточному составу состоят из CD3+T-лимфоцитов (А; $\times$ 50) и CD68+-макрофагов/эпителиоидных клеток (Б; $\times$ 100).

клеточная инфильтрация соответствовала критериям миокардита. Кроме того, была выявлена экспрессия галектина 3 в миокарде, хотя площадь фиброза ПЖ по ЭМБ была незначительной. Не было выявлено какой-либо зависимости, в т.ч. корреляционной связи, морфометрических параметров от заболеваний.

В дополнение к общепринятым стандартам морфологических критериев миокардита в 122 случаях оценивалась экспрессия IgM, perforin, Th17.

При статистическом анализе данных была обнаружена сильная ассоциативная связь между экспрессией перфорина и наличием миокардита (χ^2 Пирсона =27,8, точный критерий Фишера =27,3 при $p=0,01$). Экспрессия Th17 и IgM имели сомнительную диагностическую ценность (табл. 6).

Одновременно с ПЦР в реальном времени на ДНК-содержащие кардиотропные вирусы проводилось иммуногистохимическое исследование ЭМБ со специфическими антителами (рис. 3, табл. 7). РНК-содержащая энтеровирусная инфекция исключалась только иммуногистохимическим методом. Наиболее часто при миокардите наблюдалась экспрессия VP1 энтеровирусов: в 32% случаев только энтеровирусы и в 28% — в сочетании с парвовирусом 19. При этом антиген энтеровирусов экспрессировался не только в саркоплазме кардиомиоцитов, но и цитоплазме клеток сосудов, а антиген парвовируса B19 — в ядрах кардиомиоцитов и ядрах клеток сосудистой стенки. Реже наблюдалась экспрессия герпеса 6 типа (HHV6) в лимфоцитах, цитомегаловируса в клетках

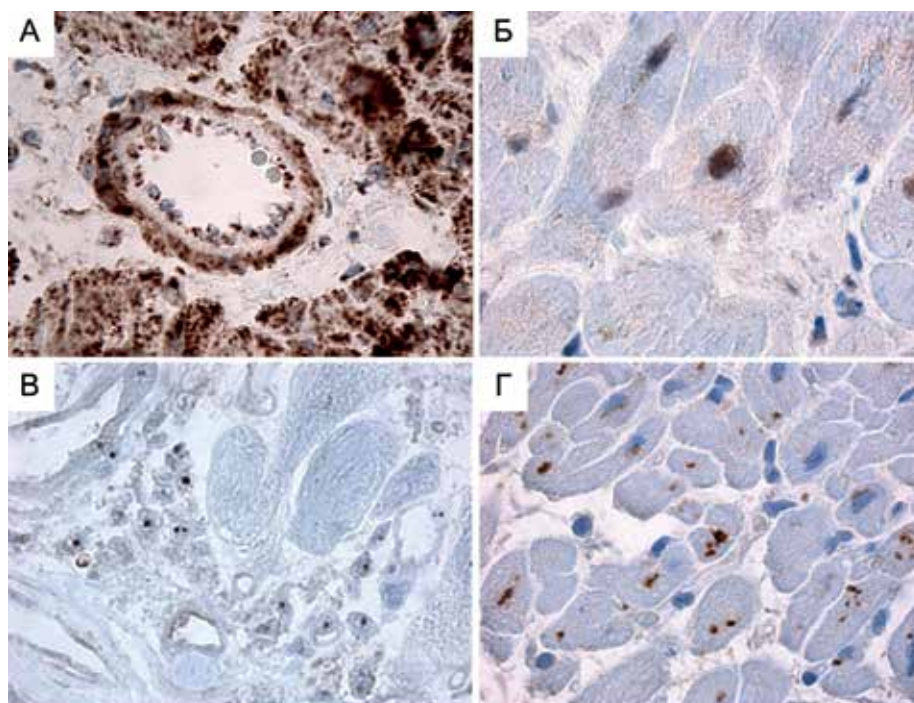


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование ЭМБ с активным миокардитом (коричневое окрашивание антигенов). **А.** Экспрессия VP1 энтеровирусов в саркоплазме кардиомиоцитов и в клетках стенки артерии. **Б.** Экспрессия антигена парвовируса В19 в ядрах кардиомиоцитов. **В.** Экспрессия антигена цитомегаловируса в клетках инфильтрата. **Г.** Экспрессия NS3 гепатита С в кардиомиоцитах; x400.

Таблица 7

**Результаты иммуногистохимического исследования
на выявление антигенов вирусов в ЭМБ при миокардите и ДКМП**

Антигены вирусов	Количество случаев с миокардитом	Количество случаев с ДКМП без миокардита
VP1 энтеровирусов	50	7
VP1 энтеровирусов+парвовирус В19	43	5
Парвовирус В19	15	3
VP1 энтеровирусов+парвовирус В19+HHV6	16	0
VP1 энтеровирусов+HHV6	11	0
Парвовирус В19+HHV6	7	1
HHV6	2	1
LMP вируса Эпштейна-Барр+VP1 энтеровирусов	2	0
Парвовирус В19+HHV6+аденовирус	3	0
VP1 энтеровирусов+цитомегаловирус	2	1
VP1 энтеровирусов+вирус гепатита С	1	0
Вирус гепатита С	1	1
VP1 энтеровирусов+парвовирус В19+HHV6+LMP вируса Эпштейна-Барр	2	0
Итого:	155	19

Сокращение: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия.

инфильтрата, вируса Эпштейна-Барр в лимфоцитах, еще реже — вируса гепатита С в цитоплазме кардиомиоцитов. Последний в одном случае был выявлен у пациентки с хроническим миокардитом, в другом — сочетался с энтеровирусами также у пациента с хроническим миокардитом, а в третьем — персистировал в кардиомиоцитах без воспалительной реакции. У всех 3 пациентов был выявлен гепатит С.

В 19 случаях при клиническом диагнозе ДКМП без морфологических признаков миокардита была выявлена персистенция вирусов, что составило 11% от общего числа ЭМБ, в которых производилось иммуногистохимическое исследование на вирусные антигены. Во всех случаях результаты по ПЦР в реальном времени в ЭМБ на парвовирус В19, вирус Эпштейна-Барр совпали с данными иммуногистохимического исследования.

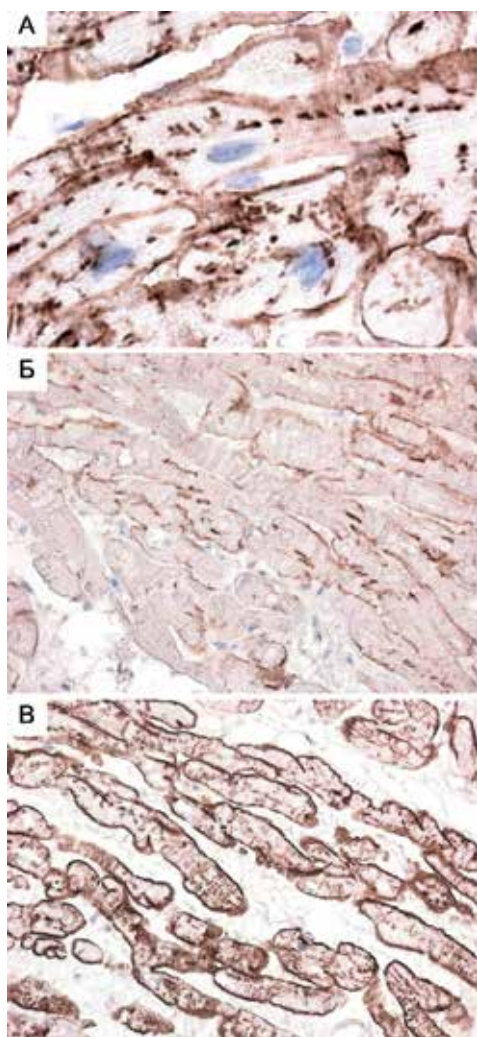


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование с дистрофином (коричневое окрашивание антигена). **А.** Активный лимфоцитарный энтеровирусный миокардит. Пунктирная экспрессия дистрофина; $\times 400$. **Б.** ДКМП при миодистрофии Беккера. Очаговое исчезновение дистрофина на сарколемме кардиомиоцитов; $\times 200$. **В.** ДКМП. Нормальная экспрессия дистрофина на сарколемме кардиомиоцитов; $\times 200$.

В некоторых случаях ($n=19$), когда количество $CD3+T$ -лимфоцитов на 1 мм^2 было <7 , а экспрессия $HLA-DR$ не <4 баллов, диагноз трактовался как аутоиммунная КМП. Хотя принималось во внимание, что объем ЭМБ ограничен, и в соседних участках воспалительная инфильтрация могла достигать референсных значений для диагностики миокардита.

В этих случаях мы проводили дополнительное иммуногистохимическое исследование с дистрофином. У пациентов с доказанным по стандартным критериям миокардитом, вызванным энтеровирусами, обнаруживалась пунктирная экспрессия дистрофина (рис. 4).

Очаговое выпадение экспрессии плакоглобина мы наблюдали в 60% случаев АДПЖ (рис. 5 А). В некоторых случаях ДКМП обнаруживалось оча-

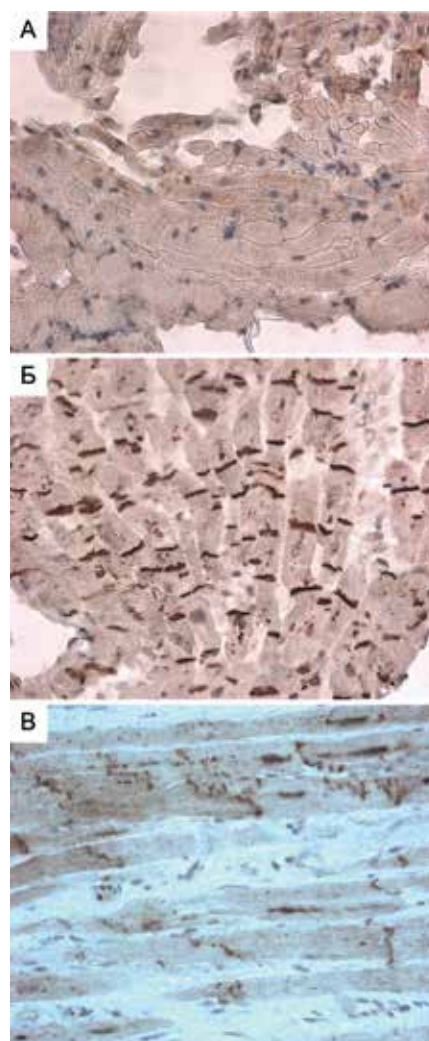


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование ЭМБ (коричневое окрашивание антигена). **А.** Очаговое исчезновение экспрессии плакоглобина при АДПЖ. **Б.** Нормальная экспрессия плакоглобина при АДПЖ. **В.** Очаговое исчезновение экспрессии коннексина-43 при ДКМП; $\times 200$.

говое отсутствие экспрессии винкулина и коннексина-43 (рис. 5 В), дистрофина (при миодистрофии Беккера). В одном случае при генетически-доказанной десминопатии гранулярная экспрессия десмина была обнаружена лишь в повторной ЭМБ (через 1 год) (рис. 6). У данного пациента 19 лет фенотип гипертрофической КМП (по результатам эхокардиографии) после присоединения вирусного лимфоцитарного миокардита изменился на фенотип ДКМП, а затем — АДПЖ (остаточная площадь кардиомиоцитов, замещенных фиброзной и жировой тканью в биоптате, была $<40\%$).

Генетическое исследование позволило уточнить диагноз у 5 пациентов с болезнями накопления, у 10 — с транстретинным амилоидозом, у 7 — с первичной КМП.

Таким образом, анализ результатов многолетнего морфологического исследования ЭМБ подтвердил

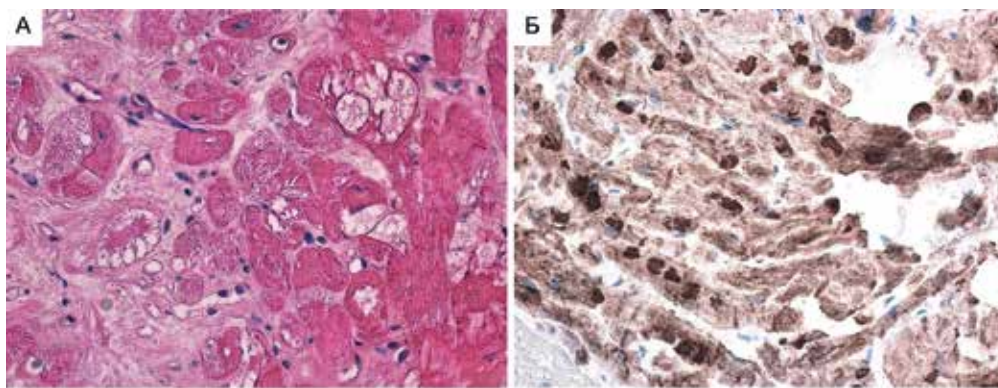


Рис. 6. ЭМБ пациента с десминопатией. **А.** Множественные вакуоли в кардиомиоцитах. Фиброз и лимфоцитарная инфильтрация; $\times 200$. **Б.** Гранулы десмина в мышечных волокнах; $\times 100$.

целесообразность выполнения этой процедуры не только при трансплантации сердца, но и в диагностических целях у взрослых и детей.

Обсуждение

В нашем исследовании диагностических ЭМБ самой частой патологией у детей и взрослых оказался миокардит, причем острый и хронический в соотношении 1:1, что полностью соответствует данным других авторов [6]. На наш взгляд, частая диагностика миокардита связана с основными показаниями к проведению данной процедуры в соответствии с существующими рекомендациями.

Среди вирусов, которые связаны с развитием воспалительной КМП, наиболее часто выявляются кардиотропные вирусы: адено- и энтеровирусы (Коксаки вирусы А и В, эховирусы); васкулотропные вирусы, включая парвовирус В19, которые нередко персистируют в течение всей жизни; лимфотропные вирусы, сохраняющиеся на протяжении всей жизни и принадлежащие к семейству *Herpesviridae* (такие как вирус герпеса человека 6 (HHV6), вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус человека); вирусы, которые косвенно вызывают миокардит, активируя иммунную систему, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита С, вирус гриппа А и вирус гриппа В; и вирусы из семейства *Coronaviridae*, включая коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и SARS-CoV-2, которые обладают тропизмом к ангиотензинпревращающему ферменту 2 и потенциально могут опосредовать прямое повреждение миокарда [7]. Также предполагается, что эти коронавирусы косвенно вызывают миокардит, подобно вирусам гриппа А и В, через опосредованную цитокинами кардиотоксичность или вызывая аутоиммунный ответ против компонентов сердца. Точные патологические механизмы, лежащие в основе сердечного заболевания, связанного с SARS-

CoV-2, до сих пор не известны и требуют тщательного исследования образцов ЭМБ и аутопсии инфицированных пациентов.

Рекомендации Европейского общества кардиологов подчеркивают важность выявления вирусного генома с помощью количественной ПЦР для определения этиологии воспалительной КМП. Напротив, Американская ассоциация сердца не рекомендует рутинный анализ вирусного генома для диагностики воспалительной КМП [8], но этот метод обсуждается как потенциальный вариант в случаях диагностической неопределенности [9]. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения и подтверждения роли обнаружения вирусного генома в сердце в диагностике и лечении воспалительной КМП. Конкретные диагностические подходы для различных клинических сценариев помогут улучшить ранжирование пациентов с воспалительной КМП и способствовать дальнейшему совершенствованию классификации этой патологии, которая в настоящее время не является полностью однозначной.

Следуя рекомендациям Европейского общества кардиологов по вирусологическому анализу биопсийного материала сердца, мы использовали ПЦР в реальном времени. При этом в большинстве случаев параллельно изучали маркеры вирусной инфекции иммуногистохимическим методом, как рекомендуют некоторые авторы [10]. Следует отметить, что результаты ПЦР оказались сопоставимыми с данными иммуногистохимического исследования в отличие от ранее опубликованных работ [11]. Несмотря на обнаружение вирусных или бактериальных антител в сыворотке и обнаружение вирусного и/или бактериального белка в биоптатах некоторых пациентов, вирусный и/или бактериальный геном в биопсии этими исследователями обнаружен не был.

На наш взгляд, иммуногистохимический метод имеет следующие преимущества: 1) определяет точную локализацию антигена вируса, 2) позволяет по одному срезу диагностировать миокардит и его этио-

логию, тем самым уменьшая количество необходимых биоптатов. Кроме того, метод позволяет подсчитать площадь/процент пораженных вирусами тканевых и клеточных структур. Это особенно важно, т.к. мнения различных авторов о способности так называемых кардиотропных вирусов вызывать миокардит существенно расходятся. Это происходит частично из-за отсутствия данных об обнаружении вирусных антигенов в тканях. Уточнение локализации вирусных антигенов особенно важно для выявления связи с развитием патологического процесса и изучения механизмов персистенции вируса.

Наиболее часто в ЭМБ при миокардите мы выявляли антиген энтеровирусов: в 1/3 случаев в виде моно возбу дителя, а в половине случаев — в сочетании с парвовирусом В19, вирусом герпеса 6 типа, вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом и вирусом гепатита С.

В нашем исследовании в 11% случаев ДКМП (от общего числа диагностических ЭМБ) мы наблюдали персистенцию вирусов при отсутствии признаков миокардита. В биоптатах были представлены практически все кардиотропные вирусы, в т.ч. более чем в половине случаев энтеровирусы. Сопоставимые результаты были получены Li Y, et al. [12]. Авторы так же как и мы использовали для диагностики энтеровирусной инфекции выявление VP1-капсидного белка энтеровирусов. Интенсивное иммуногистохимическое окрашивание наблюдалось при остром миокардите, тогда как VP1 обнаруживался в единичных кардиомиоцитах при хроническом миокардите или ДКМП. Энтеровирусная РНК была обнаружена в 6 из 11 образцов при миокардите (54,5%) и в 3 из 8 образцов при ДКМП (37,5%) с помощью ПЦР с обратной транскрипцией, что коррелирует с обнаружением антигена. Ни вирусный антиген, ни РНК не были обнаружены ни в одном контроле. Li Y, et al. (2000) считают, что характер обнаружения VP1-капсидного белка может коррелировать со стадией и тяжестью заболевания. Эти данные предполагают, что синтез вирусного белка может быть вовлечен в стойкую энтеровирусную инфекцию в патогенезе ДКМП.

Еще одним диагностическим признаком миокардита, по нашему мнению, является “пунктирная” экспрессия или очаговое исчезновение экспрессии дистрофина на сарколемме кардиомиоцитов. В эксперименте на мышях было доказано, что энтеровирусная протеаза 2А при вирусном миокардите, вызванном вирусом Коксаки В2 и В3, непосредственно расщепляет дистрофин, в конечном итоге приводя к ДКМП [13].

В настоящее время причина, по которой некоторые пациенты выздоравливают без остаточного повреждения миокарда, в то время как у других развивается ДКМП, неясна. Открытым остается вопрос, какие вирусы являются активными индукторами,

а какие — “сторонними наблюдателями”. В течение последнего десятилетия парвовирус В19 часто связывали с патогенезом миокардита и его трансформацией в ДКМП. При этом значение присутствия парвовируса и его нагрузки остается спорным, поскольку этот вирус обнаруживается и в сердце здоровых людей [14]. В связи с этим возникает законный вопрос, следует ли лечить пациентов с наличием парвовируса В19 в ЭМБ. Полученные данные свидетельствуют о том, что В19 этиологически актуален либо в присутствии других кардиотропных вирусов, либо когда нагрузка парвовирусом В19 высока и/или он активно реплицируется, что может поддерживать воспаление миокарда (слабой степени) [15]. В нашем центре при миокардитах мы проводим иммуногистохимическое исследование с антигеном парвовируса В19, указывая процент кардиомиоцитов с экспрессией этого вируса и наличие его в стенках сосудов. Наиболее часто (в 45% случаев) вирус наблюдается в сочетании с другими. Реже (в 10% случаев) — один.

Патогенез миокардита при поражении парвовирусом активно изучается [16]. Было выявлено, что в первой фазе парвовирус В19 проникает в эндотелиальные клетки интрамиокардиальных артериол и посткапиллярных венул через глобозид, нейтральный гликолипид. Белок NS1 действует как транскрипционный активатор, который регулирует различные вирусные и клеточные промоторы, приводя к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, и может вызывать апоптоз эндотелиальных клеток. Капсидный протеин вируса приводит к активному высвобождению Ca^{2+} и его проникновению в эндотелиальную клетку с последующей дисфункцией. Вторая фаза в основном состоит из внутрисосудистого накопления, адгезии и проникновения воспалительных клеток. Эти воспалительные инфильтраты преимущественно состоят из макрофагов и Т-лимфоцитов. У пациентов с острым миокардитом преобладают цитотоксические Т-клетки, что свидетельствует о цитотоксической элиминации вируса. Кроме того, CD4+ Т-клеточные ответы описаны при остром парвовирусном миокардите. Инфильтрация миокарда воспалительными клетками коррелирует с повышением активности молекул адгезии, что свидетельствует о дисфункции эндотелия. Это устойчивое воспаление, вызванное постоянным повышенным уровнем цитокинов, наблюдаемое примерно у 60% В19-положительных пациентов с ДКМП, приводит к нарушению микроциркуляции миокарда и, в конечном итоге, к некрозу кардиомиоцитов.

В дополнение к общепринятым маркерам миокардита в ЭМБ в части случаев мы оценивали экспрессию перфорина, Th17, IgM. Нами было выявлено, что между экспрессией перфорина и наличием миокардита существует сильная ассоциативная

связь, в то время как Escher F, et al. [17] обнаружили, что перфорин-положительный статус пациентов с миокардитом связан с прогрессирующей сердечной дисфункцией и ухудшением выживаемости. Кроме того, авторы доказали, что наличие $>2,9$ перфорин + клеток/мм² является сильным предиктором снижения выживаемости, независимо от функции левого желудочка и других маркеров воспаления миокарда.

С этой же прогностической целью некоторые авторы используют цитокин Th17. Цитокины Th17 также вносят свой вклад в заболевание. Сигнатурный цитокин IL-17A не важен для сердечного воспаления, но он необходим для прогрессирования сердечной недостаточности. Отличительной чертой клеток Th17 является секреция цитокинов семейства IL-17, включая IL-17A, IL-17F и IL-22. Эти цитокины тестировали путем инъекции соответствующих специфических моноклональных антител группам мышей, иммунизированных миокардитогенным пептидом [18]. Неожиданно, лечение антителом к IL-17A приводило к незначительному снижению или не влияло на частоту и тяжесть миокардита совсем, а лечение антителом к IL-17F приводило только к умеренному снижению заболеваемости. Наше исследование показало, что в отличие от перфорина, Th17 не стоит использовать в качестве дополнительного маркера миокардита. Не было установлено и сильной ассоциативной связи миокардита с уровнем экспрессии Ig M, который, как известно, участвует во второй и третьей фазах патогенеза миокардита [19].

Фибрилляция предсердий — одно из наиболее частых нарушений сердечного ритма, которым страдают более 33,5 млн человек во всем мире. Возникновение и поддержание ФП могут иметь разные механизмы, но очевидно, что структурное и электрическое ремоделирование “увекочивает” ФП. Структурное ремоделирование включает фиброз предсердий — процесс, тесно связанный с воспалением. Воспалительная инфильтрация описывается в предсердиях пациентов с ФП [20], но ЭМБ предсердий таким больным не показана, особенно, учитывая, что тол-

щина стенки предсердия составляет 0,2 см. Тем не менее было доказано, что гистологические признаки хронического воспаления при ФП присутствуют не только в предсердиях, но и в желудочках, и демонстрируют значительную корреляцию со степенью фиброза, которую нельзя иначе объяснить сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [21]. Наше исследование ЭМБ из ПЖ 35 пациентов с разной патологией, включая ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, врожденные пороки сердца и КМП, сопровождавшиеся хронической персистирующей ФП, подтвердило наличие хронического миокардита в 63% случаев, а постмиокардитического кардиосклероза — в 23%. У остальных пациентов фиброз ПЖ выявлялся только при МРТ. Таким образом, мы еще раз подтвердили, что ФП ассоциируется с хроническим воспалением, для диагностики которого может использоваться ЭМБ из ПЖ.

Заключение

Анализ 2803 диагностических ЭМБ, выполненных в “НМИЦ им. В.А. Алмазова”, подтвердил целесообразность их проведения у взрослых и детей не только при трансплантации сердца, но и с целью выявления патологии сердца, наиболее частой из которых является миокардит. Было доказано, что иммуногистохимическое исследование с антителами к вирусным антигенам является адекватным и достаточным методом для определения вирусной этиологии. В качестве дополнительных морфологических маркеров миокардита можно рекомендовать использовать перфорин и дистрофин. Наш опыт показал, что ЭМБ должна оцениваться в крупных кардиологических центрах, где есть возможность проведения не только полноценного морфологического, но и молекулярно-биологического и генетического исследований.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-2. doi:10.1056/NEJMc2011400.
- Seferović PM, Tsutsui H, Mcnamara DM, et al. Heart Failure Association, Heart Failure Society of America, and Japanese Heart Failure Society Position Statement on Endomyocardial Biopsy. *J Card Fail*. 2021;27(7):727-43. doi:10.1016/j.cardfail.2021.04.010.
- Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21:245-74. doi:10.1016/j.carpath.2011.04.010.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1914-31. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.008.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/ehd210.
- Aghdassi A, Gupta A. Endomyocardial Biopsy: Examining Indications and Trends in Use — More Native Heart Biopsies to Come? *Cardiology*. 2019;142(2):102-4. doi:10.1159/000494612.
- Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93. doi:10.1038/s41569-020-00435-x.
- Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council

- on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;6;134(23):e579-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000455.
9. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 2018;138(11):1088-99. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319.
 10. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, et al. Viral causes of human myocarditis. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2009;102(6-7):559-68. doi:10.1016/j.acvd.2009.04.010.
 11. Davydova J, Pankuweit S, Crombach M, et al. Detection of viral and bacterial protein in endomyocardial biopsies of patients with inflammatory heart muscle disease? *Herz*. 2000;25(3):233-9. doi:10.1007/s000590050012.
 12. Li Y, Bourlet T, Andreoletti L, et al. Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101(3):231-4. doi:10.1161/01.cir.101.3.231.
 13. Badorff C, Knowlton KU. Dystrophin disruption in enterovirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol*. 2004;193(2-3):121-6. doi:10.1007/s00430-003-0189-7.
 14. Nielsen TS, Hansen J, Nielsen LP, et al. The presence of enterovirus, adenovirus, and parvovirus B19 in myocardial tissue samples from autopsies: an evaluation of their frequencies in deceased individuals with myocarditis and in non-inflamed control hearts. *Forensic Sci Med Pathol*. 2014;10(3):344-50. doi:10.1007/s12024-014-9570-7.
 15. Verdonchot J, Hazebroek M, Merken J, et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1430-41. doi:10.1002/ehf.665.
 16. Lupescu A, Bock CT, Lang PA, et al. Phospholipase A2 activity-dependent stimulation of Ca²⁺ entry by human parvovirus B19 capsid protein VP1. *J Virol*. 2006;80(22):11370-80. doi:10.1128/JVI.01041-06.
 17. Escher F, Kühl U, Lassner D, et al. Presence of perforin in endomyocardial biopsies of patients with inflammatory cardiomyopathy predicts poor outcome. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(10):1066-72. doi:10.1002/ehf.148.
 18. Baldeviano GC, Barin JG, Talar MV, et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 2010;28;106(10):1646-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.213157.
 19. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Republished: pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Postgrad Med J*. 2012;88(1043):539-44. doi:10.1136/postgradmedj-2012-301686rep.
 20. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2225-32. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.061.
 21. Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY, Platonov PG. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(suppl 4):iv156-iv162. doi:10.1093/europace/euw361.

Анализ эффективности иммуносупрессивной терапии лимфоцитарного миокардита по данным реальной клинической практики

Майрина С. В., Титов В. А., Митрофанова Л. Б., Павлова Е. С., Борцова М. А., Семенов А. П., Моисеева О. М.

Цель. Провести сравнительный анализ эффективности стандартной терапии сердечной недостаточности без назначения и в сочетании с комбинированной иммуносупрессивной терапией у больных с морфологически документированным лимфоцитарным миокардитом (ЛМ), на основе данных реальной клинической практики.

Материал и методы. В наблюдательное исследование включено 70 пациентов с морфологически документированным ЛМ, 40% (n=28) из которых получали иммуносупрессивную терапию. Всем пациентам выполнено стандартное эхокардиографическое и лабораторное обследование, эндомикардиальная биопсия с гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим анализом. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением выполнена 74% пациентов. Все пациенты исходно получали стандартную терапию сердечной недостаточности.

Результаты. Группы не различались по демографическим характеристикам и эхокардиографическим параметрам. Назначение иммуносупрессивной терапии сопровождалось увеличением фракции выброса на 12,2% по сравнению с 6,4% на фоне стандартной терапии, $p=0,02$. При анализе комбинированной конечной точки «выживаемость и потребность в трансплантации сердца» не выявлено существенных различий в зависимости от режима медикаментозной терапии (log-rank $p=0,97$).

Заключение. Прогноз больных с хроническим ЛМ зависит от активности патологического процесса, степени тяжести гемодинамических нарушений и желудочковых нарушений ритма, а также от наличия персистирующей вирусной инфекции. Соблюдение алгоритма отбора больных перед назначением иммуносупрессивной терапии сопровождается улучшением глобальной сократительной способности миокарда.

Ключевые слова: миокардит, иммуносупрессивная терапия, прогноз.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Транскриптомные биосигнатуры клеток периферической крови для

оценки прогноза течения некоронарогенных заболеваний миокарда» № А20-120092490041-0.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Майрина С. В.* — м.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-0015-8620, Титов В. А. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0001-7923-0084, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Павлова Е. С. — врач рентгенолог, ORCID: 0000-0002-1361-7988, Борцова М. А. — зав. кардиологическим отделением № 8, ORCID: 0000-0002-9694-7850, Семенов А. П. — зав. кардиологическим отделением № 7, ORCID: 0000-0003-0459-4494, Моисеева О. М. — д.м.н., зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sonya.spbgmu16@gmail.com

ЛЖ — левый желудочек, ЛМ — лимфоцитарный миокардит, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, HLA-DR — человеческий лейкоцитарный антиген DR, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.

Рукопись получена 17.09.2021

Рецензия получена 30.09.2021

Принята к публикации 07.10.2021



Для цитирования: Майрина С. В., Титов В. А., Митрофанова Л. Б., Павлова Е. С., Борцова М. А., Семенов А. П., Моисеева О. М. Анализ эффективности иммуносупрессивной терапии лимфоцитарного миокардита по данным реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4696. doi:10.15829/1560-4071-2021-4696

Effectiveness of immunosuppressive therapy for lymphocytic myocarditis according to data from actual clinical practice

Mairina S. V., Titov V. A., Mitrofanova L. B., Pavlova E. S., Bortsova M. A., Semenov A. P., Moiseeva O. M.

Aim. To compare the effectiveness of standard heart failure therapy with and without combined immunosuppressive therapy in patients with documented lymphocytic myocarditis (LM) based on data from actual clinical practice.

Material and methods. This observational study included 70 patients with documented LM, 40% (n=28) of whom received immunosuppressive therapy. All patients underwent standard echocardiographic and laboratory investigations, endomyocardial biopsy with histological, immunohistochemical and molecular genetic analysis. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging was performed in 74% of patients. All patients received standard therapy for heart failure at baseline.

Results. The groups did not differ in demographic and echocardiographic characteristics. The appointment of immunosuppressive therapy was accompanied by an increase in ejection fraction by 12,2% compared to 6,4% ($p=0,02$). There were no significant differences in combined endpoints (survival and the need for heart transplantation) depending on therapy regimen (log-rank $p=0,97$).

Conclusion. The prognosis of patients with chronic LM depends on the process activity, the severity of impaired hemodynamics and ventricular arrhythmias, as well as on the presence of persistent viral infection. Compliance with patient selection

algorithm before prescribing immunosuppressive therapy is associated with the improvement in myocardial global contractility.

Keywords: myocarditis, immunosuppressive therapy, prognosis.

Relationships and Activities. The study was carried out within the State Assignment of the Russian Ministry of Health "Transcriptomic biosignatures of peripheral blood cells for the prognosis of non-coronary myocardial disease course" № А20-120092490041-0.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Mairina S. V.* ORCID: 0000-0002-0015-8620, Titov V. A. ORCID: 0000-0001-7923-0084, Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Pavlova E. S. ORCID: 0000-0002-1361-7988, Bortsova M. A. ORCID: 0000-0002-9694-7850, Semenov A. P. ORCID: 0000-0003-0459-4494, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author: sonya.spbgmu16@gmail.com

Received: 17.09.2021 Revision Received: 30.09.2021 Accepted: 07.10.2021

For citation: Mairina S.V., Titov V.A., Mitrofanova L.B., Pavlova E.S., Bortsova M.A., Semenov A.P., Moiseeva O.M. Effectiveness of immunosuppressive

therapy for lymphocytic myocarditis according: data from actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4696. doi:10.15829/1560-4071-2021-4696

Миокардит остается одним из наиболее сложных диагнозов не только в связи с мозаичностью и неспецифичностью клинических проявлений заболевания, но и в связи с достаточно сложным алгоритмом подтверждения диагноза, нередко требующим для его верификации и выбора оптимального метода лечения проведения прижизненной эндомикардиальной биопсии (ЭМБ). Большинство пациентов с диагнозом острый миокардит отвечают на стандартную терапию сердечной недостаточности (СН) и/или антиаритмическую терапию. Анализ двухлетнего динамического наблюдения пациентов с морфологически документированным миокардитом в клинике “Charite” показывает, что в 26% случаев фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) изначально не снижалась, в 27% случаев она восстанавливалась ко 2 году наблюдения, а у 34% пациентов улучшалась на фоне стандартной терапии СН [1]. Однако течение острого миокардита может быстро меняться. Поэтому пациенты с подозрением на миокардит и повышением уровня тропонина или изменениями на электрокардиограмме должны подлежать госпитализации. Нередко при госпитализации у пациентов с тяжелым течением миокардита используются альтернативные методы лечения и, в частности, иммуносупрессивная терапия. Однако, по мнению большинства экспертов, иммуносупрессивная терапия у больных с острым и фульминантным миокардитом должна обсуждаться только после гистологической и иммуногистохимической верификации диагноза таких редких форм воспалительных заболеваний миокарда, как гигантоклеточный, эозинофильный, гранулематозный и аутоиммунный миокардит [2]. Последний, как правило, ассоциирован с системными заболеваниями соединительной ткани. В отношении других форм воспалительных заболеваний миокарда ситуация более сложная. Результаты единственного многоцентрового клинического исследования МТТ (MyocarditisTreatmentTrial), в которое из 2233 больных с подозрением на миокардит вошли 111 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и морфологически документированным лимфоцитарным воспалением, не подтвердили положительного влияния иммуносупрессивной терапии на комбинированную конечную точку (выживаемость больных и потребность в трансплантации сердца) и глобальную сократительную способность миокарда [3]. Однако активное внедрение иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов анализа ЭМБ позволило сформулировать основные

принципы отбора больных для проведения иммуносупрессивной терапии: давность заболевания ≥ 3 мес., наличие систолической дисфункции ЛЖ, гистологических и иммуногистохимических критериев миокардита, а также отсутствие вирусного генома. Но в реальной клинической практике редко удается реализовать предложенный алгоритм, что наглядно демонстрирует дискуссия, которая развернулась вокруг Российских рекомендаций по ведению больных с миокардитом.

Цель настоящего исследования: на основе данных реальной клинической практики провести сравнительный анализ эффективности стандартной терапии СН без назначения и в сочетании с комбинированной иммуносупрессивной терапией у больных с морфологически документированным лимфоцитарным миокардитом (ЛМ).

Материал и методы

За период с 2017 по 2020 гг в обсервационное исследование включено 70 пациентов в возрасте 18–64 лет (66% мужчин) с документированным ЛМ (количество $CD3^+$ -клеток в биоптатах миокарда $18 [15; 22]$ на mm^2) и давностью заболевания >3 мес., проходивших лечение в НМИЦ им. В.А. Алмазова. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета Центра. Все исследования с участием физических лиц выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией после подписания информированного согласия. Для включения в исследование мы использовали критерии диагностики воспалительного заболевания миокарда, предложенные экспертной группой Европейского общества кардиологов [2].

Всем пациентам, согласно современным рекомендациям, проводилось лечение, направленное на коррекцию симптомов СН и/или нарушений ритма [4, 5]. Наряду с базисной терапией, 40 процентам пациентов, руководствуясь данными анамнеза, особенностями клинического течения и морфологического анализа ЭМБ, назначалась иммуносупрессивная терапия, как в виде монотерапии глюкокортикостероидами, так и в комбинации с цитостатическими препаратами. В назначении гормональной терапии мы придерживались схемы, предложенной в исследовании TIMIC: преднизолон по 1 мг/кг в день в течение 1 мес., с последующим снижением по 0,33 мг/кг в течение 5 мес. [6].

Всем пациентам выполнено стандартное эхокардиографическое обследование (ЭхоКГ) на аппарате Vivid 7 (GE, США) на момент верификации

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах

	Группа с иммуносупрессивной терапией, n=28	Группа без иммуносупрессивной терапии, n=42	p
Возраст, лет	38,7±14,0	40,4±11,9	0,59
Пол, м:ж	15:13	31:11	0,08
Индекс массы тела, кг/м ²	24,7±5,6	26,1±6,2	0,34
Курения, n (%)	15 (54)	23 (55)	0,92
Перенесенная за последние 12 мес. инфекция, n (%)	16 (57)	23 (55)	0,84
Аутоиммунные заболевания, n (%)	2 (7)	9 (21)	0,11
Время от момента первых клинических симптомов до постановки диагноза, дни	104 [24; 255]	93 [34; 295]	0,96
Дебют заболевания			
Болевой синдром, n (%)	9 (32)	17 (41)	0,48
Симптомы сердечной недостаточности, n (%)	24 (86)	36 (86)	1,00
III/IV ФК (NYHA), n (%)	22 (79)	29 (69)	0,38
Кардиогенный шок, n (%)	6 (21)	2 (5)	0,03
Системная гипотензия, n (%)	14 (50)	7 (17)	<0,01
Нарушения ритма и/или проводимости			
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	6 (21)	12 (29)	0,50
Желудочковая тахикардия, n (%):	19 (68)	27 (64)	0,76
— неустойчивая, n (%)	6 (21)	18 (43)	0,06
— устойчивая, n (%)	13 (46)	9 (21)	0,03
Параметры ЭхоКГ			
Продольный размер ЛП, мм	45,1±8,2	46,5±7,3	0,48
КДР ЛЖ, мм	62,6±10,3	66,5±11,5	0,15
КСР ЛЖ, мм	52,9±9,5	54,5±14,4	0,62
Фракция выброса ЛЖ, %	28,5±11,6	30,7±11,4	0,43
ПЖ парастернальная позиция, мм	31,9±6,8	32,8±5,2	0,51
TAPSE, мм	16,9±4,7	18,3±3,2	0,17
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	36,8±10,5	38,3±9,8	0,52
Параметры МРТ сердца			
	n=21	n=31	
ФВ ЛЖ, n (%)	31,6±12,2	27,5±13,2	0,34
Отек миокарда по T2ВИ, n (%)	11 (52)	8 (26)	>0,05
LGE, n (%)	20 (95)	30 (97)	0,77
Лекарственная терапия			
БАБ + иАПФ/АРА, n (%)	27 (96)	38 (91)	0,34
БАБ + иАПФ/АРА + диуретики, n (%)	22 (79)	33 (79)	0,71
Иммуноглобулины, n (%)	9 (32)	6 (14)	0,04
Инотропные препараты, n (%)	10 (36)	10 (24)	0,44
Исходы заболевания			
Трансплантация сердца, n (%)	5 (18)	2 (5)	0,07
Летальный исход, n (%)	1 (4)	4 (10)	0,34

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАБ — бета-адреноблокаторы, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография, T2ВИ — T2-взвешенное изображение, LGE — позднее контрастное усиление, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана.

диагноза и повторно через 7 [5; 12] мес. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (гадовист Gd-DO3A 0,2 мл/кг массы тела) выполнена на высокопольном Magnetom Trio A Tim 3,0T (Siemens) 74% пациентов. Каждому третьему пациенту в дальнейшем проводилось контрольное МРТ обследование. Для оценки воспали-

тельных изменений в миокарде использовались критерии консенсуса Lake Louise: фокальное или глобальное повышение интенсивности МР-сигнала на T2-ВИ, увеличение коэффициента глобального раннего контрастного усиления миокарда и наличие очагов позднего контрастного усиления в миокарде [7]. Пациентам с промежуточной и высокой предтесто-

Таблица 2

Данные стандартного лабораторного обследования и результаты гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследования биоптатов миокарда

	Группа с иммуносупрессивной терапией, n=28	Группа без иммуносупрессивной терапии, n=42	p
Некроз/дистрофия кардиомиоцитов, n (%)	24 (86)	18 (43)	<0,01
Фиброз, n (%)	20 (71)	35 (83)	0,23
CD3 ⁺ клеток/мм ² , Ме (Q25-Q75)	21 [16; 34]	17 [14; 20]	0,06
≥30 CD3 ⁺ -клеток, n (%)	7 (25)	2 (5)	0,01
CD68 ⁺ Т-лимфоциты, клеток/мм ² , Ме (Q25-Q75)	16 [7; 23]	17 [12; 24]	0,47
HLA-DR 1:4	3 (3;4)	3 (3;4)	0,48
Вирусный геном, n (%):	13 (46)	21 (50)	0,77
— Энцефаловирус, n (%)	9 (32)	13 (31)	0,92
— Герпес вирус 6 типа, n (%)	0	4 (10)	0,09
— Парвовирус, n (%)	10 (36)	11 (26)	0,39
Лабораторные данные			
Повышение уровня тропонина I нг/мл, n (%)	10 (35)	7 (17)	0,09
NT-proBNP, пг/мл	2091 [678; 3861]	1490 [365; 4928]	0,81
С-реактивный белок, мг/л	2,8 [1,2; 4,1]	4,2 [1,5; 16,0]	0,12

Сокращения: HLA-DR — антиген главного комплекса гистосовместимости II класса, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.

вой вероятностью проводилась коронароангиография (n=42). В качестве дополнительных методов исследования пациентам выполнялось суточное мониторирование электрокардиограммы, определение уровня С-реактивного белка на автоматическом биохимическом анализаторе “CobasIntegra 400+” турбидиметрическим методом, оценка сывороточной концентрации N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys (Roche Diagnostic) и тропонина I — иммуноферментным методом.

Всем пациентам перед началом терапии выполнена ЭМБ. Повторное морфологическое исследование потребовалось 14 пациентам, получавшим иммуносупрессивную терапию, и одному пациенту на фоне стандартной терапии СН. Биоптаты миокарда фиксировали 10% забуференным формалином. Парафиновые срезы 2-3 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, по ван Гизону с эластикой (Masson elastic trichrome) для выявления фиброзных изменений в миокарде; толуидиновым синим и азури-эозином для качественной и количественной оценки воспалительных инфильтратов. Иммуногистохимический анализ биоптатов миокарда проводился с использованием специфических антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR, cloneLN3, Leica, 1:300) и маркеру Т-лимфоцитов (CD-3, поликлональные антитела, DAKO, 1:800). Экспрессия HLA-DR в 3-4 балла указывала на появление антигена на негемопоэтических клетках, характерного для аутоиммунного генеза заболевания. Активный миокардит диагности-

ровался при наличии некрозов/дистрофии кардиомиоцитов и воспалительного инфильтрата, включающего ≥7 CD3⁺-клеток на мм² [2]. Морфологические формы гигантоклеточного, эозинофильного, гранулематозного воспаления, а также ЛМ у больных с системными заболеваниями соединительной ткани были критериями не включения в исследование. Также в исследование не включались пациенты с документированными стенозами коронарных артерий ≥50%, гемодинамически значимой клапанной или клинически значимой сопутствующей патологией.

ДНК кардиотропных вирусов выявляли методом полимеразной цепной реакции. Диагностику РНК-содержащего энцефаловируса осуществляли с помощью иммуногистохимического анализа биоптатов миокарда на VP-1 капсидный белок вируса (моноклональные антитела, Clone 5-D8/1, DAKO).

Клиническая характеристика групп в зависимости от объема и характера проводимой терапии представлена в таблице 1.

Статистический анализ проводился с использованием прикладных статистических программ IBM SPSS 23, STATISTICA 64 v10.0. Дескриптивные показатели, имеющие приближенно нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического значения (М), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n), в остальных случаях — в виде медианы (Ме) и квартилей. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных и категориальных показателей при-

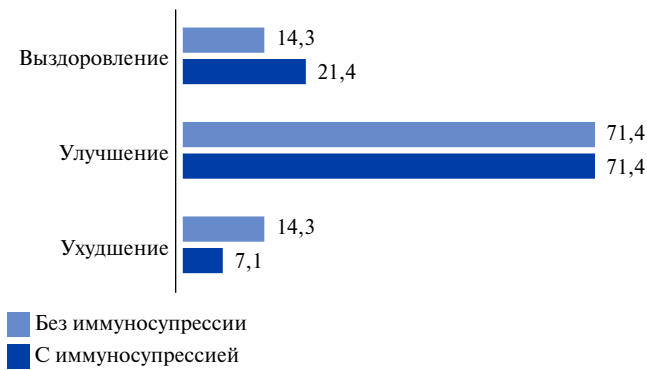


Рис. 1. Динамика ФВ ЛЖ за период наблюдения в зависимости от характера медикаментозной терапии.

менялся точный двусторонний критерий Фишера. Долгосрочный период наблюдения составил до 2 лет: 350 [206; 593] дней. Комбинированная конечная точка: выживаемость и потребность в трансплантации сердца, — оценивалась по методу Каплана-Мейера. Сравнение выживаемости в двух группах выполнялось с использованием log-rank теста. Построение прогностических моделей выполняли с помощью методов бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В соответствии с клинико-anamnestическими данными и данными инструментального обследования в группе пациентов с миокардитом, получавших иммуносупрессивную терапию, в дебюте заболевания чаще регистрировались эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии, системная гипотензия и кардиогенный шок. Преобладали пациенты с IV функциональным классом (ФК) СН, нуждающиеся в инотропной поддержке: 57% ($n=16$) в группе иммуносупрессивной терапии и 48% ($n=20$) в группе сравнения.

При этом группы не различались по исходным ЭхоКГ параметрам и данным кино-MPT (табл. 1). В группе больных на стандартной терапии реже подтверждались МР-критерии активного воспалительного процесса в миокарде, что, вероятно, связано с большим числом пациентов с хроническим миокардитом, при котором диагностическая ценность МРТ сердца снижается [8].

Некроз и дистрофия кардиомиоцитов, указывающие, согласно Далласским критериям, на наличие активного миокардита, выявлены у 86% больных, которым проводилась иммуносупрессивная терапия, и только у 43% пациентов в группе стандартной терапии. По данным гистологического и иммуногистохимического анализа биоптатов миокарда группы различались по числу клеток воспаления, инфильтри-

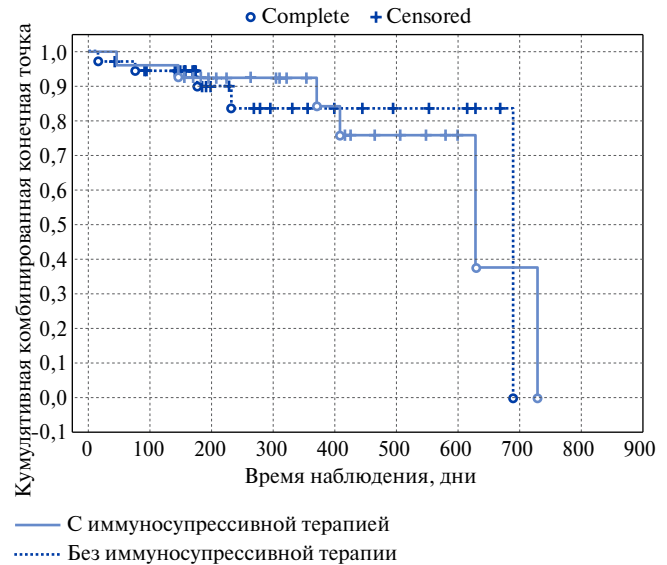


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость и потребность в трансплантации сердца у больных с морфологически документированным ЛМ в зависимости от характера медикаментозной терапии (Long-rank $p=0,97$).

рующих миокард (табл. 2). С учетом фиброзных изменений в миокарде большинство обследованных пациентов имели признаки хронического миокардита.

Вирусная этиология воспалительного поражения миокарда доказана в 49% случаев. В группе иммуносупрессивной терапии экспрессия VP-1 капсидного белка энтеровируса на кардиомиоцитах и стенках сосудов выявлялась в 3-30% случаев, тогда как в группе сравнения присутствие энтеровирусного генома достигало 100%. В связи с этим всем пациентам из группы иммуносупрессивной терапии превентивно до начала специфического лечения проводилась иммуномодулирующая терапия высокими дозами иммуноглобулина G для внутривенного введения (ежедневно в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней). В группе сравнения парентеральную терапию иммуноглобулинами получили 10 пациентов (24%).

Кроме того, пациенты, получавшие стероидную терапию, имели повышенный уровень маркера повреждения миокарда тропонина I и более высокие значения NT-proBNP. Следует обратить внимание на отсутствие повышения уровня С-реактивного белка, что, как известно, не исключает диагноз миокардита.

Изначально в рамках стероид-сберегающего режима 57% пациентов ($n=16$) получали комбинированную терапию преднизолоном в сочетании с азатиоприном в дозе 2 мг/кг ($n=7$) или с метотрексатом 10-15 мг/нед. ($n=5$), либо с микофенолатом мофетиллом 2 г/сут. ($n=4$). В связи с развитием побочных эффектов у двух пациентов метотрексат и азатиоприн заменены на микофенолата мофетил. В одном случае, с учетом высокой экспрессии CD20⁺ (маркер В-лимфоцитов) в миокарде, в дополнение к стан-

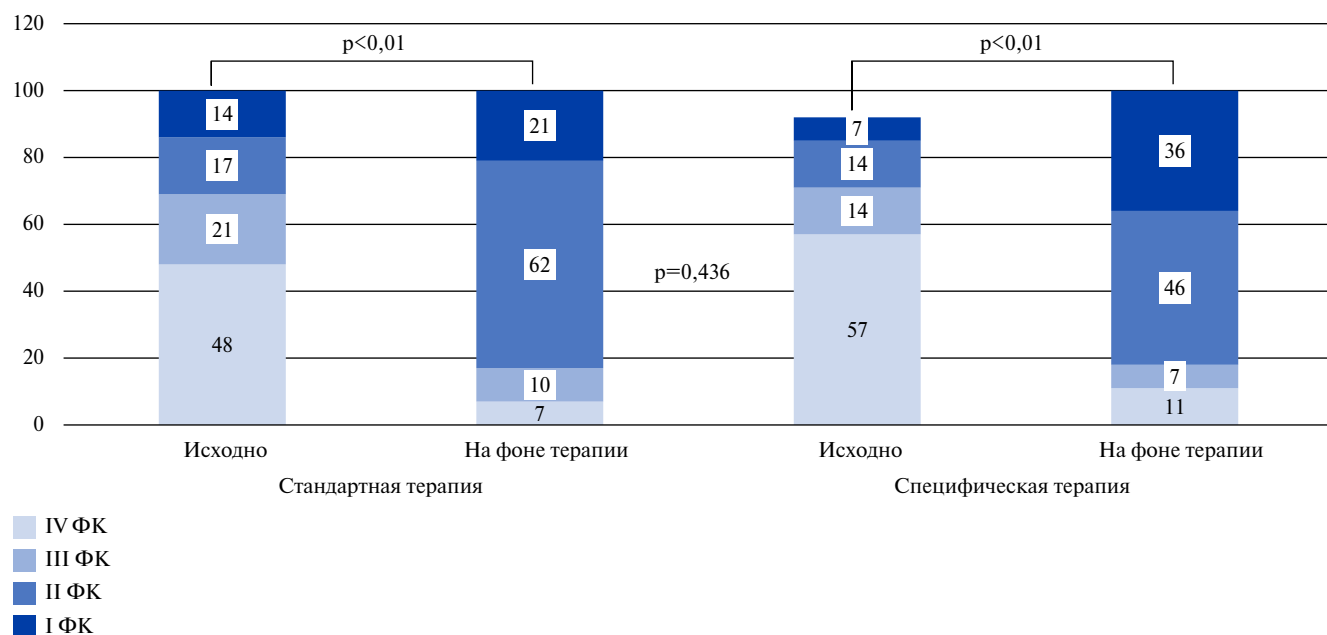


Рис. 3. Динамика ФК СН в зависимости от характера терапии.

Сокращение: ФК — функциональный класс.

Таблица 3

**Модель логистической регрессии для прогнозирования
благоприятного увеличения сократительной способности миокарда**

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Число степеней свободы	Значимость	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP (В)	
							Нижняя	Верхняя
Иммуносупрессивная терапия	1,42	0,53	7,26	1	0,007	4,15	1,48	11,69
Активный миокардит	0,89	0,66	1,82	1	0,178	2,42	0,67	8,78
Вирус	-0,64	0,47	1,88	1	0,171	0,53	0,21	1,32
Признаки хронизации	-0,45	0,62	0,54	1	0,464	0,64	0,19	2,13

дартной специфической терапии назначен ритуксимаб (500 мг/м² на 1-й день и 500 мг на 14-й день). Монотерапию преднизолоном получали 12 пациентов. Вариабельность схем комбинированной иммуносупрессивной терапии принципиально не влияла на исход заболевания ($p=0,436$).

При анализе общей выборки отмечено увеличение ФВ в среднем на 8,3%. В группе иммуносупрессивной терапии ФВ выросла с $28,5 \pm 11,6\%$ до $40,8 \pm 10,6\%$ в сравнении с группой пациентов, получавших только стандартную терапию СН: с $30,7 \pm 11,4\%$ до $37,1 \pm 11,3\%$, $p=0,02$. В зависимости от динамики сократительной способности миокарда, пациенты были разделены на три группы: 1) *выздоровление* трактовалось как увеличение ФВ $>50\%$; 2) *улучшение* — при наличии положительной динамики, но без достижения ФВ $>50\%$; 3) *ухудшение* определялось как снижение ФВ в процессе наблюдения (рис. 1).

При анализе комбинированной конечной точки (выживаемость и потребность в трансплантации

сердца) не выявлено существенного влияния иммуносупрессивной терапии на отдаленный прогноз больных с ЛМ в сравнении со стандартной терапией СН (рис. 2). Отмечен более благоприятный прогноз у пациентов с ФВ $>40\%$ на момент постановки диагноза, тогда как у больных с изначально низкой фракцией чаще наблюдалось тяжелое течение заболевания, приводящее к трансплантации сердца и/или летальному исходу ($p=0,04$). В процессе лечения ФК СН снижался как в группе стандартной терапии ($p<0,01$), так и в группе больных, получавших дополнительно иммуносупрессивную терапию ($p<0,01$) (рис. 3).

С помощью ROC-анализа определено пороговое значение ФВ, ассоциированное с благоприятным прогнозом течения миокардита (AUC 0,77, 95% доверительный интервал 0,63-0,91, $p=0,03$). В нашем исследовании оно составило +12%. После выполненной пошаговой регрессии выбраны наиболее информативные факторы риска: иммуносупрессивная терапия, активность воспаления, наличие вирусно-

го генома и признаки хронизации воспалительного процесса. Из вышеперечисленных факторов применение иммуносупрессивной терапии оказалось наиболее значимым предиктором благоприятного исхода ЛМ (табл. 3). Наличие активного миокардита положительно коррелировало с увеличением ФВ в процессе лечения, тогда как наличие фиброзных изменений и персистирующей вирусной инфекции негативно влияло на отдаленные результаты лечения.

Обсуждение

Терапия СН по-прежнему остается краеугольным камнем в лечении больных с воспалительными заболеваниями миокарда, сопровождающимися систолической дисфункцией. В зарубежной литературе эту патологию нередко называют “воспалительная кардиомиопатия” [1, 2]. На сегодняшний день такие болезнь-модифицирующие препараты, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторы, благодаря своим плеiotропным противовоспалительным и антиапоптотическим эффектам, подтвердили эффективность в качестве базовой терапии больных с миокардитом. Об этом свидетельствуют и результаты нашего исследования, в котором двухлетняя выживаемость без трансплантации сердца и динамика функционального состояния пациентов не зависели от режима выбранной терапии. Напротив, в недавно опубликованном исследовании Merken J, et al., проанализировавших результаты лечения 209 пациентов с вирус-негативным ЛМ, назначение иммуносупрессивной терапии сопровождалось улучшением выживаемости пациентов без трансплантации сердца (Long-rank $p=0,043$, отношение рисков 0,34, 95% доверительный интервал 0,17-0,92) [9]. Однако следует отметить, что в отличие от нашей выборки в данном исследовании среди пациентов с ФВ $\geq 33\%$ $>60\%$ больных имели I-II ФК СН. Этот момент особенно важен, т.к. еще раз подчеркивает необходимость использования потенциала стандартной терапии СН перед обсуждением назначения иммуносупрессивных препаратов, особенно, когда речь идет о больных с хроническим ЛМ. Следующий не менее важный момент — это выявление вирусного генома. По-прежнему открытым остается вопрос, является ли персистирующая вирусная инфекция инициатором патологического процесса или сторонним наблюдателем. В литературе часто упоминают латентные инфекции, вызванные герпес-вирусами или парвовирусом B19 [1]. Ситуация в реальной клинической практике в России осложняется еще и тем, что для оценки репликации вируса нет валидированных тест систем, предназначенных для количественной оценки вирусных копий в биоптатах миокарда. Качественная оценка (иммуногистохимический анализ на VP-1 капсидный белок энтерови-

руса), которая использовалась в нашем исследовании, не дает основания обсуждать противовирусную терапию перед назначением иммуносупрессивных препаратов. Кроме того, до сих пор предметом дискуссии остается возможность использования комбинации противовирусных и иммуносупрессивных препаратов у отдельных пациентов с вирус-позитивным воспалительным процессом. Единственное исключение, которое позволяет обсуждать применение иммуносупрессивных препаратов без предшествующей противовирусной терапии, может быть парвовирусная инфекция, особенно при низкой вирусной нагрузке [10]. В этой связи оптимистичными выглядят предварительные результаты исследования CAPACITY (Cortisone in PARvovirus inflammatory CardIomyopaThY), продемонстрировавшие разрешение воспаления и улучшение ФВ на фоне иммуносупрессивной терапии у пациентов с парвовирусной воспалительной кардиомиопатией [11].

В последние годы все чаще говорят о возможности применения иммуноглобулинов для внутривенного введения в качестве альтернативного подхода при выявлении латентной вирусной инфекции, акцентируя внимание на положительных противовоспалительных эффектах препаратов, активации иммунной системы и опсонизации инфекционных агентов [12]. Однако Российские рекомендации по ведению больных с миокардитом отнесли данный класс препаратов к III уровню.

Вирусная инфекция инициирует аутореактивный клеточный и гуморальный иммунный ответ. Дополнительным подтверждением аутоиммунной природы миокардита служат персистирующее в отсутствие инфекционного агента воспаление в миокарде, повышение титра циркулирующих кардиоспецифичных аутоантител и экспрессия HLA-DR на негемопоетических клетках. При отсутствии вирусного генома эффективность иммуносупрессивной терапии также указывает на роль нарушений аутоиммунитета в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда. Улучшение глобальной сократительной способности ЛЖ, продемонстрированное в настоящем исследовании и в ряде других публикаций, еще раз подчеркивает перспективность назначения иммуносупрессивной терапии у больных с хроническим ЛМ [13]. Однако результаты метаанализа 8 рандомизированных клинических исследований показали, что иммуносупрессивная терапия существенно не влияет на смертность и потребность в трансплантации сердца, но сопровождается через 1-3 мес. достоверным увеличением ФВ ЛЖ на 7%, а в одном исследовании при длительном наблюдении — на 13% [14]. Объяснение следует искать в мозаичной природе миокардита: вариативности активности патологического процесса, влиянии гемодинамических нарушений и наличия жизнеопасных нарушений ритма на

исход заболевания, а также роль латентной вирусной инфекции в модуляции экспрессии генов, вовлеченных в патологический процесс структурных изменений миокарда.

Заключение

Анализ реальной клинической практики показал важность следования рекомендациям стандартной терапии СН у больных с ЛМ. Несмотря на то, что назначение иммуносупрессивной терапии не влияло на выживаемость/потребность в трансплантации сердца, соблюдение алгоритма отбора больных к применению этого вида терапии сопровождается улучшением глобальной сократительной способности миокарда. Дополнительные возможности в лечении

больных с ЛМ открывает применение иммуноглобулинов для внутривенного введения. Для разрешения целого ряда спорных вопросов, возникающих при назначении иммуносупрессивной терапии, необходимо проведение многоцентрового клинического исследования, которое должно ответить на вопрос о месте данного вида терапии в лечении больных с ЛМ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации “Транскриптомные биосигнатуры клеток периферической крови для оценки прогноза течения некоронарогенных заболеваний миокарда” № А20-120092490041-0.

Литература/References

1. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, et al. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circulation Research*. 2019;124(11):1568-83. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
2. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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. *European Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/ehd210.
3. Hahn EA, Hartz VL, Moon TE, et al. The Myocarditis Treatment Trial: design, methods and patients enrollment. *European Heart J*. 1995;16(Suppl O):162-7. doi:10.1093/eurheartj/16.suppl_o.162.
4. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РММОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсация (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
5. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *EP Europace*. 2015;17(11):1601-87. doi:10.1093/europace/euv319.
6. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *European Heart J*. 2009;30(16):1995-2002. doi:10.1093/eurheartj/ehp249.
7. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am College of Cardiology*. 2018;72(24):3158-76. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.072.
8. Ignatieva ES, Ryzhkova DV, Mitrofanova LB, et al. Magnetic resonance imaging of the heart in diagnostics of various types of myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):30-8. (In Russ.) Игнатъева Е. С., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б. и др. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике миокардита и определении прогноза у больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии в сопоставлении с биопсией миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):30-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-30-38.
9. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(2):e004228. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
10. Sinagra G, Porcari A, Gentile P, et al. Viral presence-guided immunomodulation in lymphocytic myocarditis: an update. *European J Heart Failure*. 2021;23(2):211-6. doi:10.1002/ehf.1969.
11. Tschöpe C, Elsanhoury A, Schlieker S, et al. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence. *European J Heart Failure*. 2019;21(11):1468-9. doi:10.1002/ehf.1560.
12. Maisch B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Focus on i. v. immunoglobulins. *Herz*. 2018;43(5):423-30. doi:10.1007/s00059-018-4719-x.
13. Maisch B, Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy: Etiology and clinical management. *Herz*. 2020;45(3):221-9. doi:10.1007/s00059-020-04900-8.
14. Chen HS, Wang W, Wu SN, et al. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD004471. doi:10.1002/14651858.CD004471.pub3.



Состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Потешкина Н. Г.^{1,2}, Крылова Н. С.^{1,2}, Карасёв А. А.¹, Никитина Т. А.², Сванадзе А. М.^{1,2}, Белоглазова И. П.^{1,2}, Ковалевская Е. А.², Бараханов К. А.², Лысенко М. А.^{1,2}, Ибрагимова А. М.¹, Сморошчок В. Н.²

Цель. Углубленная оценка состояния правых отделов сердца у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)-ассоциированной пневмонией.

Материал и методы. Сто пять пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией были разделены на 3 группы в зависимости от объема поражения паренхимы легких (по данным компьютерной томографии): I группа — 0-25%, II — 25-50%, III — 50-75%. Клинический статус пациентов оценивался по шкалам NEWS2 и ШОКС-КОВИД. Выполнялся общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и тропонина I. Выполнялась эхокардиография, оценивались структурные, гемодинамические и функциональные параметры правых отделов сердца.

Результаты. У пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией с увеличением объема поражения легочной паренхимы увеличивалась напряженность системной воспалительной реакции: С-реактивного белка в I группе — (4 [1,9;35] мг/л), в III — (70,5 [33;144] мг/л) ($p_{I-III}=0,012$); нарастал уровень маркера миокардиального стресса: NT-proBNP в I группе — 77 [48;150] нг/л, в III — 165 [100;287] нг/л ($p_{I-III}=0,047$). Выявлена зависимость NT-proBNP от уровня С-реактивного белка ($r=0,335$, $p=0,03$). При межгрупповом сравнении не было выявлено достоверных отличий между основными функциональными параметрами правых отделов сердца: TAPSE, индекс Tei (PW и TDI), FAC правого желудочка (ПЖ) ($p>0,05$). Однако были выявлены отличия показателей скорости пика s' фиброзного кольца трикуспидального клапана, в I группе она составила 0,14 [0,12;0,14] м/с, во II — 0,14 [0,12;0,15] м/с, в III — 0,16 [0,14;0,17] м/с ($p_{I-II}=0,012$, $p_{I-III}=0,014$) и глобальная продольная деформация ПЖ: в I группе — 19,63±7,72%, в III — 27,4±5,93% ($p_{I-III}=0,014$). Взаимосвязь глобальной продольной деформации ПЖ как высокочувствительного метода оценки систолической функции ПЖ и балла по ШОКС-КОВИД подтверждена корреляционной связью ($r=0,381$; $p=0,024$).

Заключение. У пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией не выявлено признаков дисфункции правых отделов сердца. Отмечалось развитие гиперфункции ПЖ. Наиболее вероятно, это является компенсаторным механизмом в ответ на остро возникающую постнагрузку на ПЖ. Рост NT-proBNP в условиях выраженной воспалительной реакции может свидетельствовать о наличии миокардиального стресса. Полученные результаты позволяют расширить представление о состоянии правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Ключевые слова: COVID-19, эхокардиография, NT-proBNP, правые отделы сердца, глобальная продольная деформация.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская

клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Потешкина Н. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей терапии ФДПО; директор Университетской клиники общей терапии ГКБ № 52 ДЗМ, ORCID: 0000-0001-9803-2139, Крылова Н. С. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии; врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО, ORCID: 0000-0003-0310-0771, Карасёв А. А.* — аспирант кафедры общей терапии ФДПО, ORCID: 0000-0002-3863-6755, Никитина Т. А. — врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5477-5635, Сванадзе А. М. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО; врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0566-663X, Белоглазова И. П. — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО; зав. отделением терапии, ORCID: 0000-0002-2266-1497, Ковалевская Е. А. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-0787-4347, Бараханов К. А. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0001-8152-1382, Лысенко М. А. — д.м.н., профессор кафедры общей терапии ФДПО; главный врач, ORCID: 0000-0002-2636-2558, Ибрагимова А. М. — аспирант кафедры общей терапии ФДПО, ORCID: 0000-0001-6963-9185, Сморошчок В. Н. — к.м.н., зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-1998-261X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): akara95_2010@mail.ru

ЛЖ — левый желудочек, МСКТ ОГК — мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СВР — системная воспалительная реакция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, срДЛА — среднее расчетное давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФКТК — фиброзное кольцо трикуспидального клапана, ШОКС-КОВИД — Шкала Оценки Клинического Состояния больных с COVID-19, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, FAC — фракция укорочения, GLS — глобальная продольная деформация, NEWS2 — The National Early Warning Score, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PW — импульсно-волновая доплерография, TDI — тканевая доплерография.

Рукопись получена 14.10.2021

Рецензия получена 20.10.2021

Принята к публикации 25.10.2021



Для цитирования: Потешкина Н. Г., Крылова Н. С., Карасёв А. А., Никитина Т. А., Сванадзе А. М., Белоглазова И. П., Ковалевская Е. А., Бараханов К. А., Лысенко М. А., Ибрагимова А. М., Сморошчок В. Н. Состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4733. doi:10.15829/1560-4071-2021-4733

Right heart condition in patients with COVID-19 pneumonia

Poteshkina N. G.^{1,2}, Krylova N. S.^{1,2}, Karasev A. A.¹, Nikitina T. A.², Svanadze A. M.^{1,2}, Beloglazova I. P.^{1,2}, Kovalevskaya E. A.², Barakhanov K. A.², Lysenko M. A.^{1,2}, Ibragimova A. M.¹, Smorshchok V. N.²

Aim. To assess right heart condition in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia.

Material and methods. One hundred and five patients with COVID-19 pneumonia were divided into 3 groups depending on the involvement of lung parenchyma: group I — 0-25%, II — 25-50%, III — 50-75%. The clinical status of patients was assessed using the NEWS2 and SHOKS-COVID scales. A complete blood count

and biochemical blood tests were performed to determine the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and troponin I. Echocardiography was performed to assess the right heart structural, hemodynamic and functional parameters.

Results. In patients with COVID-19 pneumonia, with an increase in lung parenchyma involvement, the intensity of systemic inflammatory response increased:

C-reactive protein, group I — (4 [1,9; 35] mg/l), in III — (70,5 [33; 144] mg/l) ($p_{I-III}=0,012$); myocardial stress marker level increased: NT-proBNP, group I — 77 [48; 150] ng/l, group III — 165 [100; 287] ng/l ($p_{I-III}=0,047$). The dependence of NT-proBNP on C-reactive protein level was revealed ($r=0,335$, $p=0,03$). Intergroup comparison did not reveal significant differences between the main right heart functional parameters: TAPSE, Tei index (PW and TDI), FAC of the right ventricle (RV) ($p>0,05$). However, differences in the tricuspid annular peaks were found as follows: group I — 0,14 [0,12; 0,14] m/s, group II — 0,14 [0,12; 0,15] m/s, group III — 0,16 [0,14; 0,17] m/s ($p_{I-II}=0,012$, $p_{I-III}=0,014$) and RV global longitudinal strain: group I — 19,63±7,72%, group III — 27,4±5,93% ($p_{I-III}=0,014$). The relationship between the RV global longitudinal strain and SHOKS-COVID score was confirmed ($r=0,381$; $p=0,024$).

Conclusion. Patients with COVID-19 pneumonia showed no signs of right heart dysfunction. The development of RV hyperfunction was noted. Most likely, this is a compensatory mechanism in response to acute RV afterload. NT-proBNP increase under conditions of an inflammatory response may indicate myocardial stress. The results obtained allow to expand our understanding of the right heart condition in patients with COVID-19 pneumonia.

Keywords: COVID-19, echocardiography, NT-proBNP, right heart, global longitudinal strain.

Relationships and Activities: none.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, характеризуется мультисистемными осложнениями, ведущим из которых является поражение респираторной системы [1]. Поражение сердечно-сосудистой системы встречается у пациентов с COVID-19 в 20-30% случаев. Обсуждается несколько патофизиологических механизмов поражения сердца: гипоксия, прямое вирусное повреждение миокарда, синдром системной воспалительной реакции, гиперкоагуляция [2, 3].

Особого внимания заслуживает дисфункция правых отделов сердца у пациентов с COVID-19, частота которой, по данным Inagro G, et al., составляет 20-39% и зачастую остается не диагностированной [3]. Основной концепцией формирования дисфункции правых отделов сердца является формирование порочного круга — увеличение постнагрузки (легочного сосудистого сопротивления) на правый желудочек (ПЖ) и увеличение конечно-систолического объема ПЖ [4].

В группу риска развития дисфункции ПЖ входят пациенты с крайне-тяжелым течением COVID-19, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом и нуждающиеся в проведении искусственной вентиляции легких [5, 6].

В доступной нам литературе недостаточно данных, характеризующих состояние правых отделов сердца у пациентов с вирусной пневмонией COVID-19, имеющих легкое, средне-тяжелое, тяжелое течение и не требующих лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Цель исследования — оценить состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia.

Poteshkina N.G. ORCID: 0000-0001-9803-2139, Krylova N.S. ORCID: 0000-0003-0310-0771, Karasev A.A.* ORCID: 0000-0002-3863-6755, Nikitina T.A. ORCID: 0000-0001-5477-5635, Svanadze A.M. ORCID: 0000-0003-0566-663X, Beloglazova I.P. ORCID: 0000-0002-2266-1497, Kovalevskaya E.A. ORCID: 0000-0002-0787-4347, Barakhanov K.A. ORCID: 0000-0001-8152-1382, Lysenko M.A. ORCID: 0000-0002-2636-2558, Ibragimova A.M. ORCID: 0000-0001-6963-9185, Smorshchok V.N. ORCID: 0000-0002-1998-261X.

*Corresponding author:
akara95_2010@mail.ru

Received: 14.10.2021 **Revision Received:** 20.10.2021 **Accepted:** 25.10.2021

For citation: Poteshkina N. G., Krylova N. S., Karasev A. A., Nikitina T. A., Svanadze A. M., Beloglazova I. P., Kovalevskaya E. A., Barakhanov K. A., Lysenko M. A., Ibragimova A. M., Smorshchok V. N. Right heart condition in patients with COVID-19 pneumonia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4733. doi:10.15829/1560-4071-2021-4733

Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование было включено 105 пациентов с COVID-19 (полимеразная цепная реакция “+”) и вирусной пневмонией, подтвержденной данными мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Возраст исследуемых составил от 27 до 83 лет (Me 52 года, IQR [44;61]), из них 61 (58%) мужчины. Респираторная поддержка пациентам с острой дыхательной недостаточностью ($n=83$) проводилась в объеме низкотоковой оксигенации, средняя скорость подачи кислородной смеси составляла 8,6±2,4 л/мин.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие положительного результата полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2.
2. Наличие вирусной пневмонии, подтвержденной данными МСКТ ОГК.

Критерии исключения из исследования:

1. Систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ).
2. Наличие тяжелой сопутствующей легочной и сердечно-сосудистой патологии: хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, острого нарушения мозгового кровообращения с выраженным неврологическим дефицитом, постинфарктного кардиосклероза, постоянной формы фибрилляции предсердий, тяжелых нарушений функции почек.

Для оценки клинического статуса пациентов применялись шкалы NEWS2 и ШОКС-КОВИД [7, 8]. Выполнялась МСКТ ОГК с определением объема поражения легочной паренхимы при помощи программного обеспечения MULTI-VOX (объем поражения ле-

Таблица 1

Характеристика пациентов в зависимости от объема поражения легочной паренхимы

	Группа I (n=12)	Группа II (n=61)	Группа III (n=32)	p
Возраст, лет	48,9±17	51,6±13,1	53,1±10,3	0,807
Мужчин, %	7 (58,35)	33 (54)	21 (65)	0,564
NEWS2, балл	1,6±0,9	2,3±1	3,2±1,5	0,045*
ШОКС-КОВИД, балл	7,5±3,7	9±2,4	12,8±2,2	0,001*
SpO ₂ , %	97 [95;98]	93 [92;94]	90 [86;91]	<0,001*
Лабораторные данные				
Лейкоциты, тыс.	5,6±2,3	7,7±4,1	8,6±3,4	0,006* p _{I-III} =0,006*
Лимфоциты, тыс.	1,2 [0,9;1,7]	1,0 [0,6;1,2]	0,9 [0,7;1,3]	0,124
СРБ, мг/л	4 [1,9;35]	48,2 [22,2;91,8]	70,5 [33;144]	0,012* p _{I-III} =0,012*
ЛДГ, Ед/л	242,92 [215;245]	332 [278;378]	367 [250;420]	0,018* p _{I-II} =0,048* p _{I-III} =0,031*
Фибриноген, г/л	4,3 [3,6;4,9]	5,8 [4,1;7,3]	5,5 [3,2;7,8]	0,046* p _{I-II} =0,048*
NT-proBNP, нг/л	77 [48;150]	96 [49;212]	165 [100;287]	0,045* p _{I-III} =0,047*
Тропонин I, нг/мл	<0,02	<0,02	<0,02	>0,05

Примечание: данные представлены в виде M±SD или Me [Q1;Q3] в зависимости от вида распределения значения исследуемого показателя. * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ШОКС-КОВИД — Шкала Оценки Клинического Состояния больных с COVID-19, СРБ — С-реактивный белок, NEWS2 — The National Early Warning Score, NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пептид, SpO₂ — сатурация кислорода.

гочной паренхимы не превышал 75%). Проводились общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением концентрации тропонина I и N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ЭхоКГ на 10±2,5 день от появления симптомов заболевания (аппарат Siemens SC2000, Германия), с углубленной оценкой структурных (диаметры ПЖ, толщина стенки ПЖ, объемы правого предсердия (ПП)), гемодинамических (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), среднее давление в легочной артерии (срДЛА), максимальный градиент на легочной артерии) и функциональных (систолическая и диастолическая функция ПЖ с расчетом индексов Tei и глобальной продольной деформации (GLS) ПЖ и ПП) параметров.

Пациенты получали комбинированную лекарственную терапию инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения России 9 версии [9].

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова, протокол № 203 от 21.01.2021. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Согласно дизайну исследования, пациенты были разделены на 3 группы соответственно степени тяжести вирусной пневмонии по данным МСКТ ОГК. Объем поражения легочной паренхимы в I груп-

пе составил 0-25%, во II — 25-50%, в III — 50-75% (табл. 1).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS 26 для Windows (США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых <50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых >50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с по-

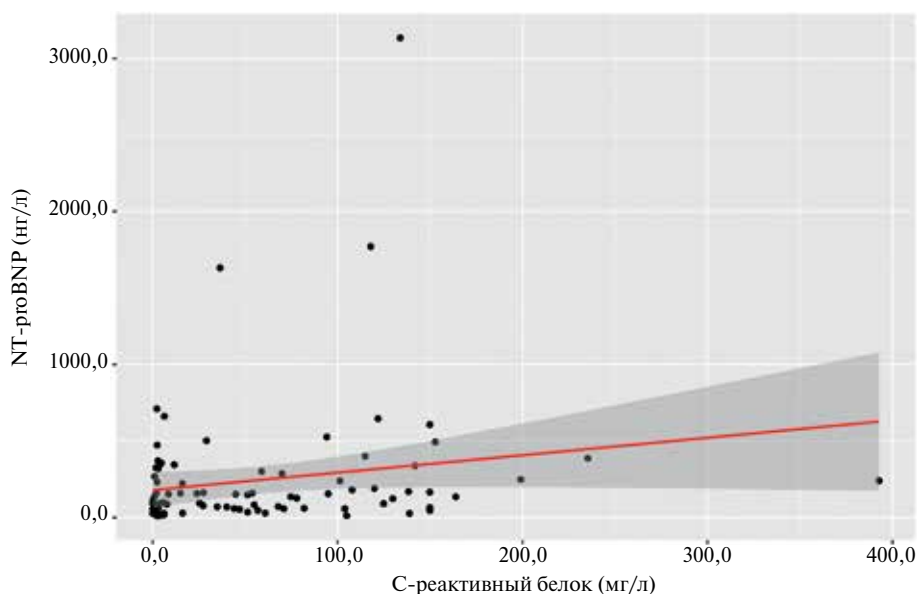


Рис. 1. Зависимость уровня маркера миокардиального стресса (NT-proBNP) от маркера ССВР (СРБ) у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.
Сокращение: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

мощью критерия хи-квадрат Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей) и с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту ($p = 0,807$) и полу ($p = 0,564$). Получены достоверные отличия между группами по баллам NEWS2: в I группе — $1,6 \pm 0,9$, во II — $2,3 \pm 1$, в III — $3,2 \pm 1,5$ ($p = 0,045$); баллам ШОКС-КОВИД: в I группе — $7,5 \pm 3,7$, во II — $9 \pm 2,4$, в III — $12,8 \pm 2,2$ ($p = 0,001$); сатурации кислорода (SpO_2): в I группе — $97 [95;98]\%$, во II — $93 [92;94]\%$, в III — $90 [86;91]\%$ ($p < 0,001$).

Кроме этого, при изучении маркеров системного воспаления выявлены достоверные отличия между уровнем лейкоцитов у пациентов I ($5,6 \pm 2,3$ тыс.) и III ($8,6 \pm 3,4$ тыс.) групп ($p_{I-III} = 0,006$). Достоверных различий в абсолютном количестве лимфоцитов выявлено не было ($p = 0,124$), но отмечалась тенденция к лимфопении у пациентов с более тяжелым течением коронавирусной инфекции. Выявлены достоверные отличия уровней С-реактивного белка между I ($4 [1,9;35]$ мг/л) и III ($70,5 [33;144]$ мг/л) группой ($p_{I-III} = 0,012$), фибриногена между I ($4,3 [3,6;4,9]$ г/л) и II ($5,8 [4,1;7,3]$ г/л)

группой ($p_{I-II} = 0,048$). Уровень общей лактатдегидрогеназы, косвенно отражающей интенсивность патологического процесса в легочной ткани, также достоверно различался между I ($242,92 [215;245]$ Ед/л) и II ($332 [278;378]$ Ед/л) ($p_{I-II} = 0,048$), I и III ($367 [250;420]$ Ед/л) группами ($p_{I-III} = 0,031$).

Уровень NT-proBNP у пациентов в I и II группах был в пределах нормальных значений, в отличие от пациентов группы III, где он умеренно выходил за пределы нормальных значений ($165 [100;287]$ нг/л) и был достоверно выше, чем у пациентов в I группе ($p_{I-III} = 0,047$). Уровень тропонина I в трёх группах был в пределах нормальных значений (табл. 1).

Таким образом, наиболее тяжелые пациенты, с точки зрения клинического статуса и степени выраженности системной воспалительной реакции (СВР), находились в III группе.

Интерес представляла взаимосвязь уровня основного маркера СВР — СРБ и маркера миокардиального стресса — NT-proBNP. Найдена статистически значимая прямая корреляционная связь средней силы между вышеуказанными показателями ($r = 0,335$, $p = 0,03$). Построена прогностическая модель, позволяющая описать зависимость уровня NT-proBNP от степени напряженности СВР. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{NT-proBNP} = 1,14 \times X_{СРБ} + 178,702$. Установлено, что при увеличении СРБ на 1 мг/л следует ожидать увеличения NT-proBNP на 1,14 нг/л (рис. 1).

Для оценки состояния правых отделов сердца проводилась ЭхоКГ, результаты которой представлены в таблице 2.

У всех пациентов фракция выброса (ФВ) ЛЖ была в пределах нормы ($61 \pm 3,1\%$).

Таблица 2

ЭхоКГ параметры ПЖ у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Показатели ПЖ	Группа I (n=12)	Группа II (n=61)	Группа III (n=32)	p
ПЖ/ЛЖ	0,8 [0,79;0,86]	0,8 [0,73;0,9]	0,8 [0,74;0,85]	0,898
ПЖ, парастернальный доступ, см	2,7 [2,48;2,82]	2,8 [2,6;3,0]	2,9 [2,68;3,02]	0,267
Базальный диаметр ПЖ, апикальный доступ, см	3,5 [3,4;3,9]	3,8 [3,4;4,1]	3,9 [3,58;4,12]	0,279
Средний сегмент ПЖ, апикальный доступ, см	2,75 [2,6;3,02]	3,1 [2,8;3,5]	3,25 [3,08;3,6]	0,007* p _{I-III} =0,005*
Длина ПЖ, апикальный доступ, см	6,6 [6,3;7,45]	6,9 [6,2;7,5]	6,7 [5,78;7,62]	0,809
Толщина стенки ПЖ, см	0,6 [0,58;0,65]	0,5 [0,49;0,6]	0,6 [0,5;0,64]	0,081
Максимальный объем ПП инд., мм ³	28,4 [15,55;28,5]	25,1 [20,82;27]	24,9 [22,45;28,75]	0,743
Минимальный объем ПП инд., мм ³	8,9 [7,1;10,9]	11,5 [8,78;14,97]	9,2 [6,75;12,3]	0,046*
Максимальный градиент на ЛА, м/с	2,15 [1,98;2,45]	2,2 [1,8;2,8]	2,6 [1,95;2,9]	0,585
Диаметр ствола ЛА, см	2,0 [1,9;2,1]	2,2 [2,0;2,3]	2,2 [2,1;2,3]	0,06
СДЛА, мм рт.ст.	27,5 [24,75;30,25]	30,0 [26,0;32]	34 [31,0;36,25]	<0,001* p _{I-III} =0,001* p _{II-III} =0,001*
срДЛА, мм рт.ст.	10,7 [10,0;14,07]	16,7 [13,8;23,10]	19 [12,7;23,1]	0,017* p _{I-II} =0,017* p _{I-III} =0,018*
TAPSE, см	2,25 [2,18;2,38]	2,3 [2,1;2,6]	2,35 [2,1;2,5]	0,919
ПЖ ESA инд., мм ²	5,3 [4,3;6,45]	6,0 [4,9;6,8]	5,5 [4,57;7,95]	0,654
ПЖ EDA инд., мм ²	10,0 [8,85;11,65]	10,9 [9,7;12,5]	10,5 [9,0;13,05]	0,475
ПЖ FAC, %	45 [36,0;47,4]	44 [39,1;51,5]	46,5 [39,5;1,95]	0,686
ПЖ e', м/с	0,12 [0,1;0,15]	0,14 [0,1;0,17]	0,12 [0,1;0,14]	0,081
ПЖ a', м/с	0,15 [0,14;0,18]	0,15 [0,12;0,18]	0,16 [0,14;0,2]	0,255
ПЖ s', м/с	0,14 [0,12;0,14]	0,14 [0,12;0,15]	0,16 [0,14;0,17]	0,004* p _{I-III} =0,014* p _{II-III} =0,012*
ПЖ E, м/с	0,45 [0,43;0,54]	0,55 [0,49;0,64]	0,55 [0,46;0,6]	0,041* p _{I-II} =0,036*
ПЖ A, м/с	0,43 [0,38;0,47]	0,45 [0,4;0,51]	0,47 [0,4;0,5]	0,461
ПЖ E/A	1,1 [0,97;1,2]	1,2 [0,92;1,5]	1,1 [1,0;1,3]	0,294
ПЖ E/e'	4,05 [3,42;4,4]	4,0 [3,27;4,7]	4,12 [3,75;4,83]	0,657
ПЖ DT, м/с	194 [182;220]	200 [162;227]	202 [170;224]	1,000
Индекс Tei (PW)	0,21 [0,14;0,4]	0,2 [0,15;0,27]	0,21 [0,12;0,29]	0,803
Индекс Tei (TDI)	0,3 [0,25;0,46]	0,33 [0,24;0,45]	0,38 [0,29;0,52]	0,308
ПЖ e'/a'	0,8 [0,6;0,95]	0,8 [0,7;1,0]	0,7 [0,6;0,8]	0,029* p _{II-III} =0,025*
GLS ПЖ, %	19,63±7,72	22,64±5,44	27,4±5,97	0,015* p _{I-III} =0,014*
GLS ПП, %	30,07±8,98	26,72±9,47	35,13±8,37	0,003* p _{II-III} =0,002*
EF ПП, %	61 [49,5;70]	50 [44,75;62]	59 [49,5;73,0]	0,028*

Примечание: данные представлены в виде M±SD или Me [Q1;Q3] в зависимости от вида распределения значения исследуемого показателя. * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: инд. — индексированный показатель, ЛА — легочная артерия, ПЖ — правый желудочек, ПЖ/ЛЖ — отношение базального диаметра правого желудочка к базальному диаметру левого желудочка, ПЖ EDA — конечно-диастолическая площадь правого желудочка, ПЖ ESA — конечно-систолическая площадь правого желудочка, ПЖ FAC — фракция укорочения правого желудочка, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, EF ПП — фракция выброса правого предсердия, GLS ПЖ — глобальная продольная деформация правого желудочка, GLS ПП — глобальная продольная деформация правого предсердия, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

Сравнение структурных характеристик ПЖ продемонстрировало, что у пациентов III группы средний диаметр ПЖ был больше, чем у пациентов I группы (p_{I-III}=0,005). Выявлены достоверные отличия между всеми группами по минимальному индексированному объему ПП (p=0,038). В остальном

статистически значимых различий в рамках структурных характеристик ПЖ выявлено не было.

В результате изучения гемодинамических параметров установлено, что СДЛА достигала наибольших значений в III группе и была достоверно выше, чем у пациентов I и II групп (p_{I-III}=0,001, p_{II-III}=0,001).

Также отмечен рост срДЛА с увеличением объема поражения легочной паренхимы. Значения в I группе достоверно отличались от показателей II и III групп ($p_{I-II}=0,017$, $p_{I-III}=0,018$, соответственно). Выявленные различия являются закономерными, учитывая нарастание гипоксемической вазоконстрикции сосудов малого круга кровообращения и дисрегуляции выработки вазоактивных веществ в сосудах легких [10].

При исследовании функционального состояния правых отделов сердца скорость пика s' — движения свободной стенки фиброзного кольца трикуспидального клапана (ФКТК) при тканевом доплеровском исследовании имела тенденцию к увеличению. Достоверные отличия по этому параметру были выявлены при сравнении I и II, I и III групп ($p_{I-II}=0,012$, $p_{I-III}=0,014$, соответственно). Не выявлены различия в параметрах, которые наиболее точно определяют наличие дисфункции правых отделов сердца: TAPSE, индекс Tei (PW и TDI), FAC ПЖ ($p>0,05$).

При анализе GLS ПЖ как показателя систолической функции ПЖ достоверные отличия были получены в сравнении I и III групп ($p_{I-III}=0,014$). Аналогичные изменения выявлены и при анализе значений GLS ПП — наибольшее значение получено у пациентов III группы, и оно было значимо выше, чем у пациентов II группы ($p_{II-III}=0,002$).

Таким образом, дисфункции правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией выявлено не было. Вместе с тем более высокие значения GLS ПЖ и ПП у пациентов III группы могут свидетельствовать о гиперфункции правых отделов сердца на фоне выраженной СВР. Данное наблюдение косвенно подтверждает найденная прямая корреляционная связь средней силы между баллом по шкале ШОКС-КОВИД и GLS ПЖ ($r=0,381$; $p=0,024$). Более высокая скорость пика s' ФКТК в III группе может учитываться при обсуждении вопроса о формировании гиперконтрактильности ПЖ.

Обсуждение

В доступной нам литературе найдено небольшое количество публикаций, посвященных исследованию правых отделов сердца у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

В исследовании Szekeley Y, et al. (2020) [11] проводилась комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов, госпитализированных с COVID-19. 100 пациентов разделены на 3 группы в зависимости от проводимой респираторной поддержки. В 1-й группе находились пациенты без дыхательной недостаточности, во 2-й — с умеренной дыхательной недостаточностью, которым проводилась неинвазивная респираторная поддержка, в 3-ю группу вошли пациенты, находящиеся на механической вентиляции легких. При исследовании ЭхоКГ параметров ПЖ не было выявлено различий конечно-диастолической площади

ПЖ ($p=0,85$), конечно-систолической площади ПЖ ($p=0,45$), фракции укорочения ПЖ ($p=0,08$), систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана ($p=0,63$), пика s' ФКТК ($p=0,55$), индекса Tei ($p=0,73$). Таким образом, у пациентов с различной тяжестью течения заболевания не было выявлено значительных различий в структурных и функциональных параметрах ПЖ, что совпадает с полученными нами результатами, за исключением показателей скорости пика s' ФКТК. Принимая во внимание, что в нашем исследовании не было пациентов с крайне-тяжелым течением COVID-19, тем не менее отмечались более высокие показатели данного параметра.

В исследование Bursi F, et al. (2020) [12] вошли 49 пациентов с COVID-19. Авторами проводился ретроспективный анализ ЭхоКГ параметров правых отделов сердца у выживших ($n=33$) и умерших пациентов ($n=16$). Уровень СДЛА в группе умерших пациентов соответствовал умеренной легочной гипертензии (39 ± 11 мм рт.ст.), однако данный показатель достоверно не отличался от значений в группе выживших (30 ± 7 мм рт.ст., $p=0,06$). Кроме этого, в группе умерших была выявлена дисфункция ПЖ в сравнении с группой выживших, это низкие значения TAPSE 18 ± 3 мм (vs 21 ± 5 мм, $p=0,033$) и GLS ПЖ $12\pm 4\%$ (vs $17\pm 5\%$, $p=0,008$). В настоящем исследовании СДЛА у пациентов с тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии (III группа) было умеренно повышено. Интересно отметить, что в сравнении с исследованием Bursi F, et al. (2020), несмотря на тяжелое течение COVID-19-ассоциированной пневмонии, у пациентов не наблюдалось снижения TAPSE, а показатель GLS увеличивался, что может трактоваться в рамках развития гиперконтрактильности ПЖ.

Голухова Е. З. и др. (2020) [4] провели ЭхоКГ исследование у 109 пациентов с COVID-19 с целью оценки дисфункции правых отделов сердца при различных вариантах течения COVID-19-ассоциированной пневмонии. Было выделено 2 группы — со стабильным ($n=86$) и прогрессирующим течением ($n=23$) COVID-19. В группе с прогрессирующим течением заболевания отмечалась умеренная дилатация правых отделов сердца: увеличение базального диаметра ПЖ — $44,3\pm 6,6$ мм (vs $40,3\pm 4,9$ мм, $p=0,002$), среднего диаметра ПЖ — $37,7$ мм (vs $34,2\pm 6,1$ мм, $p=0,032$), индексированного объема ПП — $32,1$ [26,3;42,2] мл/м² (vs $24,7$ [19,4;33,7] мл/м², $p=0,009$). Ряд функциональных показателей ПЖ не различались и оставались в пределах нормальных значений: фракция укорочения ПЖ ($p=0,937$), TAPSE ($p=0,167$), индекс Tei (PW) ($p=0,672$), индекс Tei (TDI) ($p=0,755$). Единственным параметром, показавшим достоверные различия при межгрупповом сравнении, был GLS RV ($21,7\%$ в 1 группе, $16,9\%$ во 2 группе, $p=0,001$). Авторами сделан вывод о том, что снижение данного показателя может соответствовать ранней систолической дисфункции ПЖ.

В исследовании Li Y, et al. (2020) [13], в котором GLS ПЖ изучался как возможный предиктор смерти у пациентов с COVID-19, показал высокую прогностическую ценность (точка cut-off 23%, Se 94,4%, Sp 64,7%).

Определение GLS миокарда является чувствительным методом для определения ранней систолической дисфункции правых и левых отделов сердца [14, 15]. Вместе с тем, большинство методов определения функционального состояния ПЖ могут не давать необходимой информации о систолической или диастолической его функции. Определение GLS ПЖ в сочетании с параметрами легочной гемодинамики [16] является наиболее ценным методом для определения функции ПЖ.

Основное отличие вышеперечисленных исследований от настоящего заключается в обследовании пациентов с крайне-тяжелым и прогрессирующим течением COVID-19. В наше исследование были включены пациенты с объемом поражения легочной паренхимы до 75%. В результате выявлено не снижение, а увеличение GLS ПЖ и ПП у пациентов в группе с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией. Наиболее вероятно, данный феномен обусловлен компенсаторной гиперфункцией ПЖ в ответ на остро возросшую постнагрузку. Это косвенно подтверждалось повышением NT-proBNP. Известно, что уровень NT-proBNP увеличивается в результате растяжения предсердий и/или желудочков, или увеличения постнагрузки на миокард, даже при условии нормальной ФВ ЛЖ [17].

Заключение

Данное исследование демонстрирует, что у пациентов со стабильным, но тяжелым течением COVID-19-ассоциированной пневмонии не было выявлено ЭхоКГ признаков дисфункции правых отделов сердца. Это, наиболее вероятно, связано с малыми сроками заболевания на момент исследования, отсутствием повреждения кардиомиоцитов, что подтверждается нормальным уровнем тропонина I и сохранной ФВ ЛЖ у всех обследованных пациентов. Установлено, что увеличение показателя GLS ПЖ (гиперконтрактильности) при увеличении тяжести COVID-19-ассоциированной пневмонии и его прямая связь со шкалой ШОКС-КОВИД могут говорить о наличии у пациентов компенсаторной гиперфункции ПЖ в ответ на остро возникшую постнагрузку. Динамика NT-proBNP и его связь с С-реактивным белком (основным показателем степени выраженности СВП) могут свидетельствовать о наличии миокардиального стресса в условиях системной воспалительной реакции при COVID-19. Данные результаты в перспективе могут быть использованы в клинической практике при комплексной оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией вне отделений реанимации и интенсивной терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):81924. doi:10.1001/jamacardio.2020.106.
2. Capotosto L, Nguyen BL, Ciardi MR, et al. Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography.* 2020;37:1454-64. doi:10.1111/echo.14834.
3. Isgro G, Yusuff HO, Zochios V, et al. The right ventricle in COVID19 lung injury: proposed mechanisms, management, and research gaps. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(6):1568-72. doi:10.1053/j.jvca.2021.01.014.
4. Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Structural and functional changes of the right ventricle in COVID-19 according to echocardiography. *Creative Cardiology.* 2020;14(3):206-23. (In Russ.) Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка И.И. и др. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при COVID-19 по данным эхокардиографии. *Креативная Кардиология.* 2020;14(3):206-23. doi:10.24022/1997-3187-2020-14-3-206-223.
5. Paternot A, Repessé X, Vieillard-Baron A. Rationale and description of right ventricle-protective ventilation in ARDS. *Respir Care.* 2016;61(10):13916. doi:10.4187/respcare.0494.
6. Gibson LE, Fenza RD, Lang M, et al. Right ventricular strain is common in intubated COVID-19 patients and does not reflect severity of respiratory illness. *J Intensive Care Med.* 2021;36(8):900-9. doi:10.1177/08850666211006335.
7. Carr E, Bendayan R, Bean D, et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Med.* 2021;19(1):1-16. doi:10.1186/s12916-020-01893-3.
8. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19? Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Kardiologiya.* 2020;60(11):35-41. (In Russ.) Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология.* 2020;60(11):35-41. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1439.
9. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 9 (26.10.2020). https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. 2020. (In Russ.) Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 9 (26.10.2020). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062.
10. Farha S. COVID-19 and pulmonary hypertension. *Cleve Clin J Med.* 2020;11:1-3. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc021.
11. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation.* 2020;142(4):342-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.
12. Bursi F, Santangelo G, Sansalone D, et al. Prognostic utility of quantitative offline 2D-echocardiography in hospitalized patients with COVID-19 disease. *Echocardiography.* 2020;37(12):2029-39. doi:10.1111/echo.14869.
13. Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID19. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2287-99. doi:10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
14. Fava AM, Meredith D, Desai MY. Clinical applications of echo strain imaging: a current appraisal. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(10):50. doi:10.1007/s11936-019-0761-0.
15. Hulshof HG, Eijssvogels TMH, Kleinnibbelink G, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(4):475-84. doi:10.1093/ehjci/ehy120.
16. Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Right ventricular systolic dysfunction as a predictor of adverse outcome in patients with COVID-19. *Kardiologiya.* 2020;60(11):16-29. (In Russ.) Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М. и др. Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Кардиология.* 2020;60(11):16-29. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1303.
17. Bonizzoli M, Cipani S, Lazzeri C, et al. Speckle tracking echocardiography and right ventricle dysfunction in acute respiratory distress syndrome a pilot study. *Echocardiography.* 2018;35(12):1982-7. doi:10.1111/echo.14153.



Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома?

Ионин В. А.¹, Барашкова Е. И.¹, Павлова В. А.¹, Борисов Г. И.¹, Аверченко К. А.¹, Заславская Е. Л.¹, Баранова Е. И.^{1,2}

Цель. Определить концентрации биомаркеров фиброза и воспаления в крови у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), ассоциированной с компонентами метаболического синдрома (МС).

Материал и методы. В исследование включено 646 обследованных обоих полов в возрасте 35-65 лет: пациенты с ФП и МС (n=142), с ФП без МС (n=113), с МС без ФП (n=175) и группу контроля составили здоровые обследованные без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (n=107). Всем обследованным проводились антропометрические и лабораторные исследования. Фиброгенные (альдостерон, галектин-3, TGF-beta1, CTGF) и провоспалительные (СТ-1, IL-6) факторы определялись в сыворотке и плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Наиболее высокие концентрации биомаркеров фиброза и воспаления выявлены у пациентов с ФП в сочетании с МС. У пациентов с МС без ФП концентрация альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, CTGF, СТ-1 и IL-6 также была выше, чем у здоровых обследованных. Уровни альдостерона, СТ-1 и IL-6 у пациентов с ФП были выше при наличии трех и более компонентов МС, а наиболее высокие значения этих показателей выявлены у пациентов с пятью компонентами МС. Наиболее низкие концентрации галектина-3, CTGF и СТ-1 у пациентов с ФП установлены при отсутствии компонентов МС, а при наличии даже 1 компонента МС были значимо выше. Корреляционный анализ позволил установить более сильную связь альдостерона и TGF-beta1 с систолическим артериальным давлением ($p=0,493$, $p<0,0001$ и $p=0,530$, $p<0,0001$), а СТ-1, CTGF и IL-6 в большей степени коррелировали с окружностью талии ($p=0,563$, $p<0,0001$; $p=0,626$, $p<0,0001$; $p=0,480$, $p<0,0001$). Концентрации галектина-3 и CTGF в большей степени положительно коррелировали с увеличением числа компонентов МС. У пациентов с ФП и артериальной гипертензией (АГ), но без абдоминального ожирения (АО) более высокие значения альдостерона ($108,1\pm 70,3$ пг/мл и $89,3\pm 32,2$ пг/мл, $p=0,003$) и TGF-beta1 ($3680,1\pm 1863,3$ пг/мл и $1968,1\pm 1611,5$ пг/мл, $p=0,015$) в сыворотке, чем у пациентов с ФП без АГ и без АО. В группе больных с ФП и АО, но без АГ выявлены более высокие концентрации IL-6 ($2,9\pm 0,7$ пг/мл и $1,9\pm 0,6$ пг/мл, $p=0,001$) и CTGF ($162,9\pm 92,2$ пг/мл и $116,3\pm 63,4$ пг/мл, $p=0,0001$).

Заключение. Можно полагать, что АГ через систему альдостерона, TGF-beta1, а АО посредством системы цитокинов СТ-1 и IL-6 активируют различные механизмы и пути активации ремоделирования миокарда, а интегральные молекулы галектин-3 и CTGF опосредуют их взаимодействия, в особенности, у пациентов с сочетанием нескольких компонентов МС, и способствуют более высокому риску ФП.

Ключевые слова: альдостерон, галектин-3, TGF-beta1, CTGF, СТ-1, IL-6, фибрилляция предсердий, метаболический синдром.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Ионин В. А.* — к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, с.н.с., ORCID: 0000-0001-7293-1144, Барашкова Е. И. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-7888-4374, Павлова В. А. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-8479-0331, Борисов Г. И. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-3116-5671, Аверченко К. А. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0001-6973-7519, Заславская Е. Л. — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0002-1209-7765, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой; зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ionin.v.a@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ИФА — иммуноферментный анализ, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, ФП — фибрилляция предсердий, СТ-1 — кардиотрофин-1, IL-6 — интерлейкин-6, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов.

Рукопись получена 27.10.2021

Рецензия получена 28.10.2021

Принята к публикации 08.11.2021



Для цитирования: Ионин В. А., Барашкова Е. И., Павлова В. А., Борисов Г. И., Аверченко К. А., Заславская Е. Л., Баранова Е. И. Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4752. doi:10.15829/1560-4071-2021-4752

What is the role of profibrogenic and proinflammatory factors in developing atrial fibrillation associated with metabolic syndrome components?

Ionin V. A.¹, Barashkova E. I.¹, Pavlova V. A.¹, Borisov G. I.¹, Averchenko K. A.¹, Zaslavskaya E. L.¹, Baranova E. I.^{1,2}

Aim. To determine the concentration of blood fibrotic and inflammatory biomarkers in patients with atrial fibrillation (AF) associated with metabolic syndrome (MS) components.

Material and methods. The study included 646 patients aged 35-65 years: patients with AF and MS (n=142), those with AF and without MS (n=113), those with MS and without AF (n=175) and the control group consisted of healthy subjects without cardiovascular and metabolic diseases (n=107). All participants underwent

anthropometric and laboratory investigations. Profibrogenic (aldosterone, galectin-3, TGF-beta1, CTGF) and proinflammatory (CT-1, IL-6) factors were determined in serum and plasma by ELISA. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics software (version 22.0).

Results. The highest concentrations of fibrotic and inflammatory biomarkers were found in patients with AF in combination with MS. In MS patients without AF, the concentration of aldosterone, galectin-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1, and IL-6 was

also higher than in healthy subjects. The levels of aldosterone, CT-1 and IL-6 in patients with AF were higher in the presence of three or more MS components, while the highest values of these parameters were found in patients with five MS components. The lowest concentrations of galectin-3, CTGF, and CT-1 in patients with AF were found in patients without MS components, and in the presence of even 1 MS component, they were significantly higher. Correlation analysis made it possible to establish a stronger relationship between aldosterone and TGF-beta1 with systolic blood pressure ($p=0,493$, $p<0,0001$ and $p=0,530$, $p<0,0001$), and CT-1, CTGF and IL-6 in a greater degree correlated with waist circumference ($p=0,563$, $p<0,0001$; $p=0,626$, $p<0,0001$; $p=0,480$, $p<0,0001$). The concentrations of galectin-3 and CTGF were more positively correlated with an increase in the number of MS components. In patients with AF and hypertension (HTN), but without abdominal obesity (AO), higher values of aldosterone ($108,1\pm 70,3$ pg/ml and $89,3\pm 32,2$ pg/ml, $p=0,003$) and TGF-beta1 ($3680,1\pm 1863,3$ pg/ml and $1968,1\pm 1611,5$ pg/ml, $p=0,015$) in serum than in AF patients without HTN and without AO. In the group of patients with AF and AO, but without HTN, higher concentrations of IL-6 ($2,9\pm 0,7$ pg/ml and $1,9\pm 0,6$ pg/ml, $p=0,001$) and CTGF ($162,9\pm 92,2$ pg/ml and $116,3\pm 63,4$ pg/ml, $p=0,0001$).

Conclusion. It can be assumed that hypertension through the aldosterone system and TGF-beta1, as well as abdominal obesity through the cytokine system CT-1 and IL-6 activate various mechanisms and pathways for myocardial remodeling. Integral molecules galectin-3 and CTGF mediate their interactions, in particular in patients with a combination of several MS components and contribute to a higher AF risk.

Keywords: aldosterone, galectin-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1, IL-6, atrial fibrillation, metabolic syndrome.

Relationships and Activities: none.

¹First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Ionin V.A.* ORCID: 0000-0001-7293-1144, Barashkova E.I. ORCID: 0000-0002-7888-4374, Pavlova V.A. ORCID: 0000-0002-8479-0331, Borisov G.I. ORCID: 0000-0002-3116-5671, Averchenko K.A. ORCID: 0000-0001-6973-7519, Zaslavskaya E.L. ORCID: 0000-0002-1209-7765, Baranova E.I. ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Corresponding author: ionin.v.a@gmail.com

Received: 27.10.2021 **Revision Received:** 28.10.2021 **Accepted:** 08.11.2021

For citation: Ionin V.A., Barashkova E.I., Pavlova V.A., Borisov G.I., Averchenko K.A., Zaslavskaya E.L., Baranova E.I. What is the role of profibrogenic and proinflammatory factors in developing atrial fibrillation associated with metabolic syndrome components? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4752. doi:10.15829/1560-4071-2021-4752

Возрастающая распространенность фибрилляции предсердий (ФП) и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с этой аритмией, служит основанием для поиска причин и механизмов развития данного нарушения ритма [1]. Метаболический синдром (МС) и его основные компоненты являются наиболее частыми факторами риска ФП [2]. Ранее в ретроспективном когортном исследовании у пациентов с ФП, госпитализированных в терапевтическую клинику, нами было установлено, что за период с 2014 по 2018гг встречаемость ожирения у больных с ФП увеличилась на 10%, а доля больных с тремя и более компонентами МС — на 22,9% [3]. Популяционные исследования продемонстрировали, что увеличение числа компонентов МС повышает риск возникновения ФП [4]. Артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение (АО) — компоненты МС и основные факторы риска развития ФП, вызывающие структурные изменения и ремоделирование миокарда, предрасполагающие к развитию аритмии. Кроме того, при АГ и АО активируются механизмы хронического субклинического воспаления и фиброза, а при сочетании этих компонентов МС, вероятно, происходит более выраженная активация молекулярных механизмов, способствующих развитию аритмии. В последние годы в когорте пациентов с ФП активно изучается концентрация различных биомаркеров фиброза и воспаления для определения их роли в развитии данной аритмии [5]. У пациентов с метаболическими нарушениями была продемонстрирована связь разных эффекторных молекул активации фиброза с риском возникновения ФП [6].

Однако в настоящее время работ, посвященных комплексному изучению влияния различных компонентов МС на биомаркеры фиброза и воспаления в когорте пациентов с ФП, по данным мировой литературы, немного. Исходя из этого, цель данного исследования — у больных с ФП в сочетании с различным числом компонентов МС определить концентрации в крови биомаркеров фиброза и воспаления и проанализировать их связь с АГ и АО — наиболее часто встречающимися составляющими данного кластера.

Материал и методы

В период с 2014 по 2018гг обследовано 1307 пациентов с ФП, госпитализированных в отделения терапевтического профиля университетской клиники. У 721/1307 (55,2%) была диагностирована ишемическая болезнь сердца, у 46/1307 (3,5%) патология клапанов, 80/1307 (6,1%) пациентов имели воспалительные заболевания сердца. В дальнейшее проспективное наблюдение было включено 646 обследованных обоих полов в возрасте 35–65 лет: пациенты с ФП и МС ($n=142$), с ФП без МС ($n=113$), с МС без ФП ($n=175$) и группу контроля составили здоровые обследованные без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений ($n=107$). В данном исследовании в группу больных с ФП были включены пациенты с пароксизмальной ($n=193$) и персистирующей ($n=62$) формами. Все пациенты с МС имели 3 и более его компонентов, диагностированных согласно критериям JIS (2009), которые в наибольшей степени согласуются с ранее используемыми критериями IDF (2005). По данным популяционного иссле-

дования, опубликованным в 2021г О. П. Ротарь с соавторами, было установлено, что критерии IDF (2005) и IIS (2009) в наибольшей степени отражают высокую диагностическую ценность МС в Российской Федерации [7]. Из исследования исключены пациенты с острыми и обострениями хронических воспалительных заболеваний, патологией клапанов сердца, системными и онкологическими заболеваниями, а также пациенты с нарушениями функции почек и печени, заболеваниями щитовидной железы и первичным гиперальдостеронизмом, нарушениями мозгового кровообращения, операциями или другими интервенционными вмешательствами на сердце в анамнезе. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. У всех обследованных оценивали данные антропометрических и лабораторных исследований. Все образцы плазмы и сыворотки крови были центрифугированы одновременно с последующей заморозкой при -40°C и определением концентрации биомаркеров с помощью стандартных коммерческих наборов. Уровень альдостерона был определен в плазме крови, забор которой осуществлен в вертикальном положении, с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) набором ELISA kit компании DBC Inc (Канада), минимальная концентрация определения — 15 пг/мл. Уровень галектина-3 в сыворотке крови был определен методом ИФА (ELISA kit, eBioscience, Австрия), позволяющего определить концентрацию в диапазоне 0,47-30,0 нг/мл. Концентрация трансформирующего фактора роста бета1 (TGF-beta1) была определена в сыворотке крови методом ИФА по методике ELISA kit с помощью набора реагентов ProcartaPlex Human TGF-beta1 Simplex, Affymetrix (eBioscience, США), минимальная концентрация определения — 8,6 пг/мл. Концентрация соединительно-

тканного фактора роста фибробластов (CTGF) была определена в плазме крови методом ИФА по методике ELISA kit с помощью набора реагентов Human CTGF (High Sensitive) Aviscera Bioscience Inc. (США), минимальная концентрация определения — 30,0 пг/мл. Концентрацию кардиотрофина-1 (CT-1) определяли в сыворотке крови методом ИФА (ELISA kit) с помощью набора реагентов RayBio® Human CT-1 (Cardiotrophin-1), RayBiotech (США), минимальная концентрация определения — 20,0 пг/мл. Концентрацию интерлейкина-6 (IL-6) в плазме крови определяли высокочувствительным методом ИФА (Human IL-6 High Sensitivity ELISA kit, Bender MedSystems, Австрия), с минимальным порогом определения 0,03 пг/мл. Результаты исследований вносили в оригинальную базу данных.

Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) $\pm$ стандартное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающихся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25-75%), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для непараметрической статистики — критерий Краскала-Уоллиса. При оценке значимости коэффициента корреляции использован критерий Спирмана (ρ) при ненормальном распределении показателей. Также использовались методы линейного однофакторного и многофакторного регрессионного анализа при оценке влияния факторов на количественные переменные и биномиального регрессионного анализа для прогнозирования вероятности наступления события. Статистический анализ был выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения IBM SPSS, версия 22.0.

Таблица 1

Влияние различных компонентов МС на риск ФП в обследуемой когорте пациентов по данным логистической регрессии

Компоненты МС	ОШ	95% ДИ	Статистическая значимость, p
Артериальная гипертензия	4,67	3,23-6,74	0,00001
Абдоминальное ожирение	1,97	1,31-2,69	0,00003
Гипергликемия	1,83	1,42-2,71	0,00004
Гипертриглицеридемия	1,76	1,23-2,47	0,0002
Снижение ХС ЛВП	1,27	0,92-1,75	0,156

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, МС — метаболический синдром, ОШ — отношение шансов, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Результаты

Установлено, что в когорте обследованных наличие МС повышало вероятность ФП в 2 раза (отношение шансов = 2,04, 95% доверительный интервал 1,41-2,96, $p=0,0001$), а увеличение числа компонентов МС от 0 до 5 в 1,32 раза повышало вероятность данной аритмии (отношение шансов = 1,32, 95% доверительный интервал 1,21-1,44, $p<0,0001$). Из числа компонентов МС — АГ, АО и гипергликемия в боль-

Таблица 2

**Концентрации альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1, IL-6
в сыворотке и плазме крови обследованных пациентов**

Биомаркеры	МС (-) ФП (-) n=107 (1)	МС (+) ФП (-) n=175 (2)	МС (-) ФП (+) n=113 (3)	МС (+) ФП (+) n=142 (4)	Статистическая значимость различий, p
Альдостерон, пг/мл	102,8 (64,1-135,1)	126,3 (88,0-183,1)	94,0 (73,1-123,1)	135,1 (93,7-183,4)	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}=0,625$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,01$ $p_{2,4}=0,01$; $p_{3,4}<0,0001$
Галектин-3, нг/мл	3,2 (2,4-4,4)	5,2 (4,2-8,9)	5,8 (4,8-7,6)	11,6 (4,9-15,5)	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}<0,0001$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,178$ $p_{2,4}<0,0001$; $p_{3,4}<0,0001$
TGF-beta1, пг/мл	1950,5 (1460,3-3720,4)	2646,9 (2157,3-4729,8)	2513,5 (1934,7-3421,4)	4145,1 (2156,5-5234,5)	$p_{1,2}=0,01$; $p_{1,3}=0,03$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,869$ $p_{2,4}=0,002$; $p_{3,4}=0,001$
CTGF, пг/мл	78,1 (52,1-108,1)	136,1 (94,1-172,2)	145,4 (89,1-178,1)	162,1 (100,6-225,3)	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}<0,0001$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,07$ $p_{2,4}<0,0001$; $p_{3,4}<0,0001$
CT-1, пг/мл	418,5 (290,1-549,1)	596,1 (481,9-960,7)	681,4 (489,1-879,1)	960,1 (686,6-1319,3)	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,647$ $p_{2,4}<0,0001$; $p_{3,4}<0,0001$
IL-6, пг/мл	0,7 (0,4-1,5)	2,6 (1,4-4,5)	1,2 (0,7-2,5)	2,7 (1,2-4,8)	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}<0,0001$ $p_{1,4}<0,0001$; $p_{2,3}=0,001$ $p_{2,4}=0,457$; $p_{3,4}<0,0001$

Сокращения: МС — метаболический синдром, ФП — фибрилляция предсердий, CT-1 — кардиотрофин-1, IL-6 — интерлейкин-6, TGF — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов.

шей степени оказывали значимое влияние на риск ФП по данным логистической бинарной регрессии, что представлено в таблице 1.

При сравнении обследуемых групп наиболее высокие концентрации биомаркеров фиброза и воспаления выявлены у пациентов с ФП в сочетании с МС. У пациентов с МС без ФП концентрация альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1 и IL-6 также была выше, чем у здоровых обследованных. Количественные показатели представлены в таблице 2.

С учетом значимых вариаций концентраций изучаемых биомаркеров был проведен анализ в группах пациентов с ФП и без данной аритмии с зависимости от числа компонентов МС. Установлено, что уровни альдостерона, CT-1 и IL-6 у пациентов с ФП были значимо выше при наличии трёх и более компонентов МС, а наиболее высокие значения этих показателей выявлены у пациентов с пятью компонентами МС. Концентрация галектина-3 у пациентов с ФП была выше уже при наличии двух компонентов МС, и отмечены еще более высокие значения этих показателей у пациентов с наличием от трех до пяти компонентов МС. Значения концентраций TGF-beta1 и CTGF у пациентов с ФП и двумя компонентами МС были выше, чем с 1 компонентом, однако не различались при наличии большего числа компонентов, за исключением пациентов с пятью составляющими МС. Следует отметить, что наиболее низкие концентрации галектина-3, CTGF и CT-1 у пациентов с ФП установлены при отсутствии ком-

понентов МС, а при наличии даже 1 компонента МС были значимо выше. При анализе данных, полученных при обследовании пациентов без ФП, не было установлено значимых различий в концентрациях галектина-3, TGF-beta1 и CT-1 при наличии менее трех компонентов МС, однако концентрации этих субстанций были значимо выше у пациентов с тремя и более составляющими данного синдрома. Уровни альдостерона, CTGF и IL-6 были выше при наличии одного и более компонентов МС по сравнению с пациентами без составляющих МС. Полученные данные представлены в таблице 3.

Установлено, что концентрация альдостерона в плазме крови в большей степени положительно коррелировала с концентрацией TGF-beta1 ($\rho=0,483$, $p<0,0001$), чем с CTGF ($\rho=0,237$, $p=0,0004$). В свою очередь, CT-1 и IL-6 сильнее коррелировали с CTGF ($\rho=0,421$, $p<0,0001$ и $\rho=0,521$, $p<0,0001$), чем с TGF-beta1 ($\rho=0,245$ и $\rho=0,237$, $p=0,001$). Выявлена положительная корреляция CTGF и TGF-beta1 ($\rho=0,498$, $p<0,0001$). Уровень галектина-3 положительно коррелировал с концентрациями альдостерона ($\rho=0,424$, $p<0,0001$), CT-1 ($\rho=0,503$, $p<0,0001$) и CTGF ($\rho=0,621$, $p<0,0001$). По данным многофакторного регрессионного анализа методом исключения установлено, что на концентрацию CTGF из изучаемых биомаркеров в большей степени влияют TGF-beta1 ($\beta=0,346$, $p<0,0001$) и IL-6 ($\beta=0,279$, $p<0,0001$), а на уровень галектина-3: CT-1 ($\beta=0,293$, $p<0,0001$), альдостерон ($\beta=0,198$, $p<0,0001$) и IL-6 ($\beta=0,189$, $p<0,0001$). Корреляционный анализ позво-

Таблица 3

**Концентрации биомаркеров фиброза и воспаления в крови пациентов
с ФП и без аритмии в зависимости от числа компонентов МС**

Биомаркеры	Число компонентов метаболического синдрома							Значимость различий в группах (Краскел-Уоллис), р
	ФП	0	1	2	3	4	5	
	(-) (+)	n=107 n=31	n=55 n=42	n=54 n=40	n=48 n=44	n=77 n=54	n=50 n=44	
Альдостерон, пг/мл	(-)	97,5 (62,2-126,3)	105,9 (62,1-125,1)	106,6 (59,5-154,2)	115,9 (79,2-160,5)	112,2 (85,1-191,2)	163,5 (121,1-205,1)	p=0,00004
	(+)	79,1 (57,2-98,1)	90,4 (68,3-111,3)	122,8 (78,5-161,4)	138,9 (77,8-187,1)	145,2 (84,1-169,2)	144,5 (105,1-203,2)	p=0,00001
Галектин-3, нг/мл	(-)	3,2 (2,4-4,1)	3,9 (2,4-4,8)	3,6 (2,8-5,2)	4,8 (3,7-8,9)	5,2 (4,3-8,4)	6,6 (4,8-11,2)	p=0,00004
	(+)	5,1 (4,3-7,0)	6,4 (5,1-7,8)	7,1 (4,8-8,6)	7,4 (4,8-12,9)	11,4 (5,6-17,1)	14,8 (7,2-10,7)	p=0,00001
TGF-beta1, пг/мл	(-)	1886,1 (1460,1-3720,5)	1840,4 (1368,2-4799,3)	2343,3 (1053,8-2590,6)	3529,1 (2704,4-5707,2)	3457,2 (2010,2-4813,1)	3299,5 (2157,2-4008,6)	p=0,044
	(+)	2145,1 (1678,3-2913,1)	2364,4 (2100,2-2684,3)	2989,3 (2491,8-5313,2)	2929,1 (2158,8-6225,9)	2688,3 (1961,2-3929,1)	4122,8 (2588,2-5956,1)	p=0,0001
CTGF, пг/мл	(-)	72,2 (43,9-99,7)	111,2 (80,5-120,1)	113,8 (59,5-172,5)	136,3 (87,2-175,6)	132,2 (74,1-162,3)	144,8 (124,9-177,5)	p=0,00004
	(+)	112,3 (67,2-169,3)	143,2 (102,3-182,3)	155,3 (121,3-182,4)	159,8 (76,2-208,5)	162,2 (94,1-198,3)	189,1 (123,5-259,6)	p=0,01
CT-1, пг/мл	(-)	410,1 (290,1-549,3)	442,6 (225,1-714,1)	426,2 (284,8-549,1)	820,1 (520,3-1365,1)	849,2 (454,1-984,4)	810,8 (482,2-960,2)	p=0,008
	(+)	537,1 (456,1-795,3)	681,3 (489,2-844,1)	752,2 (546,4-905,2)	823,1 (596,3-1022,1)	894,2 (568,1-1237,2)	1232,3 (810,1-1549,1)	p=0,00001
IL-6, пг/мл	(-)	0,4 (0,3-0,8)	1,5 (0,6-2,5)	1,3 (0,8-5,4)	2,3 (1,3-5,3)	2,6 (1,3-3,9)	2,3 (1,2-3,5)	p=0,00004
	(+)	0,9 (0,5-1,3)	1,1 (0,7-1,73)	1,44 (1,1-3,6)	2,3 (0,8-4,2)	2,4 (0,9-5,1)	4,2 (1,6-6,2)	p=0,0001

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, CT-1 — кардиотрофин-1, IL-6 — интерлейкин-6, TGF — трансформирующий фактор роста-бета1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов.

Таблица 4

**Концентрации альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1 и IL-6
у пациентов с ФП в сочетании с АГ или АО**

Биомаркеры	ФП (+) АО (-) АГ (-) n=31 (1)	ФП (+) АО (-) АГ (+) n=35 (2)	ФП (+) АО (+) АГ (-) n=32 (3)	Статистическая значимость различий, р
Альдостерон, пг/мл	89,3±32,2	108,1±70,3	89,6±54,4	p _{1,2} =0,003; p _{1,3} =0,134 p _{2,3} =0,001
Галектин-3, нг/мл	5,1±2,2	6,5±3,8	9,1±4,1	p _{1,2} =0,089; p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,0001
TGF-beta1, пг/мл	1968,1±1611,5	3680,1±1863,3	2674,1±1456,3	p _{1,2} =0,015; p _{1,3} =0,056 p _{2,3} =0,0001
CTGF, пг/мл	116,3±63,4	137,6±61,8	162,9±92,2	p _{1,2} =0,0001; p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,001
CT-1, пг/мл	537,2±154,5	697,1±143,1	863,9±275,1	p _{1,2} =0,03; p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,001
IL-6, пг/мл	1,9±0,6	1,8±0,9	2,9±0,7	p _{1,2} =0,675; p _{1,3} =0,001 p _{2,3} =0,001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ФП — фибрилляция предсердий, CT-1 — кардиотрофин-1, CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов, TGF-beta1 — трансформирующий фактор роста-бета1, IL-6 — интерлейкин-6.

лил установить более сильную связь альдостерона и TGF-beta1 с систолическим артериальным давлением, а CT-1, CTGF и IL-6 в большей степени коррелировали с окружностью талии (ОТ). Концентрации галектина-3 и CTGF в большей степени положительно коррелировали с увеличением числа компонентов МС (табл. 3).

В группе пациентов с ФП из компонентов МС чаще встречались АГ (81,2%) и АО (68,4%), поэтому для

оценки раздельного патогенетического влияния АГ и АО были сформированы группы пациентов, сопоставимых по возрасту и распределению по полу с ФП и наличием только одного из этих компонентов МС. По данным этого анализа было выявлено, что у пациентов с ФП и АГ, но без АО более высокие значения альдостерона и TGF-beta1 в сыворотке, чем у пациентов с ФП без АГ и без АО. В группе больных с ФП и АО, но без АГ выявлены более высокие

концентрации IL-6 и CTGF. Данные представлены в таблице 4.

Обсуждение

Механизмы развития и прогрессирования ФП разнообразны. Важными предикторами ФП являются изменения в структуре миокарда вследствие фиброза и воспаления, ремоделирование сердца и пусковые (“триггерные”) факторы [8]. По данным популяционного исследования ARIC наибольшее влияние на риск возникновения ФП у пациентов с МС оказывают АО и АГ, в меньшей степени — нарушения углеводного обмена и дислипидемия [2]. Ожирение вызывает гемодинамические нарушения — увеличение объема циркулирующей плазмы, способствуя развитию дилатации, в т.ч. левого предсердия. Кроме того, жировая ткань обладает мощным профиброгенным и провоспалительным влиянием на сердечно-сосудистую систему, способствует развитию апоптоза и фиброза [9]. АГ способствует развитию ФП вследствие увеличения постнагрузки и формирования ремоделирования сердца, а также вследствие гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к структурным изменениям в миокарде с формированием субстрата аритмии — фиброза левого предсердия [10]. Часто АГ и АО сочетаются, и при наличии дополнительных метаболических нарушений эти влияния на ремоделирование миокарда усиливаются, т.к. увеличение числа компонентов МС повышает риск развития ФП [4]. В обследованной нами когорте пациентов, госпитализированных в университетскую клинику, по данным проведенного анализа, АО, АГ и гипергликемия натошак в наибольшей степени влияют на вероятность ФП, а увеличение числа компонентов МС в 1,32 раза увеличивает риск ФП. В последние годы активно изучаются молекулярные механизмы, лежащие в основе развития ФП у пациентов с метаболическими нарушениями. В экспериментальных исследованиях установлены гуморальные факторы, обладающие фиброгенным действием: ангиотензин II, альдостерон, галектин-3, TGF-beta1, тромбоцитарный фактор роста и CTGF, роль которых в развитии ФП в настоящее время активно изучается.

В данном исследовании проведен анализ концентраций биомаркеров фиброза и воспаления и установлено, что уровни альдостерона, галектина-3, TGF-beta1, CTGF, CT-1 и IL-6 наиболее высокие у пациентов с ФП в сочетании с МС. Выявлено, что концентрации альдостерона и IL-6 выше у пациентов с МС без ФП, чем у больных с изолированной формой ФП, что, вероятно, обуславливает влияние АГ и АО на эти показатели. Ранее мы анализировали концентрации некоторых биомаркеров в группах пациентов с МС и ФП и установили, что разброс показателей велик, в связи с чем мы провели ана-

лиз концентраций биомаркеров фиброза и воспаления в зависимости от числа компонентов МС. Было установлено, что наиболее низкие концентрации данных субстанций выявлены у лиц без компонентов МС, в т.ч. в группе больных с ФП. Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация альдостерона, галектина-3, CT-1 и CTGF выше у обследованных при наличии даже одного компонента МС у пациентов с ФП, а уровни галектина-3, TGF-beta1 и CTGF у пациентов с ФП и двумя компонентами были сопоставимы с концентрациями этих показателей у больных, имеющих три компонента МС с ФП. Наибольшие концентрации биомаркеров установлены у лиц с пятью компонентами МС, особенно в группе больных с ФП. В целом полученные результаты отражают современную стратегию ранней модификации факторов риска ФП, т.к. даже при наличии одного или двух компонентов МС системная фиброгенная и провоспалительная активность увеличивается.

В связи с тем, что наиболее часто встречающиеся компоненты МС — АГ и АО, мы проанализировали вклад каждого из них в патогенез ФП и сравнили уровни биомаркеров в группах с АГ и АО у пациентов с ФП отдельно. Данный анализ позволил установить, что у пациентов с АГ более высокие значения альдостерона и TGF-beta1 по сравнению с больными с АО и без компонентов МС. При этом выявлена наиболее сильная корреляция данных субстанций со значениями АД. Уровень галектина-3 в группе с ФП и АГ был меньше, чем у пациентов с АО, но выше, чем у пациентов с изолированной ФП без единого компонента МС. В основе механизмов структурного ремоделирования миокарда у лиц с АГ, в т.ч. предсердий, важную роль играет альдостерон — один из конечных продуктов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, регулирующих артериальное давление. Фиброгенная роль альдостерона известна и в настоящее время не вызывает сомнений. Через механизм развития фиброза — возможного субстрата для неклапанной ФП, альдостерон, в свою очередь, может выступать как предиктор этой аритмии [11, 12]. В экспериментальных работах по моделированию кардиоренального фиброза у животных установлено, что альдостерон стимулирует образование фиброза посредством увеличения экспрессии TGF-beta1, активирующего фибробласты, синтезирующие коллаген I и III типов [13]. TGF-beta1 является представителем семейства белков, играющих важнейшую роль в эпителиально-мезенхимальной трансформации во время эмбриогенеза структур сердца, и секретируется различными клетками: кардиомиоцитами, фибробластами, эндотелиальными и клетками эффекторами воспаления. Различные причины, лежащие в основе возникновения ФП, повышают уровень экспрессии TGF-beta1, который,

в свою очередь, индуцирует интерстициальный фиброз, в особенности в ткани предсердий [14].

По данным экспериментальных работ установлено, что альдостерон через гиперактивацию макрофагов способен влиять на продукцию галектина-3 и фиброз миокарда у гипертензивных крыс [15]. В нашей работе установлена положительная связь данных биомаркеров, циркулирующих в сыворотке крови, что соответствует результатам работ, отражающих их тесную взаимосвязь [16]. В то же время концентрация галектина-3 положительно коррелирует не только с систолическим АД, ОТ, но и в большей степени с увеличением числа компонентов МС. Влияние жировой ткани на продукцию галектина-3 обусловлено ее провоспалительной активностью. Известно, что провоспалительные биомаркеры способны повышать продукцию галектина-3 макрофагами [17]. Это, возможно, объясняет выявленную в нашем исследовании положительную связь данного биомаркера фиброза с IL-6 и СТ-1, концентрации которых увеличены преимущественно у обследованных пациентов с АО и ФП. СТ-1 — цитокин из семейства IL-6, который играет важную роль в контроле энергетических процессов в организме. Известно, что увеличение массы жировой ткани приводит к повышению продукции СТ-1 с целью поддержания гомеостаза метаболических процессов, однако его избыточное образование способствует пролиферации кардиомиоцитов и активации профибротической системы [18, 19]. Ранее мы опубликовали данные о влиянии СТ-1 на риск развития ФП у пациентов с МС, а в данной работе установили, что СТ-1 положительно коррелирует с циркулирующим в сыворотке крови галектином-3. Данная связь более подробно изучена в экспериментальной работе Martinez-Martinez E, et al., которые установили, что СТ-1 повышает экспрессию галектина-3 и способствует усилению фиброза миокарда [20]. СТ-1 и IL-6 сильнее коррелировали с ОТ и, вероятнее всего, в большей степени связаны с ожирением. Известно, что IL-6 и TGF-beta1 увеличивают продукцию CTGF при различных патологических процессах [21]. CTGF — представитель CCN (аббревиатура Cyr61, CTGF, Nov) семейства белков, являющегося одной из главных эффекторных субстанций в развитии фиброза. Работы, посвященные изучению роли данного биомаркера в развитии фиброза миокарда, позволили установить, что CTGF экспрессируется в жировой ткани, особенно в висцеральной, в большей степени, чем TGF-beta1 и галектин-3 [22]. Известно, что у пациентов с активным ремоделированием миокарда выявлена совместная экспрессия CTGF и TGF-beta1 [23]. Учитывая результаты данного исследования,

можно полагать, что CTGF является интегральным биомаркером, на продукцию которого у пациентов с АГ в большей степени влияют альдостерон и TGF-beta1, а у пациентов с АО: IL-6 и галектин-3, что соответствует данным корреляционного и многофакторного регрессионного анализа. Выявленная более сильная корреляция CTGF и галектина-3 с большим числом компонентов МС свидетельствует о том, что данные биомаркеры обусловлены сочетанием АГ, АО и метаболических нарушений и являются более интегральными в данной когорте пациентов с ФП и МС.

Таким образом, можно полагать, что АГ через систему альдостерона, TGF-beta1, а АО посредством системы цитокинов СТ-1 и IL-6 активируют различные механизмы и пути активации ремоделирования и структурных изменений миокарда, а интегральные молекулы галектин-3 и CTGF опосредуют их взаимодействия, в особенности, у пациентов с МС (при наличии трех и более компонентов), и способствуют более высокому риску ФП.

Ограничения исследования. Пациенты с ФП и МС получали лекарственные препараты (антиаритмические, антигипертензивные, антитромботические, статины), поэтому фармакотерапия могла в некоторой степени повлиять на результаты исследования. Для изучения прогностической роли изучаемых биомаркеров следует продолжить проспективное наблюдение за больными для получения данных о возможности их использования в клинической практике.

Заключение

1. Концентрация в крови альдостерона, галектина-3, CTGF, СТ-1 и IL-6 у больных с ФП в сочетании с МС выше, чем у пациентов с ФП без МС и выше, чем у больных с МС без аритмии.
2. Концентрации биомаркеров фиброза и воспаления у пациентов с ФП и пятью компонентами МС выше, чем у больных с меньшим числом компонентов данного синдрома.
3. У пациентов с ФП в сочетании с АГ уровни альдостерона и TGF-beta1, а у больных ФП в сочетании с АО значения СТ-1 и IL-6 выше, чем у больных с ФП без компонентов МС.
4. По данным многофакторного регрессионного анализа методом исключения установлено, что на концентрацию CTGF из изученных биомаркеров в большей степени влияют TGF-beta1 и IL-6, а на уровень галектина-3 — СТ-1, альдостерон и IL-6.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-8. doi:10.1161/01.STR.22.8.983.
- Chamberlain AM, Agarwal SK, Ambrose M, et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal*. 2010;159:850-6. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.005.
- Petrishcheva EYu, Ionin VA, Bliznuk OI, et al. Clinical features of atrial fibrillation in obese hypertensives: results of a retrospective observational study. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(4):391-9. (In Russ.) Петрищева Е. Ю., Ионин В. А., Близнюк О. И. и др. Клинические особенности фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты ретроспективного наблюдательного исследования. *Артериальная Гипертензия*. 2020;26:391-9. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-391-399.
- Ahn HJ, Han KD, Choi EK, et al. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):20. doi:10.1186/s12933-021-01215-8.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al.; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J*. 2018;39(6):477-85. doi:10.1093/eurheartj/ehx584.
- Georgakopoulos C, Vlachopoulos C, Lazaros G, Tousoulis D. Biomarkers of Atrial Fibrillation in Metabolic Syndrome. *Current Medicinal Chemistry*. 2017;26:898-908. doi:10.2174/0929867324666171012105528.
- Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(2):55-62. (In Russ.) Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(2):55-62.
- Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1:62-73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564.
- Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *American Heart Journal*. 2008;155:310-5. doi:10.1016/j.ahj.2007.10.004.
- Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension*. 2017;70:854-61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08934.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:1243-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.015.
- Reil JC, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012;33:2098-108. doi:10.1093/eurheartj/ehs266.
- Huang W, Xu C, Kahng KW, et al. Aldosterone and TGF- β 1 synergistically increase PAI-1 and decrease matrix degradation in rat renal mesangial and fibroblast cells. *American Journal of Physiology — Renal Physiology*. 2008;294(6):F1287-95. doi:10.1152/ajprenal.00017.2008.
- Ramos-Mondragón R, Galindo CA, Avila G. Role of TGF- β on cardiac structural and electrical remodeling. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4:1289-300. doi:10.2147/vhrm.s3985.
- Lin YH, Chou CH, Wu XM, et al. Aldosterone induced galectin-3 secretion *in vitro* and *in vivo*: From cells to humans. *PLoS ONE*. 2014;9:1-11. doi:10.1371/journal.pone.0095254.
- Machado CM, Andrade LN, Teixeira VR, et al. Galectin-3 disruption impaired tumoral angiogenesis by reducing VEGF secretion from TGF β 1-induced macrophages. *Cancer Medicine*. 2014;3:201-14. doi:10.1002/cam4.173.
- Madrigal-Matute J, Lindholt JS, Fernandez-Garcia CE, et al. Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3:1-14. doi:10.1161/JAHA.114.000785.
- Natal C, Fortuño MA, Restituto P, et al. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology — Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(1):E52-60. doi:10.1152/ajpendo.00506.2007.
- López B, González A, Querejeta R, et al. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension*. 2014;63:483-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02654.
- Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in Cardiac Fibrosis and Inflammation. *Hypertension*. 2019;73:602-11. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874.
- Booth AJ, Bishop DK. TGF- β , IL-6, IL-17 and CTGF direct multiple pathologies of chronic cardiac allograft rejection. *Immunotherapy*. 2010;2:511-20. doi:10.2217/imt.10.33.
- Wang Q, Xi W, Yin L, et al. Human Epicardial Adipose Tissue cTGF Expression is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation and Highly Associated with Atrial Fibrosis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):3585. doi:10.1038/s41598-018-21911-y.
- Hillege MMG, Galli Caro RA, Offringa C, et al. TGF- β Regulates Collagen Type I Expression in Myoblasts and Myotubes via Transient *Ctgf* and *Fgf-2* Expression. *Cells*. 2020;9(2):375. doi:10.3390/cells9020375.

Сравнительный анализ концентраций провоспалительных цитокинов и гликозилированного ферритина у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых

Мячикова В. Ю.¹, Маслянский А. Л.^{1,3}, Ткаченко О. Ю.², Первакова М. Ю.², Кувардин Е. С.¹, Лапин С. В.²

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) и болезнь Стилла взрослых (БСВ) — полигенные аутовоспалительные заболевания, в патогенезе которых центральную роль играют провоспалительные цитокины из суперсемейства интерлейкина-1.

Цель. Сравнение концентраций провоспалительных цитокинов, гликозилированного ферритина (ГФ) в сыворотке крови у пациентов ИРП и БСВ в период обострения.

Материал и методы. В исследование включено 15 пациентов с БСВ, 15 — ИРП. Диагноз БСВ установлен на основании классификационных критериев Yamaguchi (1992), диагноз ИРП — на основании рекомендаций Европейского Общества Кардиологов по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда (2015). Взятие крови у всех пациентов осуществлялось в период рецидива заболевания до начала противовоспалительной терапии.

Проводилось измерение концентрации интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-18 (IL-18), прокальцитонина, общего ферритина, ГФ в сыворотке крови. Полученные результаты сопоставлялись с данными биохимических показателей, концентрацией высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), количеством лейкоцитов, абсолютным числом нейтрофилов.

Результаты. Медиана возраста в группе БСВ составила 28 лет, ИРП — 55 лет. Повышение числа лейкоцитов $>10 \times 10^9/\text{л}$ выявлено у 10 пациентов в группе БСВ и у 9 пациентов с ИРП. Концентрация СРБ повышена у всех пациентов и не отличалась в исследуемых группах ($p=0,836$).

Наибольшие значения концентрации ферритина, снижение ГФ выявлены в группе БСВ, 1416 нг/мл vs 408 нг/мл, $p=0,008$ и 12% vs 33,9%, $p=0,067$, соответственно. В обеих группах определялись повышенные концентрации IL-6, IL-18. В группе БСВ концентрация IL-18 выше, чем в группе ИРП (2114 пг/мл vs 161,5 пг/мл, $p<0,001$). Концентрации IL-6 в обследуемых группах не отличались (33,9 пг/мл vs 24,9 пг/мл, $p=0,4$). Концентрация IL-1 β в сыворотке крови всех обследуемых соответствовала нормальным значениям.

При проведении корреляционного анализа в группе БСВ выявлена прямая зависимость между концентрациями IL-18 и ферритина ($r_s=0,73$, $p=0,03$).

Заключение. В ходе исследования нами установлен близкий паттерн изменений воспалительных биомаркеров у пациентов БСВ и ИРП. Наиболее информативным маркером воспаления оказался IL-18.

Ключевые слова: идиопатический рецидивирующий перикардит, болезнь Стилла взрослых, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-18, гликозилированный ферритин.

Отношения и деятельность. Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2020-901).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Мячикова В. Ю.* — врач-ревматолог, м.н.с. НИЛ ревматологии и иммунопатологии, ORCID: 0000-0002-7590-742X, Маслянский А. Л. — врач-ревматолог, д.м.н., зав. НИЛ ревматологии и иммунопатологии; доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ORCID: 0000-0003-2427-4148, Ткаченко О. Ю. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Научно-медицинского центра по молекулярной медицине, ORCID: 0000-0002-1479-6551, Первакова М. Ю. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Научно-медицинского центра по молекулярной медицине, ORCID: 0000-0001-9630-257X, Кувардин Е. С. — врач-ревматолог, аспирант кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8598-0391, Лапин С. В. — к.м.н., зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-медицинского центра по молекулярной медицине, ORCID: 0000-0002-4998-3699.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

myachikova_vyu@almazovcentre.ru, myachik9191@gmail.com

AB3 — аутовоспалительные заболевания, БСВ — болезнь Стилла взрослых, ГФ — гликозилированный ферритин, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит, СРБ — С-реактивный белок, IL — интерлейкин, IL-1 β — интерлейкин-1 бета, IL-6 — интерлейкин-6, IL-18 — интерлейкин-18.

Рукопись получена 06.10.2021

Рецензия получена 16.10.2021

Принята к публикации 04.11.2021



Для цитирования: Мячикова В. Ю., Маслянский А. Л., Ткаченко О. Ю., Первакова М. Ю., Кувардин Е. С., Лапин С. В. Сравнительный анализ концентраций провоспалительных цитокинов и гликозилированного ферритина у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом и болезнью Стилла взрослых. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4715. doi:10.15829/1560-4071-2021-4715

Comparative analysis of the concentrations of proinflammatory cytokines and glycosylated ferritin in patients with idiopathic recurrent pericarditis and adult-onset Still's disease

Myachikova V. Yu.¹, Maslyansky A. L.^{1,3}, Tkachenko O. Yu.², Pervakova M. Yu.², Kuvardin E. S.¹, Lapin S. V.²

Idiopathic recurrent pericarditis (IRP) and adult-onset Still's disease (AOSD) are polygenic autoinflammatory diseases, in the pathogenesis of which proinflammatory cytokines from the interleukin-1 superfamily play a central role.

Aim. To compare serum concentrations of proinflammatory cytokines and glycosylated ferritin (GF) in patients with IRP and AOSD during an exacerbation.

Material and methods. The study included 15 patients with AOSD, 15 — IRP. The diagnosis of AOSD was established using the Yamaguchi criteria (1992). IRP was diagnosed in accordance with the 2015 European Society of Cardiology on the diagnosis

and management of pericardial diseases. Blood sampling from all patients was carried out during the recurrence period prior to the anti-inflammatory therapy initiation. The serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), procalcitonin, total ferritin and GF was assessed. The results obtained were compared with levels of biochemical parameters, high-sensitivity C-reactive protein (CRP), as well as with white blood cell (WBC) and neutrophil counts.

Results. The median age in the AOSD group was 28 years, and the IRP — 55 years. An increase WBC count $>10 \times 10^9/\text{L}$ was detected in 10 and 9 patients in the

AOSD and IRP groups, respectively. The concentration of CRP was increased in all patients and did not differ in the study groups ($p=0,836$).

The highest values of ferritin and GF levels were found in the AOSD group (1416 ng/ml vs 408 ng/ml, $p=0,008$) and (12% vs 33,9%, $p=0,067$), respectively. In both groups, increased concentrations of IL-6 and IL-18 were determined. In the AOSD group, the concentration of IL-18 was higher than in the IRP group (2114 pg/ml vs 161,5 pg/ml, $p<0,001$). IL-6 concentrations in the study groups did not differ (33,9 pg/ml vs 24,9 pg/ml, $p=0,4$). IL-1 β serum concentration in all subjects corresponded to normal values.

Correlation analysis in the AOSD group revealed a direct relationship between the IL-18 and ferritin concentrations ($r_s=0,73$, $p=0,03$).

Conclusion. The study established a similar pattern of changes in inflammatory biomarkers in patients with AOSD and IRI. The most informative marker of inflammation was IL-18.

Keywords: idiopathic recurrent pericarditis, adult-onset Still's disease, interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-18, glycosylated ferritin.

Relationships and Activities. Grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (N $^{\circ}$ 075-15-2020-901).

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) и болезнь Стилла взрослых (БСВ) относятся к группе клинически сходных редких полигенных аутовоспалительных заболеваний (АВЗ), объединённых схожим патогенезом [1]. Предполагается, что в их основе лежит дисрегуляция врожденного иммунитета, приводящая к активации NLRP3-инфламмосомы. Центральная роль отводится синтезу интерлейкина-1 (IL-1) и интерлейкина-18 (IL-18). В связи с низкой заболеваемостью и распространенностью, заболевания внесены в перечень редких (орфанных) заболеваний Российской Федерации (правка от 23.06.2021) [2]. Входят в реестр редких нозологий Европы — orphaned [3]. Распространенность данных заболеваний в Европе для ИРП составляет 6–8 на 100 тыс. [4], для БСВ — 0,16–0,4 на 100 тыс. [5]. Публикаций, в которых оценивается распространенность БСВ в России, не представлено. Единственная статья, оценивающая распространенность ИРП в Российской Федерации, опубликована в январе 2021г [6].

В настоящее время общепризнанные в мире критерии, используемые для подтверждения ИРП, указаны в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015г [4]. Диагноз рецидивирующего перикардита верифицируется в случае повторного эпизода перикардита, возникшего как минимум через 4–6 нед. после купирования первого эпизода острого перикардита. К подтверждающим признакам перикардита относят клинко-инструментальные данные (типичная боль за грудиной, новый выпот в полость перикарда либо ухудшение предыдущего, характерные признаки на электрокардиограмме), дополнительные критерии ИРП, такие как лихорадка, плеврит, повышение острофазовых показателей, нейтрофилез, изменение показателей

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²First Pavlov State Medical University, St. Petersburg; ³Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

Myachikova V.Yu.* ORCID: 0000-0002-7590-742X, Maslyansky A. L. ORCID: 0000-0003-2427-4148, Tkachenko O.Yu. ORCID: 0000-0002-1479-6551, Pervakova M.Yu. ORCID: 0000-0001-9630-257X, Kuvardin E. S. ORCID: 0000-0001-8598-0391, Lapin S. V. ORCID: 0000-0002-4998-3699.

*Corresponding author: myachikova_vyu@almazovcentre.ru, myachik9191@gmail.com

Received: 06.10.2021 **Revision Received:** 16.10.2021 **Accepted:** 04.11.2021

For citation: Myachikova V.Yu., Maslyansky A. L., Tkachenko O.Yu., Pervakova M.Yu., Kuvardin E. S., Lapin S. V. Comparative analysis of the concentrations of proinflammatory cytokines and glycosylated ferritin in patients with idiopathic recurrent pericarditis and adult-onset Still's disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4715. doi:10.15829/1560-4071-2021-4715

печеночных проб [7], в настоящее время не являются облигатными, но служат клиническим ориентиром для подтверждения ИРП в спорных случаях. Однако подтвердить тот факт, что рецидивирующий перикардит *идиопатический*, возможно лишь проведя широкий дифференциальный поиск, в который включена и БСВ.

В связи с отсутствием диагностических и патогномоничных маркеров при БСВ, было предложено >7 классификаций критериев заболевания, ни одни из которых не обладают 100% чувствительностью и специфичностью. Наиболее широко используемыми классификационными критериями признаны критерии Yamaguchi с чувствительностью 96% и специфичностью 92% [8]. Критерии подразделяются на большие и малые. Для подтверждения диагноза БСВ необходимо набрать 5 критериев, 2 из которых большие, *при условии*, что другие возможные причины перикардита исключены. К большим критериям относят лихорадку >39 $^{\circ}$ C, длящуюся не <1 нед., лейкоцитоз 10^9 /л, типичную сыпь, артралгии в течение 2 нед. К малым относят боль в горле, лимфоаденопатию и/или спленомегалию, изменение печеночных проб, отрицательный антинуклеарный фактор и ревматоидный фактор. Таким образом, если у пациента в клинической картине превалирует лихорадка и серозиты, а в лабораторных показателях — нейтрофильный лейкоцитоз, незначительное повышение аминотрансфераз, отрицательные показатели антинуклеарного и ревматоидного фактора, при инструментальном обследовании выявлена умеренная лимфоаденопатия — то даже при отсутствии суставных симптомов (артралгии и артриты) диагноз БСВ правомочен.

БСВ в зависимости от клинической картины принято подразделять на преимущественно суставную и преимущественно системную (в т.ч. без поражения

Таблица 1

Клинические и лабораторные характеристики пациентов с ИРП и БСВ

Показатель (нормы)	БСВ, n (%)	ИРП, n (%)	p
Количество пациентов	15 (100%)	15 (100%)	
Пол (женский/мужской)	12/3	11/4	
Возраст, лет	28 [25;42]	55 [44;66]	
Лихорадка	15 (100%)	15 (100%)	1
Перикардит	6 (40%)	15 (100%)	<0,001
Плеврит	5 (33,3%)	14 (93,3%)	0,001
Артрит	13 (86,6%)	3 (20%)	<0,001
Артралгия	13 (86,6%)	9 (60%)	0,099
Сыпь	12 (80%)	1 (6,6%)	<0,001
Лимфоаденопатия	11 (73,3%)	4 (26,6%)	0,011
Спленомегалия	8 (53,3%)	0 (0%)	0,001
Гепатомегалия	5 (33,3%)	5 (33,3%)	1
Боль в горле	11 (73,3%)	4 (26,6%)	0,011
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$, (4,0-9,0)	13,5 [8,4;17,4]	9,7 [8,2;12,8]	0,158
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/\text{л}$, (2,00-5,80)	8,8 [4,8;13,4]	6,1 [5,0;9,0]	0,217
АСТ, ЕД/л, (5,0-34,0)	24 [14;52,5]	26,0 [20,5;45,5]	0,650
АЛТ, ЕД/л, (0,0-33,0)	61,3 [12;82]	41,0 [29,5;50,0]	0,801
СРБ, мг/л, (0,0-5,0)	90 [25;160]	104,0 [57,0;170,0]	0,836
Ферритин, нг/мл, (13,0-150,0)	1416,5 [591;2000]	408 [239;643]	0,008
СОЭ, мм/ч, (2-25)	47 [22;65]	55 [32;65]	0,684
Фибриноген, г/л, (1,9-4,3)	4,5 [2,8;6,1]	4,6 [4,0;6,1]	0,442
ГФ, %, ($\geq 78,3\%$ — норма, $30,5-78,2\%$ — умеренное снижение, $\leq 30,4\%$ — выраженное снижение)	12,0 [0,1;29,1]	33,9 [29;38]	0,067
IL-6, пг/мл, (0,0-10,0)	33,9 [10,7;56,7]	24,9 [9,9;43,3]	0,4
IL-18, пг/мл, (104,0-270,0)	2114 [1994;2127]	161,5 [120,8;285,2]	<0,001
IL-1, пг/мл, (0,0-11,0)	0,01 [0,01;0,77]	0,39 [0,01;1,03]	0,362
ПКТ, нг/мл, (0,0-0,05)	0,08 [0,03;0,22]	0,06 [0,05;0,09]	0,541

Сокращения: АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, БСВ — болезнь Стилла взрослых, ГФ — гликозилированный ферритин, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит, ПКТ — прокальцитонин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, IL-1 — интерлейкин-1, IL-6 — интерлейкин-6, IL-18 — интерлейкин-18.

опорно-двигательного тракта) форму, а по характеру течения заболевания — на моноциклическое, полициклическое и хроническое [9].

ИРП и БСВ — заболевания — исключения. Парадоксально, что для постановки диагноза ИРП необходимо исключить БСВ, и наоборот. Однако, когда речь идет о системной форме БСВ с серозитами (как это продемонстрировано на примере) — это становится практически невозможно.

Таким образом, диагностика ИРП и БСВ осложняется рядом особенностей:

1. Отсутствием специфичных биомаркеров заболевания, выявляемых как во время обострения, так и во время ремиссии.
2. Отсутствием известных генетических мутаций.
3. Неспецифичностью симптомов (лихорадка, серозиты, артралгии, миалгии).
4. Невозможностью подтверждения диагноза в отсутствие признаков обострения заболевания.
5. Наличием экстракардиальных проявлений у многих больных ИРП, с одной стороны, и проявлений

серозита в структуре системных вариантов БСВ, с другой.

Вышеперечисленное делает актуальным проведение поисковых работ для выявления новых маркеров заболевания.

Материал и методы

В поперечное исследование включены пациенты с ИРП и БСВ в возрасте старше 18 лет, обследованные в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с 2018 по 2020гг. Диагноз ИРП установлен согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015г [4]. Диагноз БСВ подтвержден на основании классификационных критериев Yamaguchi [8]. Пациенты включены во время рецидива заболевания. Рецидив ИРП подтверждался при наличии всех 3-х симптомов — повышение С-реактивного белка (СРБ), новый выпот в полость перикарда либо ухудшение предыдущего и типичная боль за грудиной. БСВ расценивался как рецидив при повы-

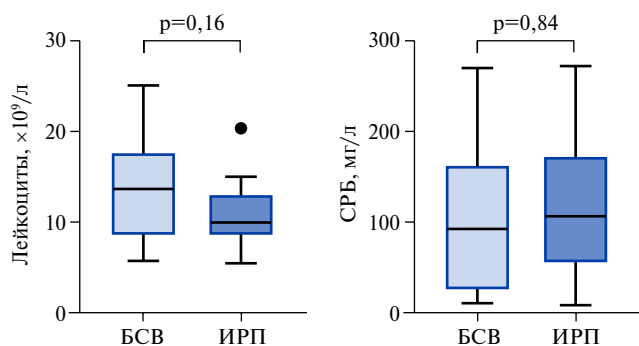


Рис. 1. Концентрация СРБ и количество лейкоцитов у пациентов с БСВ и ИРП.
Сокращения: БСВ — болезнь Стилла взрослых, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит, СРБ — С-реактивный белок.

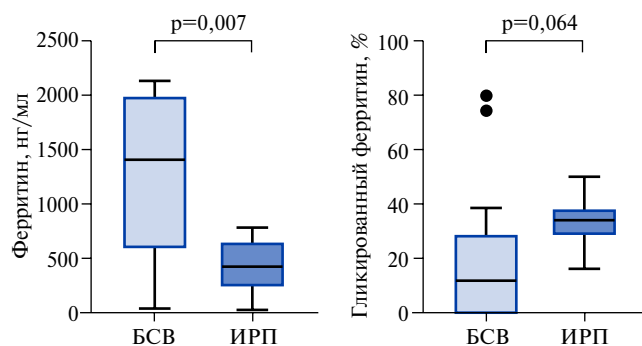


Рис. 2. Сравнение концентрации ферритина и процента ГФ в сыворотке крови у пациентов с БСВ и ИРП.

Сокращения: БСВ — болезнь Стилла взрослых, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит.

шении концентрации СРБ выше референса и не менее 1 клинического симптома, к которым были отнесены артриты, сыпь, перикардит и/или плеврит. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» в Санкт-Петербурге (№ 28, версия 1.0 от 12.02.2018).

Взятие крови у всех пациентов осуществлялось с утра натощак в период рецидива основного заболевания до начала противорецидивной терапии.

Изменение концентраций IL-1, IL-6, IL-18, прокальцитонина выполнено с помощью иммуноферментного анализа (коммерческие наборы производства «Вектор-Бест», Россия). Ферритин — методом иммунотурбидиметрии на анализаторе AU-480 (Beckman Coulter, США). Методология определения гликолизированного ферритина (ГФ) описана в статье Потапенко В. Г. и др. 2018г [10]. Исследование клинического анализа крови, СРБ и аминотрансфераз с использованием стандартных коммерческих реагентов.

Статистический анализ результатов проведен с использованием лицензионных прикладных статистических программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США), Prisma GraphPad 6.0 (GraphPad Software, США). При выявлении ненормального характера распределения результаты описывались в виде медианы и 25;75-го перцентилей. Для сравнения количественных признаков использовался U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ между исследуемыми признаками проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 15 пациентов с БСВ, 15 с ИРП. Медиана возраста составила у пациентов

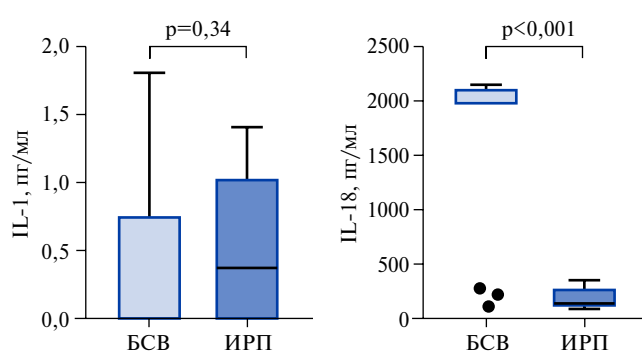


Рис. 3. Сравнение концентраций IL-18 и IL-1 в сыворотке крови у пациентов с БСВ и ИРП.

Сокращения: БСВ — болезнь Стилла взрослых, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит, IL-1 — интерлейкин-1, IL-18 — интерлейкин-18.

БСВ 28 лет [25;42], ИРП — 55 лет [44;66]. Клинико-лабораторная характеристика групп, медианы анализируемых показателей представлены в сводной таблице 1.

Нейтрофильный лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$ выявлен у 10 пациентов с БСВ и у 9 пациентов с ИРП. Медианы концентрации острофазовых маркеров, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза повышены у всех пациентов и статистически не отличалась в исследуемых группах. Концентрация СРБ и количество лейкоцитов в исследуемых группах представлены на рисунке 1. Отличия выявлены по следующим показателям — медиана возраста, концентрация ферритина, ГФ и степени повышения уровня IL-18.

Концентрация ферритина повышена в обеих группах. В группе БСВ повышение концентрации ферритина статистически более значимо (1416 пг/мл vs 408 пг/мл, $p = 0,008$), в равной степени, как и снижение его гликозированной фракции (12% vs 33,9%, $p = 0,067$) (рис. 2). Концентрации IL-6 и IL-18 повышены в обеих группах, однако в группе БСВ концентрация IL-18 статистически значимо

выше (2114 пг/мл vs 161,5 пг/мл, $p \leq 0,001$) (рис. 3). Концентрация IL-1 не превышала референсных значений и не отличалась в исследуемых группах (рис. 3).

При проведении корреляционного анализа в группе БСВ наблюдалась прямая корреляционная зависимость между уровнем IL-18, ферритина ($r_s=0,73$, $p=0,03$). Других корреляций между клинико-лабораторными параметрами выявлено не было, вероятно, вследствие малой выборки.

Обсуждение

Согласно данным, полученным в ходе исследования, различий в группах по таким показателям, как количество лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов, скорость оседания эритроцитов, СРБ и аминотрансферазы, не выявлено. Это подтверждает факт, что отличить ИРП от БСВ, применяя стандартные подходы диагностики, невозможно. В отсутствие установленной генетической предрасположенности, информативных диагностических лабораторных тестов, представляет интерес рассмотрение более широкой панели воспалительных биомаркеров на предмет оценки их диагностической значимости.

Ферритин и ГФ. В норме $>78\%$ ферритина существует в гликозилированной форме. При повышенном синтезе ферритина клетками (макрофаги, клетки Купфера, гепатоциты, эндотелий) гликозилирование белка снижается, что приводит к изменению соотношения свободного ферритина и его гликозилированной формы в сыворотке крови. В 2002г Fautrel B, et al. [11] в качестве лабораторного критерия БСВ предложили использовать ГФ, выраженный в процентном отношении к общему ферритину. За диагностическое значение принят показатель ГФ $\leq 20\%$. Определение ГФ не проводилось при других АВЗ. В настоящем исследовании процент ГФ у пациентов с ИРП исследован впервые. Согласно результатам, полученным в ходе работы, процент ГФ у пациентов с ИРП снижен, медиана показателя составила 33,9%. Снижение менее значимое, чем в группе БСВ, где медиана ГФ составила 12%, что может быть объяснено меньшим количеством симптомов, менее выраженным лейкоцитозом.

Цитокины. Суперсемейство цитокинов IL-1 насчитывает 11 представителей. Они являются важнейшими регуляторами воспаления, контролируя различные процессы врожденного иммунитета [12]. Наибольший интерес представляют IL-1 β и IL-18, синтезируемые в ответ на активацию инфламмосомы — ключевого механизма развития БСВ и ИРП. Блокирование данных мишеней на практике оказалось эффективным и легло в основу антицитокиновой терапии [13, 14] как в лечении БСВ, так и ИРП.

IL-1. IL-1 подразделяется на 2 независимых цитокина — IL-1 α и IL-1 β , объединенных общим рецепто-

ром (IL-1R1) и выполняющих схожие биологические функции.

IL-1 β принадлежит центральная роль в патогенезе АВЗ. Его значение подтверждено клиническими исследованиями при различных АВЗ с использованием блокаторов IL-1, где процент респондеров превышал 90% [13, 14].

На основании полученных в ходе настоящей работы данных, повышение концентрации IL-1 β в сыворотке не выявлено в обеих группах. Мы можем предполагать, что полученные результаты занижены по ряду причин: во-первых, существующие тест-системы работают неполноценно в пределах низких концентраций IL-1 β , во-вторых, малым периодом полу-жизни цитокина.

IL-18. IL-18 является одним из ключевых цитокинов, синтезируемых в ответ на активацию клеток моноцитарного ряда. Его значимое повышение отмечено при таких заболеваниях, как БСВ [15, 16], рецидивирующий синдром активации макрофагов, синдром активации макрофагов, ассоциированный с потерей функции NLRC4 (NLRC4/MAS) [17] пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне (PAPA) [18]. Умеренное повышение выявлено при инфекционных процессах, таких как COVID-19 [19], сепсис [15].

Исследований, оценивающих концентрацию IL-18 при ИРП не представлено, в настоящем исследовании концентрация IL-18 у пациентов с ИРП исследована впервые. Выявлено повышение концентрации IL-18 в исследуемых группах, у пациентов с БСВ концентрация выше, что коррелировало с концентрацией ферритина. Наши данные сопоставимы с данными Priori R, et al. (2014) [15], где выявлена корреляция между концентрациями IL-18 и ферритином. В ее работе также отмечена корреляция между активностью заболевания и IL-18, в нашей когорте это не продемонстрировано, что может быть связано с меньшей выборкой.

В работе Colafrancesco S, et al. (2012) [16] продемонстрирована взаимосвязь между концентрацией IL-18 и худшим прогнозом, активностью заболевания, риском развития синдрома активации макрофагов.

Некоторыми авторами выдвигалась гипотеза о возможности использования IL-18 как дополнительного диагностического маркера БСВ [20]. Однако накопленные данные не подтверждают данную гипотезу. Вероятно, определение концентрации IL-18 найдет свое применение при использовании комбинированных шкал.

IL-6. С конца 1990-х началось изучение IL-6 как маркера активности БСВ [21]. В качестве диагностического маркера он не рассматривался, т.к. его повышение отмечено как при аутоиммунных заболеваниях, так и при АВЗ. Показаны сходные концентрации данного цитокина при инфекционных заболеваниях,

известна его корреляция с уровнем СРБ. При ИРП данный маркер не изучался.

В исследуемых нами когортах концентрация IL-6 была сопоставима и коррелировала с уровнем СРБ в обеих группах. Определение его в рутинной клинической практике не оправдано вследствие недостаточно высокой специфичности, однако изучение его концентраций ценно с точки зрения патогенеза и прогнозирования ответа на терапию блокаторами IL-6.

Заключение

В ходе исследования нами установлен близкий паттерн изменений воспалительных биомаркеров у пациентов БСВ и ИРП, который выражается в повышении цитокинов (IL-18, IL-6), ферритина. Отмечено, что повышение концентрации IL-18 в группе БСВ выше, что

может быть объяснено более генерализованным воспалительным процессом.

Если рассмотреть БСВ и ИРП в едином континууме, то можно проследить определенную закономерность: чем моложе пациент, тем больше системных проявлений (артриты, сыпь, спленомегалия), выше уровни ферритина и IL-18.

Полученных данных недостаточно, чтобы однозначно высказываться об общей классификационной принадлежности, требуется проведение молекулярно-генетического и эпигеномного исследований при данных состояниях.

Отношения и деятельность. Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2020-901).

Литература/References

- Myachikova VYu, Titov VA, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift? Russian Journal of Cardiology. 2019;(11):155-63. (In Russ.) Мячикова В.Ю., Титов В.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы? Российский кардиологический журнал. 2019;(11):155-63. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-155-163.
- List of rare (orphan) diseases. (In Russ.) Перечень редких (орфанных) заболеваний. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.
- The portal for rare diseases and orphan drugs. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European heart journal. 2015;36(42):2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
- Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. Autoimmun Rev. 2014;13(7):708-22. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.058.
- Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis — a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and a design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RPH-104 treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis. Kardiologiya. 2021;61(1):72-7. (In Russ.) Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — новое орфанное аутовоспалительное заболевание? Ретроспективный анализ случаев идиопатического рецидивирующего перикардита и план рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования для оценки терапевтической эффективности и безопасности блокатора ИЛ-1 (RPH-104). Кардиология. 2021;61(1):72-7. doi:10.18087/cardio.2021.1.n1475.
- Bizzi E, Picchi C, Mastrangelo G, et al. Recent advances in pericarditis. Eur J Intern Med. 2021;S0953-6205(21)00302-2. doi:10.1016/j.ejim.2021.09.002.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol. 1992;19(3):424-30.
- Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. Arthritis Rheum. 1987;30(2):186-94. doi:10.1002/art.1780300209.
- Potapenko VG, Pervakova MYu, Lapin SV, et al. The role of fractional ferritin analysis in the diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome. Clinical laboratory diagnostics. 2018;63(1):21-7. (In Russ.) Потапенко В.Г., Первакова М.Ю., Лапин С.В. и др. Роль фракционного анализа ферритина в диагностике вторичного гемофагоци-
- тарного синдрома. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(1):21-7. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-1-21-27.
- Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. Medicine (Baltimore). 2002;81(3):194-200. doi:10.1097/00005792-200205000-00003.
- Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, et al. The role of interleukin-1 in general pathology. Inflamm Regen. 2019;39:12. doi:10.1186/s41232-019-0101-5.
- Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients with Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(18):1906-12. doi:10.1001/jama.2016.15826.
- Kedor C, Listing J, Zernicke J, et al. Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. Ann Rheum Dis. 2020;79(8):1090-7. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217155.
- Priori R, Colafrancesco S, Alessandri C, et al. Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis. J Rheumatol. 2014;41(6):1118-23. doi:10.3899/jrheum.130575.
- Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, et al. IL-18 Serum Level in Adult Onset Still's Disease: A Marker of Disease Activity. Int J Inflamm. 2012;2012:156890. doi:10.1155/2012/156890.
- de Jesus AA, Hou Y, Brooks S, et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. J Clin Invest. 2020;130(4):1669-82. doi:10.1172/JCI129301.
- Stone DL, Ombrello A, Arostegui JI, et al. Excess Serum Interleukin-18 Distinguishes Patients with Pathogenic Mutations in PSTPIP1. Arthritis Rheumatol. 2021. doi:10.1002/art.41976. Online ahead of print.
- Tkachenko OYu, Pervakova MYu, Lapin SV, et al. Prediction of the course of viral pneumonia in COVID-19 using the "cytokine storm" scale. Therapy. 2021;(6):42-50. (In Russ.) Ткаченко О.Ю., Первакова М.Ю., Лапин С.В. и др. Прогнозирование течения вирусной пневмонии при COVID-19 с помощью шкалы "цитокинового шторма". Терапия. 2021;(6):42-50.
- Kudela H, Drynda S, Lux A, et al. Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. BMC Rheumatol. 2019;3:4. doi:10.1186/s41927-019-0053-z.
- Scheinberg MA, Chapira E, Fernandes ML, Hubscher O. Interleukin 6: a possible marker of disease activity in adult onset Still's disease. Clin Exp Rheumatol. 1996;14(6):653-5.

Факторы, ассоциированные с развитием отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете типа 2

Демин А. А., Бондарь И. А., Гражданкина Д. В.

Цель. Выявить факторы, взаимосвязанные с развитием отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) при сахарном диабете типа 2 (СД2).

Материал и методы. В исследование включено 94 больных СД2 в возрасте от 40 до 65 лет с начальными симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) или без таковых. Больным проводили клинико-лабораторное обследование, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), эхокардиографию, определяли концентрацию N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP). Через 8,8±0,72 лет наблюдения у больных оценивали развитие НССС: смерть от любых причин, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, экстренную реваскуляризацию миокарда, госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН. Проводили поиск взаимосвязи между развитием НССС у больных СД2 в отдалённом периоде и исходными параметрами с помощью построения модели логистической регрессии.

Результаты. За период 8,8±0,72 лет НССС произошли у 34 из 88 (38,6%) больных СД2. Исходные показатели ТШХ были ниже у больных с развившимся НССС (391,8±56,2 м vs 418,8±53,9 м, $p=0,04$). Среди больных с НССС исходно чаще встречались стабильная ишемическая болезнь сердца (55,9% vs 27,8%, $p=0,008$), начальные проявления ХСН (61,8% vs 27,8%; $p=0,0016$). У больных с НССС были выше медиана исходного уровня NT-proBNP (46,9 пг/мл vs 24,2 пг/мл, $p=0,01$) и средние показатели размера левого предсердия (ЛП) (4,5±0,6 см vs 4,19±0,5 см, $p=0,04$). Методом логистической регрессии определены факторы, взаимосвязанные с отдалёнными НССС у больных СД2: уровень NT-proBNP ($p=0,05$), размер ЛП ($p=0,01$) и результаты ТШХ ($p=0,002$).

Заключение. Развитие отдалённых НССС у больных СД2 среднего возраста с начальными проявлениями ХСН или без таковых взаимосвязано с исходным повышением уровня NT-proBNP, увеличением размера ЛП и уменьшением показателей ТШХ. Для выявления других факторов, влияющих на исход у больных с начальными признаками ХСН, необходимы дальнейшие проспективные исследования на выборке большего размера.

Ключевые слова: N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа, левое предсердие, тест 6-минутной ходьбы, сахарный диабет 2 типа, неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Демин А. А. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-1052-1451, Бондарь И. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-4641-3874, Гражданкина Д. В. — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6219-1426.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
grahdankina@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД2 — сахарный диабет типа 2, СИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа.

Рукопись получена 09.02.2021

Рецензия получена 19.03.2021

Принята к публикации 13.06.2021



Для цитирования: Демин А. А., Бондарь И. А., Гражданкина Д. В. Факторы, ассоциированные с развитием отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете типа 2. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4334. doi:10.15829/1560-4071-2021-4334

Factors associated with long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes

Demin A. A., Bondar I. A., Grazhdankina D. V.

Aim. To identify factors associated with long-term adverse cardiovascular events (CVEs) in patients with type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The study included 94 T2D patients aged 40 to 65 years with or without early symptoms of heart failure (HF). Patients underwent clinical and laboratory investigations, 6-minute walk test (6MWT), and echocardiography. Concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined. After 8,8±0,72 years of follow-up, the prevalence of following CVEs among patients were assessed: any-cause death, myocardial infarction, stroke, emergency myocardial revascularization, hospitalization due to decompensated HF. We assessed the relationship between the development of long-term CVEs in T2D patients and the initial characteristics using logistic regression model.

Results. Over a period of 8,8±0,72 years, CVEs occurred in 34 out of 88 (38,6%) patients with T2D. The baseline 6MWT values were lower in patients with CVEs (391,8±56,2 m vs 418,8±53,9 m, $p=0,04$). Stable coronary artery disease (55,9% vs 27,8%, $p=0,008$), early-stage HF (61,8% vs 27,8%; $p=0,0016$) were more common among patients with CVEs. Patients with CVEs

had higher median initial NT-proBNP (46,9 pg/ml vs 24,2 pg/ml, $p=0,01$) and mean left atrial (LA) size (4,5±0,6 cm vs 4,19±0,5 cm, $p=0,04$) levels. The logistic regression established following factors associated with long-term CVEs in patients with T2D: NT-proBNP level ($p=0,05$), LA size ($p=0,01$), and 6MWT results ($p=0,002$).

Conclusion. The development of long-term CVEs in middle-aged T2D patients with or without early-stage HF is associated with an initially increased NT-proBNP levels, an increase in left atrial size, and a decrease in 6MWT values. Further prospective studies with larger samples are needed to identify other factors affecting outcome in patients with early signs of HF.

Keywords: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, left atrium, 6-minute walk test, type 2 diabetes, adverse cardiovascular events.

Relationships and Activities: none.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Demin A. A. ORCID: 0000-0003-1052-1451, Bondar I. A. ORCID: 0000-0003-4641-3874, Grazhdankina D. V.* ORCID: 0000-0002-6219-1426.

*Corresponding author:
grazhdankina@rambler.ru

Received: 09.02.2021 Revision Received: 19.03.2021 Accepted: 13.06.2021

For citation: Demin A. A., Bondar I. A., Grazhdankina D. V. Factors associated with long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4334. doi:10.15829/1560-4071-2021-4334

Распространенность сахарного диабета в мире составляет 463 млн человек и постоянно увеличивается, при этом >90% случаев приходится на сахарный диабет 2 типа (СД2) [1]. СД2 считается одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти [2, 3]. В исследованиях показана взаимосвязь увеличения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с длительностью СД2, которая, в свою очередь, влияет на трудность достижения оптимального гликемического контроля, приводит к высокой вариабельности гликемии, увеличивает частоту микроальбуминурии и хронической болезни почек [4, 5]. Артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и ожирение, часто сопутствующие СД2, также играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых катастроф [2, 5].

Актуальным является поиск и других факторов, ассоциированных с повышением сердечно-сосудистого риска при СД2 в связи с появлением новых классов антигипергликемических препаратов, показавших свои кардиопротективные эффекты в крупнейших исследованиях [6]. Известно прогностическое значение биомаркеров, в частности, N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) вне зависимости от наличия СД2 [7]. В исследованиях показано, что NT-proBNP являлся маркером неблагоприятных исходов у пожилых больных СД2 при отсутствии симптомов ХСН, а также у больных СД2 после недавно перенесенного острого коронарного синдрома [8, 9]. Однако недостаточно изучена роль NT-proBNP и других возможных предикторов в развитии отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у больных СД2 среднего возраста. Выявление этих факторов позволит определить необходимые методы обследования данной категории больных и, возможно, оптимизировать подходы к лечению.

Целью настоящего исследования явилось выявление факторов, взаимосвязанных с развитием отдаленных НССС при СД2.

Материал и методы

Проведено когортное лонгитудинальное исследование с использованием метода случайного отбора больных. Критерии включения: наличие СД2, возраст 40-65 лет, наличие или отсутствие стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний

артерий нижних конечностей, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также присутствие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Критерии исключения из исследования: ХСН III-IV функционального класса, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <50%, постоянная форма фибрилляции предсердий, заболевания лёгких с дыхательной недостаточностью, хроническая болезнь почек 3-5 стадий, синдром диабетической стопы, онкологические заболевания, инфаркт миокарда (ИМ), перенесённый <6 мес. назад, гемоглобин <100 г/л.

В исследование вошли 94 больных СД2 (65% женщин и 35% мужчин), которые проходили лечение в эндокринологическом и кардиологическом отделениях ГБУЗ НСО “Государственной Новосибирской областной клинической больницы” в 2009-2011 гг. У всех больных исходно была АГ, у 6 — ОНМК в анамнезе, у 9 — заболевания артерий нижних конечностей, у 37 человек — СИБС (у 18 из них — постинфарктный кардиосклероз). Все больные имели избыток массы тела или ожирение. 46,8% больных СД2 получали инсулинотерапию в сочетании с метформином, 11,7% — инсулинотерапию, 11,7% — метформин, 29,8% — комбинацию препаратов сульфонилмочевины и метформина.

На первом этапе больным проводили общеклиническое и лабораторное обследование, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) для оценки толерантности к физической нагрузке. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате Siemens Sonoline G50. Концентрацию NT-proBNP определяли методом ферментного иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Immulait 2000 Siemens с использованием наборов BNP NT-proBNP производства Siemens.

В дальнейшем пациенты были приглашены на клиническое обследование (n=43) и проведены телефонные визиты (n=33) в 2019-2020 гг. Летальные исходы и их причина выявлены в Федеральном регистре больных СД. Не удалось найти информации по 6 пациентам. В итоге проанализированы данные 88 больных СД2. Средняя длительность наблюдения составила $8,8 \pm 0,72$ лет. За НССС приняты смерть от любых причин, ИМ, ОНМК, экстренная реваскуляризация миокарда, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирского госу-

Таблица 1

**Исходная характеристика больных СД2 и АГ
в зависимости от развития отдалённых НССС**

Параметр	Пациенты с НССС (n=34)	Пациенты без НССС (n=54)	p
Клинические показатели			
Возраст, лет	56,4±5,8	54,4±5,2	0,09
Мужской пол (%)	38,2%	35,2%	0,8
СИБС (%)	55,9%	27,8%	0,008
Длительность СД2, лет	11 [6;15]	8 [4;10]	0,02
Длительность АГ, лет	14 [10;23]	10 [4;20]	0,026
ИМТ, кг/м ²	33,8 [30;38]	34,1 [29,7;37]	0,3
ТШХ, м	391,8±56,2	418,8±53,9	0,04
Лабораторные показатели			
NT-proBNP, пг/мл	46,9 [20,6;113]	24,2 [20;54,2]	0,01
HbA _{1c} , %	10±1,9	9,4±1,9	0,13
Общий холестерин, ммоль/л	5 [4,6;5,6]	5,5 [4,3;6,5]	0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,2;2,9]	1,9 [1,3;3]	0,5
ХС ЛВП, ммоль/л	0,9 [0,7;1]	0,9 [0,7;1,1]	0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8 [2,5;3,3]	3,1 [2,2;3,7]	0,4
СКФ, мл/мин*м ²	76,2±10,4	77,7±13	0,56
Мочевая кислота, мкмоль/л	325,1±71,8	307±78,1	0,3
Микроальбуминурия, мг/сут.	100 [21,6;200]	20 [8;60]	0,005
Микроальбуминурия >30 мг/сут., %	66,7%	37,3%	0,008
Лечение			
Инсулин	64,7%	53,7%	0,3
Метформин, %	79,4%	85,2%	0,58
Препараты сульфонилмочевины, %	14,7%	37%	0,02
иАПФ/АРА II	100%	100%	
β-блокаторы	76,5%	55,6%	0,06
Антагонисты кальция	35,3%	24,1%	0,25
Тиазидовые диуретики	50%	64,8%	0,3
Статины	55,9%	25,9%	0,004

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, СД2 — сахарный диабет типа 2, СИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа.

дарственного медицинского университета Минздрава России и соответствовало этическим нормам Хельсинской декларации (2013). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ данных выполнен в центре “Биостатистика” с помощью пакетов SAS 9.4, STATISTICA 13 и SPSS-26. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения при нормальном распределении признаков ($M \pm sd$), в виде медианы и 25-75% квартилей ($Me [Q1; Q3]$) — при отличном от нормального распределении признаков. Категориальные признаки представлены в виде процентов. Проверку гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий всех количественных признаков проводили с помощью параметрических и непараметрических методов, включающих дисперсионный анализ, кри-

терий Kruskal-Wallis. Взаимосвязь между парами дискретных качественных признаков анализировали с помощью таблиц сопряжённости. Ассоциацию между наличием или отсутствием отдалённых НССС и подмножеством исходных показателей исследовали с помощью построения уравнений логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов и отбора модели с наибольшей практической значимостью и предсказательной ценностью.

Результаты

За период наблюдения $8,8 \pm 0,72$ лет зарегистрировано 12 летальных исходов (13,6%), из них 10 — от ССЗ, 5 случаев ИМ, 9 случаев нестабильной стенокардии, 4 случая ОНМК, 4 госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. В целом НССС произошли у 34 из 88 (38,6%) больных.

Таблица 2

Исходные параметры ЭхоКГ больных СД2 в зависимости от развития отдалённых НССС

Показатель	Пациенты с НССС (n=34)	Пациенты без НССС (n=54)	p
Аорта, см	3,4 [3,1;3,9]	3,3 [3,1;3,6]	0,04
ЛП, см	4,5±0,6	4,19±0,5	0,04
КДР ЛЖ, см	5±0,5	5±0,4	0,9
КСР ЛЖ, см	3,1 [2,8;3,4]	3 [2,7;3,3]	0,9
ФВ ЛЖ, %	67,5 [63;71]	71 [67;75]	0,18
ИММЛЖ, г/м ²	96,5 [85,1;113,3]	94,8 [81;108,7]	0,4
ОТС ЛЖ, см	0,41 [0,36;0,44]	0,39 [0,37;0,43]	0,97
ГЛЖ, %	38,2%	33,3%	0,6
Е/А	0,8 [0,7;0,9]	0,8 [0,7;1,05]	0,2
DT, мс	195,2±38,7	202,6±37,2	0,5

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, НССС — неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, DT — время замедления раннего диастолического наполнения, Е/А — отношение пиков раннего и позднего диастолического наполнения.

Таблица 3

Параметры логистической регрессии для прогнозирования развития НССС в отдаленном периоде у больных СД2

Параметры	Коэффициенты регрессии	Статистика Вальда хи-квадрат	p	Стандартизированные коэффициенты регрессии
ТШХ	0,0144	9,5	0,002	0,4528
ЛП	-1,0069	5,78	0,01	0,3254
NT-proBNP	-0,0090	3,6870	0,05	0,5343

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP — N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа.

В таблице 1 представлено сравнение исходных клиничко-лабораторных показателей больных СД2 и АГ в зависимости от наличия или отсутствия НССС в отдаленном периоде. Группы больных были сопоставимы по возрасту и полу, индексу массы тела. Больные с развившимися НССС имели больше длительность СД2 и АГ, более низкие исходные показатели ТШХ, больше частоту СИБС и альбуминурии >30 мг/сут. по сравнению с больными без НССС. Статистически значимых различий по исходной степени компенсации углеводного и липидного обмена, скорости клубочковой фильтрации между группами не получено. Медиана исходного уровня NT-proBNP была выше в группе пациентов с НССС.

Сравнение исходных показателей ЭхоКГ больных СД2 с наличием и отсутствием НССС представлено в таблице 2. Средние показатели размера левого предсердия (ЛП) были выше в группе больных с НССС по сравнению с больными без НССС. По остальным ЭхоКГ параметрам группы оказались сопоставимы.

Выявление факторов, взаимосвязанных с НССС, у больных СД2 в отдаленном периоде проводили с помощью логистической регрессии. В качестве зависимой переменной выступало отсутствие или наличие НССС у больных СД2 (0/1); независимыми переменными являлись клиничко-лабораторные и ЭхоКГ-показатели, представленные в таблицах 1

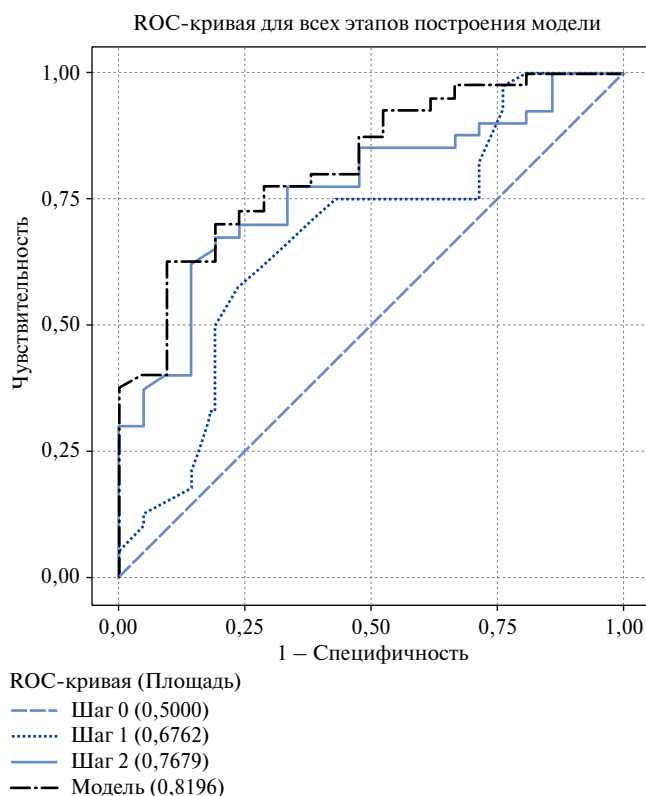


Рис. 1. ROC-кривая оценки качества модели, полученной методом логистической регрессии.

и 2. Из всех полученных уравнений была отображена модель, в которую вошли 3 параметра: результаты ТШХ, размер ЛП и уровень NT-proBNP (табл. 3). Процент конкордации составил 81,9%, коэффициент Somers'D — 0,639, тест согласия Hosmer-Lemeshow: $\chi^2=7,09$, $p=0,53$. Стандартизированные коэффициенты регрессии показателей, включенных в уравнение, были примерно равны, что свидетельствовало об их одинаковом вкладе в прогнозирование отдаленного риска НССС у больных СД2.

На рисунке 1 представлена ROC-кривая, показывающая хорошее качество модели логистической регрессии. Площадь под кривой AUC (area under curve) составила 0,8196.

Оценку вероятности развития у пациента СД2 НССС в отдаленном периоде проводили по формуле: $P = e^Z / (1 + e^Z)$. В данной формуле e — основание натурального логарифма ($e=2,7183$). $Z = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$, где X_1 — размер ЛП (в см), $\beta_1 = -1,0069$; X_2 — уровень NT-proBNP (пг/мл), $\beta_2 = -0,009$; X_3 — результаты ТШХ (в м), $\beta_3 = 0,0144$. Чем ближе к единице значение P , тем ниже риск развития НССС у больных СД2. Подставив результаты указанных показателей пациента с СД2 в формулу, можно оценить риск НССС в отдаленном периоде.

Обсуждение

В представленном проспективном пролонгированном исследовании в условиях рутинной клинической практики впервые показано, что комбинация показателей функциональной способности сердца (увеличение размера ЛП на ЭхоКГ), снижение толерантности к физической нагрузке (ТШХ) и повышение уровня NT-proBNP могут предопределить риск развития НССС у больных СД2 среднего возраста высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска без признаков умеренной или тяжелой ХСН (38,6% случаев за период наблюдения $8,8 \pm 0,72$ лет).

Существование предсердной кардиомиопатии является предметом научных дискуссий на протяжении длительного времени. По данным литературы, увеличение размера ЛП при отсутствии фибрилляции предсердий ассоциировано с увеличением риска инсульта, тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и комбинации неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от ССЗ, ИМ, ОНМК) [10]. У больных СД2 показано, что ремоделирование ЛП развивается вследствие повышения напряжения его стенок как результат длительного повышения конечно-диастолического давления ЛЖ, т.е. взаимосвязано с его диастолической функцией [11, 12]. В свою очередь, диастолическая дисфункция ЛЖ у больных СД2 значительно влияет на функциональную способность больных и взаимосвязана с наличием у них кардиоваскулярной формы автономной нейропатии [13].

В настоящем исследовании снижение толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ оказалось одним из прогностических факторов развития НССС в отдаленном периоде у больных СД2 среднего возраста и без выраженных признаков ХСН. Мнение о прогностической значимости ТШХ поддерживается в других работах при менее продолжительном периоде наблюдения, но у больных с установленной ХСН с нормальной и сниженной ФВ. Так, в крупнейшем исследовании, включавшем 5519 больных, показано, что ТШХ является сильным независимым предиктором смерти в амбулаторных условиях при ХСН в течение двух лет наблюдения [14].

В нашем исследовании показано, что NT-proBNP являлся предиктором НССС при СД2 без подтвержденных ССЗ через $8,8 \pm 0,72$ лет наблюдения. Следует отметить, что только у 14 (16%) человек уровень биомаркера был выше 125 пг/мл, и повышение концентрации NT-proBNP даже в референсном диапазоне определяло развитие НССС у больных СД2. В когорте больных АГ и/или СД2 без симптомов ХСН уровень NT-proBNP более 80-го перцентиля распределения в популяции исследования PROBE-HF приводил к повышению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пожилых пациентов (чаще женского пола), но не у пациентов моложе 63 лет за средний период наблюдения 4,15 лет [7]. В недавнем сравнительном исследовании подтверждено, что определение NT-proBNP и шкала SCORE обеспечивало более точную оценку прогностического риска (ROC-анализ, Harrel's C-индекс, калибровка с критерием согласия Hosmer-Lemeshow), чем другие модели [1] у больных СД2. NT-proBNP оказался более специфичным предиктором сердечно-сосудистой смерти, чем смерти "от всех причин" при СД2, что подчёркивает его клиническую актуальность как специфического "маркера исхода" [15] и целесообразность включения в недавно предложенное группой научных обществ универсальное определение сердечной недостаточности [16].

Клиническая значимость полученных результатов исследования заключается в необходимости раннего и комплексного обследования больных СД2 с высоким риском ССЗ или уже имеющимися ССЗ, включающего проведение ЭхоКГ, измерение натрийуретических пептидов и проведение ТШХ для выявления переносимости физической нагрузки. Выявление высокого риска НССС у "клинически стабильного" больного СД2 может стать критерием для назначения новых классов антигипергликемических препаратов.

Ограничения исследования. Небольшой объем выборки уменьшает статистическую значимость полученных результатов, которые необходимо интерпретировать с осторожностью и изучать в дальнейшем на большем количестве больных. В представленной

работе не изучалось влияние на развитие НССС таких ЭхоКГ параметров диастолической дисфункции, как отношение пиковой скорости раннего наполнения ЛЖ к пиковой скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения ЛЖ, максимальная скорость трикуспидальной регургитации, объем ЛП. Поэтому желательны дальнейшие исследования в данном направлении.

Заключение

Развитие отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД2 средне-

го возраста с начальными проявлениями ХСН или без таковых взаимосвязано с исходным повышением уровня NT-proBNP, увеличением размера ЛП и уменьшением показателей ТШХ. Для выявления других факторов, влияющих на исход у больных с начальными признаками ХСН, необходимы дальнейшие проспективные исследования на выборке большего размера.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1177/1479164118794619.
3. Dedov II, Shestakova MV, Majorov AYU, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults. *Diabetes mellitus.* 2020;23(S2):4-102. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020;23(S2):4-102. doi:10.14341/DM23S2.
4. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, et al. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(7):1745-51. doi:10.1111/dom.13698.
5. Rymar OD, Shcherbakova LV, Shchetinina AO, et al. Type 2 diabetes: basic clinical and laboratory parameters and risk of cardiovascular death. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3822. (In Russ.) Рымар О.Д., Щербак Л.В., Щетинина А.О. и др. Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2 типа и риск сердечно-сосудистой смерти. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):3822. doi:10.15829/1560-4071-2020-3822.
6. Nelinson DS, Sosa JM, Chilton RJ. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety. *J Osteopath Med.* 2021;121(2):229-39. doi:10.1515/jom-2020-0153.
7. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic and acute decompensated. Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РММОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
8. Ballo P, Betti I, Barchielli A, et al. Prognostic role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in asymptomatic hypertensive and diabetic patients in primary care: impact of age and gender: Results from the PROBE-HF study. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(5):421-31. doi:10.1007/s00392-015-0937-x.
9. Wolsk E, Claggett B, Pfeffer MA, et al. Role of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Prohormone BNP as Predictors of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e004743. doi:10.1161/JAHA.116.004743.
10. Froehlich L, Meyre P, Aeschbacher S, et al. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(24):1884-91. doi:10.1136/heartjnl-2019-315174.
11. Lebedev DA, Lyasnikova EA, Vasilyeva AA, et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):3967. (In Russ.) Лебедев Д.А., Лясникова Е.А., Васильева А.А. и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3967. doi:10.15829/1560-4071-2020-3967.
12. Poulsen MK, Dahl JS, Henriksen JE, et al. Left atrial volume index: relation to long-term clinical outcome in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):2416-21. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1622.
13. Bondar IA, Demin AA, Shabelnicova OYu. Morphological and functional parameters of the heart and vessels in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes mellitus.* 2014;2:41-6. (In Russ.) Бондарь И.А., Демин А.А., Шабельникова О.Ю. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2014;2:41-6. doi:10.14341/DM2014241-46.
14. Grundtvig M, Eriksen-Volnes T, Ørn S, et al. 6 min walk test is a strong independent predictor of death in outpatients with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2904-11. doi:10.1002/ehf2.12900.
15. Prausmüller S, Resl M, Arfsten H, et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):34. doi:10.1186/s12933-021-01221-w.
16. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;27(4):387-413. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.

Факторы кардиометаболического риска в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Гельцер Б. И.¹, Циванюк М. М.^{1,2}, Шахгельдян К. И.^{1,3}, Емцева Е. Д.³, Вишневский А. А.³

Цель. Разработка прогностических моделей обструктивного поражения коронарных артерий (ОПКА) у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКСбпST) по результатам анализа предиктивного потенциала факторов кардиометаболического риска (КМР).

Материал и методы. В проспективное наблюдательное когортное исследование было включено 495 пациентов с ОКСбпST с медианой возраста 62 года и 95% доверительным интервалом [60; 64], которым выполнялась инвазивная коронароангиография (КАГ). Было выделено 2 группы лиц, первую из которых составили 345 (69,6%) больных с ОПКА (стеноз $\geq 50\%$), а вторую — 150 (30,4%) без ОПКА ($< 50\%$). Клинико-функциональный статус больных до проведения КАГ оценивали по 29 показателям. Для обработки и анализа данных использовали методы Манна-Уитни, Фишера, хи-квадрат, однофакторную логистическую регрессию (ЛР), а для разработки прогностических моделей — многофакторную ЛР (МЛР), метод опорных векторов (SVM) и случайный лес (СЛ). Точность моделей оценивали по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность, специфичность и точность.

Результаты. Комплексный анализ показателей функционально-метаболического статуса больных позволил выделить факторы КМР, линейно и нелинейно связанные с ОПКА. Методом однофакторной ЛР были определены их весовые коэффициенты и пороговые значения с наибольшим предиктивным потенциалом. Метрики качества лучшего прогностического алгоритма на базе ансамбля из 10 моделей МЛР составили по AUC — 0,82, специфичности и точности — 0,73, чувствительности — 0,75. Предикторами данной модели были 7 показателей в категориальной форме (общий холестерин (ХС) $\geq 5,9$ ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности $> 3,5$ ммоль/л, соотношение окружностей талии и бедер $\geq 0,9$ усл. ед., окружность талии/рост $\geq 0,69$ усл. ед., индекс атерогенности $\geq 3,4$ усл. ед., индекс продуктов накопления липидов $\geq 38,5$ см³ммоль/л, мочевиная кислота ≥ 356 мкмоль/л) и 2 — в непрерывной (ХС липопротеидов высокой плотности и индекс инсулинорезистентности).

Заключение. Разработанный алгоритм отбора предикторов позволил определить их прогностически значимые пороговые значения и весовые коэффициенты, характеризующие степень влияния на конечную точку. Ансамбль моделей МЛР демонстрировал наиболее высокую точность прогнозирования ОПКА до проведения КАГ. Прогностическая точность моделей SVM и СЛ была существенно ниже.

Ключевые слова: коронарные артерии, обструктивные поражения, острый коронарный синдром, прогнозирование, модели.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 20-37-90081, № 19-29-01077.

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа медицины, Владивосток; ²КГБУЗ Владивостокская клиническая больница № 1, Вла-

дивосток; ³ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, Институт информационных технологий, Владивосток, Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента клинической медицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Циванюк М. М.* — аспирант; врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиолог, ORCID: 0000-0003-3545-3862, Шахгельдян К. И. — д.т.н., доцент, директор; зав. лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Емцева Е. Д. — к.ф.-м.н., доцент кафедры математики и моделирования, ORCID: 0000-0002-9760-5481, Вишневский А. А. — магистрант кафедры математики и моделирования, ORCID: 0000-0001-7696-1666.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
m_tsivanyuk@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс атерогенности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КМР — кардиометаболический риск, ЛР — логистическая регрессия, МК — мочевиная кислота, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, МО — машинное обучение, НПКА — необструктивные поражения коронарных артерий, ОБ — окружность бедер, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема ST, ОПКА — обструктивные поражения коронарных артерий, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПАД — пульсовое артериальное давление, ПТВ — предстесовая вероятность, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛ — случайный лес, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, AUC — площадь под ROC-кривой, SVM — метод опорных векторов.

Рукопись получена 01.05.2021

Рецензия получена 23.06.2021

Принята к публикации 25.06.2021



Для цитирования: Гельцер Б. И., Циванюк М. М., Шахгельдян К. И., Емцева Е. Д., Вишневский А. А. Факторы кардиометаболического риска в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4494. doi:10.15829/1560-4071-2021-4494

Cardiometabolic risk factors in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome

Geltser B. I.¹, Tsivanyuk M. M.^{1,2}, Shakhgelyan K. I.^{1,3}, Emtseva E. D.³, Vishnevsky A. A.³

Aim. To develop predictive models of obstructive coronary artery disease (OPCA) in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) based on the predictive potential of cardiometabolic risk (CMR) factors.

Material and methods. This prospective observational cohort study included 495 patients with NSTEMI-ACS (median age, 62 years; 95% confidence interval [60; 64]), who underwent invasive coronary angiography (CAG). Two groups of persons were

identified, the first of which consisted of 345 (69,6%) patients with OPCA (stenosis $\geq 50\%$), and the second — 150 (30,4%) without OPCA ($< 50\%$). The clinical and functional status of patients before CAG was assessed including 29 parameters. For data processing and analysis, the Mann-Whitney, Fisher, chi-squared tests and univariate logistic regression (LR) were used. In addition, for the development of predictive models, we used multivariate LR (MLR), support vector machine (SVM)

and random forest (RF). The models was assessed using 4 metrics: area under the ROC-curve (AUC), sensitivity, specificity, and accuracy.

Results. A comprehensive analysis of functional and metabolic status of patients made it possible to identify the CMR factors that have linear and nonlinear association with OPCA. Their weighting coefficients and threshold values with the highest predictive potential were determined using univariate LR. The quality metrics of the best predictive algorithm based on an ensemble of 10 MLR models were as follows: AUC — 0,82, specificity and accuracy — 0,73, sensitivity — 0,75. The predictors of this model were 7 categorical (total cholesterol (CS) $\geq 5,9$ mmol/L, low-density lipoprotein cholesterol $> 3,5$ mmol/L, waist-to-hip ratio $\geq 0,9$, waist-to-height ratio $\geq 0,69$, atherogenic index $\geq 3,4$, lipid accumulation product index $\geq 38,5$ cm³mmol/L, uric acid ≥ 356 μ mol/L) and 2 continuous (high density lipoprotein cholesterol and insulin resistance index) variables.

Conclusion. The developed algorithm for selecting predictors made it possible to determine their significant predictive threshold values and weighting coefficients characterizing the degree of influence on endpoints. The ensemble of MLR models demonstrated the highest accuracy of OPCA prediction before the CAG. The predictive accuracy of the SVM and RF models was significantly lower.

Keywords: coronary arteries, obstructive lesion, acute coronary syndrome, prognosis, models.

Relationships and Activities. This work was partially supported by the grants from the Russian Foundation for Basic Research within the research projects № 20-37-90081 and № 19-29-01077.

¹Far Eastern Federal University, School of Medicine, Vladivostok; ²Vladivostok Clinical Hospital № 1, Vladivostok; ³Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies, Vladivostok, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Tsivanyuk M. M.* ORCID: 0000-0003-3545-3862, Shakhgeldyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Emtseva E. D. ORCID: 0000-0002-9760-5481, Vishnevsky A. A. ORCID: 0000-0001-7696-1666.

*Corresponding author: m_tsivanyuk@list.ru

Received: 01.05.2021 **Revision Received:** 23.06.2021 **Accepted:** 25.06.2021

For citation: Geltser B. I., Tsivanyuk M. M., Shakhgeldyan K. I., Emtseva E. D., Vishnevsky A. A. Cardiometabolic risk factors in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4494. doi:10.15829/1560-4071-2021-4494

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости и смертности населения в большинстве стран мира [1]. К наиболее “агрессивным” факторам кардиометаболического риска (КМР), ассоциированным с ИБС, относят дислипидемию, абдоминальное ожирение, гиперурикемию, гипергликемию, инсулинорезистентность. Коронарные артерии (КА) являются одной из основных мишеней для реализации этих факторов, что иллюстрируется атеросклеротическим ремоделированием КА и клиническими проявлениями различных вариантов ИБС. Показана, в частности, взаимосвязь гиперурикемии и инсулинорезистентности с обструктивным поражением КА (ОПКА) при остром коронарном синдроме (ОКС) [2, 3]. Вместе с тем в последние годы появляется все больше публикаций, указывающих на рост среди больных с подозрением на ИБС числа лиц с интактными КА [4]. В российском исследовании пограничные и гемодинамически значимые стенозы КА у больных с клиническими признаками ИБС по результатам инвазивной коронароангиографии (КАГ) были выявлены только в 40% случаев [5]. Согласно данным национального регистра США необструктивные поражения КА (НПКА) имели место у 58% больных с подозрением на ИБС, а среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) — в 13% случаев. По данным других исследований распространенность НПКА при различных вариантах инфаркта миокарда составляла от 5% до 25% [4]. Эти данные явились основанием для совершенствования прогностических алгоритмов, позволяющих оценить степень поражения КА до проведения инвазивной КАГ и ограничить случаи ее необоснованного применения. Так, Juarez-Orozco LE, et al. (2019) [6] разработали модель претестовой вероятности (ПТВ)

ОПКА у больных с подозрением на ИБС, которая была внесена в рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома.

В последние годы для прогностических исследований в клинической кардиологии все чаще используются современные методы машинного обучения (МО), применение которых позволяет обрабатывать большие объемы данных и извлекать новые знания (data mining). Вместе с тем имеется лишь незначительное количество публикаций, в которых данные методы привлекаются для прогнозирования ОПКА у больных с ОКСбпST.

Цель исследования состояла в разработке прогностических моделей ОПКА у больных с ОКСбпST по результатам анализа предиктивного потенциала факторов КМР.

Материал и методы

В проспективное обсервационное когортное исследование было включено 495 пациентов (313 мужчин и 182 женщины) в возрасте от 30 до 80 лет с медианой 62 лет и 95% доверительным интервалом (ДИ) [60; 64], поступивших в 2017–2020 гг в отделение неотложной кардиологии КГБУЗ “Владивостокская клиническая больница № 1” с ОКСбпST без доказанного некроза миокарда по результатам исследования высокочувствительного сердечного тропонина I на анализаторе RADIOMETER AQT90 FLEX (Дания). Оценку риска летального исхода в стационаре выполняли с помощью шкалы GRACE [7]. Низкий риск имел место у 153 (31%) больных, средний — у 312 (63%) и высокий — у 30 (6%). Всем пациентам была выполнена инвазивная КАГ на ангиографической системе TOSHIBA iNFX-8000V (Япония). Среди обследованной когорты было выделено 2 группы лиц. В 1-ю

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных с ОКСбпST (Ме, 95% ДИ)

Показатель	1 группа (ОПКА), n=345	2 группа (НПКА), n=150	ОШ, 95% ДИ	P-value
Возраст, лет	62 [61; 64]	62 [59; 64]		0,57
Мужчины, абс. (%)	241 (69,9%)	72 (48,3%)	2,5 [1,6; 3,7]	<0,0001
Курящие, абс. (%)	135 (40%)	34 (23%)	2,3 [1,5; 3,7]	0,0001
Бывшие курильщики, абс. (%)	29 (15%)	11 (9%)	1,6 [0,75; 3,8]	0,25
Отягощенная наследственность по ССЗ, абс. (%)	102 (30%)	32 (21%)	1,6 [1,0; 2,6]	0,048
Рост, см	170 [170; 172]	170 [168; 173]		0,36
Вес, кг	82 [80; 84]	84 [80; 86]		0,81
ОТ, см	98 [95; 100]	95 [90; 100]		0,12
ОБ, см	103 [100; 106]	103,5 [100; 107]		0,69
ОТ/ОБ, усл. ед.	1,08 [1,05; 1,1]	1,05 [1,0; 1,1]		0,005
ОТ/рост, усл. ед.	0,58 [0,57; 0,59]	0,57 [0,54; 0,59]		0,14
ИМТ, кг/м ²	27,8 [27,6; 28,7]	28,6 [27,4; 30,0]		0,48
САД, мм рт.ст.	140 [140; 155]	135 [135; 145]		0,48
ДАД, мм рт.ст.	75 [75; 80]	80 [80; 85]		0,86
ПАД, мм рт.ст.	60 [60; 60]	60 [55; 60]		0,34
ОХС, ммоль/л	5,6 [5,5; 5,9]	5,3 [5,1; 5,55]		0,012
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,35; 1,6]	1,3 [1,15; 1,4]		0,005
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,2; 1,25]	1,35 [1,3; 1,4]		<0,0001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6 [3,4; 3,8]	3,3 [3,0; 3,4]		0,0003
ИИР, усл. ед.	1,2 [1,1; 1,35]	0,9 [0,8; 1,1]		0,0005
ИВО, усл. ед.	1,7 [1,4; 2,1]	1,2 [0,9; 1,6]		0,011
ИПНЛ, см×ммоль/л	49,6 [42,0; 60,3]	36,3 [30,7; 48,5]		0,04
ИА, усл. ед.	3,55 [3,4; 3,9]	2,8 [2,4; 3,2]		<0,0001
Креатинин, мкмоль/мл	90 [88; 93]	79 [76; 83]		<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	73,2 [71,35; 74,8]	76,9 [73,2; 82,5]		0,012
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,8; 6,1]	6,1 [5,8; 6,3]		0,67
СРБ, мг/л	2,0 [1,6; 2,8]	1,05 [0,9; 2,4]		0,14
МК, мкмоль/л	379 [366; 393]	338 [320; 361]		0,007
АГ, абс. (%)	296 (85,8%)	130 (86,1%)	1,0 [0,5; 1,7]	0,96
СД, абс. (%)	31 (9%)	17 (11%)	1,65 [0,9; 3,1]	0,1

Примечание: ОШ рассчитывалось только для категориальных признаков.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс атерогенности, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИМТ — индекс массы тела, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, МК — мочевая кислота, НПКА — неструктивное поражение коронарных артерий, ОБ — окружность бедер, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема ST, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ОХС — общий холестерин, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

вошли 345 (69,6%) больных, имеющих по результатам КАГ гемодинамически значимое сужение КА ($\geq 50\%$), во 2-ю — 150 (30,4%) пациентов с НПКА ($< 50\%$). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом школы медицины Дальневосточного Федерального университета. От всех участников было получено письменное информированное согласие.

Клинико-функциональный статус больных до проведения КАГ оценивали с помощью 29 показате-

лей, содержащих анамнестические, антропометрические и клинико-лабораторные данные. Проводились измерения роста, веса, окружности талии (ОТ), бедер (ОБ), расчёт индекса массы тела, отношений ОТ/ОБ (индексированных к полу), ОТ/рост. Забор венозной крови у пациентов осуществлялся при поступлении в стационар с последующим исследованием на биохимическом анализаторе Mindray BS-800M (Китай). Определяли уровни глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛВП) и низкой (ХС ЛНП) плотности, триглицеридов (ТГ), креатинина, мочевой кислоты (МК). Индексы висцерального ожирения (ИВО), продукта

накопления липидов (ИПНЛ), атерогенности (ИА) рассчитывали по общеизвестным формулам [8]. Индекс инсулинорезистентности (ИИР) определяли по соотношению ТГ/ХС ЛВП [9], а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — по формуле СКД ЕРІ.

Конечная точка исследования была представлена ОПКА в форме бинарного признака (“отсутствие” или “наличие”). Входные признаки — подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных. Для обработки и анализа данных использовали методы математической статистики и МО. Первые из них были представлены тестами Фишера, Манна-Уитни, Хи-квадрат и однофакторной логистической регрессией (ЛР) с расчетом весовых коэффициентов по нормализованной выборке. Вторые — методами МО: многофакторной ЛР (МЛР), случайным лесом (СЛ) и методом опорных векторов (SVM). Достоверность признаков и проверка гипотез подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$.

Дизайн исследования включал многоступенчатую процедуру отбора предикторов и состоял из 4 этапов. На первом из них для выделения потенциальных предикторов, линейно связанных с ОПКА, в группах сравнения был проведен анализ 29 факторов КМР. Для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, а для категориальных — критерий хи-квадрат. Оценку отношения шансов (ОШ) и их 95% ДИ проводили тестом Фишера. На втором этапе для оценки степени влияния отдельных показателей на результирующую переменную с помощью однофакторных ЛР-моделей определяли их весовые коэффициенты. На третьем этапе на основе однофакторных ЛР-моделей выделяли пороговые значения факторов, обладающие наибольшим предиктивным потенциалом, критерием отбора которых была минимальная величина $p\text{-value}$. На четвертом этапе для валидации ранее выделенных предикторов с использованием МЛР, СЛ и SVM были построены прогностические модели ОПКА, которые разрабатывались на обучающей выборке (3/4 пациентов) и были верифицированы на тестовой (1/4). Процедура кросс-валидации выполнялась методом Монте-Карло на 100 случайных выборках. Качество моделей оценивали на тестовых данных по 4 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), точность, чувствительность и специфичность. Модели разрабатывали путем пошагового включения в их структуру ранее выделенных предикторов в порядке убывания степени их влияния на результирующую переменную. Показатели, которые улучшали качество моделей, считали валидированными предикторами ОПКА. Для увеличения точности прогноза ОПКА разрабатывали ансамбли, состоящие из 10 лучших моделей МЛР. Анализ данных осуществляли на языках R в среде R-studio и Python.

Таблица 2

Весовые коэффициенты однофакторных ЛР-моделей для оценки вероятности ОПКА (Ме, 95% ДИ)

Показатель	Весовые коэффициенты	P-value
Возраст	0,4 [-0,7; 1,5]	0,5
Мужской пол	0,9 [0,5; 1,3]	<0,0001
Курящие	0,8 [0,4; 1,3]	0,0002
Бывшие курильщики	0,5 [-0,2; 1,3]	0,2
Отягощенная наследственность по ССЗ	0,5 [0,03; 0,9]	0,04
Рост	1,5 [-0,9; 4,0]	0,2
Вес	0,01 [-1,3; 1,4]	0,98
ОТ	2,5 [0,3; 4,9]	0,03
ОБ	-0,2 [-2,2; 1,8]	0,8
ОТ/ОБ	3,4 [1,3; 5,8]	0,0029
ОТ/рост	1,9 [-1,2; 5,3]	0,26
ИМТ	-3,2 [-13,2; 1,3]	0,3
САД	0,3 [-1,0; 1,6]	0,7
ДАД	-0,25 [-1,7; 1,2]	0,7
ПАД	0,5 [-0,7; 1,7]	0,4
ОХС	1,9 [0,4; 3,4]	0,013
ТГ	3,8 [0,1; 7,8]	0,05
ХС ЛВП	-3,9 [-6,3; -1,7]	0,0007
ХС ЛНП	2,1 [1,0; 3,3]	0,0003
ИИР	1,6 [0,4; 2,9]	0,01
ИВО	4,6 [-0,6; 12,15]	0,19
ИПНЛ	0,004 [-0,001; 0,01]	0,17
ИА	3,5 [1,9; 5,2]	<0,0001
Креатинин	4,7 [2,8; 6,8]	<0,0001
СКФ	-3,35 [-5,7; -1,1]	0,004
Глюкоза	1,35 [-0,7; 3,4]	0,19
СРБ	6,1 [1,1; 13,8]	0,06
МК	1,7 [0,3; 3,1]	0,016
АГ	-0,025 [-0,6; 0,5]	0,9
СД	0,5 [-0,04; 1,1]	0,08

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс атерогенности, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИМТ — индекс массы тела, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, МК — мочевая кислота, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 20-37-90081, № 19-29-01077.

Результаты

На первом этапе исследования проведен межгрупповой анализ факторов, характеризующих клинико-функциональный статус больных, который показал наличие статистически значимых различий по 15 параметрам (табл. 1). При этом максимальный

Таблица 3

Диапазон пороговых значений потенциальных предикторов ОПКА на основе однофакторных ЛР-моделей

Пороговые значения	1 группа (ОПКА) n=345	2 группа (НПКА) n=150	ОШ, 95% ДИ	P-value
Возраст, лет мужчины ≥55 женщины ≥65	235 (68%)	84 (56%)	1,7 [1,1; 2,5]	0,01
ОТ, см мужчины ≥105 женщины ≥115	76 (22%)	13 (9%)	3,05 [1,15; 8,1]	0,025
ОТ/ОБ, усл. ед. женщины и мужчины ≥0,9	255 (74%)	75 (50%)	2,9 [1,5; 5,7]	0,0017
ОТ/рост, усл. ед. ≥0,69	48 (14%)	4 (3%)	5,7 [1,25; 26,35]	0,025
ОХС ≥5,9 ммоль/л	148 (43%)	43 (29%)	2,0 [1,3; 3,0]	0,001
ТГ ≥1,6 ммоль/л	157 (45,5%)	48 (32%)	1,75 [1,2; 2,6]	0,006
ХС ЛВП ≤1,1 ммоль/л	129 (37,5%)	30 (20%)	2,4 [1,5; 3,9]	0,0002
ХС ЛНП >3,5 ммоль/л	181 (52,5%)	52 (35%)	2,1 [1,4; 3,1]	0,0004
ИИР ≥1,5 усл. ед.	134 (39%)	40 (27%)	1,75 [1,15; 2,7]	0,009
ИПНЛ ≥38,5 см*ммоль/л	238 (69%)	67 (45%)	2,7 [1,3; 5,45]	0,003
ИА ≥3,4 усл. ед.	190 (55%)	56 (38%)	2,0 [1,3; 3,1]	0,0006
Креатинин, мкмоль/мл женщины ≥94 мужчины ≥87	190 (55%)	47 (31,5%)	2,6 [1,7; 4,05]	<0,0001
СКФ <75 мл/мин/1,73 м ²	193 (56%)	69 (46%)	1,5 [0,1; 2,2]	0,049
МК ≥356 мкмоль/л	210 (61%)	61 (41%)	2,2 [1,35; 3,6]	0,0008

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИА — индекс атерогенности, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, МК — мочевая кислота, НПКА — неструктурное поражение коронарных артерий, ОБ — окружность бедер, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

уровень достоверности фиксировался у показателей гендерной принадлежности (мужской пол), ХС ЛВП, ИА и креатинина (p -value <0,0001). Наибольшие значения ОШ были связаны с мужским полом (ОШ =2,5) и активным курением (ОШ =2,3). Менее заметная, но статически значимая вероятность ОПКА ассоциировалась с отягощенным по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) семейным анамнезом (ОШ =1,6) и курением в прошлом (ОШ =1,6). Необходимо отметить, что сахарный диабет и артериальная гипертензия (АГ) у больных с ОПКА и НПКА регистрировались с одинаковой частотой. По данным предварительного анализа возраст, рост, ОТ/рост, вес и индекс массы тела обследованных, концентрация глюкозы и С-реактивного белка в крови, систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и пульсовое (ПАД) артериальное давление также не влияли на вероятность ОПКА.

На втором этапе исследования были построены однофакторные модели ЛР с расчетом весовых коэффициентов. Данный подход расширяет возможности для обработки и анализа данных за счет более детальной оценки степени влияния потенциальных предикторов на результирующую переменную. По результатам анализа было установлено, что статистически значимый уровень весовых коэффициентов имел место у 13 переменных (табл. 2). Наибольшие значения

весовых коэффициентов ассоциировались с уровнем креатинина (4,7; p <0,0001), ХС ЛВП (-3,9; p =0,0007) и ИА (3,5; p <0,0001). Меньшими по величине, но сопоставимыми по уровню достоверности были показатели ОТ/ОБ (3,4), СКФ (-3,35), ХС ЛНП (2,1), ОХС (1,9), ИИР (1,6), мужской пол (0,9), статус курения (0,8), отягощенная наследственность по ССЗ (0,5). При этом весовые коэффициенты таких факторов, как возраст, рост, ОТ/рост, вес, САД, ДАД, ПАД, наличие АГ, сахарного диабета, уровни С-реактивного белка и глюкозы, ИВО и ИПНЛ, были статистически недостоверными. В разработанных однофакторных моделях большинство весовых коэффициентов имели положительное значение, что указывало на увеличение вероятности ОПКА при наличии этих признаков или повышении их уровня. Напротив, отрицательные значения весовых коэффициентов ХС ЛВП и СКФ свидетельствуют о возрастании риска ОПКА при снижении уровня данных показателей.

На третьем этапе исследования среди показателей, отобранных на предыдущих этапах, с помощью однофакторной ЛР выделяли их пороговые значения, обладающие наибольшим предиктивным потенциалом (табл. 3). Для реализации этой задачи показатели в непрерывной форме были преобразованы в категориальную форму. Результаты анализа позволили выделить возрастные диапазоны

Таблица 4

Оценка точности прогностических моделей для предтестовой верификации ОПКА

№	Предикторы	МЛР				SVM				СЛ			
		ACC	SN	AUC	SP	ACC	SN	AUC	SP	ACC	SN	AUC	SP
1	ОХС* + ОТ/ОБ*	0,56	0,60	0,65	0,57	0,63	0,82	0,64	0,41	0,60	0,62	0,67	0,57
2	ОХС* + ОТ/ОБ* + ХС ЛВП*	0,67	0,54	0,75	0,62	0,65	0,65	0,73	0,65	0,63	0,53	0,71	0,77
3	ОХС* + ОТ/ОБ + ХС ЛВП*	0,66	0,56	0,75	0,68	0,71	0,70	0,75	0,72	0,66	0,66	0,70	0,65
4	ОХС* + ОТ/ОБ* + ХС ЛВП	0,70	0,67	0,75	0,68	0,65	0,65	0,70	0,64	0,67	0,65	0,72	0,69
5	ОХС* + ОТ/ОБ* + ХС ЛВП + ТГ*	0,70	0,70	0,75	0,69	0,63	0,64	0,69	0,62	0,56	0,56	0,64	0,56
6	ОХС* + ОТ/ОБ* + ХС ЛВП + ИИР	0,73	0,74	0,80	0,71	0,67	0,67	0,73	0,67	0,65	0,67	0,69	0,61
7	Ансамбль моделей (ОХС* + ХС ЛНП* + ОТ/ОБ* + ОТ/рост* + ИА* + ИПНЛ* + МК* + ХС ЛВП + ИИР)	0,73	0,75	0,82	0,73	0,65	0,64	0,74	0,68	0,70	0,70	0,77	0,69

Примечание: * — обозначены значения показателей в категориальной форме.

Сокращения: ИА — индекс атерогенности, ИИР — индекс инсулинорезистентности, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, МК — мочевая кислота, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, ОБ — окружность бедер, ОПКА — обструктивное поражение коронарных артерий, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, СЛ — случайный лес, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ACC — точность, SN — чувствительность, SP — специфичность, AUC — площадь под ROC-кривой, SVM — метод опорных векторов.

у мужчин (≥ 55 лет) и у женщин (≥ 65 лет), принадлежность к которым повышала вероятность ОПКА (ОШ = 1,7, $p=0,01$). У мужчин с ОТ ≥ 105 см и у женщин с ОТ ≥ 115 см вероятность обнаружения гемодинамически значимых поражений КА возрастала в 3 раза ($p=0,025$). Увеличение ОТ/рост $\geq 0,69$ усл. ед. (ОШ = 5,7, $p=0,025$) и ОТ/ОБ $\geq 0,9$ усл. ед. (ОШ = 2,9, $p=0,0017$) также увеличивали вероятность ОПКА вне зависимости от гендерной принадлежности обследуемых. Сопоставимые шансы наличия ОПКА ассоциировались с нарушением липидного обмена, проявляющимся увеличением концентрации ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л (ОШ = 2,0, $p=0,001$), ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л (ОШ = 2,1, $p=0,0004$) и ТГ $\geq 1,6$ ммоль/л (ОШ = 1,75, $p=0,006$), а также снижением уровня ХС ЛВП $\leq 1,1$ ммоль/л (ОШ = 2,4, $p=0,0002$). Аналогичные значения ОШ соотносились с индикаторами ИИР $\geq 1,5$ усл. ед. (ОШ = 1,75, $p=0,009$), ИПНЛ $\geq 38,5$ см*ммоль/л (ОШ = 2,7, $p=0,003$) и ИА $\geq 3,4$ усл. ед. (ОШ = 2,0, $p=0,0006$). Риск ОПКА повышался при концентрации в сыворотке крови МК ≥ 356 мкмоль/л (ОШ = 2,2, $p=0,0008$) и креатинина ≥ 87 мкмоль/мл у мужчин и ≥ 94 мкмоль/л — у женщин (ОШ = 2,6, $p<0,0001$). При этом показатель СКФ < 75 мл/мин/1,73 м² повышал вероятность ОПКА в 1,5 раза ($p=0,049$). Необходимо отметить, что тестирование предиктивного потенциала отдельных факторов в различных числовых диапазонах позволило выявить прогностически значимые пороговые значения даже среди показателей (ОТ/рост и ИПНЛ), медианные значения которых на предыдущих этапах исследования были не достоверными (табл. 1, 2).

На четвертом этапе исследования на основе методов МЛР, СЛ и SVM были разработаны прогностические модели для оценки вероятности ОПКА

до выполнения инвазивной КАГ (табл. 4). При построении моделей в качестве базового предиктора методом прямого отбора (процедура Forward Selection) был определен ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л. Пошаговое включение в их структуру других факторов приводило к увеличению только отдельных метрик качества. Их заметный подъем фиксировался в модели МЛР (6) при комбинации 4 факторов: ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л, ОТ/ОБ $\geq 0,9$ усл. ед., а также ХС ЛВП и ИИР в непрерывной форме. При этом прогностический алгоритм на основе ансамбля моделей МЛР (7), разработанный и обученный методом бэггинг (Bagging — Bootstrap aggregating), имел оптимальное соотношение показателей чувствительности (0,75) и специфичности (0,73), а также максимальное значение AUC (0,82), соответствующее высокой точности прогноза. Данная модель включала комбинацию из 10 прогностических алгоритмов, отобранных методом поиска лучших подмножеств (процедура Best Subset). В этом ансамбле в качестве предикторов использовалось сочетание 7 факторов в категориальной форме (ОХС $\geq 5,9$ ммоль/л, ХС ЛНП $> 3,5$ ммоль/л, ОТ/ОБ $\geq 0,9$ усл. ед., ОТ/рост $\geq 0,69$ усл. ед., ИА $\geq 3,4$ усл. ед., ИПНЛ $\geq 38,5$ см*ммоль/л, МК ≥ 356 мкмоль/л) и 2 — в непрерывной (ХС ЛВП и ИИР). Необходимо отметить, что прогностическая точность моделей на основе методов SVM и СЛ была недостаточной при любой комбинации потенциальных предикторов.

Обсуждение

Высокая распространенность НПКА среди лиц с подозрением на ИБС интенсифицирует разработку прогностических моделей, позволяющих оценить анатомический статус КА до проведения КАГ [4]. Предполагается, что применение этих технологий

позволит сократить неоправданные риски инвазивной КАГ и нерациональные расходы здравоохранения. В настоящем исследовании у 30,4% больных с ОКСбпСТ при проведении инвазивной КАГ не было обнаружено гемодинамически значимых поражений КА, что побудило авторов к оценке предиктивного потенциала факторов КМР для прогнозирования ОПКА на этапе претестовой диагностики. Поводом для такого анализа служили известные представления о ключевой роли этих факторов в патогенезе коронарного атеросклероза [10]. В нашей работе путем многоступенчатой процедуры отбора были выделены потенциальные предикторы ОПКА, в число которых входили антропометрические индексы, характеризующие метаболический статус больных. Полученные результаты указывали на то, что предсказательная ценность показателей ОТ/ОБ, ОТ/рост и ИПНЛ была выше, чем ИВО. Ранее было показано, что комбинированные индексы (ИВО, ИПНЛ), включающие липидные показатели, отличаются от изолированных индикаторов липидного обмена более надежной взаимосвязью с поражением КА [11]. В другой работе были представлены данные о том, что ИБС имеет более тесные ассоциации с ОТ/рост и ИВО, чем с ИПНЛ [8]. В нашей работе предиктивный потенциал ОТ/ОБ преобладал над аналогичным ресурсом других антропометрических индексов, что позволило использовать его во всех прогностических моделях.

Инсулинорезистентность является одним из ведущих патогенетических факторов атеросклеротического ремоделирования артериального русла. К суррогатным маркерам этого синдрома относят ИИР, выраженный отношением ТГ/ХС ЛВП [9, 12], который в нашем исследовании демонстрировал значимый предиктивный потенциал (модели 6 и 7). В большинстве публикаций указывается на взаимосвязь ИБС с гиперурикемией, которая является одним из информативных индикаторов КМР [13]. В нашей работе уровень МК в сыворотке крови был линейно и нелинейно связан с ОПКА, а ее концентрация ≥ 356 мкмоль/л в 2,2 раза повышала вероятность верификации гемодинамически значимых поражений КА (табл. 3). Это позволило использовать данный показатель в качестве предиктора в ансамбле моделей МЛР (табл. 4). Дисбаланс липидного спектра с повышенной концентрацией ХС ЛНП и снижением уровня ХС ЛВП имеет доказанные причинно-следственные связи с ремоделированием КА [3]. В нашей работе индикаторы атерогенной дислипидемии на этапах отбора демонстрировали высокий предиктивный потенциал и в дальнейшем использовались при построении прогностических алгоритмов (табл. 1-3). При этом прогностические свойства ХС ЛВП проявлялись во всех разработанных моделях, а ХС ЛНП и ИА — только в модели 7.

Сравнительный анализ прогностической точности алгоритмов на основе современных методов МО демонстрировал преимущества ансамбля из 10 моделей, разработанного с помощью МЛР. Метрики качества этой модели имели максимальные значения (AUC — 0,82, ACC — 0,73, SN — 0,75, SP — 0,73), что соответствовало высокой точности прогноза. Ранее было показано, что базовая и клиническая модели CAD Consortium, разработанные для претестовой верификации ОПКА у лиц с подозрением на ИБС, обеспечили точность прогноза по метрике AUC — 0,75 и 0,79, соответственно [4]. В пилотном исследовании DISCHARGE 2020г с участием 1440 пациентов с подозрением на ИБС предсказательная точность шкалы CAD Consortium составила по AUC — 0,73 [14]. Вместе с тем имеются лишь единичные работы, в которых ПТВ ОПКА оценивали у пациентов с ОКСбпСТ. Так, на когортах больных из исследований PURSUIT и GUSTO-III были разработаны прогностические модели для верификации НПКА со значением AUC — 0,827 и 0,796, соответственно [4]. В европейском многоцентровом исследовании с участием 9993 больных с инфарктом миокарда была разработана модель для определения вероятности НПКА с точностью по AUC — 0,756 [4]. Результаты, полученные в нашей работе, являются конкурентоспособными и сопоставимыми с лучшими прогностическими показателями в данной области. Отчасти это обусловлено разработкой ансамблевого алгоритма. Этот подход все чаще используется в прогностических исследованиях, т.к. демонстрирует лучшие результаты по сравнению с другими методами, примененными к тем же наборам данных.

Ограничения исследования могут быть связаны с недостаточным объемом выборки, ограниченным спектром анализируемых факторов и методов МО.

Заключение

На основе комплексного анализа данных, характеризующих функционально-метаболический статус больных с ОКСбпСТ, был разработан алгоритм отбора предикторов для прогнозирования ОПКА. Ансамбль моделей на основе комбинации 10 прогностических алгоритмов МЛР демонстрировал наиболее высокие метрики качества (AUC — 0,82, точность и специфичность — 0,73, чувствительность — 0,75). Модели на основе SVM и СЛ обладали существенно меньшей прогностической точностью. Перспективы дальнейших исследований в этой области связаны с совершенствованием прогностических моделей за счет расширения спектра предикторов и методов МО, включая многослойные искусственные нейронные сети.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ в рамках научных проектов № 20-37-90081, № 19-29-01077.

Литература/References

1. The World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020. (In Russ.) ВОЗ. 10 ведущих причин смерти в мире. 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Liang L, Hou X, Bailey KR, et al. The association between hyperuricemia and coronary artery calcification development: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2019;42(11):1079-86. doi:10.1002/clc.23266.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255.
4. Geltser BI, Tsivanyuk MM, Shakhgeldyan KI, Rublev VYu. Machine learning for assessing the pretest probability of obstructive and non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3802. (In Russ.) Гельцер Б.И., Циванюк М.М., Шахгельдян К.И., Рублев В.Ю. Методы машинного обучения в оценке предтестовой вероятности обструктивных и необструктивных поражений коронарного русла. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3802. doi:10.15829/1560-4071-2020-3802.
5. Sumin AN. The assessment of pretest probability in obstructive coronary lesion diagnostics: unresolved issues. *Russ J Cardiol*. 2017;(11):68-76. (In Russ.) Сумин А.Н. Оценка предтестовой вероятности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(11):68-76. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-68-76.
6. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J — Cardiovasc Imaging*. 2019;20:1198-207. doi:10.1093/ehjci/jez054.
7. Collet J, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
8. Shalnova SA, Deev AD, Muromtseva GA, et al. Relation of anthropometric indexes and coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(3):11-6. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Муромцева Г.А. и др. Антропометрические индексы и их связь с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(3):11-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-3-11-16.
9. Geltser BI, Orlova-Ilyinskaya VV, Vetrova OO, et al. Assessment of cardiometabolic risk factors in various phenotypes of masked hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2422. (In Russ.) Гельцер Б.И., Орлова-Ильинская В.В., Ветрова О.О. и др. Оценка факторов кардиометаболического риска при различных фенотипах "маскированной" артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2422. doi:10.15829/1728-8800-2020-2422.
10. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4):7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
11. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. AlkaMeSy Study Group: Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33:920-2. doi:10.2337/dc09-1825.
12. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:277-304. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_12.
13. Biscaglia S, Ceconi C, Malagu M, et al. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention. *International Journal of Cardiology*. 2016;213:28-32. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.086.
14. Feger S, Ibes P, Napp AE, et al. Clinical pre-test probability for obstructive coronary artery disease: insights from the European DISCHARGE pilot study. *European Radiology*. 2020;31:1471-81. doi:10.1007/s00330-020-07175-z.



Статин-ассоциированный рабдомиолиз у женщины 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа

Цыганкова О. В.^{1,2}, Евдокимова Н. Е.², Байрамова С. С.², Сусеков А. В.³

Рабдомиолиз является редкой и тяжелой формой статин-ассоциированного повреждения мышц, характеризующийся мышечной болью, некрозом мышц с миоглобинемией и/или миоглобинурией с высоким риском развития острого почечного повреждения и смерти. В статье представлено клиническое описание развития рабдомиолиза у пациентки среднего возраста с артериальной гипертензией, декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа и альбуминурией. Женщина 60 лет поступила в стационар по экстренным показаниям с жалобами на выраженную мышечную слабость, начавшуюся с шеи, которая распространилась в течение нескольких дней на верхние и нижние конечности, с прогрессирующим нарастанием симптоматики до уровня пареза. По назначению участкового терапевта за 3 мес. до госпитализации пациентка была переведена с приема европейского генерического брендируемого розувастатина 20 мг на отечественный генерический небрендируемый аторвастатин в аналогичной дозе (не сопоставимой с позиции липидснижающего эффекта) 20 мг. При лабораторном исследовании зафиксировано повышение уровня креатинфосфокиназы до 348 верхних границ норм — 50462 Ед/л (<145) в сочетании с выраженной гипокалиемией — 1,7 ммоль/л (3,5–5,1) при отсутствии почечной дисфункции. Отмена статина, метформина и эмпаглитозиона, проведение массивной инфузионной терапии и коррекция электролитных нарушений позволили предотвратить развитие острого почечного повреждения, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и полностью купировать мышечные жалобы в течение нескольких суток. Пациентка была выписана из стационара на 23 сут. с референсными значениями клинико-лабораторных показателей, в т.ч. креатинфосфокиназы, которая претерпевала постепенную положительную динамику в течение периода госпитализации. Данное наблюдение подчеркивает важность сохранения клинической настороженности в отношении развития рабдомиолиза у пациентов на статинотерапии при наличии факторов риска его развития (в описанном нами случае — женский пол, гипергликемия, хроническая болезнь почек, сопутствующая лекарственная терапия), а также актуальность своевременной диагностики и лечения данного состояния.

Ключевые слова: рабдомиолиз, аторвастатин, сахарный диабет, женщина, клинический случай.

Отношения и деятельность. Работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; ³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Цыганкова О. В. — д.м.н., профессор, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ; с.н.с., лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-0207-7063, Евдокимова Н. Е. — м.н.с., лаборатория генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0003-3772-1058, Байрамова С. С. — м.н.с., лаборатория неотложной терапии; врач-эндокринолог, ORCID: 0000-0002-4488-2493, Сусеков А. В. — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0003-3158-286X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
evdokimova1735.nsk@gmail.com

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, КФК — креатинфосфокиназа, САМС — статин-ассоциированные мышечные симптомы, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 20.04.2021

Рецензия получена 06.06.2021

Принята к публикации 12.06.2021



Для цитирования: Цыганкова О. В., Евдокимова Н. Е., Байрамова С. С., Сусеков А. В. Статин-ассоциированный рабдомиолиз у женщины 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4471. doi:10.15829/1560-4071-2021-4471

Statin-induced rhabdomyolysis in a 60-year-old woman with decompensated type 2 diabetes: a case report

Tsygankova O. V.^{1,2}, Evdokimova N. E.², Bayramova S. S.², Susekov A. V.³

Rhabdomyolysis is a very rare and most severe form of statin-induced muscle adverse event characterized by muscle pain, muscle necrosis with myoglobinemia and/or myoglobinuria with a very high risk of acute kidney injury and death. The article presents a case report of developing rhabdomyolysis in a middle-aged female patient with hypertension, decompensated type 2 diabetes and albuminuria. A 60-year-old woman was admitted to the hospital for emergency indications with complaints of severe muscle weakness that began in the neck, which spread over several days to the upper and lower extremities, with a symptoms progression up to paresis. According to the appointment of a primary care physician, three months before hospitalization, the patient was switched from therapy with European generic brand-name rosuvastatin 20 mg to the Russian generic unbranded atorvastatin in the same dose (20 mg), which is not comparable in lipid-lowering effect. In a laboratory study, an increase in creatine phosphokinase

level by 348 times (50462 U/L) of upper normal limit in combination with severe hypokalemia 1.7 mmol/L in the absence of renal dysfunction was recorded. Cancellation of statin, metformin and empagliflozin, intensive infusion therapy and treating electrolyte imbalance made it possible to prevent the development of acute renal damage, life-threatening arrhythmias and completely stop muscle complaints within a few days. The patient was discharged from the hospital on the 23rd day with reference clinical and laboratory values, including creatine phosphokinase.

This case emphasizes the importance of maintaining clinical suspicion regarding rhabdomyolysis in patients receiving statin therapy in the presence of risk factors (in this case, female sex, hyperglycemia, chronic kidney disease, concomitant therapy), as well as the relevance of timely diagnosis and treatment of this condition.

Keywords: rhabdomyolysis, atorvastatin, diabetes, woman, case report.

Relationships and Activities. The work was partially carried out under the state assignment within the budget theme № AAAA-A17-117112850280-2.

*Corresponding author:

evdokimova1735.nsk@gmail.com

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Tsygankova O. V. ORCID: 0000-0003-0207-7063, Evdokimova N. E.* ORCID: 0000-0003-3772-1058, Bayramova S. S. ORCID: 0000-0002-4488-2493, Susekov A. V. ORCID: 0000-0003-3158-286X.

Received: 20.04.2021 **Revision Received:** 06.06.2021 **Accepted:** 12.06.2021

For citation: Tsygankova O. V., Evdokimova N. E., Bayramova S. S., Susekov A. V. Statin-induced rhabdomyolysis in a 60-year-old woman with decompensated type 2 diabetes: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4471. doi:10.15829/1560-4071-2021-4471

Терапия статинами играет ключевую роль в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В связи с тем, что прогноз-модифицирующие средства, в т.ч. статины, назначаются на неопределенно длительный период времени, могут возникнуть вопросы о долгосрочной безопасности данного класса препаратов. Согласно Safety Task Force американской Национальной липидной ассоциации (NLA) (2014), ведущее место среди побочных эффектов терапии статинами занимают статин-ассоциированные мышечные симптомы (САСМС) [2].

В клинических рекомендациях ведущих мировых экспертных сообществ (NLA, Американская ассоциация сердца (АНА), Американский колледж кардиологии (ACC), Европейское общество атеросклероза (EAS)) термин САСМС трактуется достаточно широко без унифицированного определения миопатии, миалгии, миозита и рабдомиолиза [3]. В Российской Федерации наиболее часто используется классификация САСМС EAS, в которой степень тяжести мышечного повреждения представлена сочетанием мышечных симптомов и уровней плазменной креатинфосфокиназы (КФК) [4]. Частота развития САСМС, согласно данным зарубежных наблюдательных исследований и регистров, колеблется от 7 до 29% [4].

Наиболее тяжелой формой мышечного повреждения при терапии статинами является рабдомиолиз с частотой $\approx 0,01\%$, в основе которого лежит некроз скелетных мышц, сопровождающийся повышением плазменного уровня КФК >40 верхних границ нормы (ВГН), миоглобинемией и острым почечным повреждением, ассоциированным с миоглобулинурией, что представляет реальную угрозу для жизни пациента [5]. Для клинической практики важно помнить об отсутствии линейной стадийности в развитии САСМС, когда развернутая клиническая картина мионекроза может развернуться без предшествующего постепенного нарастания симптоматики и уровня КФК [5]. В классическом варианте рабдомиолиз описывается как острая миалгия, мышечная слабость и выделение темно-оранжевой или коричневой мочи [2]. Помимо этого, может отмечаться лихорадка, тошнота, рвота, спутанность сознания, делирий или анурия [6].

К факторам риска (ФР) развития миопатии и рабдомиолиза относят: пожилой возраст, женский пол, азиатскую расу, прием препаратов-ингибиторов цитохрома Р450 3А4, полипрагмазию, заболевания печени и/или почек, заболевания мышечной системы, гипотиреоз, сахарный диабет (СД), интенсивные занятия спортом [5, 7].

В настоящее время рекомендаций по рутинному мониторингу КФК у лиц с наличием вышеуказанных ФР, в т.ч. при их множественном сочетании, нет, поскольку считается, что повторное, в т.ч. неоднократное динамическое определение этого показателя, не обладает прогностической ценностью для выявления рабдомиолиза [8]. Экспертные документы ведущих мировых сообществ декларируют необходимость детекции уровня КФК до инициации терапии статинами и при появлении мышечной симптоматики [5, 7]. В то же время, Канадское сердечно-сосудистое общество рекомендует измерение КФК плазмы при повышении дозы исходного статина и при переходе на другой статин [9].

Пациентка П., 60 лет, доставлена в неврологическое отделение ГБУЗ НСО Больницы скорой медицинской помощи № 2 г. Новосибирска в марте 2019 г. с жалобами на выраженную мышечную слабость, начавшуюся с шеи, которая распространилась затем на верхние и нижние конечности, сопровождалась их онемением, с прогрессирующим нарастанием симптоматики до уровня пареза, вплоть до утраты способности к самообслуживанию. Также пациентка отмечала повышение артериального давления (АД) до 210/110 мм рт.ст., потливость, сухость во рту. Диагноз при поступлении: миопатия верхних и нижних конечностей неясного генеза.

Анамнез заболевания. Данные жалобы возникли ~ 5 сут. назад, на фоне общего благополучия, без каких-либо очевидных причинных факторов. В первые сутки заболевания после привычного рабочего дня (бухгалтер) пациентка отметила повышение АД до 210/110 мм рт.ст. и появление мышечной слабости в области шеи и верхних конечностей. В течение суток данная симптоматика прогрессировала, вплоть до “невозможности поднять руки”, на вторые сутки “повисла голова”, на четвертые-пятые сутки присоединились слабость и онемение мышц ниж-

них конечностей с нарушением походки и в целом локомоторной функции, после чего была вызвана линейная бригада скорой медицинской помощи. Предшествующую тяжелую физическую нагрузку, травмы, употребление алкоголя, наркотических средств, острые респираторные и вирусные заболевания, хирургические манипуляции отрицала. С подозрением на острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулоневропатию аутоиммунной этиологии — синдром Гийена-Барре, госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии общего профиля.

Анамнез жизни. Артериальная гипертензия с 2005г, длительно принимала свободную комбинацию эналаприла 20 мг 2 раза/сут. и гидрохлортиазида 12,5 мг утром с достижением АД 130-140/80-90 мм рт.ст. В 2006г диагностирован СД 2 типа, в 2011г инициирована инсулинотерапия, на момент поступления находилась на базис-болюсной схеме, включающей И. Туджео 32 ЕД подкожно (п/к) в 08:00, И. Росинсулин Р 08:00 — 10 ЕД, 13:00 — 8 ЕД, 17:00 — 8 ЕД п/к живота с коррекцией дозы в зависимости от уровней гликемии при проведении самоконтроля, также продолжала прием метформина 1000 мг 2 раза/сут. и, дополнительно, в связи с неудовлетворительным контролем углеводного обмена, 6 мес. назад был добавлен эмпаглитфлозин 10 мг утром. Несмотря на проведение многокомпонентной сахароснижающей терапии, уровни гликемии оставались высокими — до 15-20 ммоль/л в течение дня.

Из осложнений СД имели место симметричная автономная кардиальная нейропатия, дистальная сенсорная нейропатия, непролиферативная ретинопатия обоих глаз, а также нефропатия сложного генеза (гипертоническая, диабетическая, атеросклеротическая) с развитием хронической болезни почек (ХБП) С2А2. С 2016г на постоянной основе принимала европейский генерический брендированный розувастатин 20 мг в сут., с декабря 2018г (за 3 мес. до настоящей госпитализации), несмотря на отсутствие достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), врачом-терапевтом по месту жительства переведена на прием отечественного генерического небрендированного аторвастатина 20 мг в сут., без должного увеличения дозы, липидный профиль в последующем не уточнялся.

При осмотре. В сознании, адекватна, ориентирована во времени и пространстве. Индекс массы тела 26 кг/м². Кожные покровы обычной окраски и влажности, сыпи нет, лимфоузлы не пальпируются. Температура тела 36,4° С. Щитовидная железа пальпаторно — без особенностей. АД 160/90 мм рт.ст., одинаковое на обеих руках, частота сердечных сокращений — 87 уд./мин. Частота дыхательных движений в покое — 18 в мин. Со стороны верхних дыхательных путей, внутренних органов отклонений не обна-

ружено. Стул ежедневный, оформленный, нормальной окраски, диурез соответствует выпитой и внутривенно введенной жидкости. Пастозность стоп.

Осмотр невролога: активные движения в шейном отделе позвоночника и плечевых суставах не осуществляются, пассивные движения не ограничены, безболезненны. Сила мышц шеи и пояса верхних конечностей — 0 баллов, плеча и предплечья — 3-4 балла, мышц пояса нижних конечностей — 1 балл, бедра и голени — 2-3 балла. Сухожильные и периостальные рефлексы с верхних конечностей утрачены, с нижних конечностей — значительно снижены. Все виды поверхностной чувствительности сохранены, мышечно-суставное чувство сохранено. Рекомендовано проведение консилиума для уточнения диагноза — синдром Гийена-Барре с последующим назначением высокодозной внутривенной иммунотерапии препаратами иммуноглобулина человеческого класса G при необходимости. Глюкокортикостероиды противопоказаны.

Лабораторные данные при поступлении в стационар. Общий анализ крови — без патологии, скорость оседания эритроцитов 4 мм/ч. Общий анализ мочи: мутная, «чайного цвета», реакция — кислая, изостенурия 1015, протеинурия до 3,0 г/л, глюкозурия ++ и кетонурия ++, следы почечного эпителия, микрогематурия, лейкоциты 1-2 в поле зрения. Биохимический анализ крови: снижение альбумина до 31,3 г/л (норма 35-52), гипопроteinемия — 56,1 г/л (66-83), синдром печеночного цитолиза тяжелой степени с повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 508,6 Ед/л (<35), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 978,4 Ед/л (<35), общий билирубин — 22,5 мкмоль/л (5-21), в т.ч. прямой — 5,2 мкмоль/л (<3,4), эскалация КФК до 348 ВГН — 50462 Ед/л (<145), лактатдегидрогеназа до 8,5 ВГН — 2111,7 Ед/л (<247), лактата крови до 2 ВГН — 4,68 ммоль/л (0,5-2,2), стойкий алкалоз с уровнем pH крови 7,5-7,6 (7,35-7,45), общий холестерин — 3,94 ммоль/л. Грубые электролитные нарушения в виде гипокалиемии — 1,71 ммоль/л (норма 3,5-5,1), гипохлоремии — 95,2 ммоль/л (96-107) и гипернатриемии до 151,6 ммоль/л (136-145). Концентрация кальция плазмы находилась в референсном диапазоне — 2,5 ммоль/л (2,2-2,6).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 74,66 мл/мин/1,73 м² (СКД-EPI), тропонин I — 0,22 нг/мл (<0,4), тиреотропный гормон 1,7 мМЕ/л (0,3-4,0). Гликемия: 6,3-12,4 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 13,4%. Учитывая выраженный миастенический синдром и гипокалиемию, после нормализации уровня электролитов, проведено скрининговое гормональное исследование для исключения первичного гиперальдостеронизма (отрицательный результат): ренин плазмы — 3,3 мкМЕ/мл (4,4-46,2), альдостерон — 14 пг/мл (24,4-403).

Таблица 1

Динамика показателей биохимического анализа крови пациентки П., 60 лет

Параметры	1-е сут. (при поступлении)	4-е сут.	13-е сут.	23-и сут. (при выписке)
КФК (Ед/л)	50462	6100	505,3	94,9
КФК-МВ (Ед/л)	217,9	54,9	64,7	23,5
ЛДГ (Ед/л)	2111,7	594,5	419,5	129,4
АЛТ/АСТ (Ед/л)	508,6/978,4	349,7/478,6	78,1/83,3	29,9/21,5
Креатинин (ммоль/л)	0,075	0,076	0,073	0,07
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	74,66	73,47	77,13	81,15
Общий холестерин (ммоль/л)	3,94	4,8	-	6,3
Глюкоза натощак (ммоль/л)	8,25	6,91	9,33	6,8
Калий (ммоль/л)	1,71	4,39	4,02	4,56
Натрий (ммоль/л)	151,6	143,1	142,8	144,0
Лактат (ммоль/л)	4,68	-	2,77	1,83
pH крови	7,52	7,42	-	7,40

Примечание: цветом выделены показатели, выходящие за пределы референсных значений.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Гемостаз: нормокоагуляция.

Электрокардиография. Отклонение электрической оси сердца влево. Ритм синусовый, частота сердечных сокращений 80 уд./мин. Регистрируется удлинение интервала QT >600 мс, QT скорректированный (Базетт) — 693 мс (320-450). Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, нагрузка на миокард левого предсердия.

Проводился доступный онкопоиск. Рентгенография органов грудной клетки — очаговых, инфильтративных теней не выявлено. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек — признаки жирового гепатоза. Фиброгастроудоденоскопия — без патологии.

После получения клинико-лабораторных данных и проведения клинического консилиума был установлен *клинический диагноз*: Статин-ассоциированный рабдомиолиз. Метаболический алкалоз. Гипокалиемия. Удлинение интервала QT. СД 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина <7,5%, фактический — 13,4%. Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. Нефропатия сложного генеза. ХБП С2А2. Диабетическая симметричная дистальная сенсомоторная и автономная кардиоваскулярная нейропатия. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. Умеренная гиперхолестеринемия.

Сразу были отменены метформин, аторвастатин и эмпаглифлозин, проведена коррекция дозы инсулинов, начата обширная инфузионная терапия сбалансированными по электролитному составу растворами (~4 л в сут. с форсированным диурезом) в сочетании с приемом антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон 100 мг 3 раза/сут.), препаратов калия (аспаркам по 2 таблетки 3 раза/сут.), антикоагулянтов в профилактической

дозе и сорбентов. Также, с учетом синдрома удлиненного QT, назначен метопролол с титрацией дозы до 50 мг 2 раза/сут. Уже в первые сутки была получена значимая положительная динамика в виде регресса мышечных симптомов, восстановления физической активности — пациентка стала самостоятельно себя обслуживать, присаживаться в кровати. К концу третьих суток терапии достигнуты референсные значения показателей электролитного и кислотно-щелочного баланса, гликемии, нормализовался интервал QT, полностью восстановилась сила мышц, однако уровни КФК, АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы, отражая положительную динамику, все еще оставались значимо повышенными, войдя в нормальный диапазон лишь к концу третьей недели госпитализации (табл. 1).

Таким образом, к моменту выписки из стационара (на 23 сут. госпитализации) все клинико-лабораторные показатели, отражающие деструктивный эффект статинов на мышечную ткань, претерпели обратное развитие. Уровни калия и лактата нормализовались. Протеинурия в общем анализе мочи регрессировала до уровня 200 мг/сут., который ранее и имел место у пациентки, глюкоза и ацетон не определялись, лейкоциты — 1-2 в поле зрения, микрогематурия также отсутствовала.

Пациентке были даны подробные рекомендации по соблюдению диетического и водно-питьевого режимов, дозированной физической нагрузке. Возобновлен прием метформина в прежней дозе, пациентка продолжила принимать прочую сахароснижающую и гипотензивную терапию. Было принято решение воздержаться от назначения эмпаглифлозина в ближайшие 6 мес. ввиду высокого риска электролитных расстройств. В качестве корректоров электролитного баланса в течение месяца

после выписки рекомендованы препараты калия и спиронолактон 25 мг в сут.

Возобновление терапии статинами в данной клинической ситуации носит дискуссионный характер [4, 7, 10]. Пациентка относится к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска (СД в сочетании с тремя и более ФР), что требует достижения целевого ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л и снижение его уровня на 50% от исходного, следовательно, использования высокодозовой терапии статинами, в т.ч. комбинированной гиполипидемической терапии. Женщине был назначен эзетимиб 10 мг в сут. и рекомендована терапия ингибитором PCSK9 (пропротеина конвертазы субтилизина/кексина тип 9) с тщательным клиническим контролем на предмет миалгии/миопатии и ежемесячным мониторингом АСТ/АЛТ/КФК в течение полугода. Целесообразно также проведение дополнительных обследований для исключения паранеопластического процесса как предиктора САМС (УЗИ щитовидной железы, фиброколоноскопии, маммографии, УЗИ органов малого таза, осмотра гинеколога, консультации онколога), определение витамина D плазмы, консультация в липидном центре.

Обсуждение

Классическая триада рабдомиолиза: острая миалгия, мышечная слабость, миоглобинурия наблюдается только в 10% всех наблюдений [6]. Эксперты NLA определяют клинический рабдомиолиз как мионекроз (тяжелая ≥ 50 ВГН гиперкреатининемия) с миоглобинурией или острым повреждением почек (повышение сывороточного креатинина $\geq 0,5$ мг/дл) [2]. Европейским обществом кардиологов (ESC) и EAS рабдомиолиз обозначен наиболее тяжелой формой индуцированного статинами повреждения мышц, характеризующегося сильной мышечной болью, некрозом мышц (повышение КФК >40 ВГН) и миоглобинурией, что потенциально ведет к острому почечному повреждению и смерти [7]. В литературном обзоре Vouitbir J, et al. (2020) рабдомиолиз определяется как повышение КФК >50 ВГН или >10 ВГН в сочетании с острым повреждением почек [11].

Таким образом, наличие острого почечного повреждения является опциональным и в описанном нами случае диагноз рабдомиолиза правомочен, несмотря на отсутствие даже умеренного снижения СКФ. Логично предположить, что без проведения комплексной терапии, прежде всего, инфузионной, с развитием форсированного диуреза до 4-5 л/сут. почечная дисфункция у пациентки была бы неизбежной, что иллюстрирует необходимость мониторинга СКФ после верификации рабдомиолиза в течение как минимум нескольких дней после события, независимо от динамики уровня КФК или наличия/отсутствия миоглобинурии [12]. Эксперты NLA отмечают, что миоглобинурия может быть очевидной

при отхождении темно-коричневой мочи, или определена при проведении специального анализа, но её отсутствие, возможно, из-за сроков тестирования, не исключает рабдомиолиз [2], подчеркивая первостепенность значительной эскалации уровней КФК плазмы как основного определяющего критерия рабдомиолиза.

По опубликованным данным, смертность от рабдомиолиза колеблется от 8% до 51% в случае развития острого почечного повреждения, в 10% случаев смертельный исход обусловлен развитием фатальных аритмий, индуцированных гиперкалиемией, и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [6]. В нашем случае характер электролитных расстройств был нестандартным, у пациентки сохранялись выраженная гипокалиемия и гипернатриемия с ожидаемым развитием метаболического алкалоза и удлинением интервала QT, что может быть обусловлено длительностью повреждения мембран миоцитов (5 дней) с грубым нарушением соотношения вне- и внутриклеточных макроэлементов. Необходимо отметить быстроту нормализации электролитного баланса — к концу третьих суток терапии, что позволило предотвратить развитие нарушений ритма сердца высоких градаций.

Механизмы развития рабдомиолиза недостаточно изучены. Одной из предложенных теорий является ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы и образования мевалоната статинами, что приводит к инактивированию гуанозинтрифосфатгидролазы, истощению аденозинтрифосфата и дисфункции митохондрий [6]. Влияние статинов на ферментные комплексы электронно-транспортной цепи в митохондриях скелетных мышц приводит к изменению проницаемости митохондриальной мембраны, способствуя высвобождению цитохрома C в цитозоль и развитию апоптоза. Параллельно с этим, статины ингибируют активацию протеинкиназы B, в основном, из-за снижения функции mTORC2, активируют работу митоген-активируемой протеинкиназы, что, в конечном итоге, приводит к усилению деградации белка скелетных мышц, нарушению синтеза белка и стимуляции апоптоза [11].

В настоящее время активно обсуждается роль снижения уровней кофермента убихинона в мышечной ткани и дефицита витамина D в развитии САМС [13, 14]. Однако доступные данные еще не позволяют дать убедительных рекомендаций по добавлению этих агентов в схему лечения мышечной симптоматики. Еще одной из возможных причин является полиморфизм генов, продукты которых ответственны за процессы фармакокинетики и фармакодинамики статинов. Предполагается наличие двух ведущих механизмов: один из них — фармакогенетический, характеризующийся нарушением абсорбции, метаболизма, транспорта и выведения статинов, что при-

водит к увеличению их плазменных и мышечных концентраций, другой характеризуется мутациями, ассоциированными с нарушением митохондриальных функций [15].

Отдельного упоминания заслуживает статин-ассоциированная аутоиммунная миопатия, являющаяся редким явлением образования аутоантител против ГМГ-КоА-редуктазы, что приводит к некротической миопатии и требует иммуносупрессивной терапии, поскольку прекращение терапии причинным препаратом не всегда ведет к исчезновению мышечной симптоматики. Как правило, статин-ассоциированная аутоиммунная миопатия развивается через несколько месяцев или лет после начала терапии статинами [16].

Среди ФР развития миопатии и рабдомиолиза у описанной нами пациентки 60 лет имели место следующие: женский пол, наличие длительно декомпенсированного СД 2 типа и диабетической нефропатии (ХБП С2А2). Препараты, метаболизируемые через систему цитохромов P450 3A4, она не принимала. С другой стороны, аторвастатин, в отличие от розувастатина, метаболизируется через данную изоформу цитохрома, которая катализирует расщепление множества субстратов эндогенного и экзогенного характера, что, при наличии предрасполагающих генетических полиморфизмов, возможно, сыграло определенную роль в развитии некроза миоцитов. Нельзя исключить и вопросы, касающиеся качества небрендированного генерического аторвастатина.

Обращает на себя внимание наличие в составе сахароснижающей терапии эмпаглифлозина, принимаемого пациенткой на протяжении последних 6 мес. Несмотря на целый ряд положительных кардиоренометаболических эффектов глифлозинов [17], несколько недавно опубликованных клинических наблюдений предполагают наличие возможной связи между использованием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, приемом статинов и миопатией. Так, в двух клинических случаях, опубликованных Kabadi UM, et al. (2017) и Gao F, et al. (2020), были описаны миопатии и потеря веса на фоне приема эмпаглифлозина и аторвастатина, причем до начала терапии глифлозином прием аторвастатина 40 мг в сут. в течение 10 лет не приводил к побочным эффектам. В обоих случаях фигурировали мужчины (59 и 69 лет) с длительным течением СД 2 типа, в первом случае мышечные симптомы возникли спустя месяц от начала приема эмпаглифлозина, а во втором — через год, причем повышение КФК у обоих пациентов было умеренным (до 462 Ед/л в первом случае и до 210 Ед/л во втором) [18, 19]. Brailovski E, et al. (2020) опубликовали наблюдение о развитии рабдомиолиза на фоне приема канаглифлозина и розувастатина [20]. Следует отметить, что в последнем случае, как и в предыдущих, пациентка 76 лет дли-

тельно (в течение 5 лет) принимала розувастатин 40 мг в сут. без явлений миопатии, а при госпитализации с диагнозом “рабдомиолиз” измеренный уровень розувастатина в плазме крови (на фоне двухнедельного приема канаглифлозина) был 176 нг/мл, что более чем в 15 раз выше среднего ожидаемого значения у пациентов, принимающих данную дозу статина. Механизмы развития миопатии на фоне использования глифлозинов еще предстоит выяснить, имеющиеся предположения касаются усиления процесса саркопении, развития идиосинкразической реакции и усиления статин-индуцированной миотоксичности на фоне приема ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [21].

Основной целью лечения рабдомиолиза является предотвращение повреждения почек. Лечебные мероприятия, доступные в любой палате интенсивной терапии, заключаются в отмене “подозреваемых” лекарственных препаратов, обильном питье в сочетании с внутривенным введением физиологического раствора с достижением целевого темпа диуреза 200 мл/ч, рН мочи >6,5 и рН плазмы 7,35-7,45, что, как правило, сопровождается быстрой нормализацией клинико-лабораторных отклонений [6], наблюдаемой и в описанном нами клиническом случае в условиях отделения реанимации. Подщелачивание мочи бикарбонатом натрия и использование маннитола не изучались в рандомизированных клинических исследованиях. После перенесенного статин-ассоциированного рабдомиолиза для достижения целевого уровня ХС ЛНП могут применяться нестатиновые гиполипидемические средства или процедура плазмафереза, однако возможность возобновления статинотерапии в малых дозах и/или альтернативном режиме — один/два раза в нед. в рекомендациях ведущих мировых экспертных сообществ категорически не исключается [4, 7].

Заключение

Таким образом, адекватная терапия статинами у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска предполагает не только достижение и поддержание довольно жестких целевых уровней липидов, но и грамотный мониторинг и управление побочными эффектами, включая такие грозные осложнения, как миопатия и рабдомиолиз. Наряду с принципами доказательной медицины (консенсусы, рекомендации, позиционные статьи) публикации редких клинических случаев (“доверительная медицина”) позволяют аккумулировать опыт статинотерапии и, в конечном итоге, добиваться улучшения качества жизни и прогноза даже у самых тяжелых категорий пациентов.

Отношения и деятельность. Работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Литература/References

- Xiao M, Zhang L, Zhong Y, et al. Sudden rhabdomyolysis in an elderly patient after single atorvastatin dose: The need for early and frequent creatine kinase monitoring in high-risk patients. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8:2050313X20919623. doi:10.1177/2050313X20919623.
- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al.; The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;(3 Suppl):S58-71. doi:10.1016/j.jacl.2014.03.004.
- Evdokimova NE, Tsygankova OV, Latyntseva LD. Evaluation of plasma creatine phosphokinase as a diagnostic dilemma. *RMJ.* 2021;2:18-25. (In Russ.) Евдокимова Н.Е., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д. Синдром повышенной креатинфосфокиназы плазмы как диагностическая дилемма. *РМЖ.* 2021;2:18-25.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy — European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal.* 2015;36(17):1012-22. doi:10.1093/eurheartj/ehv043.
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al.; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2):38-81. doi:10.1161/ATV.0000000000000073.
- Huynh GA, Lee AJ. High-Intensity Atorvastatin-Induced Rhabdomyolysis in an Elderly Patient With NSTEMI: A Case Report and Review of the Literature. *J Pharm Pract.* 2017;6(6):658-62. doi:10.1177/0897190016674109.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2020;41:111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al.; Russian National Atherosclerosis Society, Russian Society of Cardiology, Russian Diabetes Association. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др.; Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество (РКО), Российская диабетическая ассоциация (РДА). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol.* 2016;32(7 Suppl):S35-65. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.003.
- Simons JE, Holbrook AM, Don-Wauchope AC. Successful reintroduction of statin therapy after statin-associated rhabdomyolysis. *J Clin Lipidol.* 2015;9(4):594-6. doi:10.1016/j.jacl.2015.03.005.
- Bouibir J, Sarvee GM, Panajatovic MV, et al. Mechanisms of statin-associated skeletal muscle-associated symptoms. *Pharmacol Res.* 2020;154:104201. doi:10.1016/j.phrs.2019.03.010.
- Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol.* 2020;267(4):877-82. doi:10.1007/s00415-019-09185-4.
- Pennisi M, Di Bartolo G, Malaguarnera G, et al. Vitamin D Serum Levels in Patients with Statin-Induced Musculoskeletal Pain. *Dis Markers.* 2019;2019:3549402. doi:10.1155/2019/3549402.
- Qu H, Guo M, Chai H, et al. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19):e009835. doi:10.1161/JAHA.118.009835.
- Dyadyk AI, Kugler TE, Zborowsky SR, et al. Statin-associated muscle symptoms: epidemiology, risk factors, mechanisms and treatment. *Kardiologiya.* 2019;59(5S):4-12. (In Russ.) Дядык А.И., Куглер Т.Е., Зборовский С.Р. и др. Статин-ассоциированные мышечные симптомы: эпидемиология, факторы риска, механизмы развития и лечебная тактика. *Кардиология.* 2019;59(5S):4-12. doi:10.18087/cardio.2522.
- Hasan S, Abushahin A, Prayson R, et al. When Statins Cause an Autoimmune Response: A Report of a Severe Case of Rhabdomyolysis. *Am J Med.* 2020;133(1):50-1. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.043.
- Tsygankova OV, Veretyuk VV, Mareev VYu. Modification of the of the cardiometabolic profile using combined therapy of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and empagliflozin in comorbid patients with Chronic Heart Failure and type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya.* 2020;60(5):146-52. (In Russ.) Цыганкова О.В., Веретук В.В., Мареев В.Ю. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология.* 2020;60(5):146-52. doi:10.18087/cardio.2020.5.n840.
- Kabadi UM. Marked Weight Loss, Muscle Wasting and Fatigue on Administration of Empagliflozin in a Subject with Type 2 Diabetes. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research.* 2017;21(5):1-7. doi:10.9734/BJMMR/2017/33253.
- Gao F, Hall S, Bach LA. Myopathy secondary to empagliflozin therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020:20-0017. doi:10.1530/EDM-20-0017.
- Brailovski E, Kim RB, Juurlink D. Rosuvastatin Myotoxicity After Starting Canagliflozin Treatment: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2020;173(7):585-7. doi:10.7326/L20-0549.
- Gupta R, Alcantara R, Popli T, et al. Myopathy Associated With Statins and SGLT2 — A Review of Literature. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(4):100765. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100765.



Эволюция диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и их применения в клинической практике

Лутухина Ю. А.¹, Благова О. В.¹, Шестак А. Г.², Заклязьминская Е. В.², Александрова С. А.³, Недоступ А. В.¹

Данная статья посвящена эволюции критериев аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ). Детально разбираются новые диагностические критерии АКПЖ, опубликованные в 2020г, среди которых впервые выделены признаки бивентрикулярной и левожелудочковой форм АКПЖ. Необходимость разработки новых критериев была продиктована накоплением новых данных об АКПЖ, в частности, существенным прогрессом в области магнитно-резонансной томографической диагностики этого заболевания за счет совершенствования технических возможностей томографов и программ для обработки данных. Новые критерии сохранили высокую чувствительность и специфичность в отношении классической правожелудочковой формы АКПЖ и стали более чувствительными в отношении бивентрикулярной и левожелудочковой форм. Тем не менее добавление левожелудочковых форм снижает специфичность критериев в целом, поскольку поражение левого желудочка со сходной клинической картиной может иметь разнообразную этиологию, выходящую за рамки АКПЖ, даже при выявлении мутаций в типичных генах, что демонстрируют описанные в статье клинические случаи. Как и предыдущие две версии, новые критерии в полной мере будут оценены лишь проспективно на большой выборке больных, т.е. в результате их внедрения в повседневную клиническую практику врачей кардиологов.

Ключевые слова: диагностические критерии, аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, некомпактный миокард, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, миокардит.

Отношения и деятельность: нет.

¹Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Лутухина Ю. А. * — ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Благова О. В. — д.м.н., про-

фессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Шестак А. Г. — н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-4596-8950, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-6244-9546, Александрова С. А. — к.м.н., врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии рентгенодиагностического отдела, ORCID: 0000-0002-7795-9709, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5426-3151.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lebedeva12@gmail.com

АКПЖ — аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, НКМ — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ФТК — Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, LGE — отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement), TFC-2010 (Task Force Criteria) — критерии АКПЖ рабочей группы 2010г, VUCS — вариант с неясным клиническим значением (variants of uncertain clinical significance).

Рукопись получена 14.07.2021

Рецензия получена 16.08.2021

Принята к публикации 31.08.2021



Для цитирования: Лутухина Ю. А., Благова О. В., Шестак А. Г., Заклязьминская Е. В., Александрова С. А., Недоступ А. В. Эволюция диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и их применения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4593. doi:10.15829/1560-4071-2021-4593

Evolution of diagnostic criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and their application in clinical practice

Lutokhina Yu. A.¹, Blagova O. V.¹, Shestak A. G.², Zaklyazminskaya E. V.², Aleksandrova S. A.³, Nedostup A. V.¹

This article describes evolution of criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C). The novel diagnostic criteria for ARVD/C published in 2020 are analyzed in detail, among which biventricular and left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy are identified for the first time. The need to develop novel criteria was fed on the accumulation of new data on ARVD/C, in particular, significant advances in magnetic resonance imaging technologies. The novel criteria retained high sensitivity and specificity in relation to traditional right ventricular disease form and became more sensitive in relation to the biventricular and left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy.

Nevertheless, the addition of left-dominant disease forms reduces the criteria specificity in general, since left ventricle involvement with a similar clinical performance can have different etiology that goes beyond the ARVD/C, even when mutations are detected in typical genes, which is demonstrated by case reports described in the article. Like the previous two versions, the novel criteria will be fully assessed only with a large sample of patients after their introduction into the routine cardiology clinical practice.

Keywords: diagnostic criteria, arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, myocardial noncompaction, ventricular premature beats, ventricular tachycardia, myocarditis.

Relationships and Activities: none.

¹V. N. Vinogradov Faculty Therapy Clinic, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²B. V. Petrovsky Russian Research Center for Surgery, Moscow; ³A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Lutokhina Yu. A. * ORCID: 0000-0002-7154-6794, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Shestak A. G. ORCID: 0000-0002-4596-8950, Zaklyazminskaya E. V. ORCID: 0000-0002-6244-9546, Aleksandrova S. A. ORCID: 0000-0002-7795-9709, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0002-5426-3151.

*Corresponding author:
lebedeva12@gmail.com

Received: 14.07.2021 Revision Received: 16.08.2021 Accepted: 31.08.2021

For citation: Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Shestak A. G., Zaklyazminskaya E. V., Aleksandrova S. A., Nedostup A. V. Evolution of diagnostic criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and their application in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4593. doi:10.15829/1560-4071-2021-4593

Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) в классическом варианте представляет собой наследственное заболевание миокарда, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда правого желудочка (ПЖ) и проявляющееся агрессивными желудочковыми нарушениями ритма [1]. Именно так описал эту болезнь G. Fontaine в 1977г [2]. На тот момент АКПЖ считалась редким заболеванием, однако по мере расширения клинических и морфологических представлений об этой нозологии, появления магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и разработки ДНК-диагностики сведения о распространенности этой кардиомиопатии изменились: на сегодняшний день частота АКПЖ, в зависимости от популяции, варьирует от 1:1000 до 1:5000 [3, 4]. На долю АКПЖ приходится до 20% случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых лиц [5], что делает своевременную диагностику и грамотное лечение данного заболевания исключительно актуальным.

Первые критерии диагностики АКПЖ были предложены группой экспертов в этой области в 1994г [6]. Их успешно применяли >10 лет, однако в дальнейшем стало ясно, что при высокой специфичности критерии не обладают достаточной чувствительностью, а также не учитывают последних достижений в области визуализации и генетической диагностики. Они подверглись пересмотру, и в 2010г были опубликованы Модифицированные критерии диагностики АКПЖ (TFC-2010) [7]. Примерно с 2017г в профессиональном сообществе стала активно обсуждаться доработка этих критериев с учетом накопления данных о бивентрикулярных и левожелудочковых формах АКПЖ. В результате в 2020г группой ведущих экспертов были разработаны обновленные (названные падуанскими) критерии АКПЖ [8], детальному анализу которых на примере клинических случаев посвящена эта статья.

Диагностика АКПЖ сложна и требует комплексного подхода, поскольку нет диагностического метода, при помощи которого можно было бы однозначно подтвердить либо исключить этот диагноз. Даже эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) и ДНК-диагностика не являются абсолютными при АКПЖ. Поскольку фиброзно-жировое замещение миокарда носит очаговый характер и на ранних стадиях заболевания локализуется субэпикардially, чувствительность ЭМБ в диагностике АКПЖ не превышает 70% [9]. Что касается ДНК-диагностики, несмотря на существенный прогресс в этой области, описаны

далеко не все гены, ответственные за развитие данной кардиомиопатии, поэтому отрицательный результат не обладает исключающей силой.

Первые критерии диагностики АКПЖ, предложенные в 1994г, включают в себя структурные, гистологические, электрокардиографические, аритмические и наследственные признаки этого заболевания [6]. В каждой категории имеются большие и малые критерии, в зависимости от их специфичности для АКПЖ. На основании количества больших и малых критериев диагноз расценивается как достоверный, вероятный или возможный. Эти критерии обладали высокой специфичностью, однако при этом не были лишены ряда недостатков. Во-первых, они были сфокусированы исключительно на правожелудочковом варианте АКПЖ, который на тот момент считался основным. Во-вторых, из-за недостаточно высокой чувствительности критерии зачастую не “срабатывали” при ранних формах заболевания [7]. В критериях TFC-2010, которыми мы пользовались по сей день (табл. 1), появилось несколько принципиальных отличий: были введены количественные параметры (объем и систолическая функция ПЖ, процент сохранных кардиомиоцитов при фиброзном замещении), а наличие жира в миокарде ПЖ перестало считаться обязательным ввиду его недостаточной специфичности для АКПЖ. Было показано, что TFC-2010, по сравнению с критериями 1994г, обладают более высокой чувствительностью, однако не уступают в специфичности [7, 10].

В 2019г был опубликован документ, посвященный аритмогенным кардиомиопатиям в широком смысле [11]. В нем обобщены данные о диагностике, стратификации риска ВСС и ведении пациентов с любыми кардиомиопатиями, для которых типичны нарушения ритма, в отсутствие ишемии миокарда, значимой гипертонии и клапанного поражения. Помимо АКПЖ, сюда вошли гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии, некомпактный миокард (НKM) левого желудочка (ЛЖ), болезни накопления, митохондриальные болезни, включая синдром Кернса-Сейра и также каналопатии. На наш взгляд, объединение столь разнородных заболеваний под единым понятием “аритмогенные кардиомиопатии” нецелесообразно, поскольку генетическая основа, патогенез, клинические проявления, лечение и прогноз у них принципиально различны. Таким образом, не теряет актуальности дальнейшее усовершенствование критериев диагностики классической АКПЖ с учетом левожелудочкового и бивентрикулярного вариантов.

Таблица 1

Критерии диагностики АКПЖ (пересмотр 2010г) [7]

	Большие критерии	Малые критерии
I. Глобальная/ региональная дисфункция и структурные изменения	при ЭхоКГ: 1) региональная акинезия, дискинезия или аневризма ПЖ 2) и один или более признак (конец диастолы): • ПЖ (длинная ось) ≥ 32 мм (индекс ≥ 19 мм/м²) • ПЖ (короткая ось) ≥ 36 мм (индекс ≥ 21 мм/м²) • или региональные нарушения $\leq 33\%$ при МРТ: 1) региональная акинезия или дискинезия, или диссинхрония сокращения ПЖ 2) и один или более признак: • отношение КДО ПЖ к площади поверхности тела ≥ 110 мл/м² (у мужчин) и ≥ 100 мл/м² (у женщин) • или ФВ ПЖ $\leq 40\%$ при вентрикулографии ПЖ: - региональная акинезия, дискинезия или аневризма ПЖ	при ЭхоКГ: 1) региональная акинезия или дискинезия ПЖ 2) и один или более признак (конец диастолы): • ПЖ (длинная ось) 29-31 мм (индекс 16-18 мм/м²) • ПЖ (короткая ось) 32-35 мм (индекс 18-20 мм/м²) • или региональные нарушения 34-40% при МРТ: 1) региональная акинезия или дискинезия, или диссинхрония сокращения ПЖ 2) и один или более признак: • отношение КДО ПЖ к площади поверхности тела 100-109 мл/м² (у мужчин) и 90-99 мл/м² (у женщин) • или ФВ ПЖ 41-45%
II. Гистология	сохраненные миоциты $<60\%$ при морфометрическом анализе (или $<50\%$ при точной оценке) с фиброзным замещением миокарда свободной стенки ПЖ в ≥ 1 участке, с жировым замещением ткани (при ЭМБ) или без него	сохраненные миоциты 60-75% при морфометрическом анализе (50-65% при точной оценке) с фиброзным замещением миокарда свободной стенки ПЖ в ≥ 1 участке, с жировым замещением ткани (при ЭМБ) или без него
III. Нарушения реполяризации	инверсия зубцов Т в правых грудных отведениях (V ₁ -V ₃) или дальше у лиц старше 14 лет (в отсутствие полной блокады ПНПГ с шириной QRS ≥ 120 мс)	• инверсия зубцов Т в отведениях V₁-V₂ у лиц старше 14 лет (в отсутствие полной блокады ПНПГ) или в V₄-V₅ или в V₆ • инверсия зубцов Т в отведениях V₁-V₄ у лиц старше 14 лет при наличии полной блокады ПНПГ
IV. Нарушения деполаризации/ проведения	эпсилон-волна (воспроизводимый низкоамплитудный сигнал между окончанием комплекса QRS и началом зубца Т) в правых грудных отведениях (V ₁ -V ₃)	1) поздние потенциалы желудочков (по 1-3 параметрам) на сигнал-усредненной ЭКГ в отсутствие расширения QRS ≥ 110 мс на стандартной ЭКГ: • фильтрованная длительность QRS ≥ 114 мс • продолжительность конечной части QRS (длительность низкоамплитудного сигнала) ≥ 38 мс • RMS вольтаж конечной части QRS ≤ 20 мВ 2) продолжительность конечной активации QRS ≥ 55 мс (от вершины зубца S до конца QRS, включая R' в отведениях V₁, V₂ или V₃ при отсутствии полной блокады ПНПГ)
V. Аритмии	неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса и верхней осью (отрицательные или неопределенные комплексы QRS в отведениях II, III, aVF и положительные в отведении aVL)	• неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия из выводного тракта ПЖ или с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса и нижней осью (положительные комплексы QRS в отведениях II, III, aVF и отрицательные в отведении aVL) или неизвестной осью • >500 ЖЭС в сут. (холтеровское мониторирование)
VI. Семейный анамнез	• АКПЖ у родственников первой степени (согласно критериям диагноза) • АКПЖ, подтвержденная морфологически, у родственников первой степени • идентификация у самого пациента патогенных мутаций с доказанной или вероятной связью с АКПЖ	• АКПЖ у родственников первой степени (когда невозможно определить, удовлетворяют ли члены семьи критериям диагноза) • внезапная сердечная смерть (в возрасте до 35 лет) вследствие предполагаемой АКПЖ у родственников первой степени • АКПЖ, подтвержденная морфологически или согласно критериям диагноза у родственников второй степени

Примечание: достоверный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой + 2 малых критерия (из различных категорий), или 4 малых (из различных категорий); вероятный диагноз: 1 большой критерий + 1 малый, или 3 малых критерия (из различных категорий); возможный диагноз: 1 большой критерий, или 2 малых критерия (из различных категорий).

Сокращения: АКПЖ — аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно-диастолический объем, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия правого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

Такие критерии были предложены группой ученых из Падуи в 2020г (табл. 2) [8]. Специалисты из Италии обладают наибольшим опытом в области АКПЖ, поскольку Венето, где расположена Падуя, является эн-

демичным регионом по данной кардиомиопатии [12]. Кроме того, в экспертный совет вошли и другие признанные специалисты из Великобритании, Греции, Германии, США, Норвегии и Швейцарии.

Таблица 2

Падуанские критерии диагностики АКПЖ (пересмотр 2020г) [8]

	ПЖ (обновленные критерии TFC-2010)	ЛЖ
I. Морфо-функциональные изменения желудочков	<i>ЭхоКГ, МРТ или вентрикулография</i> Большой • локальный акинез, дискинез или выбухание ПЖ <i>плюс одно</i> из следующих проявлений: — дилатация ПЖ (увеличение КДО в соответствии с номограммами для конкретного метода визуализации) — систолическая дисфункция ПЖ (снижение ФВ в соответствии с номограммами для конкретного метода визуализации) Малый • локальный акинез, дискинез или аневризма свободной стенки ПЖ	<i>ЭхоКГ, МРТ или вентрикулография</i> Малый • систолическая дисфункция ЛЖ (снижение ФВ ЛЖ или снижение глобальной продольной деформации при ЭхоКГ), с дилатацией ЛЖ или без нее (увеличение КДО в соответствии с номограммами для конкретного метода визуализации, с учетом возраста, пола и площади поверхности тела) Малый • локальный акинез или дискинез свободной стенки ЛЖ и/или перегородки
II. Структурные изменения миокарда	<i>МРТ</i> Большой • Трансмуральное LGE (паттерн полос) в ≥ 1 области ПЖ (входной, выходной тракты и верхушка в 2 ортогональных проекциях) <i>ЭМБ (ограниченные показания):</i> Большой • фиброзное замещение миокарда в ≥ 1 образце, с жировой тканью или без нее	<i>МРТ</i> Большой • LGE в ЛЖ (паттерн полос) в ≥ 1 сегменте ("бычий глаз" в 2 ортогональных проекциях) свободной стенки (субэпикардially или интрамиокардially) и/или перегородки (кроме LGE в области соединения межжелудочковой перегородки со свободной стенкой)
III. Нарушения реполяризации	Большой • инверсия зубцов Т в правых грудных отведениях (V_1-V_3) или дальше у лиц старше 14 лет (в отсутствие полной блокады ПНПГ) Малый • инверсия зубцов Т в отведениях V_1-V_2 у лиц старше 14 лет (в отсутствие полной блокады ПНПГ) • инверсия зубцов Т в отведениях V_1-V_4 у лиц старше 14 лет при наличии полной блокады ПНПГ	Малый • инверсия зубцов Т в левых грудных отведениях V_4-V_6 (в отсутствие полной блокады ЛНПГ)
IV. Нарушения деполяризации	Малый • эпсилон-волна (воспроизводимый низкоамплитудный сигнал между окончанием комплекса QRS и началом зубца Т) в правых грудных отведениях (V_1-V_3) • продолжительность конечной активации QRS ≥ 55 мс (от вершины зубца S до конца QRS, включая R' в отведениях V_1, V_2 или V_3 при отсутствии полной блокады ПНПГ)	Малый • низкий вольтаж комплекса QRS ($< 0,5$ мВ) в отведениях от конечностей (при отсутствии ожирения, эмфиземы или выпота в полости перикарда)
V. Желудочковые нарушения ритма	Большой • частая ЖЭС (> 500/сут.), неустойчивая и/или устойчивая ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ (кроме ЖЭС и ЖТ из выносящего тракта ПЖ) Малый • частая ЖЭС (> 500/сут.), неустойчивая и/или устойчивая ЖТ из выносящего тракта ПЖ (морфология блокады ЛНПГ, нижняя ось)	Малый • частая ЖЭС (> 500/сут.), неустойчивая и/или устойчивая ЖТ с морфологией блокады ПНПГ (за исключением фасцикулярной тахикардии)
VI. Семейный анамнез и генетика	Большие • АКПЖ у родственников первой степени родства (согласно критериям диагноза) • АКПЖ, подтвержденная морфологически, у родственников первой степени родства • идентификация у самого пациента патогенных мутаций с доказанной или вероятной связью с АКПЖ Малые • АКПЖ у родственников первой степени родства (когда невозможно определить, удовлетворяют ли члены семьи критериям диагноза) • внезапная сердечная смерть (в возрасте до 35 лет) вследствие предполагаемой АКПЖ у родственников первой степени родства • АКПЖ, подтвержденная морфологически или согласно критериям диагноза у родственников второй степени родства	

Сокращения: АКПЖ — аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия правого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement).

В основе падуанских критериев АКПЖ по-прежнему лежат морфофункциональные и структурные изменения, нарушения реполяризации, деполяри-

зации, желудочковые аритмии и семейный анамнез в сочетании с генетическими данными. В отличие от TFC-2010, есть категории, в которые входят только

большие либо только малые критерии. Сохранился подход к различной степени достоверности диагноза. Это имеет важное клиническое значение, т.к. пациенты с вероятным и возможным диагнозом также требуют тщательного наблюдения, а нередко и лечения, поскольку они находятся в группе риска ВСС наряду с больными с достоверным диагнозом АКПЖ. Принципиальным отличием в структуре критериев является отдельная часть, посвященная диагностике левожелудочковых форм АКПЖ.

Кратко остановимся на новых аспектах в каждой из категорий.

При оценке **морфофункциональных изменений** решено вновь отказаться от количественной оценки степени дилатации и систолической дисфункции ПЖ. Это связано с тем, что в TFC-2010 за референсные значения были приняты усредненные МРТ-параметры группы контроля (462 чел.) из исследования об атеросклерозе MESA 2006г [8, 13], когда оценка объема камер сердца проводилась при помощи устаревших методик, далеких от совершенства. В обновленных критериях рекомендовано основываться на номограммах, используемых в данной популяции, которые учитывают пол, возраст и антропометрические показатели пациента. Кроме того, как отдельный малый критерий добавлены гипо-/акинезы ПЖ, что позволяет диагностировать АКПЖ на ранних стадиях, когда еще не появилось дилатации ПЖ и снижение его фракции выброса (ФВ). Аналогичный подход предусмотрен и в отношении левожелудочковых форм АКПЖ.

Структурные изменения подразумевают степень фиброзно-жирового замещения миокарда. В данной категории присутствуют только большие критерии, основанные на данных ЭМБ или МРТ. Из-за относительно невысокой чувствительности ЭМБ [9] в новых критериях рекомендуется выполнять ее только при несемейных формах АКПЖ в сочетании с отрицательными результатами ДНК-диагностики в рамках дифференциального диагноза с миокардитом, саркоидозом. Кроме того, в сомнительных случаях ЭМБ позволит выявить сочетание АКПЖ и миокардита, которое по нашим данным встречается более чем у 70% пациентов с АКПЖ [14]. Гистологический критерий засчитывается при наличии фиброзного замещения как минимум в одном образце. При этом процент сохранных кардиомиоцитов, который присутствовал в TFC-2010, не обговаривается, а наличие жира по-прежнему не считается обязательным. Фиброз по результатам ЭМБ ЛЖ не рассматривается как критерий ввиду его низкой специфичности, кроме того, ЭМБ ЛЖ выполняется реже, чем ПЖ.

Что касается МРТ-признаков фиброзного замещения, разрешающая способность современных томографов и специальные протоколы исследования

позволяют оценить даже тканевые характеристики истонченной стенки ПЖ [15, 16]. В связи с этим трансмуральное отсроченное накопление гадолиния (LGE) в ПЖ отнесено к большим критериям АКПЖ. Для левожелудочковой формы предложено трактовать как большой критерий только субэпикардальное или интрамиокардиальное LGE в ЛЖ. Тем не менее трактовать LGE в ЛЖ следует осторожно и с учетом клинического контекста, поскольку этот признак недостаточно специфичен и часто встречается не только при АКПЖ, но и при миокардите, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиях, НКМ ЛЖ, саркоидозе и амилоидозе [17-20]. Разнообразие причин LGE в полной мере показано в работе японских ученых, где данные МРТ сопоставлялись с результатами морфологического исследования миокарда [21].

Нарушения деполяризации в TFC-2010 включали в себя наличие эпсилон-волны в качестве большого критерия, а также наличие поздних потенциалов желудочков на электрокардиограмме (ЭКГ) высокого разрешения и увеличение продолжительности конечной активации QRS ≥ 55 мс в качестве малых. В обновленной версии в этой категории большие критерии отсутствуют. Эпсилон-волну было решено "понизить" до малого критерия. Этот признак типичен для АКПЖ, хотя и не является патогномичным, однако нередко возникают сложности с его однозначной интерпретацией. В 2016г было проведено экстравагантное исследование, в котором непосредственно авторам TFC-2010 было предложено проанализировать ряд кардиограмм пациентов с АКПЖ и дать заключение, есть ли там эпсилон-волна: мнение экспертов полностью совпало лишь в трети случаев [22]. Увеличение продолжительности конечной активации QRS по-прежнему рассматривается как малый критерий, а данные ЭКГ высокого разрешения было решено исключить вовсе, т.к. этот метод использовался в практике редко, и, по мнению авторов падуанских критериев, он недостаточно специфичен. Для диагностики левожелудочковых форм предложено считать малым критерием снижение вольтажа QRS в отведениях от конечностей. Ранее было показано, что низкий вольтаж является предиктором развития сердечной недостаточности у пациентов с АКПЖ, в т.ч. и за счет поражения левых отделов [23]. Тем не менее низкий вольтаж ЭКГ не является специфичным для левожелудочковых форм АКПЖ. Этот признак может встречаться при распространенном поражении ПЖ в рамках АКПЖ, других кардиомиопатиях (дилатационная, НКМ), целом ряде болезней накопления (в особенности, при амилоидозе), и вследствие экстракардиальных причин.

Что касается **нарушений реполяризации**, эта категория претерпела минимальные изменения: крите-

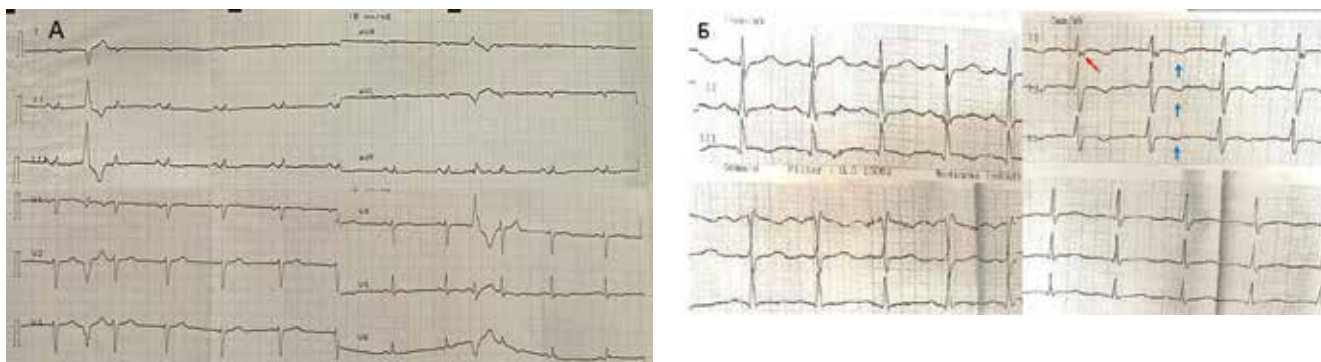


Рис. 1. Кардиограммы пациентки Э. (клинический пример № 1). А — ЭКГ в 2020г; Б — ЭКГ в 2010г.

Примечание: красной стрелкой показана эпсилон-волна, синими стрелками — негативные зубцы Т. Объяснения в тексте. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

рии для АКПЖ с преимущественным вовлечением ПЖ остались прежними, а для диагностики левожелудочковых форм был добавлен малый критерий в виде негативных зубцов Т в отведениях V_4 – V_6 . Тем не менее негативные зубцы Т в левых отведениях могут быть и отражением выраженной дилатации и фиброзно-жирового замещения ПЖ [17].

Несколько изменился подход к оценке основного проявления АКПЖ — **желудочковых нарушений ритма**. Если в предыдущей версии критериев значение предавалось только оценке топики желудочковой тахикардии (ЖТ), то в падуанских критериях предлагается определять и источник желудочковых экстрасистол (ЖЭС). К большому критерию для правожелудочковых форм относят >500 ЖЭС/сут. и/или ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), а к малому >500 ЖЭС/сут. и/или ЖТ из выносящего тракта ПЖ. Малым критерием для левожелудочковой формы АКПЖ являются >500 ЖЭС/сут. и/или ЖТ с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса (ПНПГ).

Последняя категория, **данные семейного анамнеза и ДНК-диагностики**, осталась прежней. Критерии общие для правожелудочковой и левожелудочковой форм.

Определение степени достоверности диагноза по суммарному числу больших и малых критериев из различных категорий также не претерпело изменений, однако изменился подход к диагностике различных форм. Так, для *изолированной правожелудочковой формы* необходимо наличие как минимум одного морфофункционального либо структурного критерия, кроме того, не должно быть признаков вовлечения ЛЖ. Для *бивентрикулярного варианта* должно быть хотя бы по одному морфофункциональному либо структурному критерию поражения и ЛЖ, и ПЖ. Наконец, для формы с *преимущественным поражением ЛЖ* обязательными являются наличие структурного критерия и мутации в типичных для АКПЖ генах, в отсутствие изменений со стороны ПЖ.

Наличие мутации особенно важно, т.к., по мнению авторов, именно она исключает другие, более типичные, причины поражения ЛЖ. Тем не менее даже обнаружение мутаций не совсем однозначно, поскольку генетика кардиомиопатий гораздо сложнее и описаны многочисленные перекресты генотипов и фенотипов: мутации, типичные для АКПЖ, могут встречаться и при НКМ, и при дилатационной, и при гипертрофической, и даже при рестриктивной (например, мутации в гене десмина) кардиомиопатии [24]. Именно за счет добавления левожелудочковых форм критерии в некоторой степени утрачивают свою высокую специфичность в целом, сохраняя таковую лишь в отношении классической правожелудочковой формы.

Клинический пример 1

Пациентка Э., 39 лет, поступила в отделение кардиологии Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова (ФТК) в январе 2021г в связи с эпизодом дискомфорта за грудиной, сопровождавшимся чувством сдавления, удушьем, пресинкопальным состоянием продолжительностью ~5 мин, который развился в конце ноября 2020г. При амбулаторном обследовании после приступа на ЭКГ были отмечены изменения в виде резкого снижения вольтажа QRS в отведениях от конечностей, комплексов QS в V_1 – V_3 (рис. 1 А), при холтеровском мониторинге зарегистрировано 3,7 тыс. ЖЭС, в связи с чем больная была направлена в ФТК с подозрением на миокардит. Впервые ЖЭС выявлена 10 лет назад после первой беременности (~1000/сут.), лечение не назначалось. Уже на тот момент на ЭКГ присутствовали типичные для АКПЖ изменения: эпсилон-волна и отрицательные зубцы Т в отв. V_1 – V_3 в отсутствие блокады ПНПГ (рис. 1 Б), однако диагноз не был поставлен. Известно, что в феврале 2020г по возвращении из Италии у всей семьи был эпизод неустановленного инфекционного заболевания с лихорадкой, что не позволяет исключить перенесенную COVID-19 в нетяжелой форме. Новая коронавирус-

ная инфекция (COVID-19) могла стать как причиной присоединения миокардита, так и триггером для прогрессирования генетической кардиомиопатии.

При исследовании уровня антикардиальных антител в крови получено повышение титров антител к антигенам ядер кардиомиоцитов до 1:160 (в норме отсутствуют), гладкой мускулатуры и проводящей системы (1:160 при норме до 1:40). На ЭКГ в покое картина аналогична ЭКГ после приступа дискомфорта за грудиной. При ЭКГ высокого разрешения по двум критериям из трёх выявлены поздние потенциалы желудочков (Std QRS 90 мс при норме <114 мс, LAS 40–60 мс при норме <29 мс), что служит дополнительным подтверждением диагнозу АКПЖ. При эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечено умеренное снижение ФВ ЛЖ (47%), остальные параметры без отклонений от нормы.

Для уточнения характера поражения миокарда выполнена МРТ сердца (рис. 2): описаны дискинезы ПЖ в области “треугольника дисплазии”, в остальном ПЖ не изменен; также получены убедительные данные в пользу АКПЖ с поражением ЛЖ: “наполнение” жира на миокард в области межжелудочковой перегородки, что соответствует зоне исчезновения зубцов R на ЭКГ, умеренное снижение сократимости ЛЖ (ФВ 54%) с его дилатацией (отношение конечно-диастолического объема/площади поверхности тела к ЛЖ 107 мл/м² при норме 41–81 мл/м²), выраженное LGE субэпикардиальной локализации в ЛЖ и межжелудочковой перегородки. Кроме того, обращал на себя внимание некомпактный слой миокарда в ЛЖ (соотношение с компактным до 2,1), что не достигает критериев некомпактной кардиомиопатии (>2,3 по Petersen [25]), однако свидетельствует в пользу первичной кардиомиопатии. Отмечены магнитно-резонансные признаки отека миокарда ЛЖ, что, в комплексе с перенесенной инфекцией в анамнезе и значимым повышением титров антикардиальных антител, подтверждает наличие сопутствующего миокардита; назначен гидроксихлорохин 400 мг/сут. При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру на “чистом” фоне было зарегистрировано 1300 ЖЭС, назначен соталол без существенного эффекта. В связи с небольшим количеством ЖЭС последний был заменен на биспролол 5 мг/сут. Показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора обнаружено не было. Пациентка была проконсультирована генетиком, при ДНК-диагностике обнаружены мутация и вариант с неясным клиническим значением (VUCS) в гене *DSP*, что подтверждает диагноз и в полной мере соответствует клинической картине, поскольку для мутаций в десмоплакине характерно вовлечение левых отделов [8], а также наличие НКМ [26]. Критерии диагноза пациентки суммированы в таблице 3: диагностирована бивентрикулярная форма АКПЖ, однако поражение ЛЖ имеет более

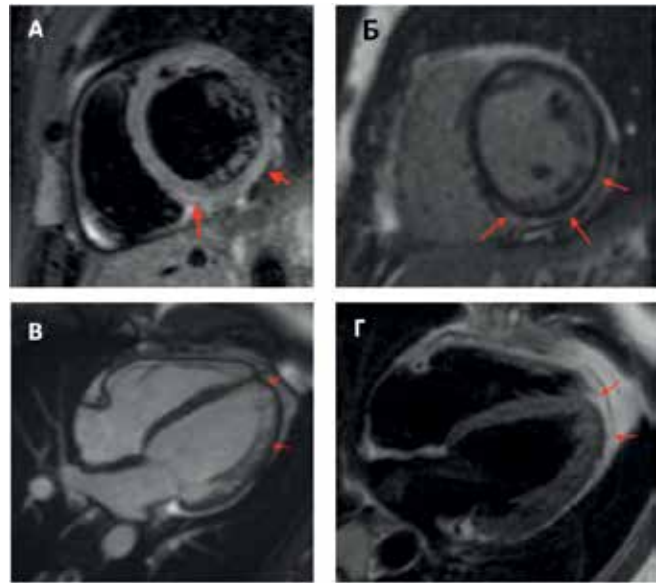


Рис. 2. МРТ сердца пациентки Э. (клинический пример № 1). **А** — TIRM-последовательность (T2 FS), короткая ось на базальном уровне, визуализируется повышение интенсивности магнитно-резонансного сигнала от задне-перегородочного и задне-бокового сегментов; **Б** — PSIR-последовательность, короткая ось на базальном уровне, визуализируются участки отсроченного накопления контрастного вещества (LGE) по задне-боковому сегменту с распространением на задний сегмент и по задне-перегородочному сегменту; **В** — кино-последовательность (SSFP), 4-камерная плоскость, диастола, визуализируется повышение трабекулярности; **Г** — T2-взвешенная последовательность, 4-камерная плоскость, визуализируется утолщение эпикардиального жира с признаками распространением на миокард ЛЖ и верхушку сердца.

сложный характер и, по всей видимости, обусловлено комбинацией АКПЖ, миокардита и повышенной трабекулярности ЛЖ.

Клинический пример 2

Пациент И., 35 лет, впервые поступил в отделение ФТК в сентябре 2018г в связи с сохраняющимися на фоне терапии амиодароном и биспрололом желудочковыми нарушениями ритма, умеренной сердечной недостаточностью. Нарушения ритма регистрировались >10 лет, в 29 лет по поводу частой желудочковой эктопии (6 тыс. экстрасистол и 153 пробежки неустойчивой ЖТ) в центре им. В. А. Алмазова выполнена попытка радиочастотной абляции аритмогенного фокуса в ЛЖ без существенного эффекта, при ЭМБ получена картина активного лимфоцитарного миокардита, лечение которого не проводилось. В анамнезе был пролеченный в 2008г сифилис, что останавливало врачей в плане назначения иммуносупрессивной терапии (не исключалась его этиологическая роль в развитии и поддержании миокардита). Аритмия была лишь частично подавлена с помощью амиодарона, однако наличие нелеченного миокардита затрудняло определение показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Для решения вопросов о базисной терапии миокардита

Таблица 3

Критерии диагноза у пациентки Э. в клиническом примере 1

Падуанские критерии 2020г	ПЖ	ЛЖ	Может быть при миокардите?
I. Морфо-функциональные изменения желудочков (МРТ)	• дискинезы ПЖ	• ФВ ЛЖ (МРТ) 54% • КДО/площадь поверхности тела к ЛЖ 107 мл/м ² при N 41-81 мл/м ²	да
II. Структурные изменения миокарда	нет	• субэпикардальное LGE	да
III. Нарушения реполяризации	• инверсия зубцов Т в правых грудных отведениях (V₁-V₃)	нет	да
IV. Нарушения деполяризации	• эпсилон-волна	• низкий вольтаж комплекса QRS в отведениях от конечностей	не характерно
V. Желудочковые нарушения ритма	• частая ЖЭС (>500/сут.)	• частая ЖЭС (>500/сут.)	да
VI. Семейный анамнез и генетика	мутация и VUCS в гене DSP		может быть фоном для присоединения миокардита

Примечание: жирным шрифтом выделены большие критерии.

Сокращения: ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, LGE — отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement), VUCS — вариант с неясным клиническим значением (variants of uncertain clinical significance).

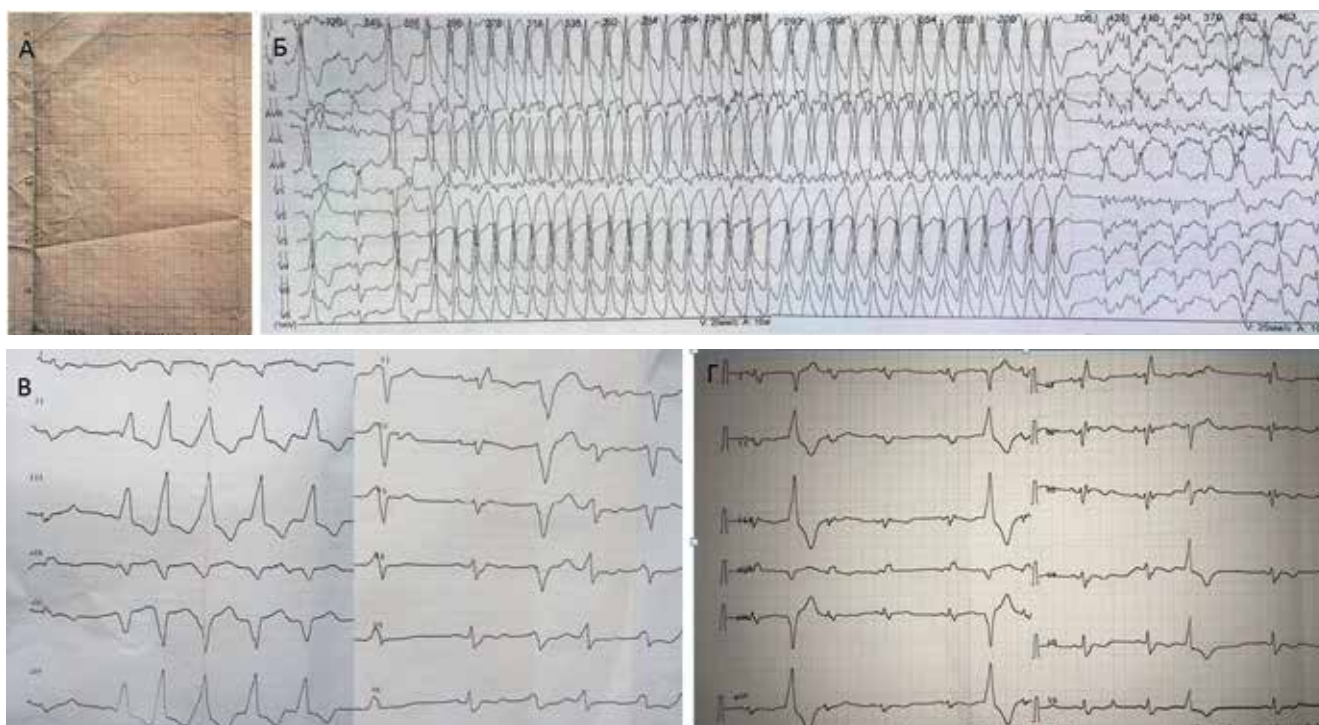


Рис. 3. Кардиограммы пациента И. (клинический пример № 2). А — ЭКГ на диспансеризации в 21 год; Б, В — пароксизмы ЖТ; Г — ЭКГ при поступлении в клинику.

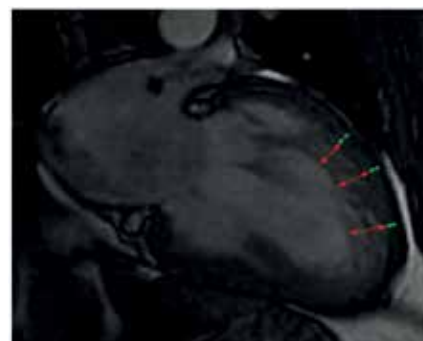
и целесообразности интервенционного лечения был направлен в ФТК.

В пользу сохраняющего активность миокардита свидетельствовала связь последующих обострений заболевания (нарастание одышки с падением ФВ до 33%, появление устойчивых пароксизмов ЖТ) с перенесенными инфекциями (ветряная оспа, коклюш, острая респираторная вирусная инфекция). Тем не менее, в результате комплексного обследования больного и анализа медицинской документации основной причиной желудочковых аритмий представляется АКПЖ. Еще на ЭКГ, снятой в 21 год во время

диспансеризации, присутствовали негативные зубцы Т во всех грудных отведениях, которые расценивались как неспецифические изменения (рис. 3 А), позднее появилась ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ с нижней осью (рис. 3 Б, В). На ЭКГ, зарегистрированной при поступлении в ФТК, обращало на себя внимание выраженное снижение вольтажа комплексов QRS в стандартных отведениях (рис. 3 Г). Оценить наличие эпсилон-волны не представлялось возможным в связи с развитием полной блокады ПНПГ. При Холтеровском мониторинге ЭКГ, проведенном на фоне терапии амиодароном, реги-

стрировалось >25 тыс. ЖЭС в сут., сохранялись частые эпизоды неустойчивой ЖТ. Были запрошены данные биопсии миокарда — в полученном заключении упоминались участки липоматоза (попытки получить исходный морфологический материал успеха не имели).

При ЭхоКГ отмечена умеренная дилатация ЛЖ до 6,2 см, со снижением его ФВ до 52%, ПЖ 3,4 см. По данным МРТ индексированный объем ПЖ был >110 мл еще в 2012г в 29 лет, ФВ ПЖ <40% зарегистрирована и в 2012г и при повторной МРТ в ФТК, присутствовали дискинезы ПЖ, ФВ ЛЖ снижена до 40%. Кроме того, при последней МРТ выявлены достоверные признаки НКМ (рис. 4). Присоединение миокардита типично как для АКПЖ [14], так и для некомпактного миокарда [27]. В крови отмечено повышение титров антител к антигенам эндотелия,



←→ компактный слой →← некомпактный слой

Рис. 4. МРТ сердца пациента И. (клинический пример № 2).

Примечание: кино-последовательность (SSFP), 4-камерная плоскость, диастол, визуализируются признаки некомпактного миокарда ЛЖ (зелеными стрелками показан компактный слой, красными стрелками — некомпактный слой). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

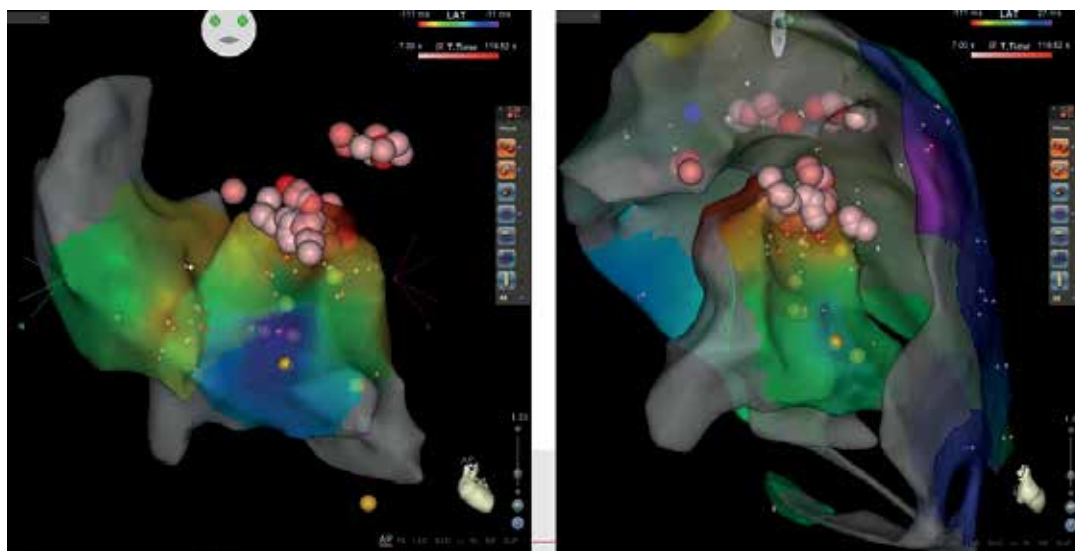


Рис. 5. Схема картирования при радиочастотной абляции у пациента И. (клинический пример № 2).

Таблица 4

Критерии диагноза у пациента И. в клиническом примере 2

Падуанские критерии 2020г	ПЖ	ЛЖ	Может быть при миокардите?
I. Морфо-функциональные изменения желудочков (МРТ)	- ФВ ПЖ 33% - КДО/площадь поверхности тела 97 мл/м²	- ФВ ЛЖ (МРТ) 40% - КДР ЛЖ 6,4 см	да
II. Структурные изменения миокарда	нет	нет	да
III. Нарушения реполяризации	инверсия зубцов Т в правых грудных отведениях (V ₁ -V ₃)	инверсия зубцов Т в левых грудных отведениях (V ₄ -V ₆)	да
IV. Нарушения деполяризации	нет	низкий вольтаж комплекса QRS в отведениях от конечностей	не характерно
V. Желудочковые нарушения ритма	частая ЖЭС (>500/сут.), неустойчивая и устойчивая ЖТ (?) с нижней осью	нет	не столь характерны агрессивные и резистентные к терапии желудочковые нарушения ритма
VI. Семейный анамнез и генетика	VUCS в генах DSP и TMEM43		может быть фоном для присоединения миокардита

Примечание: жирным шрифтом выделены большие критерии.

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, LGE — отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement), VUCS — вариант с неясным клиническим значением (variants of uncertain clinical significance).

гладкой мускулатуры и проводящей системы до 1:160 (норма до 1:40), в связи с чем к лечению был добавлен метилпреднизолон 16 мг (с последующим снижением дозы до 4 мг) в сочетании с азатиоприном 150 мг/сут. (с последующей заменой на гидроксихлорохин 200 мг/сут.). Спустя 6 мес. отмечена положительная динамика в титрах антикардиальных антител, ФВ стабильно поддерживалась на уровне 55%, практически полностью купировалась одышка, число ЖЭС снизилось до 510. Постепенно (к концу 2020г) иммуносупрессивная терапия была полностью отменена.

Однако частая желудочковая эктопия сохранялась: на фоне отмены амиодарона регистрировались >18 тыс. ЖЭС, 33 эпизода неустойчивой ЖТ с частотой сердечных сокращений до 130/мин. Выполнена повторная радиочастотная абляция аритмогенного фокуса в области верхней трети передней межжелудочковой борозды комбинированным эндо- и эпикардиальным доступом (рис. 5), однако процедура оказалась неэффективна: сохранялись частая (до 15 тыс.) ЖЭС, эпизоды неустойчивой ЖТ, в связи с чем возобновлена терапия амиодароном.

Проведена ДНК-диагностика: выявлены VUCS в гене *DSP*, что типично для сочетания АКПЖ и НКМ [26, 28], а также в гене *TMEM43*, мутации в котором ассоциированы с высоким риском ВСС [29, 30]. Клиническое значение VUCS нуждается в дальнейшем уточнении, однако при биоинформатическом анализе обнаруженных изменений в программе PolyPhen-2 оба варианта расценены как патогенные с высокой вероятностью. Учитывая наличие фенотипа двух генетически детерминированных кардиомиопатий, резистентных к интервенционному лечению агрессивных желудочковых нарушений ритма, дополнительных факторов риска ВСС (VUCS в *DSP* и *TMEM43*, присоединение миокардита, низкий вольтаж комплексов QRS), в рамках первичной профилактики ВСС в Центре трансплантологии им. В. И. Шумакова был имплантирован CRT-D (без подключения желудочкового электрода). На данный момент состояние пациента стабильное, получает соталол 240 мг/сут., эплеренон 50 мг/сут., периндоприл 2,5 мг/сут. Срабатываний дефибриллятора пока не зафиксировано. В декабре

2020г перенес COVID-19 в легкой форме, нарастающие одышки и нарушений ритма не отмечено.

Как видно из приведенного клинического случая, несмотря на наличие очевидных критериев АКПЖ (изменения на ЭКГ, снижение ФВ ЛЖ в сочетании с дискинезами по данным МРТ еще в 2012г, желудочковые нарушения ритма), диагноз не был своевременно поставлен. При биопсии миокарда выявлен лимфоцитарный миокардит (предполагалась этиологическая роль сифилиса), иммуносупрессивная терапия не назначалась. Только в результате комбинации базисной терапии миокардита и антиаритмических препаратов была достигнута стабилизация состояния. В соответствии с обновленными критериями 2020г, у пациента достоверный диагноз бивентрикулярной АКПЖ (табл. 4). Тем не менее, как и в предыдущем случае, изменения ЛЖ не могут быть однозначно расценены, т.к., помимо несомненной АКПЖ, присутствуют НКМ и миокардит.

Заключение

Падуанские критерии включают в себя клинические проявления АКПЖ, чувствительность и специфичность которых проверены многолетней практикой. Вместе с тем, критерии модифицированы с учетом новых диагностических возможностей и данных, полученных при изучении этой кардиомиопатии на протяжении последнего десятилетия, что делает их более чувствительными в отношении бивентрикулярной и левожелудочковой форм АКПЖ. Тем не менее добавление левожелудочковых форм снижает специфичность критериев в целом, поскольку поражение ЛЖ со сходной клинической картиной может иметь разнообразную этиологию, выходящую за рамки АКПЖ, даже при нахождении мутаций в типичных генах. Как и предыдущие две версии, новые критерии в полной мере будут оценены лишь проспективно на большой выборке больных, т.е. в результате их внедрения в повседневную клиническую практику врачей кардиологов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An international task force consensus statement. Eur Heart J. 2015;36(46):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv162.
- Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, et al. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: H. K, editor. Reentrant Arrhythmias. Lancaster: MTP Publishers; 1977;334-50.
- Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. Int J Cardiol. 2004;97(3):499-501. doi:10.1016/j.ijcard.2003.10.037.
- Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A review and update. Clin Res Cardiol. 2011;100(5):383-94. doi:10.1007/s00392-011-0295-2.
- Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A United States experience. Circulation. 2005;112(25):3823-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542266.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Br Heart J. 1994;71(3):215-8. doi:10.5005/jp/books/12437_10.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Eur Heart J. 2010;31(7):806-14. doi:10.1093/eurheartj/ehq025.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. Int J Cardiol. 2020;319:106-14. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.

9. Basso C, Ronco F, Marcus F, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An *in vitro* validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J*. 2008;29(22):2760-71. doi:10.1093/eurheartj/ehn415.
10. Cox MGPJ, Van Der Smagt JJ, Noorman M, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Diagnostic Task Force Criteria impact of new Task Force Criteria. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2010;3(2):126-33. doi:10.1161/CIRCEP.109.927202.
11. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hear Rhythm*. 2019;16(11):301-72. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
12. Nava A, Thiene G, Canciani B, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: A study involving nine families. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(5):1222-8. doi:10.1016/0735-1097(88)92603-4.
13. McClelland RL, Chung H, Detrano R, et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580696.
14. Blagova OV, Lutokhina YA, Kogan EA, et al. Myocarditis in right ventricular arrhythmogenic dysplasia/cardiomyopathy: frequency, role in phenotype development, results of treatment. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2020;8(3):59-72. (In Russ.) Благова О.В., Лутохина Ю.А., Коган Е.А. и др. Миокардит при аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка: частота, роль в формировании фенотипа, результаты лечения. 2020;8(3):59-72. doi:10.33029/2308-1198-2020-8-3-59-72.
15. Te Riele ASJM, Tandri H, Bluemke DA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): Cardiovascular magnetic resonance update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):50. doi:10.1186/s12968-014-0050-8.
16. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):98-103. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.053.
17. De Lazzari M, Zorzi A, Cipriani A, et al. Relationship between electrocardiographic findings and cardiac magnetic resonance phenotypes in arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22). doi:10.1161/JAHA.118.009855.
18. Boban M, Pesa V, Persic V, et al. Overlapping phenotypes and degree of ventricular dilatation are associated with severity of systolic impairment and late gadolinium enhancement in non-ischemic cardiomyopathies. *Med Sci Monit*. 2018;24:5084-92. doi:10.12659/MSM.909172.
19. Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F, et al. High Prevalence of Myocarditis Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Differential Diagnosis by Electroanatomic Mapping-Guided Endomyocardial Biopsy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(8):681-9. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.017.
20. Steckman DA, Schneider PM, Schuller JL, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging to differentiate cardiac sarcoidosis from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110(4):575-9. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.029.
21. Hashimura H, Kimura F, Ishibashi-Ueda H, et al. Radiologic-pathologic correlation of primary and secondary cardiomyopathies: MR imaging and histopathologic findings in hearts from autopsy and transplantation. *Radiographics*. 2017;37(3):719-36. doi:10.1148/rg.2017160082.
22. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, et al. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Hear Rhythm*. 2016;13(1):208-16. doi:10.1016/j.hrthm.2015.08.031.
23. Lutokhina YA, Blagova O V, Nedostup AV. Predictors of adverse outcomes in the Russian population of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Kardiologi i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2020;13(4):333-40. (In Russ.) Лутохина Ю.А., Благова О.В., Недоступ А.В. Предикторы неблагоприятных исходов в российской популяции пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(4):333-40. doi:10.17116/kardio202013041333.
24. Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Den Berg MP, Van Tintelen JP. DNA analysis in inherited cardiomyopathies: Current status and clinical relevance. In: *PACE — Pacing and Clinical Electrophysiology. Pacing Clin Electrophysiol*; 2008;31 Suppl 1:S46-9. doi:10.1111/j.1540-8159.2008.00956.x.
25. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
26. Lutokhina YA, Blagova OV, Shestak AG, et al. Combination of arrhythmogenic right ventricular dysplasia with left ventricular non-compaction as a special form of cardiomyopathies: Clinic, diagnostics, genetic, natural course. *Vestn Ross Akad Meditsinskikh Nauk*. 2020;75(6):594-604. (In Russ.) Лутохина Ю.А., Благова О.В., Шестак А.Г. и др. Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка как особая форма кардиомиопатии: клиника, диагностика, генетическая природа, течение. Вестник РАМН. 2020;75(6):594-604. doi:10.15690/vramn1245.
27. Blagova OV, Pavlenko V, Varionchik NV, et al. Myocarditis as a legitimate phenomenon in non-compaction myocardium: Diagnostics, management and influence on outcomes. *Russ J Cardiol*. 2018;(2):44-52. (In Russ.) Благова О.В., Павленко Е.В., Вариончик Н.В. и др. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы. Российский кардиологический журнал. 2018;(2):44-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-44-52.
28. López-Ayala JM, Gómez-Milanés I, Muñoz JJ, et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: Characterizing a phenotype. *Europace*. 2014;16(12):1838-46. doi:10.1093/europace/euu128.
29. Corrado D, Basso C, Pilichou K, et al. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart*. 2011;97(7):530-9. doi:10.1136/hrt.2010.193276.
30. Murray B. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): A review of molecular and clinical literature. *J Genet Couns*. 2012;21(4):494-504. doi:10.1007/s10897-012-9497-7.



Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST у пациентов старческого возраста и долгожителей. Особенности лечения. Обзор литературы и клинический случай

Гулян Р. Г., Ушанова А. М., Рытова Ю. К., Певзнер Д. В., Меркулов Е. В., Бойцов С. А.

Несмотря на растущую с каждым годом популяцию людей старческого возраста и долгожителей, лечение острого коронарного синдрома в этих группах остается мало освещенной темой, не регламентированной в клинических рекомендациях ввиду отсутствия крупных рандомизированных клинических испытаний.

В статье представлен обзор литературы, охватывающий основные вопросы, возникающие в ходе принятия клинических решений при лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у данной группы больных: выбор инвазивной тактики лечения, объема реваскуляризации миокарда, назначение двойной антитромбоцитарной терапии с учетом риска кровотечений, снижения почечной функции и старческой астении.

Кроме того, представлен клинический случай успешного лечения 101-летней пациентки с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, которой было проведено чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-связанной артерии.

Ключевые слова: долгожители, столетний пациент, чрескожное коронарное вмешательство, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Гулян Р. Г. — ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3629-6192, Ушанова А. М. — ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-4327-5525, Рытова Ю. К.* — ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0967-0962, Певзнер Д. В. — к.м.н.,

зав. блоком интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Меркулов Е. В. — д.м.н., с.н.с., зав. 1-ым отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8193-8575, Бойцов С. А. — генеральный директор, академик РАН, профессор, д.м.н., главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов, ORCID: 0000-0001-6998-8406.

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

ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия, КАГ — коронароангиография, КИН — контрастиндуцированная нефропатия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОР — отношение рисков, ПНА — передняя нисходящая артерия, РКИ — рандомизированные клинические испытания, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 25.05.2021

Рецензия получена 28.06.2021

Принята к публикации 17.07.2021



Для цитирования: Гулян Р. Г., Ушанова А. М., Рытова Ю. К., Певзнер Д. В., Меркулов Е. В., Бойцов С. А. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST у пациентов старческого возраста и долгожителей. Особенности лечения. Обзор литературы и клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4524. doi:10.15829/1560-4071-2021-4524

Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in elderly patients and long-livers. Features of treatment. Literature review and case report

Gulyan R. G., Ushanova A. M., Rytova Yu. K., Pevzner D. V., Merkulov E. V., Boytsov S. A.

Despite the growing population of elderly people and long-livers every year, the treatment of acute coronary syndrome in these groups is not fully developed and is not regulated in clinical guidelines due to the lack of large randomized clinical trials. The article presents a literature review covering the following issues arising during clinical decision-making in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in this group of patients: selection of invasive treatment strategy, scope of myocardial revascularization, appointment of dual antiplatelet therapy taking into account the bleeding risk, decreased renal function and senile asthenia. In addition, a case report of successful treatment of a 101-year-old female patient with non-ST-segment elevation myocardial infarction, who underwent percutaneous coronary intervention with stenting of infarct-related artery, was presented.

Keywords: long-livers, 100-year-old patient, percutaneous coronary intervention, non-ST-segment elevation myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Gulyan R. G. ORCID: 0000-0003-3629-6192, Ushanova A. M. ORCID: 0000-0003-4327-5525, Rytova Yu. K.* ORCID: 0000-0002-0967-0962, Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Merkulov E. V. ORCID: 0000-0001-8193-8575, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author:

rytova_julia@mail.ru

Received: 25.05.2021 **Revision Received:** 28.06.2021 **Accepted:** 17.07.2021

For citation: Gulyan R. G., Ushanova A. M., Rytova Yu. K., Pevzner D. V., Merkulov E. V., Boytsov S. A. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in elderly patients and long-livers. Features of treatment. Literature review and case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4524. doi:10.15829/1560-4071-2021-4524

Рост продолжительности жизни в развитых странах за последние десятилетия привел к значительному увеличению числа людей старческого возраста и долгожителей (по классификации Всемирной организации здравоохранения люди старше 76 и 90 лет, соответственно). По данным Организации Объединенных Наций в настоящее время по всему миру насчитывается 573 тыс. людей, достигших 100 лет, что почти в 4 раза больше, чем в 2000г. По прогнозам их число продолжит расти и к 2100г достигнет 25 млн [1].

Несмотря на очевидный рост числа людей данных возрастных категорий в мировой популяции, их доля в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) до сих пор остается недостаточной. Существующие клинические рекомендации нельзя безоговорочно экстраполировать на долгожителей, учитывая особенности данной возрастной группы: высокая вероятность наличия гериатрических синдромов, мультиморбидности, полипрагмазии и атипичной клинической картины заболеваний, в т.ч. острого коронарного синдрома (ОКС).

Таким образом, ряд важных клинических вопросов в лечении долгожителей с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) все еще не регламентирован: выбор между консервативной и инвазивной тактиками лечения, объем реваскуляризации миокарда, назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и ее длительность.

Клинический случай

Пациентка 101 года была госпитализирована в ПРИТ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в связи с жалобами на колющие боли в правой половине грудной клетки в состоянии покоя. В связи с невыраженностью болевого синдрома и его регрессом родственники пациентки обратились за медицинской помощью через 2 дня. Причиной вызова бригады скорой медицинской помощи послужило преимущественно снижение артериального давления до 90/60 мм рт.ст., отмечался рецидив болей в грудной клетке.

Рост пациентки 160 см, масса 50 кг (индекс массы тела = 20 кг/м²). При осмотре кожа теплая физиологической окраски, при аускультации легких выслушивается везикулярное дыхание без влажных хрипов (Killip I), частота дыхательных движений 16 в мин, периферических отеков не отмечалось. Параметры гемодинамики при поступлении стабильные: артериальное давление 102/64 мм рт.ст.

На электрокардиограмме при поступлении: двухфазный зубец Т в отведении V1, отрицательные зубцы Т в отведениях V2-V5 (рис. 1). Нарушений ритма и проводимости не регистрировалось.

При опросе обращали на себя внимание когнитивно-мнестические нарушения, вследствие чего анамнез был собран со слов внука: длительный анам-



Рис. 1. Электрокардиограмма при поступлении в ПРИТ. Двухфазный зубец Т в отведении V1, инверсия зубца Т в отведениях V5-V6.

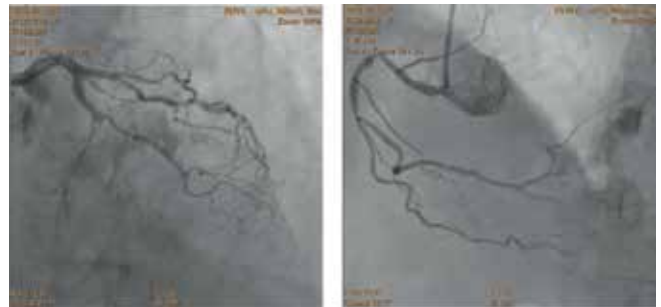


Рис. 2. Коронароангиография.

нез артериальной гипертензии 3 степени, контролируемой на фоне терапии, хронический холецистит в стадии ремиссии, хронический пиелонефрит в стадии ремиссии, прогрессирование деменции с января 2020г. Вредных привычек в течение жизни не имела, социально-жилищные условия удовлетворительные, живет с семьей. Получает терапию: бисопролол 1,25 мг/сут., мемантин 20 мг/сут., амитриптилин 25 мг/сут.

По данным трансторакальной эхокардиографии выявлены зоны гипоакинезии верхушки, средних сегментов межжелудочковой перегородки, передней, нижней и частично боковой стенок, сохранная глобальная сократимость миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция 1 типа.

По данным лабораторных исследований отмечались признаки нарушения почечной функции — повышение уровня сывороточного креатинина до 197,3 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI 23,0 мл/мин/1,73 м²), также повышение креатинфосфокиназы до 690 ЕД/л, высокочувствительного сердечного тропонина до 27683 пг/мл, в динамике — до 38417 пг/мл. Ситуация расценена как инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ИМбпST).

Правым радиальным доступом выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ). Выявлены острая тромботическая окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА) на границе проксимального и среднего сегментов (рис. 2 А), 50% стеноз устья диагональной артерии, 50% стеноз в устье правой коронарной артерии, 80% стеноз в среднем сегменте правой коронарной артерии (рис. 2 Б).

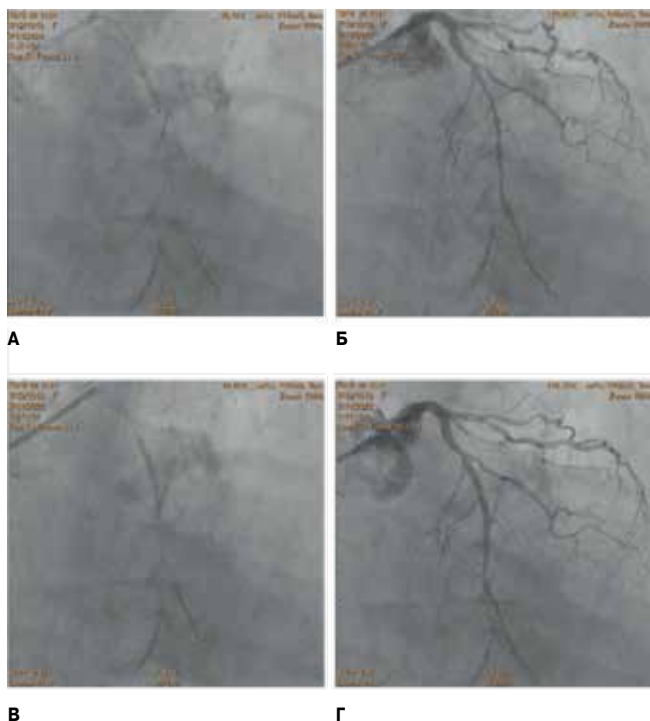


Рис. 3. (А) Преддилатация окклюзированной ПНА баллонным катетром 2,0х15 мм. (Б) Результат преддилатации. (В) Стентирование ПНА в среднем сегменте стентом Promus PREMIER 2,5х24 мм. (Г) Результат ЧКВ ПНА.

Одномоментно выполнена транслуминальная баллонная ангиопластика со стентированием ПНА в среднем сегменте стентом с лекарственным покрытием Promus PREMIER 2,5х24 мм (рис. 3). Вмешательство проводилось на фоне ДАТТ, в предоперационный период проводилась гидратационная терапия.

В связи с геморрагическим пропитыванием повязки в месте доступа после перевода из рентгеноперационной и выявленной по данным ультразвукового исследования пульсирующей гематомой, принято решение об отмене ацетилсалициловой кислоты и переходе на монотерапию клопидогрелом.

В течение 2 дней после эпизода кровотечения отмечалось снижение уровня гемоглобина с 12,27 г/дл до 7,7 г/дл, что послужило причиной для проведения трансфузии одной дозы эритроцитарной взвеси. К 6-му дню наблюдения отмечалась компенсация уровня гемоглобина до 9,4 г/дл.

На четвертые сутки после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентки развился делирий, купированный приемом кветиапина в дозе 12,5 мг/сут. Терапия кветиапином в данной дозе продолжалась до выписки.

Выписка на девятые сутки пребывания в ПРИТ. Состояние стабильное, признаков гиповолемии, гипотонии нет, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости не регистрировались, боли в груд-

Таблица 1

**Шкалы для оценки
“хрупкости” пациента**

Применяемые в острую фазу	Применяемые в хроническую фазу
• FRAIL scale • Clinical frailty scale	• Fried frailty index • SHARE-FI index • Green's score • Edmonton frail scale • Gait speed test

ной клетке не рецидивировали, достигнут исходный уровень когнитивной функции. Терапия при выписке: клопидогрел 75 мг в течение 6 мес., аторвастатин 40 мг, бисопролол 2,5 мг, омепразол 20 мг. Спустя 5 мес. после выписки состояние пациентки осталось стабильным, самочувствие удовлетворительным.

**Клинические особенности пациентов
старческого возраста и долгожителей**

Помимо атипичности клинических проявлений ОКС, особенностей метаболизма лекарственных средств и высокого риска ишемических и геморрагических событий, для долгожителей характерна высокая вероятность наличия возраст-ассоциированных гериатрических синдромов. Мультиморбидность, полипрагмазия, старческая астения, снижение когнитивной функции и недостаточность питания — гериатрические состояния, тяжесть которых может усугубиться как в следствие острой соматической патологии, так и длительного пребывания в отделении кардиореанимации. С последним ассоциированы иммобилизация, продолжительный постельный режим, дефицит поступающих калорий, отсутствие привычных социальных контактов и бытовых условий. Кроме того, наличие у пациента гериатрических синдромов является более чувствительным предиктором смерти, чем наличие или количество у него конкретных заболеваний [2].

Распространенность мультиморбидности, состояния, при котором у пациента одновременно имеется 2 и более хронических заболевания, значительно растет с возрастом и в группе лиц ≥ 75 лет достигает $\approx 70\%$ [3]. Полипрагмазией считается одномоментное назначение пациенту 5 и более лекарственных препаратов. Пожилые люди, поступающие в отделение кардиореанимации, в среднем принимают 12 различных препаратов. В их число входят препараты, принимаемые до поступления, новая терапия, направленная на стабилизацию острого состояния, а также препараты для лечения декомпенсированных сопутствующих заболеваний, тревожности, делирия или нарушения сна [4]. Goldberg RM, et al. [5] обнаружили, что пациенты, принимающие как минимум

Таблица 2

Ожидаемые РКИ стратегий лечения ИМбпСТ у очень пожилых пациентов и “хрупких” пожилых пациентов

Исследование	Дизайн	Ожидаемая дата завершения
RINCAL	Инвазивная vs консервативная стратегия у 80-летних пациентов с ИМбпСТ	Март 2020г (данные не опубликованы)
DEAR OLD	Ранняя (<24 ч) vs отложенная (>72 ч) инвазивная стратегия у пациентов ≥75 лет с ИМбпСТ	Октябрь 2019г (данные не опубликованы)
SENIOR RITA	Инвазивная vs консервативная стратегия у пациентов ≥75 лет с ИМбпСТ	Сентябрь 2029г
MOSCA-FRAIL	Инвазивная vs консервативная стратегия у пациентов ≥70 лет с хрупкостью (≥4 балла по Clinical Frailty Scale)	Декабрь 2020г

Сокращение: ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

два наименования лекарственных средств, имеют 13% риск развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий, прием четырёх средств увеличивал риск до 38%, при приеме ≥7 лекарств риск достигал 82%. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) также может спровоцировать нестабильность, не связанную с ССЗ. По статистике 50-85% пожилых людей во время госпитализации получают как минимум одно потенциально неподходящее лекарство, например, антипсихотические препараты при гипоактивном делирии [6].

“Хрупкость” (англ. frailty), или старческая астения — состояние, определяемое как потеря биологического резерва, приводящая к нарушению адекватной реакции на стрессорные события, повышающая вероятность развития осложнений и увеличивающая смертность от заболеваний или терапевтических вмешательств [7]. “Хрупкость” признана сильным независимым предиктором госпитальной и 30-дневной смертности среди пожилых людей с ИМбпСТ. Старческая астения увеличивает риск смерти от всех причин в 2,65 раза, риск любых ССЗ в 1,54 раза, риск развития сильного кровотечения в 1,54 раза и риск повторной госпитализации в 1,51 раза [8].

Как следствие, разработаны различные шкалы для оценки “хрупкости” пациентов не только в острой, но и в хронической фазе (табл. 1). Шкала FRAIL способна независимо предсказать отдаленные исходы у хрупких пожилых пациентов с ОКС. Ее прогностическая способность была сопоставима со способностью рекомендованной шкалы GRACE [9]. В проспективном когортном исследовании Sanchis J, et al. из всех гериатрических состояний независимым предиктором у пациентов с ОКС оказалась именно “хрупкость”, оцениваемая по шкале Green’s score, ее предсказательная ценность в данном исследовании оказалась выше, чем у шкалы GRACE [10].

Результаты проспективного обсервационного исследования, в которое были включены 270 пожилых пациентов, госпитализированных по поводу ИМбпСТ, продемонстрировали, что ЧКВ у пациентов с рейтингом по шкале Fried ≥3 баллов связано со значительным снижением риска общих и сердечно-сосудистых повторных госпитализаций без снижения общей смертности [11].

Вследствие экстренности ситуации степень старческой астении пациентки А. была оценена по клинической шкале хрупкости (Clinical Frailty Scale). Старческая астения пациентки была умеренной степени, что позволило реализовать инвазивный подход в лечении.

Делирий и когнитивная дисфункция также являются важными состояниями в контексте ИМбпСТ у очень пожилых пациентов. Предрасполагающими факторами развития делирия являются депрессия, деменция и госпитализация пациента. Делирий развивается у 20% пациентов, госпитализированных в кардиореанимацию [12]. Развитие делирия можно предотвратить, избегая применения провоцирующих седативных препаратов (бензодиазепины), способствуя поддержанию ориентации пациента во времени посредством часов, календарей, обеспечивая адекватный уровень гидратации и надлежащего питания, предотвращая развитие инфекций, используя слуховые устройства или очки пациента для его ориентации в пространстве, а также создавая условия для ранней мобилизации.

У пациентки А. делирий развился на четвертые сутки пребывания в ПРИТ, выражался плаксивостью, ажитацией, дезориентацией в месте и времени. Состояние купировалось терапией кветиапином и не рецидивировало. Предрасполагающими факторами, с большой вероятностью, явились предшествующая деменция и гиповолемическое состояние.

Недостаточность питания (мальнутриция) — еще один фактор, отрицательно влияющий на прогноз. В недавней публикации Tonet E, et al. [13] оценка питания выступила в качестве независимого предиктора смертности у пожилых пациентов с ОКС. С помощью краткой шкалы оценки питания (Mini-Nutritional Assessment, MNA-SF) в группы распределили 908 пациентов: с недоеданием (4% из выборки), высоким риском недоедания (31%) и отсутствием риска недоедания. После наблюдения в течение 288 дней уровень смертности составил 3% в группе без недоедания, 19% в группе высокого риска недоедания и 31% среди недоедающих. Некоторые исследования с меньшей выборкой показали аналогичные результаты, подчеркнув важность включения шкалы MNA-SF в повседневную практику [14]. Таким об-

разом, необходимо реализовать стратегии улучшения питания пожилых людей.

Цели лечения

Перед инициированием диагностических и лечебных вмешательств следует поставить достижимые цели в терапии каждого отдельно взятого пациента, оценив его ожидаемую продолжительность жизни, риски и пользу от данных вмешательств, обсудив альтернативы с пациентом и его семьей. В 2017г Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) опубликовала научное заявление с рекомендацией избрать приоритетной целью для терапии пожилых пациентов с ССЗ функциональный статус [15].

Инвазивная тактика против консервативной

Согласно действующим руководствам по лечению больных с ОКСбпСТ (2020г) в отношении пациентов старшей возрастной группы рекомендовано применять те же стратегии диагностики и инвазивного лечения, что у молодых [16, 17]. В процессе принятия решений об избрании инвазивной тактики следует тщательно оценить риски ишемических событий и кровотечений, риски и пользу от реваскуляризации, ожидаемую продолжительность жизни, наличие коморбидных состояний, хрупкости, когнитивной и функциональной недостаточности, а также учесть предпочтения пациента.

Данные регистра CRUSADE продемонстрировали, что пациентам с ОКСбпСТ старше 90 лет реже выполняется коронарорентрокулография в течение первых 48 ч после поступления, чем пациентам в возрасте от 70 до 80 лет (10,8% vs 36,3%), и, соответственно, они реже подвергаются реваскуляризации (12,6% vs 40,1%) [18]. По данным реестра GRACE КАГ при ОКСбпСТ высокого риска пациентам старше 80 лет выполняется реже, чем пациентам младше 70 лет (33% vs 67%) [19]. В исследовании, опубликованном Chen L, et al. [20], в отношении большинства пациентов с ИМбпСТ была избрана тактика консервативной терапии (71,2%), электроктивное ЧКВ было выполнено у 18%, КАГ без ЧКВ у 9,8%, экстренное ЧКВ было предпринято лишь у 1%.

Метаанализ исследований FRISC II, ICTUS и RITA-3 продемонстрировал, что пациенты ≥ 75 лет с ОКСбпСТ получают пользу от рутинной инвазивной стратегии согласно достижению первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или ИМ) через 5 лет. Однако средний возраст в этих испытаниях был < 65 лет, тогда как средний возраст в популяции стал значительно выше [21].

Мультицентровое РКИ Italian ACS Elderly (2012г), сравнившее раннюю агрессивную и первично консервативную тактики при ОКСбпСТ у очень пожилых пациентов, стало исключением из ряда прежних

исследований, включив в себя 196 пациентов старше 80 лет. Всего в исследование включено 313 пациентов с ОКСбпСТ старше 75 лет (средний возраст 81,6). Различий в достижении первичной комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, ИМ, инвалидизирующий инсульт и повторная госпитализация в связи с ССЗ или тяжелым кровотечением в течение года) в группах ранней агрессивной и первично консервативной тактики отмечено не было (28% и 35%, соответственно). Однако была отмечена относительная польза от раннего агрессивного подхода в группе пациентов с повышенным уровнем тропонина при поступлении [22].

After Eighty study (2016г) оказалось первым РКИ, специально разработанным для сравнения инвазивного и консервативного подходов (только оптимальная медикаментозная терапия) в лечении пациентов старше 80 лет с ИМбпСТ и нестабильной стенокардией, включившем в себя 457 пациентов старше 80 лет. В группе инвазивного подхода отмечены более низкая частота комбинированной конечной точки (ИМ, необходимость срочной повторной реваскуляризации, инсульт и смерть от любых причин), чем в группе с только лишь консервативным лечением. Однако польза от инвазивного подхода нивелировалась в группе пациентов старше 90 лет (в группе 90 лет и младше отношение рисков (ОР) 0,47; в группе старше 90 лет ОР 1,21). Таким образом, пока нельзя сделать вывод о преимуществе инвазивной тактики у группы долгожителей [23].

На данный момент ожидаются результаты нескольких РКИ, сравнивающих тактики лечения у очень пожилых пациентов при ИМбпСТ (табл. 2). В настоящее время продолжается исследование MOSCA-FRAIL, сравнивающее инвазивные и консервативные стратегии у хрупких пожилых пациентов с ИМбпСТ (табл. 2).

Пациенты с ОКС ≥ 75 лет имеют более высокий риск развития контраст-индуцированного острого повреждения почек [24]. Последние клинические рекомендации по реваскуляризации миокарда рекомендуют оценивать риск развития контрастиндуцированной нефропатии (КИН) всем пациентам. Краткосрочное применение у пожилых пациентов статинов в высоких дозах может быть полезным в предупреждении КИН при проведении ЧКВ [24]. Почечная недостаточность, широко распространенная среди стареющего населения, также является фактором риска развития КИН. В случае наличия почечной недостаточности рекомендуется использовать низкоосмолярный или изоосмолярный контраст, а также гидратацию изотоническим раствором 1 мл/кг в час за 12 ч до и после процедуры, если объем контрастного вещества превышает 100 мл [25].

Пациентке А. ангиографическое исследование проводилось с использованием изоосмолярного рентге-

ноконтрастного средства, содержащего йодиксанол, который характеризуется минимальной фармакологической активностью и практически не влияет на сердечно-сосудистую систему и почки. Проведена адекватная перипроцедурная гидратация. Благодаря опыту интервенционного хирурга использовано минимальное количество контраста. Как продемонстрировал наш клинический случай, ЧКВ при ИМбпST у долгожителей, выполняемое опытным интервенционным кардиологом, имеет схожий профиль безопасности и эффективности, что и у более молодых пациентов.

Объем реваскуляризации

Наиболее распространенной тактикой при инвазивном лечении ОКС и многососудистом поражении коронарных артерий у пожилых пациентов является ЧКВ со стентированием только инфаркт-связанной артерии (ИСА), лишь 25% пациентов с ИМбпST и многососудистым поражением подвергались ЧКВ [26]. Многососудистое ЧКВ снижает риск тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений и незапланированных повторных госпитализаций в течение 6 мес., однако не влияет на частоту развития ангинозных болей, ухудшающих качество жизни [27]. Однако на сегодняшний день необходимы данные новых, хорошо спланированных РКИ, определяющих оптимальный объем реваскуляризации у пациентов старческого возраста с ИМбпST.

На данный момент инициировано многоцентровое РКИ Fire Trial, изучающее оптимальный объем реваскуляризации у пациентов ≥ 75 лет, госпитализированных с ИМ с показаниями к инвазивной тактике лечения и выявленным многососудистым поражением коронарного русла при КАГ. После успешного ЧКВ на ИСА исследуемые рандомизируются на 2 группы: группу реваскуляризации только ИСА и группу функционально полной реваскуляризации. Наблюдение за исходами осуществляется через 1, 3 и 5 лет. Завершение исследования ожидается в декабре 2021г.

С учетом выявленного нарушения почечной функции, пациентке А. выполнена эндоваскулярная реваскуляризация только ИСА.

Выбор оптимальной антитромбоцитарной терапии и ее продолжительности

Согласно действующим рекомендациям по ОКСбпST, выбор антитромбоцитарных препаратов и их дозы должен быть адаптирован с учетом почечной функции и специфических противопоказаний [16, 17]. Однако выбор особенно сложен у пожилых пациентов, имеющих высокий риск как геморрагических, так ишемических событий [28].

Всем пациентам с ОКСбпST рекомендована ДАТТ, которая вместе со снижением вероятности развития сердечно-сосудистых событий одновременно увели-

чивает риск развития кровотечений. При этом в комбинации с ацетилсалициловой кислотой при отсутствии противопоказаний следует назначать мощные ингибиторы $P2Y_{12}$ рецепторов (тикагрелор, прасугрел). Клопидогрел, характеризующийся более слабым ингибированием агрегации тромбоцитов, следует использовать только при непереносимости прасугрела или тикагрелора [29].

Однако анализ различных регистров показал, что у пожилых людей чаще используется именно клопидогрел [29, 30]. Действительно, прасугрел не продемонстрировал чистой клинической пользы у пациентов старше 75 лет по сравнению с клопидогрелом из-за значительного роста фатальных и жизнеугрожающих кровотечений. Вследствие этого прасугрел не рекомендован Европейским медицинским агентством (ЕМА) к применению у пациентов старше 75 лет. В исследовании Elderly ACS 2 у пациентов с ОКС старше 75 лет, перенесших ЧКВ, со стандартной дозой клопидогрела (300 мг/75 мг) также сравнивалась редуцированная поддерживающая доза прасугрела (60 мг/5 мг). Результаты исследования не продемонстрировали преимуществ прасугрела в дозе 5 мг в снижении частоты ишемических событий в этой популяции [31].

Применение другого сильного ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов, тикагрелора, в субисследовании в рамках РКИ PLATO продемонстрировало более обнадеживающие результаты относительно риска геморрагических осложнений у пожилых пациентов ≥ 75 лет с ОКС. Не отмечено повышения риска геморрагических осложнений, ассоциированного с увеличением возраста, при применении тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в группах ≥ 75 лет и < 75 лет. Применение тикагрелора по сравнению с клопидогрелом снижало частоту развития комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт) в обеих возрастных группах. В субисследовании реестра LONGEVO-SCA 15% из 413 восьмидесятилетних пациентов с ИМбпST были выписаны с комбинацией ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора. Данные пациенты были моложе, с меньшим количеством сопутствующих заболеваний и с меньшим уровнем ишемического и геморрагического риска по сравнению с теми, которым был назначен клопидогрел [32]. Интересно, что более чем 85% пациентов, получавших тикагрелор, имели критерии высокого риска геморрагических осложнений по шкале риска PRECISE-DAPT [33]. Частота кровотечений в течение 6 мес. составила 3,2%, что оказалось ниже ожидаемого. Авторы пришли к выводу, что применение тикагрелора у определенной группы пожилых пациентов с ИМбпST может быть безопасным, несмотря на его теоретически более высокий профиль геморрагического риска [32].

Однако РКИ POPular-Age (сравнение клопидогрела с тикагрелором/прасугрелом у пациентов ≥ 70 лет с ОКСбпСТ) продемонстрировало меньшую частоту кровотечений в группе пациентов, принимающих клопидогрел, по сравнению с группой, принимавшей сильные ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор, прасугрел), при этом частота ишемических событий была аналогичной в обеих группах, что свидетельствует о не меньшей эффективности клопидогрела [34]. Таким образом, клопидогрел может стать препаратом выбора у пожилых пациентов с высоким риском кровотечений.

Персонализация антиагрегантной терапии посредством генотипирования и тестирования функции тромбоцитов может дополнительно помочь в оптимизации антиагрегантной терапии у пожилых пациентов. Так, по результатам исследования POPular Genetics стратегия выбора перорального ингибитора P2Y₁₂ рецепторов, основанная на оценке генотипа CYP2C19, не уступала стандартному лечению тикагрелором или прасугрелом через 12 мес. в отношении тромботических явлений и приводила к снижению частоты кровотечений (9,8% и 12,5%, соответственно, ОР 0,78; 95% доверительный интервал 0,61–0,98; $p=0,04$) у пациентов, перенесших первичное ЧКВ [35].

Не менее дискуссионным остается вопрос о продолжительности антиагрегантной терапии. В последние годы отмечается тенденция к возможности уменьшения продолжительности ДАТТ у пациентов с повышенным риском геморрагических событий. Так, результаты последнего метаанализа, включившего в себя 11473 пациента после ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием, сравнивающего укороченный (3 или 6 мес.) и стандартный/продленный (12 или 24 мес.) режимы ДАТТ, не продемонстрировали дополнительной пользы от продления ДАТТ более 6 мес. по снижению ишемических событий среди пациентов с ОКСбпСТ ≥ 65 лет. Укороченная ДАТТ была ассоциирована со значительным снижением частоты больших кровотечений по сравнению с продолжительной ДАТТ во всех группах и, в частности, у пожилых пациентов [36]. Таким образом, краткосрочная ДАТТ у пожилых пациентов может стать многообещающей стратегией лечения для минимизации риска кровотечений без увеличения риска ишемических событий.

Оценив особенности пациентки А., было принято решение воздержаться от продолжения приема ДАТТ ввиду высокого риска развития кровотечения (74 балла по шкале CRUSADE). В нашем случае выбор ингибитора P2Y₁₂ рецепторов для монотерапии также был ограничен тем, что пациенткой на догоспитальном этапе был получен клопидогрел в нагрузочной дозе. Учитывая высокий риск кровотечений, от смены клопидогрела на тикагрелор было решено отказаться.

В сложившейся ситуации мы посчитали важным убедиться в эффективности единственного препа-

рата, защищающего пациентку от тромбоза стента. Пациентке было проведено молекулярно-генетическое тестирование на определение чувствительности к клопидогрелу по позициям аллелей гена цитохрома CYP2C19 (*2,*3,*17). Выявлен гетерозиготный генотип (CYP2C19 *1/*3), свидетельствующий о замедлении трансформации препарата и умеренном снижении активного метаболита примерно на 30%. Несмотря на это, результаты контроля фармакологического эффекта клопидогрела на тест-системе VerifyNow P2Y₁₂ продемонстрировали допустимую остаточную реактивность тромбоцитов (PRU (platelet reactivity units) 102), что косвенно свидетельствует о достаточном антиагрегантном эффекте клопидогрела. Была продолжена терапия клопидогрелом в суточной дозе 75 мг.

Оптимизация ведения гериатрических пациентов в ПРИТ

Американская ассоциация сердца (АНА) в научном заявлении (2020г) обратила внимание на необходимость оптимизации лечения гериатрических пациентов в отделении кардиореанимации. Манипуляции, проводимые в отделении кардиореанимации, новые лекарственные назначения, сенсорная перегрузка, нарушение сна, продолжительный постельный режим, недоедание действуют на пожилых пациентов разрушительно независимо от непосредственного уровня лечения ССЗ [5]. Учитывая данные аспекты, принципы ведения пациентов старшей возрастной группы в отделении кардиореанимации нуждаются в доработке.

Для предупреждения ухудшения когнитивного статуса и обострения соматических патологий в отделении кардиореанимации рекомендуется минимизировать применение седативных средств, отменить лишние в острой ситуации препараты, следить за нутритивным статусом пациента, его гидратацией. Особое значение приобретает использование пациентом очков, слухового аппарата, а также обеспечение привычных социальных контактов, ранней мобилизации.

Заключение

Лечение ОКС у долгожителей — острый вопрос в современной кардиологии, требующий для разрешения результатов крупных РКИ, которые прольют свет на выбор оптимальной терапии у данной группы пациентов.

Цели лечения долгожителей включают в себя улучшение качества жизни, облегчение симптомов, улучшение функционального статуса, предотвращение обострений и продление жизни пациента. При выборе тактики лечения не следует ориентироваться лишь на возраст пациента, важно оценить его функциональный и когнитивный статус. В ходе лечения долгожителей необходимо учитывать атипичные проявления, физиологические различия, факторы риска, наличие гериатрических синдромов, сопутствующих

заболеваний, необходимость в последующей корректровке доз препаратов.

В отсутствие специальных клинических руководств по лечению долгожителей с ОКС, нам представляется разумным соблюдать текущие рекомендации по лечению ОКС с учетом индивидуальных

физиологических, клинических и социальных особенностей долгожителей.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- United Nations Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables; United Nations Department of Economic and Social Affairs: New York, NY, USA, 2015.
- Koroukian SM, Schiltz N, Warner DF, et al. Combinations of chronic conditions, functional limitations, and geriatric syndromes that predict health outcomes. *J Gen Intern Med*. 2016;31:630-7. doi:10.1007/s11606-016-3590-9.
- Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in older patients with cardiovascular disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2016;10:3. doi:10.1007/s12170-016-0491-8.
- Bell CM, Brenner SS, Gunraj N, et al. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA*. 2011;306:840-7. doi:10.1001/jama.2011.1206.
- Goldberg RM, Mabey J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*. 1996;14:447-50. doi:10.1016/S0735-6757(96)90147-3.
- Damluji AA, Forman DE, van Diepen S, et al. Older Adults in the Cardiac Intensive Care Unit: Factoring Geriatric Syndromes in the Management, Prognosis, and Process of Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(2):e6-e32. doi:10.1161/CIR.0000000000000741.
- Diez-Villanueva P, Ariza-Sole A, Vidan MT, et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the assessment of frailty in the elderly patients with heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:63-71. doi:10.1016/j.rec.2018.06.035.
- Dou Q, Wang W, Wang H, et al. Prognostic value of frailty in elderly patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2019;19:222. doi:10.1186/s12877-019-1242-8.
- Rodríguez-Queralto O, Formiga F, Lopes-Palop R, et al. FRAIL Scale also Predicts Long-Term Outcomes in Older Patients With Acute Coronary Syndromes. *Med Dir Assoc*. 2020;21(5):683-7.e1. doi:10.1016/j.jamda.2019.10.007.
- Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2014;168(5):784-91.e2. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.022.
- Núñez J, Ruiz V, Bonanad C, et al. Percutaneous coronary intervention and recurrent hospitalizations in elderly patients with non ST-segment acute coronary syndrome: The role of frailty. *Int J Cardiol*. 2017;228:456-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.151.
- Noriega FJ, Vidan MT, Sanchez E, et al. Incidence and impact of delirium on clinical outcomes in older patients hospitalized for acute cardiac diseases. *Am Heart J*. 2015;170:938-44. doi:10.1016/j.ahj.2015.08.007.
- Tonet E, Campo G, Maietti E, et al. Nutritional status and all-cause mortality in older adults with acute coronary syndrome. *Clin Nutri*. 2020;39(5):1572-9. doi:10.1016/j.clnu.2019.06.025.
- Komici K, Vitale DF, Mancini A, et al. Important of malnutrition on long-term mortality in elderly patients with acute myocardial infarction. *Nutrients*. 2019;11:E224. doi:10.3390/nu11020224.
- Forman DE, Arena R, Boxer R, et al. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(16):e894-e918. doi:10.1161/CIR.0000000000000483.
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021;42(23):2298. doi:10.1093/eurheartj/ehab285. Erratum for: *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russ J Cardiol*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, et al. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age > or = 90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1790-7. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.066.
- Devlin G, Gore JM, Elliott J, et al. Management and month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1275-82. doi:10.1093/eurheartj/ehn124.
- Chen L, Han L, Luo J. Selection of percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute myocardial infarction in tertiary hospital. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16544. doi:10.1097/MD.00000000000016544.
- Damman P, Clayton T, Wallentin L, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II — ICTUS — RITA-3 (FIR) trials. *Heart*. 2012;98(3):207-13. doi:10.1136/heartjnl-2011-300453.
- Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al. Early Aggressive Versus Initially Conservative Treatment in Elderly Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(9):906-16. doi:10.1016/j.jcin.2012.06.008.
- Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1057-65. doi:10.1016/S0140-6736(15)01166-6.
- Tropeano F, Leoncini M, Toso A, et al. Impact of Rosuvastatin in Contrast-Induced Acute Kidney Injury in the Elderly. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(2):159-66. doi:10.1177/1074248415599062.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Wang TY, McCoy LA, Bhatt DL, et al. Multivessel vs culprit-only percutaneous coronary intervention among patients 65 years or older with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2016;172:9-18. doi:10.1016/j.ahj.2015.10.017.
- Ibrahim H, Sharma PK, Cohen DJ, et al. Multivessel versus culprit vessel-only percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction: insights from the TRANSLATE-ACS observational study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006343. doi:10.1161/JAHA.117.006343.
- Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1683-92. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.063.
- Danchin N, Lettino M, Zeymer U, et al. Use, patient selection and outcomes of P2Y₁₂ receptor inhibitor treatment in patients with STEMI based on contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2:152-67. doi:10.1093/ehjcvp/pvw003.
- Zeymer U, Widimsky P, Danchin N, et al. P2Y₁₂ receptor inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the real world: use, patient selection, and outcomes from contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(4):229-43. doi:10.1093/ehjcvp/pvw005.
- Savonitto S, Ferri LA, Piatti L, et al. A comparison of reduced dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization. *Circulation*. 2018;137:2435-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032180.
- Ariza-Sole A, Formiga F, Bardaji A, et al. Clinical characteristics and prognosis of very elderly patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor: insights from the LONGEVO-SCA Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72:263-6. doi:10.1016/j.rec.2018.01.020.
- Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;11:389(10073):1025-34. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
- Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;25:395(10233):1374-81. doi:10.1016/S0140-6736(20)30325-1.
- Clayssens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1621-31. doi:10.1056/NEJMoa1907096.
- Lee S-Y, Hong M-K, Palmerini T, et al. Short-Term Versus Long-Term Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Elderly Patients. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2018;11(5):435-43. doi:10.1016/j.jcin.2017.10.015.



Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Ким О. Т., Дадаева В. А., Королев А. И., Драпкина О. М.

Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) является активным регулятором сосудистого гомеостаза. В физиологических условиях она поддерживает нормальную функцию сосудов, выделяя антиатерогенные, противовоспалительные и вазодилатирующие биологически активные вещества. Дисфункциональная периваскулярная жировая ткань секретирует провоспалительные цитокины и адипокины, играющие важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В этом обзоре рассматривается функция периваскулярной жировой ткани в норме и патологии, ее вклад в патогенез атеросклероза, артериальной гипертензии, аневризмы аорты и васкулитных синдромов. Кроме того, представлены новые методы неинвазивного исследования ПВЖТ и потенциальные стратегии для таргетного лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: периваскулярная жировая ткань, атеросклероз, артериальная гипертензия, аневризма аорты, васкулиты, хроническое воспаление.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Ким О. Т.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696, Дадаева В. А. — к.м.н., н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0348-

4480, Королев А. И. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9830-8959, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olgakimt06@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, FAI — аттенуация жировой ткани, eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота, NO — оксид азота, TGF- β — трансформирующий фактор роста β , TNF- α — фактор некроза опухоли α , IL — интерлейкин, IFN- γ — интерферон γ , MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1, RBP4 — ретинолсвязывающий белок 4, UCP-1 — разобщающий белок 1.

Рукопись получена 28.06.2021

Рецензия получена 17.07.2021

Принята к публикации 29.07.2021



Для цитирования: Ким О. Т., Дадаева В. А., Королев А. И., Драпкина О. М. Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4567. doi:10.15829/1560-4071-2021-4567

Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease

Kim O. T., Dadaeva V. A., Korolev A. I., Drapkina O. M.

Perivascular adipose tissue (PVAT) is an active regulator of vascular homeostasis. In physiological conditions, it maintains normal function of vessels, releasing antiatherogenic, anti-inflammatory and vasodilating biologically active substances. Dysfunctional PVAT secretes pro-inflammatory cytokines and adipokines, which play an important role in the development of cardiovascular diseases. This review considers the PVAT function in health and disease, its contribution to the pathogenesis of atherosclerosis, hypertension, aortic aneurysm and vasculitis. In addition, novel methods of non-invasive PVAT assessment and potential strategies for targeted treatment of cardiovascular diseases are presented.

Keywords: perivascular adipose tissue, atherosclerosis, hypertension, aortic aneurysm, vasculitis, chronic inflammation.

Relationships and Activities: none.

National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Kim O. T.* ORCID: 0000-0002-0332-7696, Dadaeva V. A. ORCID: 0000-0002-0348-4480, Korolev A. I. ORCID: 0000-0001-9830-8959, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
olgakimt06@gmail.com

Received: 28.06.2021 **Revision Received:** 17.07.2021 **Accepted:** 29.07.2021

For citation: Kim O. T., Dadaeva V. A., Korolev A. I., Drapkina O. M. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4567. doi:10.15829/1560-4071-2021-4567

Хотя последние крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали относительную стабилизацию смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире, они остаются ведущей причиной смертности, ежегодно унося ~17,9 млн жизней [1]. При этом стремительно растущая распространенность ожирения дает основания также предполагать рост заболеваемости ССЗ и смертности от них в ближайшем будущем [2].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что жировая ткань является не только крупнейшим резервуаром энергии в организме, но и сложным эндокринным органом, продуцирующим ряд адипокинов, цитокинов и хемокинов, играющих важную роль в поддержании гомеостаза организма [3].

Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) долгое время не привлекала к себе внимания и обычно отделялась от кровеносного сосуда при исследованиях.

Ситуация изменилась в 1991г, когда было доказано, что в присутствии ПВЖТ значительно снижается чувствительность сосудистой стенки к норэпинефрину. Дальнейшие исследования в области физиологии жировой ткани предоставляли все больше доказательств о значительном воздействии ПВЖТ на сердечно-сосудистую систему [3].

Материал и методы

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз Pubmed и Elibrary, по ключевым словам: “perivascular adipose tissue”, “периваскулярная жировая ткань”, “brown adipose tissue”, “бурая жировая ткань”, годы поиска — 2016-2021гг, а также в атласе протеома человека Human Protein Atlas.

Физиология ПВЖТ в норме и при патологии

ПВЖТ — это жировая ткань, окружающая артерии, крупные вены, артериолы и мелкие сосуды, расположенные в поперечнополосатой мускулатуре, а также вокруг почечной артерии и вены в почечной лоханке. В крупных сосудах ПВЖТ прилегает к адвентициальному слою сосудистой стенки без разделяющей фасции, в мелких сосудах периваскулярные адипоциты являются неотъемлемой частью сосудистой стенки [4]. ПВЖТ составляет ~3% от общей массы жировой ткани тела [5].

Особенностью ПВЖТ является ее фенотипическая и функциональная гетерогенность. В грудной периаортальной жировой ткани преобладают бурые адипоциты, содержащие небольшие липидные капли, большое количество митохондрий и экспрессирующие специфический белок UCP-1. Жировая ткань, окружающая брюшную аорту и сосуды брыжейки, имеет большее количество белых адипоцитов с одной большой липидной каплей, инфильтрирована макрофагами и имеет профиль секретора, характерный для белой жировой ткани [6]. Белая жировая ткань является основным видом жировой ткани у взрослых людей и составляет 10-20% массы тела. Она служит главным органом для накопления энергии в форме триацилглицеролов, а также действует как эндокринный орган, который производит и высвобождает биологически активные соединения, регулирующие метаболический и сердечно-сосудистый гомеостаз. Бурая жировая ткань играет решающую роль в процессе недрожательного термогенеза, вырабатывая тепло и ускоряя метаболизм глюкозы и липидов. Кроме того, в ПВЖТ были обнаружены бежевые (“брайтовые”) адипоциты, которые могут превращаться в бурые или белые адипоциты в зависимости от условий окружающей среды [7]. Адипоциты ПВЖТ не окончательно дифференцированы, меньше по размеру, накапливают меньше

Таблица 1

Цитокины и адипокины жировой ткани и их функция

Факторы, продуцируемые жировой тканью	Основные функции
Белая жировая ткань	
Лептин	Регуляция аппетита, ингибирование абсорбции глюкозы, индукция воспаления, ангиогенеза, апоптоза
Резистин, RBP4	Индукция воспаления, липолиза, подавление действия инсулина
Ангиотензин	Вазоконстрикция, индукция воспаления, фиброобразование и тромбообразования, усиление липогенеза, подавление липолиза
Альдостерон	Регуляция натрий-калиевого баланса, индукция воспаления
TGF-β	Регуляция пролиферации, клеточной дифференцировки и апоптоза, индукция воспаления
TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8	Индукция воспаления
PAI-1	Ингибирование фибринолиза
MCP-1	Хемотаксис иммунных клеток к участкам воспаления
VEGF	Активация ангиогенеза
Аполипопротеин Е	Транспорт липидов
Адипонектин, оментин	Ингибирование воспаления, регуляция метаболизма глюкозы и липидов
VCAM-1, ICAM-1, L-, E-, P-селектины	Адгезия лейкоцитов к эндотелию
NO, H ₂ S, EDHF, простагландин	Вазодилатация
Матриксные металлопротеиназы MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-12, MMP-13 MMP-14, MMP-16, MMP-24	Деградация внеклеточного матрикса
Бурая жировая ткань	
UCP-1	Окисление глюкозы и жирных кислот с выработкой тепла, ускорение метаболизма

Сокращения: EDHF — гиперполяризующий фактор эндотелия, H₂S — сероводород, ICAM-1 — межклеточная молекула адгезии 1, IL — интерлейкин, MMP — матриксная металлопротеиназа, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, NO — оксид азота, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4, TGF-β — трансформирующий фактор роста β, TNF-α — фактор некроза опухоли α, UCP-1 — разобщающий белок 1, VCAM-1 — васкулярная молекула клеточной адгезии 1, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

липидных капель, имеют более неправильную форму по сравнению с подкожными или периренальными адипоцитами, и обладают повышенной способностью привлекать иммунные клетки и индуцировать неоангиогенез [8].

Кроме адипоцитов, жировая ткань содержит межадипоцитарную стромальную фракцию, включающую мультипотентные стволовые клетки, эндотелиоциты и миоциты, фибробласты и полный спектр иммунных клеток (макрофаги, субпопуляции лимфоцитов, дендритные клетки и др.) [9].

С помощью транскриптомного анализа было установлено, что 74% ($n=14491$) всех белков человека ($n=19670$) экспрессируются в жировой ткани с различной степенью специфичности. Функция многих из них изучена не до конца. Характеристики наиболее изученных факторов, экспрессирующихся в жировой ткани и оказывающих значимое влияние на сердечно-сосудистую систему, представлены в таблице 1 [10].

В физиологических условиях ПВЖТ секретирует вазопротективные агенты, которые способствуют расширению сосудов и оказывают противовоспалительное, антиадгезионное и антиоксидантное действие, направленное на обеспечение гемодинамических и метаболических потребностей органов. Иммунные клетки активно взаимодействуют с адипоцитами для поддержания баланса цитокинов и регуляции воспалительных реакций на внешние раздражители [11].

При хроническом избытке калорий ПВЖТ подвергается патологическому ремоделированию: наблюдается гипертрофия и гипоксия адипоцитов, нарушение их буферной способности и некроз. Этот процесс сопровождается сдвигом секреторного профиля в сторону прооксидантного, провоспалительного и вазоконстрикторного действия, лежащих в основе структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы [12] (рис. 1).

ПВЖТ и атеросклероз

Современная теория “изнутри наружу” гласит, что повреждение эндотелия сосуда является начальной стадией атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция ведет к накоплению липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в интимае и адгезии моноцитов из кровотока, последующему превращению их в макрофаги и образованию пенистых клеток. В интимае макрофаги вызывают локальное воспаление, секретируя воспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 и IL-6 и др.), которые способствуют дальнейшему привлечению иммунных клеток в очаг поражения. Далее воспаление интимы распространяется на среднюю и адвентициальную оболочку и ПВЖТ [13].

Роль повреждения эндотелия в манифестации атеросклеротического процесса подтверждается тем,

что бляшки чаще всего находятся в зонах бифуркаций и изгибов крупных сосудов. В этих областях в период изгнания крови из сердца чаще возникают завихрения, которые обнаруживаются чувствительными к ним эндотелиальными ресничками. Нарушение кровотока модулирует экспрессию и структуру белков межклеточных соединений, связанных с проницаемостью в эндотелиальных клетках. Эндотелиальный барьер становится проницаемым для липопротеинов, что приводит к накоплению и секвестрации ЛНП в интимае [14]. В эксперименте на животных повреждение эндотелия, вызванное введением проволоки, активировало воспалительные цитокины, снижало уровень адипонектина и усиливало неоинтимальную гиперплазию [15].

Согласно другой гипотезе, начальными явлениями коронарного атеросклероза являются увеличение толщины интимы с возрастом, нарушение диффузии кислорода, гипоксия клеток и компенсаторная неоваскуляризация интимы за счет *vasa vasorum*. В новообразованных сосудах отсутствуют муральные клетки, стабилизирующие структуру сосудов, что делает их проницаемыми для липопротеинов и воспалительных клеток. Накопление ЛНП в интимае ведет к закупорке *vasa vasorum*, ишемии стенки основного сосуда и манифестации воспалительного процесса [16].

Тем не менее накопились доказательства, что действие ПВЖТ “снаружи внутрь” оказывает значительно больше влияния на процесс атерогенеза, чем это считалось ранее.

Важность действия ПВЖТ на прилегающую сосудистую стенку подтверждается связью между региональным количеством ПВЖТ и атеросклеротическими бляшками в подлежащей коронарной артерии. У людей коронарные артерии, окруженные большим количеством ПВЖТ, имеют наибольшую предрасположенность к развитию атеросклероза. Для сравнения, коронарные артерии мышей лишены ПВЖТ, и они устойчивы к развитию атеросклероза [17].

Исследования на животных выявили преимущественное накопление ПВЖТ с гипертрофированными адипоцитами в участках сосудов, более склонных к атеросклерозу [18]. У мышей с дефицитом аполипопротеина Е, склонных к гиперлипидемическому атеросклерозу, основным местом скопления сосудистых воспалительных клеток была адвентиция, а не интима. В аорте воспалительные клетки были плотно сгруппированными на границе адвентиция и ПВЖТ, что свидетельствует об участии ПВЖТ в воспалительном процессе. Трансплантация участка висцеральной жировой ткани рядом с правой общей сонной артерией мышам с дефицитом аполипопротеина Е привела к более крупным атеросклеротическим поражениям и большей экспрессии провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, по сравнению с мышами, которым была

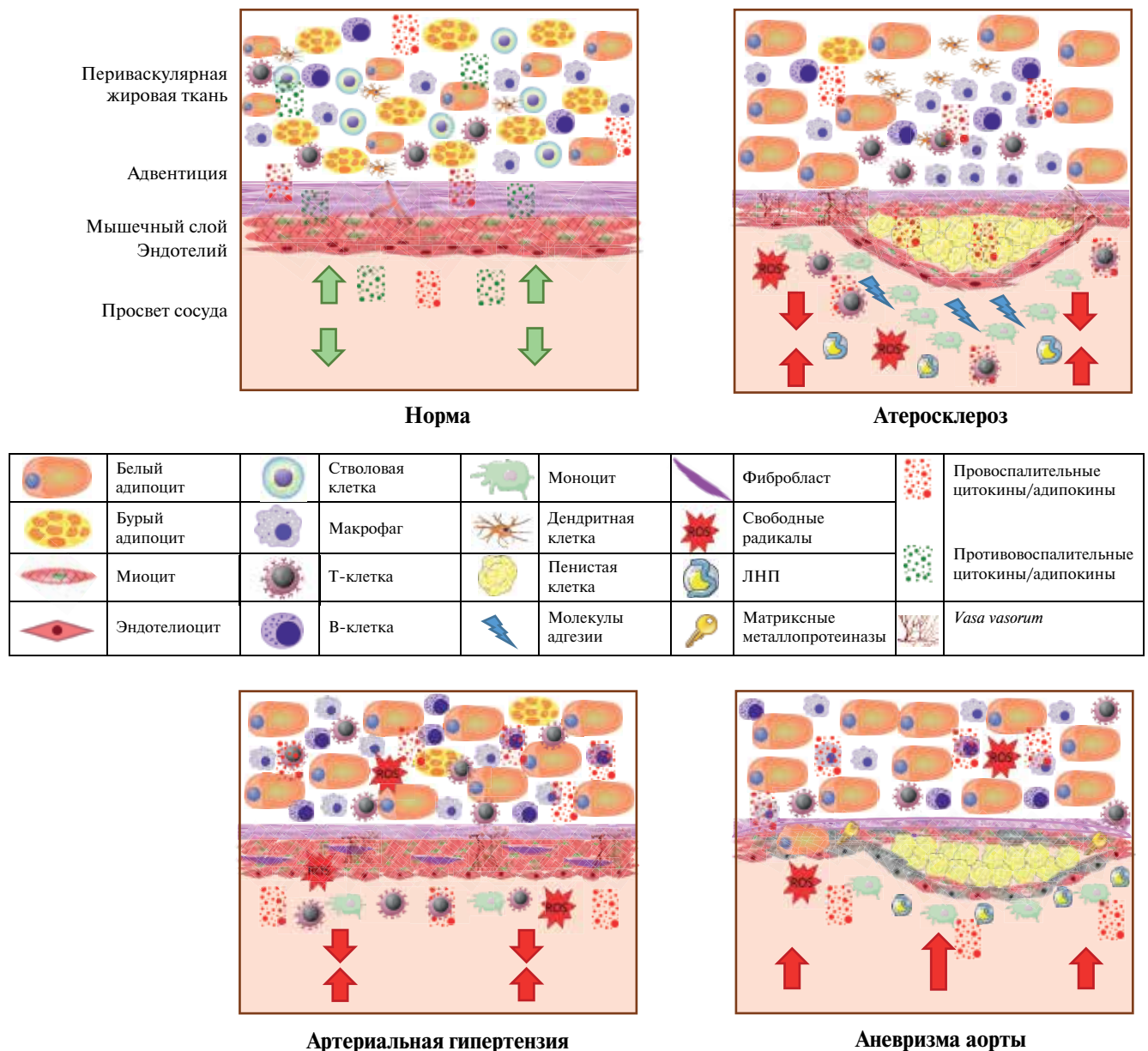


Рис. 1. Механизмы действия ПВЖТ в норме и в патогенезе ССЗ.

Сокращение: ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

трансплантирована подкожная жировая ткань [19]. Трансплантация ПВЖТ на сонную артерию усиливала патологическое ремоделирование посредством воспаления и неоваскуляризации после созданного проволоккой повреждения эндотелия [20].

При патоморфологическом исследовании поперечных срезов левой передней нисходящей коронарной артерии объем ПВЖТ положительно коррелировал с такими характеристиками бляшки, как инфильтрация макрофагами и лимфоцитами. Также у значительного количества людей был обнаружен больший объем ПВЖТ при наличии неблагоприятного кардиометаболического риска на фоне нормального индекса массы тела [21].

Дисфункциональная ПВЖТ продуцирует провоспалительные адипокины и цитокины, которые могут проникать в сосудистую стенку путем диффузии или через *vasa vasorum*. Воспалительные цитокины модулируют активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), при этом снижается выработка NO, обладающей множественными антиатерогенными свойствами, такими как контроль пролиферации гладких мышц сосудов, ингибирование агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и воспаления сосудов [22, 23]. Относительно недавно было показано, что eNOS экспрессируется не только в эндотелии, но и в ПВЖТ, а полученный из нее NO можно визуализировать *in situ* с помощью флуоресцентного анализа [5].

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1) способствует захвату моноцитов из сосудистого русла и превращению их в макрофаги, где они, в свою очередь, поляризуются в фенотип M1 и секретируют большое количество провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β и др). Белки VCAM-1, ICAM-1 и селектины способствуют адгезии макрофагов к эндотелию. Активация ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) ведет к гиперкоагуляции. Резистин, фактор роста эндотелия сосудов и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) стимулируют пролиферацию гладких мышц сосудов и неоваскуляризации *vasa vasorum*, что усиливает прямую передачу провоспалительных цитокинов между сосудистой стенкой и ПВЖТ [19]. Примечательно, что при гипертензии, не вызванной ожирением, инфильтрация иммунными клетками в ПВЖТ была выражена сильнее, чем в не-ПВЖТ [24].

Следовательно, связь между состоянием сосудистой стенки и ПВЖТ является двунаправленной, и последняя оказывает прямое локальное действие, действуя через многочисленные адипокины и цитокины.

ПВЖТ и артериальная гипертензия

Хотя этиология артериальной гипертензии (АГ) является многофакторной, ее развитие можно частично отнести к эндокринным эффектам жировой ткани. АГ связана с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и усилением оксидативного стресса сосудов. Практически все компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, кроме ренина, экспрессируются в ПВЖТ [11].

Дисфункциональная жировая ткань усиливает экспрессию ангиотензина II, который обладает не только вазоконстрикторным действием, но и индуцирует выработку провоспалительных цитокинов IL-6, IFN- γ и TNF- α из-за увеличения инфильтрации иммунных клеток в окружающие ткани [25]. Альдостерон влияет на реабсорбцию натрия и экскрецию калия почками, косвенно влияя на объем крови и артериальное давление (АД). Также он способствует ремоделированию сосудов, усиливая воспалительный процесс и пролиферацию гладкомышечных клеток [26].

Кроме компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункциональная жировая ткань продуцирует большое количество провоспалительных адипокинов/цитокинов, таких как члены суперсемейства TGF- β , TNF- α , IL-6, лептин, висфатин, резистин, RBP4, MCP-1, PAI-1 и др., а выработка факторов релаксации и противовоспалительных адипокинов, напротив, снижается. В совокупном итоге смещение равновесия в сторону проконтрактивных, пролиферативных, провоспалительных и фиброзообразующих факторов приво-

дит к сужению и снижению эластичности сосудов, увеличению скорости пульсовой волны и повышению уровня АД [27].

Также некоторые исследователи предполагают, что дисфункция ПВЖТ может быть одной из причин резистентной АГ, предположительно, за счет воздействия на калиевые каналы миоцитов сосудистой стенки и других еще неизвестных механизмов [28].

ПВЖТ и аневризмы аорты

Аневризмы аорты являются вторым наиболее распространенным заболеванием, поражающим аорту после атеросклероза, и 15-ой ведущей причиной смерти у лиц в возрасте ≥ 55 лет. Факторами риска являются возраст, пол, диета с высоким содержанием жиров, курение и АГ. Образование аневризмы часто сосуществует с атеросклерозом и коррелирует с уровнем абдоминального ожирения. Брюшная часть аорты является наиболее частым местом для этой патологии, что, вероятно, связано с различием морфологии ПВЖТ, окружающих грудной и брюшной отдел аорты [29].

Патологические изменения при аневризме аорты в основном проявляются в медиальном и адвентициальном слое. Установлено, что гипоперфузия сосудистой стенки из-за артериосклероза *vasa vasorum* может вызвать образование аневризмы. Также в патогенезе аневризматической дегенерации аорты лежат инфильтрация воспалительными клетками, разрушение эластина и коллагена матриксными металлопротеиназами, вырабатываемыми макрофагами, некроз гладкомышечных клеток и патологический ангиогенез, что в совокупности приводит к истончению стенки сосуда. Таким образом, развитие аневризмы аорты рассматривается как совокупность дегенеративных процессов вкупе с неблагоприятным ремоделированием в сосудистой стенке [30]. Закономерно, что дисфункциональная жировая ткань путем усиления оксидативного стресса, выработки провоспалительных цитокинов и усиления гипоперфузии вносит значительную долю в патологический процесс.

Кроме того, обнаружено, что разрывы аневризмы аорты были тесно связаны с наличием эктопических гипертрофических адипоцитов в сосудистой стенке. Их появление сопровождалось повышенной экспрессией протеолитических и воспалительных факторов вокруг адипоцитов в адвентиции [31]. Предполагается, что гипоперфузия, вызванная стенозом *vasa vasorum*, вызывает миграцию мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, в норме участвующих в регенеративных процессах, в сосудистую стенку. В аномальных условиях, вызванных гипоксией, нарушается процесс дифференциации, и стволовые клетки превращаются в эктопические адипоциты [32].

ПВЖТ и васкулитные синдромы

Васкулиты представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся острым и хроническим воспалительным поражением сосудистой стенки. Как и в случае атеросклероза и аневризмы аорты, инфильтрация макрофагами является критическим компонентом васкулитов и особенно заметна в адвентиции. Инфильтрация воспалительных клеток в ПВЖТ также была продемонстрирована при васкулитах [33].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что у пациентов с АНЦА-ассоциированным гранулематозом Вегенера и синдромом Чарга-Стросса), артериитом Такаясу на фоне метаболического синдрома наблюдался более высокий уровень воспалительных маркеров и частота рецидивов [34, 35].

Учитывая спектр продуцируемых жировой тканью воспалительных цитокинов, а также тот факт, что ожирение является фактором развития и более тяжелого течения других аутоиммунных заболеваний [36], логично предположить, что ПВЖТ также вносит вклад в развитие васкулитов.

ПВЖТ как биомаркер

и потенциальная терапевтическая мишень

Научные данные все больше свидетельствуют, что ПВЖТ является одновременно перспективным биомаркером кардиометаболического риска и мишенью для таргетного лечения ССЗ.

Большой объем ПВЖТ, измеренный с помощью компьютерной томографии, коррелировал с более высокими уровнями триглицеридов, ЛНП, глюкозы крови, АД и уровнем провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1 и др. [21].

Объем ПВЖТ может отражать потенциальные кардиометаболические риски, но более важным показателем будет оценка ее качественных характеристик. Оценка индекса аттенуации жировой ткани (FAI) основана на изменении сигнала при выполнении компьютерной томографии при воспалительном процессе в жировой ткани. Гипертрофия адипоцита сопровождается изменением состава ПВЖТ от липидной к водной фазе. Это происходит из-за нескольких факторов: снижение содержания внутриклеточных липидов за счет усиления процесса липолиза, увеличения водной фазы, замещающей внутриклеточные липиды, увеличения внеклеточной жидкости из-за отека при воспалении. Метод FAI показал свою высокую прогностическую ценность как ранний маркер воспаления и атеросклероза даже при отсутствии видимых коронарных поражений. Интересно, что периваскулярный FAI оказался динамичным, уменьшаясь в размерах через несколько недель после инфаркта миокарда, что свидетельствует о снижении воспалительного процесса в очаге поражения. Недостатками метода компьютерной томо-

графии является воздействие радиации и не всегда доступная цена [37].

Оценка воспаления с помощью позитронно-эмиссионной томографии обнаружила связь между высоким уровнем поглощения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) ПВЖТ и степенью стеноза коронарных артерий. Однако низкое пространственное разрешение, высокий фоновый шум от поглощения ^{18}F -ФДГ миокардом, высокая радиационная нагрузка и низкая клиническая доступность ограничивают применение позитронно-эмиссионной томографии-визуализации у пациентов с низким риском ССЗ [22].

Снижение массы тела, вызванное ограничением калорийности рациона на 45% у крыс с ожирением, приводило к улучшению функции ПВЖТ — восстановлению размера гипертрофированных адипоцитов, увеличению количества eNOS и других вазодилатирующих факторов, нормализации уровня адипокинов и TNF- α в плазме крови [38]. Эти данные косвенно подтверждались результатами многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования CALERIE с участием здоровых людей молодых и среднего возраста (21-50 лет), не страдающих ожирением. Ограничение калорий на 25% в течение 2 лет привело к стойкому и значительному снижению всех традиционных факторов кардиометаболического риска, включая показатели холестерина ЛНП, коэффициента атерогенности, систолического и диастолического АД. Эти результаты свидетельствуют о явном положительном действии умеренного ограничения калорий на функционирование сердечно-сосудистой системы [39].

В многочисленных исследованиях на животных и людях показано, что регулярные физические упражнения модулируют функцию ПВЖТ, уменьшая размер адипоцитов, инфильтрацию воспалительными клетками, снижают продукцию провоспалительных цитокинов и увеличивают количество противовоспалительных агентов [40].

Увеличение количества бурой жировой ткани, оказывающей положительное воздействие на кардиометаболический профиль и стимуляция браунинга (“побурения”) бежевых адипоцитов является одним из путей восстановления физиологической функции ПВЖТ. На сегодняшний день не существует эффективных и безопасных фармакологических методов активации бурой жировой ткани, но имеются доказательства благоприятного воздействия некоторых пищевых ингредиентов. К ним относятся ментол, капсаицин и капсиноиды, кофеин, катехины, ресвератрол, полиненасыщенные жирные кислоты [41].

Другим потенциальным методом воздействия является подавление воспаления в ПВЖТ. Роль воспалительного процесса в развитии атеросклероза подтвердилась результатами двойного слепого рандомизируемого плацебоконтролируемого исследо-

вания CANTOS, изучавшего действие канакину-маба, моноклонального тела IgG1/каппа изотипа к IL-1 β . У участников группы контроля снизились уровни маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, IL-6 и фибриногена) без изменения показателей липидного обмена. Частота нефатальных сердечно-сосудистых событий снизилась на 15%, без изменения показателей сердечно-сосудистой смертности. У участников, принимавших канакинумаб, отмечалось повышение смертности от инфекционных заболеваний и сепсиса. Значительно снизилась смертность от онкологических заболеваний, что согласуется с экспериментальными данными, связывающими IL-1 с прогрессированием и инвазивностью некоторых опухолей [42]. Результаты CANTOS представили убедительные доказательства в поддержку воспалительной природы атеротромбоза и возможного применения противовоспалительной терапии в комплексном подходе, направленном на снижение смертности от ССЗ. Однако, учитывая количество побочных действий и ограниченную эффективность, на сегодняшний момент применение антагониста IL-1 β далеко от клинической практики.

Помимо CANTOS, существует несколько продолжающихся испытаний колхицина, препарата, обладающего мощным противовоспалительным действием, в исследованиях LoDoCo2 и COLCOT у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда. Колхицин в дозе 0,5 мг в сут. снижал уровень смертности и частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий, но доказательства такого снижения риска у пациентов с хронической коронарной болезнью ограничены [43, 44].

Рекомбинантный адипонектин и мелатонин в исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировал проти-

вовоспалительное действие, но применение его в качестве потенциального терапевтического препарата требует дальнейших клинических исследований [44-46].

Заключение

Жировая ткань в настоящее время признана не только пассивным хранилищем энергии, но и основным эндокринным органом, продуцирующим большое количество биологически активных веществ. В физиологических условиях ПЖТ выделяет ряд биологически активных веществ, участвующих в поддержании нормального функционирования сосудистой сети. При дисфункции ПЖТ профиль ее секретомы сдвигается в сторону провоспалительного и вазоконстрикторного действия, лежащего в патогенезе ССЗ.

Адекватная физическая активность, умеренный дефицит калорий и включение в рацион компонентов средиземноморской диеты является наиболее оптимальным способом восстановления физиологической функции ПЖТ. Снижение воспалительного процесса в ПЖТ фармакологическими препаратами является перспективной стратегией профилактики и лечения ССЗ, однако на сегодняшний день сопряжено с многочисленными неблагоприятными эффектами.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск терапевтических подходов, нацеленных на стимуляцию браунинга адипоцитов и снижения воспаления в ПЖТ, обладающих оптимальным соотношением рисков и пользы.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Amini M, Zayeri F, Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017. BMC Public Health. 2021;21(1):401. doi:10.1186/s12889-021-10429-0.
- Yatsuya H, Li Y, Hilaire EH, et al. Global trend in overweight and obesity and its association with cardiovascular disease incidence. Circ J. 2014;78(12):2807-18. doi:10.1253/circj.2014-0850.
- Costa RM, Neves KB, Tostes RC et al. Perivascular Adipose Tissue as a Relevant Fat Depot for Cardiovascular Risk in Obesity. Front Physiol. 2018;9:253. doi:10.3389/fphys.2018.00253.
- Small HY, McNeilly S, Mary S, et al. Resistin Mediates Sex-Dependent Effects of Perivascular Adipose Tissue on Vascular Function in the Shrsp. Sci Rep. 2019;9(1):6897. doi:10.1038/s41598-019-43326-z.
- Siegel-Axel DI, Häring HU. Perivascular adipose tissue: An unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2016;17(1):51-60. doi:10.1007/s11154-016-9346-3.
- van Dam AD, Boon MR, Berbée JFP, et al. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development. Eur J Pharmacol. 2017;816:82-92. doi:10.1016/j.ejphar.2017.03.051.
- Marlatt KL, Ravussin E. Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings. Curr Obes Rep. 2017;6(4):389-96. doi:10.1007/s13679-017-0283-6.
- Chatterjee TK, Aronow BJ, Tong WS, et al. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis. Physiol Genomics. 2013;45(16):697-709. doi:10.1152/physiolgenomics.00042.2013.
- Chung KJ, Nati M, Chavakis T, et al. Innate immune cells in the adipose tissue. Rev Endocr Metab Disord. 2018;19(4):283-92. doi:10.1007/s11154-018-9451-6.
- The human protein atlas <https://www.proteinatlas.org/humanproteome/tissue/adipose+tissue> (ссылка активна на 16.04.2021).
- Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. Br J Pharmacol. 2017;174(20):3496-513. doi:10.1111/bph.13705.
- Fernández-Alfonso MS, Somoza B, Tsvetkov D, et al. Role of Perivascular Adipose Tissue in Health and Disease. Compr Physiol. 2017;8(1):23-59. doi:10.1002/cphy.c170004.
- Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
- Souilhol C, Serbanovic-Canic J, Fragiadakis M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. Nat Rev Cardiol. 2020;17(1):52-63. doi:10.1038/s41569-019-0239-5.
- Tanaka K, Sata M. Roles of Perivascular Adipose Tissue in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Front Physiol. 2018;9:3. doi:10.3389/fphys.2018.00003.
- Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Belik EV. Role of perivascular adipose tissue in the development of atherosclerotic and nonatherosclerotic diseases. Medical Immunology (Russia). 2019;21(4):633-42. (In Russ.) Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии атеросклеротических и неатеросклеротических заболеваний. Медицинская иммунология. 2019;21(4):633-42. doi:10.15789/1563-0625-2019-4-633-642.
- Golforoush P, Yellon DM, Davidson SM. Mouse models of atherosclerosis and their suitability for the study of myocardial infarction. Basic Res Cardiol. 2020;115(6):73. doi:10.1007/s00395-020-00829-5.
- Schäfer K, Drosos I, Konstantinides S. Perivascular adipose tissue: epiphenomenon or local risk factor? Int J Obes (Lond). 2017;41(9):1311-23. doi:10.1038/ijo.2017.121.

19. Lin A, Dey D, Wong DTL, et al. Perivascular Adipose Tissue and Coronary Atherosclerosis: from Biology to Imaging Phenotyping. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(12):47. doi:10.1007/s11883-019-0817-3.
20. Manka D, Chatterjee TK, Stoll LL, et al. Transplanted perivascular adipose tissue accelerates injury-induced neointimal hyperplasia: role of monocyte chemoattractant protein-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(8):1723-30. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303983.
21. Romantsova TI, Ovsyannikova AV. Perivascular adipose tissue: role in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Obesity and metabolism*. 2015;12(4):5-13. (In Russ.) Романцова Т. И., Овсянникова А. В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(4):5-13. doi:10.14341/omet201545-13.
22. Antoniadou C, Kotanidis CP, Berman DS. State-of-the-art review article. Atherosclerosis affecting fat: What can we learn by imaging perivascular adipose tissue? *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019;13(5):288-96. doi:10.1016/j.joct.2019.03.006.
23. Cejkova S, Kubatova H, Thieme F, et al. The effect of cytokines produced by human adipose tissue on monocyte adhesion to the endothelium. *Cell Adh Migr*. 2019;13(1):293-302. doi:10.1080/19336918.2019.1644856.
24. Fantin F, Giani A, Zoico E, et al. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients*. 2019;11(7):1667. doi:10.3390/nu11071667.
25. Satou R, Penrose H, Navar LG. Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(12):100. doi:10.1007/s11906-018-0900-0.
26. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, et al. Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34(1):15-27. doi:10.1093/ajh/hpaa137.
27. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013;2013:139239. doi:10.1155/2013/139239.
28. Gollasch M, Welsh DG, Schubert R. Perivascular adipose tissue and the dynamic regulation of K_v7 and K_v channels: Implications for resistant hypertension. *Microcirculation*. 2018;25(1). doi:10.1111/micc.12434. PMID: 29211322.
29. Borodkina DA, Gruzdeva OV, Kvitkova LV, Barbarash OL. Body fat distribution: the answer to the apparent paradox of obesity in cardiology? *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):3-8. (In Russ.) Бородкина Д. А., Груздева О. В., Квиткова Л. В., Барбараш О. Л. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(2):3-8. doi:10.14341/omet201723-8.
30. Parvizi M, Petersen AH, van Spreuwel-Goossens CAFM, et al. Perivascular scaffolds loaded with adipose tissue-derived stromal cells attenuate development and progression of abdominal aortic aneurysm in rats. *J Biomed Mater Res A*. 2018;106(9):2494-506. doi:10.1002/jbm.a.36445.
31. Kugo H, Tanaka H, Moriyama T, et al. Pathological Implication of Adipocytes in AAA Development and the Rupture. *Ann Vasc Dis*. 2018;11(2):159-68. doi:10.3400/avd.ra.17-00130.
32. Kugo H, Moriyama T, Zaima N. The role of perivascular adipose tissue in the appearance of ectopic adipocytes in the abdominal aortic aneurysmal wall. *Adipocyte*. 2019;8(1):229-39. doi:10.1080/21623945.2019.1636625.
33. Horimatsu T, Kim HW, Weintraub NL. The Role of Perivascular Adipose Tissue in Non-atherosclerotic Vascular Disease. *Front Physiol*. 2017;8:969. doi:10.3389/fphys.2017.00969.
34. Petermann Smits DR, Wilde B, Kianersi Adegani M, et al. Metabolic syndrome in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):197-203. doi:10.1093/rheumatology/kes345.
35. da Silva TF, Levy-Neto M, Bonfá E, Pereira RM. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1897-904. doi:10.3899/jrheum.130162.
36. Nikiphorou E, Fragoulis GE. Inflammation, obesity and rheumatic disease: common mechanistic links. A narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(8):157-67. doi:10.1177/1759720X18783894.
37. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*. 2018;392(10151):929-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)31114-0.
38. Bussey CE, Withers SB, Aldous RG, et al. Obesity-Related Perivascular Adipose Tissue Damage Is Reversed by Sustained Weight Loss in the Rat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(7):1377-85. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307210.
39. Kraus WE, Bhaskar M, Huffman KM, et al.; CALERIE Investigators. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):673-83. doi:10.1016/S2213-8587(19)30151-2.
40. Boa BCS, Yudkin JS, van Hinsbergh VWM, et al. Exercise effects on perivascular adipose tissue: endocrine and paracrine determinants of vascular function. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3466-81. doi:10.1111/bph.13732.
41. Saito M, Matsushita M, Yoneshiro T, et al. Brown Adipose Tissue, Diet-Induced Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients: From Mice to Men. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:222. doi:10.3389/fendo.2020.00222.
42. Aday AW, Ridker PM. Antiinflammatory Therapy in Clinical Care: The CANTOS Trial and Beyond. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:62. doi:10.3389/fcvm.2018.00062.
43. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.
44. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-47. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
45. Wang Y, Ma XL, Lau WB. Cardiovascular Adiponectin Resistance: The Critical Role of Adiponectin Receptor Modification. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(7):519-30. doi:10.1016/j.tem.2017.03.004.
46. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3425-42. doi:10.1111/bph.13650.



Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Евразийской ассоциации терапевтов (ЕАТ), Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Российского общества патологоанатомов, Российского Общества Рентгенологов и Радиологов (РОРР)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации

Рабочая группа: Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Моисеева О. М., Драгунов Д. О. *, Соколова А. В., Арутюнов А. Г., Жиров И. В., Благова О. В., Привалова Е. В., Габрусенко С. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Гиляревский С. Р., Дупляков Д. В., Зайратьянц О. В., Каратеев Д. Е., Козиолова Н. А., Космачева Е. Д., Кочетов А. Г., Лопатин Ю. М., Мелехов А. В., Митрофанова Л. Б., Нарусов О. Ю., Насонова С. Н., Недоступ А. В., Никулина С. Ю., Орлова Я. А., Потешкина Н. Г., Ребров А. П., Саидова М. А., Седов В. П., Синицын В. Е., Ситникова М. Ю., Скворцов А. А., Скибицкий В. В., Стукалова О. В., Тарловская Е. И., Терещенко С. Н., Усов В. Ю., Фамин И. В., Чесникова А. И., Шапошник И. И., Шостак Н. А.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: миокардит, воспаление, лечение миокардита, хроническая сердечная недостаточность.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

tamops@gmail.com

ва Е. В., Габрусенко С. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Гиляревский С. Р., Дупляков Д. В., Зайратьянц О. В., Каратеев Д. Е., Козиолова Н. А., Космачева Е. Д., Кочетов А. Г., Лопатин Ю. М., Мелехов А. В., Митрофанова Л. Б., Нарусов О. Ю., Насонова С. Н., Недоступ А. В., Никулина С. Ю., Орлова Я. А., Потешкина Н. Г., Ребров А. П., Саидова М. А., Седов В. П., Синицын В. Е., Ситникова М. Ю., Скворцов А. А., Скибицкий В. В., Стукалова О. В., Тарловская Е. И., Терещенко С. Н., Усов В. Ю., Фамин И. В., Чесникова А. И., Шапошник И. И., Шостак Н. А. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4790. doi:10.15829/1560-4071-2021-4790



Для цитирования: Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Моисеева О. М., Драгунов Д. О., Соколова А. В., Арутюнов А. Г., Жиров И. В., Благова О. В., Привалова

2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation: Eurasian Association of Therapists (EUAT), Society of Specialists in Heart Failure (OSSN), Russian Scientific Medical Society of Therapists (RNMOT), Russian Society of Pathologists, Russian Society of Radiologists and Radiologists (RSR)

Endorsed by: Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation

Task Force: Arutyunov G. P., Paleev F. N., Moiseeva O. M., Dragunov D. O. *, Sokolova A. V., Arutyunov A. G., Zhironov I. V., Blagova O. V., Privalova E. V., Gabrusenko S. A., Garganeeva A. A., Gendlin G. E., Gilyarevsky S. R., Duplyakov D. V., Zairatiants O. V., Karateev D. E., Kozioolova N. A., Kosmacheva E. D., Kochetov A. G., Lopatin Yu. M., Melekhov A. V., Mitrofanova L. B., Narusov O. Yu., Nasonova S. N., Nedostup A. V., Nikulina S. Yu., Orlova Ya. A., Poteshkina N. G., Rebrov A. P., Saidova M. A., Sedov V. P., Sinitsyn V. E., Sitnikova M. Yu., Skvortsov A. A., Skibitsky V. V., Stukalova O. V., Tarlovskaya E. I., Tereshchenko S. N., Usov V. Yu., Famin I. V., Chesnikova A. I., Shaposhnik I. I., Shostak N. A.

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: myocarditis, inflammation, treatment of myocarditis, chronic heart failure.

*Corresponding author: tamops@gmail.com

senko S. A., Garganeeva A. A., Gendlin G. E., Gilyarevsky S. R., Duplyakov D. V., Zairatiants O. V., Karateev D. E., Kozioolova N. A., Kosmacheva E. D., Kochetov A. G., Lopatin Yu. M., Melekhov A. V., Mitrofanova L. B., Narusov O. Yu., Nasonova S. N., Nedostup A. V., Nikulina S. Yu., Orlova Ya. A., Poteshkina N. G., Rebrov A. P., Saidova M. A., Sedov V. P., Sinitsyn V. E., Sitnikova M. Yu., Skvortsov A. A., Skibitsky V. V., Stukalova O. V., Tarlovskaya E. I., Tereshchenko S. N., Usov V. Yu., Famin I. V., Chesnikova A. I., Shaposhnik I. I., Shostak N. A. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4790. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4790

For citation: Arutyunov G. P., Paleev F. N., Moiseeva O. M., Dragunov D. O., Sokolova A. V., Arutyunov A. G., Zhironov I. V., Blagova O. V., Privalova E. V., Gabru-

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	138
Термины и определения	139
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	140
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	140
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	140
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	142
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	144
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	144
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	147
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	151
2.1. Жалобы и анамнез	151
2.2. Физикальное обследование	152
2.3. Лабораторные диагностические исследования	152
2.4. Инструментальные диагностические исследования	154
2.5. Иные диагностические исследования	156
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	157
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	169
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	170
6. Организация оказания медицинской помощи	171
7. Дополнительная информация (в т.ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	171
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	178
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	179
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	181
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	182
Приложение В. Информация для пациента	182

Список сокращений и условных обозначений

АД — артериальное давление
 АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов (антагонисты альдостерона)
 АРА — антагонисты ангиотензина II (антагонисты рецепторов ангиотензина II)
 АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
 ГКС — глюкокортикоиды
 ДИ — доверительный интервал
 ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ЖА — желудочковые аритмии
 ЖНР — желудочковые нарушения ритма
 иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 ИКД — кардиовертер-дефибриллятор***
 КМП — кардиомиопатия
 ЛЖ — левый желудочек
 МКБ-10 — международная классификация болезней
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 НК — недостаточность кровообращения
 НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
 ОКС — острый коронарный синдром
 ПЖ — правый желудочек
 ПМКС — парамагнитное контрастное средство
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 РФ — Российская Федерация
 СН — сердечная недостаточность
 СРБ — С-реактивный белок
 УДД — уровень достоверности доказательств
 УУР — уровень убедительности рекомендаций
 ФВ — фракция выброса
 ФК — функциональный класс
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиография
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ЭКС — электрокардиостимулятор***
 ЭМБ — эндомикардиальная биопсия
 ЭхоКГ — эхокардиография
 АНА — Американская ассоциация сердца (American Heart Association)
 ACC — Американская коллегия кардиологов (American College of Cardiology)
 AV-блокада — атриовентрикулярная блокада
 CAR-рецептор — химерный антигенный рецептор (англ. chimeric antigen receptor, CAR)
 ESHF — Европейское общество сердечной недостаточности (Heart Failure Association of the ESC)
 ESMO — Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)
 NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид
 NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца
 Top2a — топоизомераза 2a
 Top2b — топоизомераза 2b

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, # — лекарственный препарат используется вне зарегистрированных показаний.

Термины и определения

Миокардит — это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности (СН), кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

Воспалительная кардиомиопатия — это клиническое групповое понятие, *миокардит*, ассоциированный с дисфункцией миокарда; причем гистологические и иммуногистохимические критерии заболевания идентичны таковым при миокардите. Однако в клиническом фенотипе необходимо наличие систолической и/или диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — это групповое понятие, клинический фенотип, характеризующийся развитием дилатации и нарушением сократительной функции ЛЖ или обоих желудочков, которые не могут быть объяснены ишемической болезнью сердца (ИБС) или перегрузкой объемом.

Молниеносный (фульминантный) миокардит — тяжелая форма воспалительного поражения миокарда, развивающаяся стремительно в виде острой СН, кардиогенного шока или жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Дебют болезни всегда внезапный. Характерно быстрое развитие симптомов недостаточности кровообращения (НК), лихорадка с температурой тела $>38^{\circ}\text{C}$.

Подострый миокардит — дебют болезни, как правило, стерт. Пациент затрудняется с хронологией начала заболевания и связью с предшествующим острым инфекционным (респираторным или кишечным) заболеванием, но всегда четко сообщает о манифесте болезни с проявлением СН или болевого синдрома (“маска” острого коронарного синдрома (ОКС)). Анализ гистологической картины эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) сердца позволяет выявить умеренно выраженные воспалительные инфильтраты. При ультразвуковом исследовании сердца определяется значительное расширение полостей сердца и снижение сократительной способности миокарда. Переход в ДКМП характерен для подострой формы миокардита.

Хронический активный миокардит — дебют болезни остается не замеченным пациентом, даже тщательный расспрос пациента не позволяет определиться с продолжительностью заболевания. Доминируют жалобы, типичные для хронической СН (ХСН). Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени вы-

раженности с полями выраженного фиброза. При ультразвуковом исследовании сердца определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. В клинической картине доминирует ХСН II–III функциональных классов (ФК). Часто происходит переход в ДКМП. Для типичной клинической картины характерны рецидивы миокардита.

Хронический персистирующий миокардит — дебют болезни остается не замеченным пациентом, о продолжительности заболевания высказаться трудно. В клинической картине доминирует длительный болевой синдром или клинические проявления ремоделирования миокарда с дилатационным или рестриктивным фенотипом. Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с некротическими изменениями и полями фиброза. Типично длительное сосуществование таких изменений. При ультразвуковом исследовании сердца определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. Значимой дилатации полостей сердца, снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ не отмечается. Исход заболевания благоприятный.

Гигантоклеточный миокардит — дебют болезни острый. Типично быстрое развитие выраженной НК с доминированием в последующем прогрессирующей рефрактерной СН. Вторая особенность клинической картины — устойчивые желудочковые нарушения ритма (ЖНР) и нарушения проводимости сердца. При сборе анамнеза необходимо обратить особое внимание на выявление аутоиммунных заболеваний. Прогноз заболевания крайне тяжелый. Наиболее эффективный метод лечения — трансплантация сердца. Анализ гистологической картины биоптатов миокарда позволяет выявить в воспалительном инфильтрате гигантские многоядерные клетки — результат трансформации макрофагов, содержащие фагоцитированные фрагменты разрушенных кардиомиоцитов. Определяются зоны воспалительных инфильтратов с признаками активного воспаления и очаги некроза кардиомиоцитов. Характерно обнаружение рубцовой ткани. При ультразвуковом исследовании сердца определяется выраженное снижение сократительной способности миокарда.

Эозинофильный миокардит — дебют болезни острый. Доминируют проявления НК. При сборе анамнеза необходимо уделить особое внимание анализу аллергоанамнеза, лекарственной терапии, указаниям на вакцинацию, глистную инвазию, в ряде ситуаций удается предположить связь с приемом нового препарата или продукта питания. Чаще всего острые эозинофильные аллергические миокардиты развиваются на фоне приема сульфаниламидных препаратов, антиконвульсантов и психотропных препаратов.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Миокардит — это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявления других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до СН, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

В реальной практике этиологическая причина развития миокардита в абсолютном большинстве случаев остается на уровне наиболее вероятного врачебного предположения (табл. 1).

Вирусная причина

Внедрение молекулярных технологий в клиническую практику — метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией — позволяет не только выявить присутствие вирусного генома, но и определить клинический порог, позволяющий дифференцировать активную вирусную инфекцию от латентной. Частота выявления геномов различных вирусов различается в географических регионах мира. В Marburg Registry [1], крупнейшем анализе биопсийного материала за последнее десятилетие, наиболее частой причиной развития миокардита в Европе и Северной Америке является **вирусная инфекция**. В ЭМБ идентифицировался геном энтеровирусов, аденовирусов, вирусов гриппа, вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6), вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса гепатита С, парвовируса. Частота выявления геномов различных вирусов различается в географических регионах мира. В европейской популяции самым частым вирусным геномом был парвовирус B19 и вирус герпеса человека 6-го типа, а частота встречаемости цитомегаловируса, вируса простого герпеса и вируса Эпштейна-Барр как причины развития миокардита снизилась. Важно, что на этом фоне возросла частота выявления геномов двух и более вирусов. Ассоциация вирусов встречалась в 25% случаев [2-9].

Бактериальная причина

Бактериальная причина развития миокардита в современном мире встречается намного реже, чем в первой половине XXв. Однако и сегодня любой бактериальный агент может вызвать развитие миокардита. Чаще всего выявляются различные виды

Chlamydia, *Corynebacterium diphtheria*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus A*. Особенностью бактериального миокардита является то, что он является только одним из проявлений заболевания, т.е. его “вторичность”, развитие специфической для миокардита клиники на фоне основного заболевания [10].

Прямое токсическое действие на миокард лекарственными препаратами

Реакция гиперчувствительности к некоторым препаратам (гидрохлоротиазид (C03AA03), фуросемид**, пенициллинам широкого спектра действия (J01CA), ампициллин**, азитромицин**, сульфаниламиды, тетрациклин, метилдопа**, аминофиллин**, фенитоин**, бензодиазепины (анксиолитики N05B)) реализуется в эозинофильный миокардит. Частота таких миокардитов невысокая. Дебют болезни начинается в первые часы/дни после начала терапии, но может быть и отсроченным (описано для препарата клозапин [11, 12]). Вакцинации против столбняка и оспы приводят к развитию миокардита в 6 случаях на 10⁴ вакцинаций. Для лекарственных миокардитов характерен быстрый рост уровня эозинофилов, сочетающийся с картиной поражения миокарда.

В современной клинике внутренних болезней описано большое количество случаев кардиологических осложнений (с токсическим повреждением миокарда или развитием миокардита), развивающихся на фоне введения антрациклиновых антибиотиков (противоопухолевые антибиотики и родственные соединения L01D) доксорубицина**, (в т.ч. доксорубицина гидрохлорид пегилированного липосомального), даунорубицина** и идарубицина** (дозозависимое побочное действие антрациклинов), что связано с их широким применением в различных схемах химиотерапевтического лечения, учитывая высокую противоопухолевую активность [13]. Считается, что причиной поражения миокарда является связывание препарата с кардиолипином и другими мембранными молекулами, в результате которого повреждается клеточная мембрана кардиомиоцитов. Ключевым медиатором индуцированной антрациклинами кардиотоксичности является топоизомераза 2b.

Топоизомераза второго типа осуществляет раскручивание цепочек дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в период ее репликации, транскрипции или рекомбинации. У человека имеется 2 вида изомеразы 2 типа: топоизомераза 2a (Top2a) и топоизомераза 2b (Top2b). Считается, что Top2a находится преимущественно в пролиферирующих клетках, участвует в репликации ДНК и является основной молекулярной целью противоопухолевой активности антрациклина. Top2b находится в покоящихся клетках, в т.ч. в кардиомиоцитах. Ингибция топоизомеразы 2 антрациклинами приводит к разрывам в обеих це-

Таблица 1

Основные этиологические факторы развития миокардитов/воспалительных КМП

Этиология миокардита	Возбудитель
Бактериальные	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pneumococcus</i> , <i>Meningococcus</i> , <i>Gonococcus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycobacterium (tuberculosis)</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Brucella</i>
Спирохетозные	<i>Borrelia</i> (Lyme disease), <i>Leptospira</i> (Weil disease)
Грибковые	<i>Aspergillus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Candida</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Mucormycoses</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Sporothrix</i>
Протозойные	<i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Entamoeba</i> , <i>Leishmania</i>
Паразитарные	<i>Trichinella spiralis</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Taenia solium</i>
Риккетсиозные	<i>Coxiella burnetii</i> (Q fever), <i>R. rickettsii</i> (Rocky Mountain spotted fever), <i>R. tsutsugamushi</i>
Вирусные	РНК-вирусы: Coxsackie viruses A и B, echoviruses, polioviruses, influenza A и B viruses, respiratory syncytial virus, mumps virus, measles virus, rubella virus, hepatitis C virus, dengue virus, yellow fever virus, Chikungunya virus, Junin virus, Lassa fever virus, rabies virus, human immunodeficiency virus-1 ДНК-вирусы: adenoviruses, parvovirus B19, cytomegalovirus, human herpes virus-6, Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus, herpes simplex virus, variola virus, vaccinia virus
Аллергические	Вакцины АДС, сыворотки Лекарственные средства: пенициллины широкого спектра действия (J01CA), безвременника осеннего семян экстракт ¹ , фуросемид**, изониазид**, лидокаин**, тетрациклин, сульфаниламиды, фенитоин**, фенилбутазон, метилдопа**, тиазидные диуретики, амитриптилин**
Аллоантгенные	Реакция отторжения трансплантата после трансплантации сердца
Аутоантгенные	Гигантоклеточный миокардит Синдром Чарга-Стросса Неспецифический язвенный колит Гигантоклеточный миокардит Сахарный диабет 1 типа Болезнь Кавасаки Рассеянный склероз Системная склеродермия Системная красная волчанка Болезнь Грейвса Гранулематоз Вегенера Болезнь Такаясу Дерматополимиозит Ревматоидный артрит
Лекарственные препараты	Амфетамины (Симпатомиметики центрального действия N06BA01), антрациклины, кокаин, циклофосфамид**, этанол**, фторурацил**, литий (N05AN), катехоламины (Адренергические и дофаминергические средства C01CA24), интерлейкин-2, трастузумаб**, клозапин
Тяжелые металлы	Медь, железо, свинец (редко)
Яды	Укусы скорпиона, змеи, паука, пчел Воздействие окиси углерода, фосфора, мышьяка, азида натрия
Гормоны	Феохромоцитома
Витамины	Болезнь бери-бери
Физические агенты	Радиация, поражение электрическим током

Примечание: ¹ — безвременника осеннего семян экстракт — источник алкалоида колхицина.

Сокращения: АДС — анатоксин дифтерийно-столбнячный, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК — рибонуклеиновая кислота.

почках ДНК, что и приводит к гибели клеток миокарда и, нередко, развитию воспаления. Воздействие антрациклина на Top2b является ключевым фактором развития кардиотоксичности.

Для антрациклиновой кардиотоксичности принято разделение по срокам ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую. В рекомендациях ESMO 2012г (Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)) представлена следующая клас-

сификация кардиотоксичности, возникающей при лечении антрациклиновыми антибиотиками:

- острая — возникает менее чем у 1% пациентов сразу после введения препарата, обратима;
- остро начавшаяся хроническая прогрессирующая — возникает в 1,6-2,1% случаев во время химиотерапии или в первый год после нее;
- поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая — возникает в 1,6-5,0% случаев через 1 год после окончания химиотерапии;

- отдаленная (поздно возникающая) — возникает через 20–30 лет после окончания химиотерапии [14].

Кардиотоксичность, связанная с применением доксорубина** и других антрациклинов, дозозависима: при применении суммарной дозы доксорубина**, равной 300 мг/м², вероятность развития ХСН — 1,7%, при дозе до 400 мг/м² — 4,7%, при дозе 500 мг/м² — 15,7%, при дозе 650 мг/м² — 48% [15].

К числу **неинфекционных причин** развития миокардита относятся:

- **миокардиты при системных заболеваниях соединительной ткани с иммунными нарушениями и системных васкулитах** (системная красная волчанка, дерматомиозит, полимиозит, системный склероз (системная склеродермия), ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и др.) [16];

- **гиперэозинофильный синдром**, глистная инвазия, паразитарные инфекции, приводящие к развитию эозинофильного миокардита.

К числу редких аутоиммунных и идиопатических миокардитов относятся:

- **некротизирующий эозинофильный миокардит**, причиной развития которого может быть синдром гиперчувствительности и системный васкулит Чарга-Стросса. Нельзя исключить роль вирусной инфекции, вызванной герпесвирусом 6 типа, как причины фульминантного течения заболевания с быстрым нарастанием симптомов СН и высокой ранней смертностью;

- **идиопатический гигантоклеточный миокардит**, характеризующийся крайне тяжелым прогнозом. Чаще всего заболевают подростки. 20% пациентов с верифицированным гигантоклеточным миокардитом имеют еще какое-либо аутоиммунное заболевание и аллергические реакции, в т.ч. на лекарственные препараты;

- **саркоидоз сердца** (один из видов гранулематозного миокардита) может развиваться в рамках идиопатического системного заболевания, а может носить изолированный характер. В качестве изолированного варианта в реальной практике встречается крайне редко. Однако ремоделирование миокарда с развитием клиники СН — вторая по значимости причина смерти при системном саркоидозе (25%). Редкие случаи изолированного саркоидоза сердца требуют проведения дифференциального диагноза с аритмогенной кардиомиопатией (КМП) или первичными КМП, протекающими с дилатационным или гипертрофическим фенотипами. Встречается также инфарктоподобное течение саркоидоза сердца, а также вовлечение в процесс перикарда.

Патогенез миокардитов

Современные представления о патогенезе развития миокардита схематически можно представить

в виде трехфазной модели [17], сформированной в ходе экспериментальных работ, выполненных на лабораторных мышах, зараженных вирусом Коксаки В [18]. В организм человека вирус Коксаки В проникает через желудочно-кишечный тракт или дыхательную систему. Пусковым механизмом развития воспалительного процесса является прикрепление вируса к эндотелиальному рецептору (CAR-рецептор — химерный антигенный рецептор) [19]. Для проникновения в клетку вирусы используют различные биологические факторы, в т.ч. и молекулы адгезии вирусного агента к клеточной мембране кардиомиоцита, ускоряющие повреждение клеточных мембран и способствующие проникновению вирусов в клетку. Проникнув в кардиомиоциты, вирусы реплицируются и вызывают миоцитоллиз и активизацию синтеза микро-РНК, что, в свою очередь, приводит к апоптозу и некрозу. Эти процессы в миокарде принято описывать как **первую фазу** развития миокардита [17]. Измененные кардиомиоциты запускают иммунные реакции, приводящие к развитию воспаления в миокарде и формированию воспалительной клеточной инфильтрации. Анализ воспалительного инфильтрата показал, что он состоит на 70% из мононуклеаров: моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов. Первая фаза заболевания может завершиться либо элиминацией вирусов при адекватном иммунном ответе, либо переходом во **вторую фазу** — вторичное аутоиммунное повреждение кардиомиоцитов [17]. Аутоиммунный процесс, характеризующийся выработкой антител к мембранам кардиомиоцитов, приобретает ведущую роль на втором этапе болезни [17].

Таким образом, роль вируса, внедрившегося в клетку, очевидна: репликация — повреждение кардиомиоцита, его гибель и запуск аутоиммунной реакции.

Вторая фаза аутоиммунного миокардиального повреждения сопровождается развитием аутоиммунных реакций. Этот процесс реализуется через ряд механизмов: 1) выделение аутоантигенных белков вследствие некроза клеток; 2) поликлональную активацию лимфоцитов; 3) активацию Т-лимфоцитов вследствие действия ряда факторов, в т.ч. цитокинов; 4) феномен молекулярной мимикрии [20, 21]. Реализация аутоиммунного процесса происходит также при участии ряда гуморальных факторов, а именно иммуноглобулинов, компонентов комплемента и аутореактивных антител [22].

Для **третьей фазы** характерно развитие ремоделирования миокарда. Такое деление условно, четко разделить процесс на 3 фазы не представляется возможным, т.к. описанные процессы могут проходить синхронно.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Современные представления об эпидемиологии миокардита носят разрозненный характер и не

позволяют сформировать целостную картину. Вариабельность клинических проявлений в дебюте болезни, множество стертых форм, остающихся не замеченными врачом и пациентом [2], большая частота спонтанного выздоровления (в среднем составляет 57%) [23] делают учет этого заболевания в реальной клинической практике трудновыполнимой задачей [24–26]. Крайне редкое применение на практике “золотого стандарта диагностики” [24] — ЭМБ — также затрудняет верификацию диагноза.

Известно, что в ходе анализа ЭМБ пациентов, исходно наблюдавшихся по поводу ДКМП, только в 9–16% случаев у взрослых пациентов и в 46% случаев у детей не были выявлены морфологические признаки миокардита [26–28].

Несмотря на разрозненность анализируемых групп, главным явлением современного этапа изучения проблемы стал бесспорный рост числа новых случаев заболевания. Частота миокардитов составляет от 20 до 30% всех некоронарогенных заболеваний сердца [29].

В крупном популяционном исследовании, выполненном в период с 1990 г по 2013 г в 188 странах, анализ 301 нозологической единицы позволил определить, что встречаемость миокардита составляет примерно 22 случая на 100 тыс. населения в год [30]. Что позволяет предположить, что в мире в год диагностируется примерно $1,5 \times 10^6$ случаев острого миокардита.

В популяции спортсменов-профессионалов внезапная сердечная смерть регистрируется с частотой примерно 1 случай на 80–200 тыс. спортсменов, при этом миокардит встречается в каждом третьем случае [31].

20-летнее наблюдение за призывниками в армию, в котором суммарно проанализировано >670 тыс. мужчин, имевших признаки возможного миокардита, позволило выявить 98 случаев острого миокардита, 1 случай внезапной сердечной смерти и 9 случаев дебюта ДКМП [32].

По данным Павловского регистра [33] миокардит, как причина декомпенсации кровообращения, потребовавшая госпитализации, отмечен в 3 случаях из 1001 госпитализации/год.

В таком же по продолжительности исследовании аутопсийного материала в Японии определено, что миокардит встречается с частотой 0,11% от всех вскрытий вне зависимости от основного заболевания — первоначальной причины смерти [34].

По данным патологоанатомических вскрытий в Европе воспалительное поражение миокарда определяется в 3–5% случаев [24], причем у лиц, умерших в возрасте до 35 лет внезапной сердечной смертью, миокардит при вскрытии выявляют примерно в 42% случаев [24, 35, 36].

Анализ результатов посмертных исследований позволил выявить значимую клиническую проблему — прижизненную *гиподиагностику* миокар-

дитов. Из 17162 вскрытий в 91 случае выявлен не диагностированный при жизни миокардит, причем чаще всего в возрастной группе от 20 до 39 лет [37]. Гиподиагностика миокардитов во многом объясняется многогранностью клинического дебюта и последующих проявлений миокардитов. Анализ клинической картины у 3055 пациентов с подозрением на миокардит, включенных в исследование European Study of Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease, показал, что в 72% случаев доминирующей жалобой была одышка, в 32% случаев — разлитая загрудинная боль, в 18% случаев — перебои в работе сердца. Такой манифест болезни в реальной клинической практике существенно затруднял диагностику миокардитов [38], поскольку врачом, в абсолютном большинстве случаев, клиническая картина объяснялась проявлением ИБС. Таким образом, распространенность миокардита серьезно недооценивается из-за неспецифических симптомов его дебюта и часто бессимптомного течения заболевания.

Распространенность миокардита среди мужчин и женщин изучалась среди госпитализированных пациентов в стационар по поводу верифицированного миокардита. Из 3274 госпитализированных пациентов миокардит достоверно чаще встречался у мужчин, а более тяжелое течение болезни было характерно для женщин [39, 40].

Мужчины молодого возраста заболевают миокардитом чаще, чем женщины, что объясняется влиянием половых гормонов на выраженность иммунного ответа у женщин [9, 41].

У детей, в т.ч. и новорожденных, чаще встречается молниеносная форма миокардита вирусного генеза [42]. Анализ биоптатов миокарда показал, что в европейской популяции чаще всего обнаруживается парвовирус B19 [43], в США — аденовирус 9 [21], в Японии — вирус гепатита С [22]. Такая динамика для европейской популяции стойко прослеживается в последние 20 лет. О достоверно большей частоте, достигающей 60–80%, идентификации парвовируса B19 в биоптатах миокарда больных миокардитом сообщается в работах [43–47].

С другой стороны, исходя из того, что парвовирус B19 довольно часто обнаруживается в биоптатах миокарда пациентов с неизменной ФВ ЛЖ, диагностическое значение этого факта стало предметом дискуссии [48]. Нельзя не согласиться с тем, что кроме факта присутствия вируса в ткани миокарда имеет значение вирусная нагрузка, выраженность процесса репликации, исходный статус пациента [49], а эпидемиологические данные, ориентированные только на частоту нахождения вирусов в миокарде, не позволяют сформировать истинные эпидемиологические представления. Однако анализ данных Марбургского регистра [50] (12500 пациентов) показал, что парвовирус B19 в 2 раза чаще обнаруживается в ткани миокарда у па-

циентов с признаками воспаления миокарда и сниженной ФВ ЛЖ, нежели у пациентов без признаков воспаления миокарда и сниженной ФВ ЛЖ (33,3% по сравнению с 17,6%, соответственно) [1].

Таким образом, анализ эпидемиологических исследований позволяет предполагать, что количество острых миокардитов в реальной клинической практике гораздо больше, чем уровень диагностируемых случаев.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (в русскоязычных версиях как 1996, так и 2019гг) миокардитам соответствуют рубрики I40.-, I41*.- и I51.4.

I40 Острый миокардит

I40.0 Инфекционный миокардит

Включено: септический миокардит. При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительные коды B95-B98. Примечание: в Российской Федерации (РФ) при летальных исходах, оформлении диагноза и медицинского свидетельства о смерти, такие вторые дополнительные коды не используются.

I40.1 Изолированный миокардит

I40.8 Другие виды острого миокардита

I40.9 Острый миокардит неуточненный

I41* Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках

Примечание: МКБ-10 для специальных разрабoтoк, но не оформления диагноза и медицинского свидетельства о смерти, допускает двойное кодирование некоторых состояний, в частности с использованием знаков крестик (†) и звездочка (*). В РФ в диагнозах и медицинских свидетельствах о смерти использование подрубрик (кодов) со звездочкой (*) как самостоятельных категорически запрещается.

I41.0* Миокардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках.

Миокардит:

- дифтерийный (A36.8†)
- гонококковый (A54.8†)
- менингококковый (A39.5†)
- сифилитический (A52.0†)
- туберкулезный (A18.8†)

I41.1* Миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках.

Гриппозный миокардит (острый):

- сезонный вирус идентифицирован (J10.8†)
- вирус не идентифицирован (J11.8†)
- зоонозный или пандемический вирус идентифицирован (J09†)
- паротитный миокардит (B26.8†)

I41.2* Миокардит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках.

Миокардит при:

- болезни Шагаса хронической (B57.2†)
- болезни Шагаса острой (B57.0†)
- токсоплазмозе (B58.8†)

I41.8* Миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

- Ревматоидный миокардит (M05.3†)
- Саркоидный миокардит (D86.8†)

I51.4 Миокардит неуточненный

Включено: фиброз миокарда, миокардит (без дополнительных указаний) хронический (интерстициальный).

В этой связи рекомендуется применять любую доступную для лечебного учреждения классификацию параллельно с МКБ-10. Однако при оформлении диагноза или медицинского свидетельства о смерти и кодировании миокардита требуется применять термины и коды МКБ-10 (в диагнозе — с последующей расшифровкой, согласно применяемой классификации).

Для удобства формулирования диагноза в условиях терапевтического, кардиологического и иного неспециализированного стационара следует отдать предпочтение классификации Mayo clinic.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

В клинко-морфологической классификации Lieberman EB (1991г), наряду с Далласскими морфологическими критериями, учитываются особенности течения воспалительных заболеваний миокарда. В авторском варианте классификации выделены следующие клинические варианты миокардитов: фульминантный (молниеносный), подострый, хронический активный и хронический персистирующий миокардит (табл. 2).

В последующие варианты этой классификации, дополненные другими экспертами, были внесены 2 дополнительных клинических варианта: **гигантоклеточный и эозинофильный миокардиты**. В современной клинической практике эта классификация используется чаще, чем другие.

Молниеносный (фульминантный) миокардит — тяжелая форма воспалительного поражения миокарда, развивающаяся стремительно в виде острой СН, кардиогенного шока или жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Дебют болезни всегда внезапный. Характерно быстрое развитие симптомов НК, лихорадка с температурой тела $>38^{\circ}\text{C}$. При расспросе пациента удается установить четкую временную связь с перенесенным простудным заболеванием/острой вирусной инфекцией, имевшей место примерно за 2 нед. до манифеста миокардита. При ультразвуковом исследовании сердца определяется значительное

Таблица 2

Клинико-морфологическая классификация миокардита Lieberman EB, et al. (1991г)

Клиническая характеристика	Клиническая форма миокардита			
	Молниеносные	Подострые	Хронически активные	Хронически персистирующие
Начало заболевания	Четко очерченное начало заболевания в течение 2 нед.	Менее отчетливое начало заболевания по сравнению с молниеносной формой миокардита	Нечетко очерченное начало заболевания	Нечетко очерченное начало заболевания
Данные ЭМБ	Множественные очаги активного воспаления	У большинства пациентов слабовыраженное воспаление. Активный и пограничный миокардит у 80% и 20% пациентов, соответственно	Активный или пограничный миокардит	Длительное сохранение воспалительной инфильтрации в миокарде в сочетании с некрозом миоцитов
Выраженность дисфункции ЛЖ	Снижение ФВ ЛЖ в отсутствие дилатации ЛЖ	Снижение ФВ ЛЖ и дилатация ЛЖ	Умеренное снижение функции ЛЖ	Отсутствие дисфункции желудочков
Исход	В течение 2 нед. или наступает смерть, или полное выздоровление с восстановлением структуры и функции миокарда	Высокая частота трансформации в ДКМП	Формирование рестриктивной КМП обычно в течение 2-4 лет от начала заболевания	В целом прогноз благоприятный

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия.

снижение сократительной способности, отсутствие выраженной дилатации камер сердца, отек миокарда. Анализ гистологической картины биоптатов сердца позволяет выявить множественные очаги воспалительной инфильтрации, возможно наличие очагов некроза. В течение 2 нед. эта форма миокардита может завершиться либо полным выздоровлением и восстановлением функции ЛЖ, либо (значительно реже) быстрым прогрессированием СН, стойкой гипотонией и летальным исходом. При таком варианте течения заболевания требуется максимально раннее применение вспомогательного кровообращения в условиях реанимационных отделений.

Подострый миокардит — дебют болезни, как правило, стерт. Пациент затрудняется с хронологией начала заболевания и связью с предшествующим острым инфекционным (респираторным или кишечным) заболеванием, но всегда четко сообщает о манифесте болезни с проявлений СН или болевого синдрома (“маска” ОКС). Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить умеренно выраженные воспалительные инфильтраты. При ультразвуковом исследовании сердца определяется значительное расширение полостей сердца и снижение сократительной способности миокарда. Переход в ДКМП характерен для подострой формы миокардита.

Хронический активный миокардит — дебют болезни остается не замеченным пациентом, даже тщательный расспрос пациента не позволяет определить с продолжительностью заболевания. Доминируют жалобы, типичные для ХСН. Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с полями выраженного фиброза. При

ультразвуковом исследовании сердца определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. В клинической картине доминирует ХСН II-III ФК. Часто происходит переход в ДКМП. Для типичной клинической картины характерны рецидивы миокардита.

Хронический персистирующий миокардит — дебют болезни остается не замеченным пациентом, о продолжительности заболевания высказаться трудно. В клинической картине доминирует длительный болевой синдром или клинические проявления ремоделирования миокарда с дилатационным или рестриктивным фенотипом. Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с некротическими изменениями и полями фиброза. Типично длительное сосуществование таких изменений. При ультразвуковом исследовании сердца определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. Значимой дилатации полостей сердца, снижения ФВ ЛЖ не отмечается. Исход заболевания благоприятный.

Гигантоклеточный миокардит — дебют болезни острый. Типично быстрое развитие выраженной НК с доминированием в последующем прогрессирующей рефрактерной СН. Вторая особенность клинической картины — устойчивые ЖНР и нарушения проводимости сердца. При сборе анамнеза необходимо обратить особое внимание на выявление аутоиммунных заболеваний. Прогноз заболевания крайне тяжелый. Наиболее эффективный метод лечения — трансплантация сердца. Анализ гистологической картины биоптатов миокарда позволяет выявить в воспалительном инфильтрате гигантские многоядерные клетки — ре-

Таблица 3

**Абсолютные показания
для проведения ЭМБ [52]**

Клинический фенотип	УУР	УДД	ЕОК
Гемодинамически нестабильные пациенты с клиникой СН <2 нед. с нормальным или дилатированным ЛЖ	A	2	нет
Пациенты с клиникой впервые возникшей СН продолжительностью от 2 нед. до 3 мес. с дилатированным ЛЖ, рецидивирующими желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами II, III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 нед.	A	2	нет

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, АВ-блокада — атрио-вентрикулярная блокада.

зультат трансформации макрофагов, содержащие фагоцитированные фрагменты разрушенных кардиомиоцитов. Определяются зоны воспалительных инфильтратов с признаками активного воспаления и очаги некроза кардиомиоцитов. Характерно обнаружение рубцовой ткани. При ультразвуковом исследовании сердца определяется выраженное снижение сократительной способности миокарда.

Эозинофильный миокардит — дебют болезни острый. Доминируют проявления НК. При сборе анамнеза необходимо уделить особое внимание анализу аллергоанамнеза, лекарственной терапии, указаниям на вакцинацию, глистную инвазию, в ряде ситуаций удастся предположить связь с приемом нового препарата или продукта питания. Чаще всего острые эозинофильные аллергические миокардиты развиваются на фоне приема сульфаниламидных препаратов, антиконвульсантов и психотропных препаратов [51].

При ультразвуковом исследовании сердца выявляются незначительное снижение сократительной способности сердца и пристеночные тромбы в полостях сердца. Таким образом, для эозинофильного миокардита характерно образование тромбов, приводящих к тромбоэмболическим осложнениям. Анализ гистологической картины биоптатов сердца позволяет выявить наряду с очагами некроза эозинофильное доминирование в воспалительном инфильтрате и вовлечение в патологический процесс эндокарда, что приводит к формированию пристеночных тромбов. В клиническом анализе крови может быть выявлена эозинофилия. В редких случаях финалом болезни может быть формирование эндомикардиального фиброза, приводящего к тяжелой, рефрактерной ХСН.

Основной критерий клинко-морфологической классификации Lieberman — это гистологическая картина биоптата миокарда. Важно помнить, что класс доказанности I для проведения ЭМБ (рекомендации ACC/ANA и ESHF) имеют только пациен-

ты, имеющие клинические фенотипы, перечисленные в таблице 3.

Во всех остальных ситуациях ЭМБ может только обсуждаться и/или рекомендоваться, в т.ч. и при дифференциальном диагнозе причин СН, развившейся >3 мес. назад при обоснованном подозрении на гранулематозный процесс (табл. 3).

Попытки применения на практике клинко-морфологических классификаций упираются в необходимость иметь в наличии инструментарий, высококвалифицированных специалистов для проведения ЭМБ, квалифицированных патологоанатомов для оценки гистологического материала (а также проведения и оценки результатов иммуногистохимического исследования), молекулярно-биологическую лабораторию для выявления вирусного генома, что делает маловероятным применение этих классификаций на практике (в случае невозможности выполнения ЭМБ в конкретном стационаре пациент должен направляться в стационар более высокого уровня). Неясным остается вопрос применения ЭМБ у пациентов с субклиническим течением заболевания, когда риск развития ДКМП очень высок, а сам переход в эту клиническую форму остается незамеченным.

Поэтому, в интересах реальной клинической практики, наравне с морфологической и клинко-морфологической классификациями продолжают разрабатываться клинические классификации, основанные на этиопатогенетическом принципе.

В 2016г была предложена простая и удобная классификация миокардитов, основанная на оценке исходного состояния пациентов, — классификация клиники Мэйо (Mayo clinic classification) [44], позволяющая определиться с прогнозом и выбором тактики лечения. На основе трех ведущих симптомов: *боли в грудной клетке, аритмии, проявления СН* различают пациентов высокого риска, умеренного риска и низкого риска (табл. 4).

- **Пациенты низкого риска:** прогноз у таких пациентов благоприятный. Болезнь начинается с типичных болей в грудной клетке и суправентрикулярных аритмий. Сократительная функция ЛЖ сохранена. Типичен быстрый ответ на проводимую терапию и нормализация электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) в течение 1-4 нед.

- **Пациенты высокого риска:** прогноз тяжелый, но во многом зависит от раннего ответа на проводимую терапию, динамики клинических симптомов (симптомы НК, жизнеугрожающие аритмии, атрио-вентрикулярные (AV) блокады, синкопальные состояния) и параметров ЭхоКГ (ФВ ЛЖ).

- **Промежуточный риск:** прогноз неопределенный. У пациентов отмечаются умеренно выраженные структурные и функциональные изменения, определяемые при анализе ЭКГ и ЭхоКГ. Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости не регистрируются.

Таблица 4

Клинические варианты дебюта миокардита (классификация клиники Mayo)

Миокардит		
Низкий риск	Промежуточный риск ("серая зона")	Высокий риск
Боль в грудной клетке Суправентрикулярные нарушения ритма АВ-блокады Сохранённая сократительная функция сердца Быстрый ответ на проводимую терапию (1-4 нед.)	Умеренно выраженные сохраняющиеся структурные и функциональные изменения миокарда Нестойкие желудочковые аритмии Позднее накопление гадолиния в миокарде в отсутствие ремоделирования камер сердца Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости не регистрируются Синкопальных состояний нет	Стойкая декомпенсация кровообращения Выраженная стойкая дисфункция ЛЖ Жизнеугрожающие аритмии Стойкие АВ-блокады на фоне выраженной дисфункции ЛЖ Рецидивирующие синкопальные состояния
Прогноз благоприятный	Прогноз неопределённый	Прогноз неблагоприятный

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада.

Синкопальных состояний нет. Характерны нестойкие желудочковые аритмии (ЖА). Типична регистрация позднего накопления гадолиния в миокарде в отсутствие ремоделирования камер сердца и выраженного снижения сократительной способности ЛЖ.

Для удобства формулирования диагноза в условиях терапевтического, кардиологического и иного неспециализированного стационара классификация клиники Mayo представляется наиболее удобной и простой.

Миокардиты по этиологическому фактору могут быть классифицируемы на инфекционные и неинфекционные.

К инфекционным миокардитам относятся:

— **вирусные** (энтеровирусы, вирусы Коксаки, ЕСНО-вирусы (эховирусы), вирусы гриппа, парвовирус В19, герпесвирусы, аденовирусы, вирусы краснухи, кори, гепатита В и С, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека);

— **бактериальные** (*Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheria*, *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus*, *Streptococcus A*, *Streptococcus pneumoniae*);

— миокардиты, вызванные:

- грибами (*Actinomyces*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*);
- глистной инвазией (*Echinococcus granulosus*, *Trichinella spiralis*);
- простейшими (*Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* — болезнь Шагаса);
- риккетсиями (*Coxiella burnetii*, *Rickettsia typhi*);
- спирохетами (*Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Treponema pallidum*).

К неинфекционным миокардитам относятся:

— **миокардиты при системных болезнях соединительной ткани с иммунными нарушениями** (системная красная волчанка, дерматомиозит, полимиозит, системный склероз (системная склеродермия), ревматоидный артрит);

— **миокардиты при системных заболеваниях** (саркоидоз, гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз

Вегенера), болезнь Кавасаки, болезнь Крона, язвенный колит, узелковый периартериит);

— миокардиты, вызванные гиперчувствительностью к некоторым препаратам (пенициллин (J01CA), сульфаниламиды, тетрациклин, метилдопа**);

— миокардиты, вызванные применением кардиотоксических средств (амфетамины, катехоламины (адренергические и дофаминергические средства), кокаин, стрептомицин**, противоопухолевые препараты);

— миокардиты, вызванные воздействием различных ядов (мышьяк, железо, свинец, кобальт, таллий);

— миокардиты на фоне тиреотоксикоза, курсов лучевой терапии, ионизирующего облучения.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Анализ клинической картины и первое клиническое предположение о дебюте миокардита формируется терапевтом или врачом общей практики на уровне первичного звена медицинской помощи. От правильности интерпретации жалоб и трактовки симптомов зависит своевременное начало лечения и определение объёма необходимой специализированной помощи.

Миокардит поражает в основном лица молодого и среднего возраста.

Исход острого миокардита во многом определяется этиологией заболевания, выраженностью НК и скорости прогрессии симптомов [2, 53, 54]. Дебют болезни с бивентрикулярной недостаточности всегда прогностически неблагоприятен и свидетельствует о высоком риске летального исхода [2, 24, 26, 27, 53, 55, 56].

Клиническая картина манифеста болезни варьируется в широком диапазоне: от легкого недомогания, незначительных болей в грудной клетке, невыраженного чувства нехватки воздуха — до молниеносного течения болезни, завершающегося острой СН и летальным исходом. Первым проявлением миокардита может быть внезапная смерть, обуслов-

Таблица 5
Диагностически значимые критерии
при предполагаемом миокардите

Клинические признаки
• Острая боль в груди, в т.ч. по типу перикардита, или псевдоишемическая боль. • Вновь возникшая (от нескольких дней до 3 мес.) или ухудшение имевшейся ранее одышки в покое или нагрузке, и/или утомляемость, с/без признаков лево- и/или правожелудочковой недостаточности. • Подострое/хроническое (>3 мес.) наличие одышки в покое или нагрузке, и/или утомляемости, с/без признаков лево- и/или правожелудочковой недостаточности, или ухудшение этих симптомов. • Сердцебиение и/или аритмия неясного генеза, и/или синкопальные состояния, и/или предотвращенная внезапная смерть (успешная реанимация). • Кардиогенный шок, причина развития которого неясна*.

Примечание: * — отсутствие поражения коронарных артерий и других сердечно-сосудистых и экстракардиальных заболеваний (пороки сердца, артериальная гипертензия), которые могли вызвать данное состояние).

ленная желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков вследствие очагового воспалительного поражения миокарда.

Нередко миокардит может дебютировать тромбозами в малый (чаще) и (реже) в большой круги кровообращения.

Дебют болезни с быстрого прогрессирования СН всегда обусловлен тяжелым диффузным миокардитом и указывает на высокий риск летального исхода.

В ряде случаев, на начальных стадиях, клиническая манифестация полностью отсутствует, диагноз устанавливается ретроспективно. Ухудшение состояния, вызванное дебютом миокардита, у пациентов, исходно имеющих сердечно-сосудистые заболевания и проявления ХСН, ошибочно трактуется как декомпенсация основного заболевания.

Анализируя дебют болезни, важно помнить, что первые клинические проявления миокардита — жалобы на ощущение сердцебиения и перебои в работе сердца, одышку при небольшой физической нагрузке и в покое — пациенты начинают предъявлять либо на фоне, либо через 1-2 нед. после начала острой респираторной вирусной инфекции.

Практически у всех пациентов появляются длительные разлитые боли в левой половине грудной клетки, в области сердца, тупого, ноющего, колющего характера, не связанные с физической нагрузкой и не купирующиеся приемом нитратов. Чаще всего боли в сердце обусловлены сопутствующим перикардитом, реже — ишемией миокарда, обусловленной прямым поражением кардиомиоцитов инфекционным или токсическим агентом, а также эндотелиальной дисфункцией коронарных артерий.

Характерны миалгии — проявление миозитов, вызванных миотропными вирусами Коксаки А.

Картину дебюта миокардита дополняют лихорадка, слабость, быстрая утомляемость (выраженность

которых не меняется, несмотря на уменьшение объема нагрузок), артралгии, гастроэнтерит.

Данные наблюдательных и эпидемиологических исследований [38, 57] позволили установить, что в дебюте болезни чувство нехватки воздуха испытывает 68,6% пациентов, боли в области сердца — 34,1%, сердцебиение — 32,8%, лихорадку — 29,8%, нарушения ритма — 16,4%, кровохарканье — 11,9%, кашель — 8,9%, приступы удушья — 5,97%, головокружение — 2,9%, синкопальные состояния — 1,5%, артралгии — 1,5% пациентов.

Интерпретация вновь возникших симптомов, характерных для дебюта миокардита, требует тщательного расспроса пациента о предшествующих заболеванию событиях — острой респираторной вирусной инфекции, вакцинации, начале приема нового препарата, любом токсическом воздействии.

Тяжесть клинического течения миокардитов зависит от выраженности воспалительного процесса и вовлечения в воспалительный процесс преимущественно левого, преимущественно правого или одновременно обоих желудочков сердца.

На этапе полномасштабного манифеста болезни клиническая картина миокардитов характеризуется в первую очередь проявлениями СН, либо возникшей впервые, либо усилением/декомпенсацией, имевшейся ранее. Для этого периода типично сочетание симптомов СН с нарушениями ритма и проводимости, чаще всего на фоне синусовой тахикардии (табл. 5).

Период выздоровления характеризуется ослаблением симптомов НК. В большинстве случаев они исчезают полностью. При миокардитах средней тяжести полное выздоровление может наступить в интервале 1-6 мес. от начала болезни. В трети случаев симптомы НК сохраняются и имеют тенденцию к прогрессированию и последующему доминированию.

В период выздоровления для всех пациентов характерна астения разной степени выраженности.

Клинические сценарии дебюта миокардита

Дебют миокардита под маской ОКС

Дифференциальный диагноз ОКС и острого миокардита относится к трудным вопросам внутренней медицины. Трудность принятия диагностического решения обусловлена тем, что подъём сегмента ST в 2 последовательных отведениях регистрируется в 54% случаев; отрицательный зубец T — в 27% случаев; депрессия сегмента ST — в 18% случаев; патологический зубец Q — в 27% случаев [58, 59], а повышение уровня тропонина в той или иной степени — в абсолютном большинстве случаев. В ситуациях, когда сегмент ST находится выше изолинии, пациенту стандартно выполняется коронарография или магнитно-резонансная томография (МРТ), и по результатам исследования принимается диагностическое решение

Таблица 6

Диагностически значимые критерии дебюта миокардита под маской ОКС

Клинический сценарий	Типичная клиническая картина
Миокардит под маской ОКС	Острая боль в груди: часто начинается через 1-4 нед. после возникновения респираторной или кишечной инфекции, часто ассоциируется с выраженными и рецидивирующими симптомами миокардита, отсутствует ангиографическое подтверждение коронарной болезни сердца. Изменение интервала ST и зубца T на ЭКГ: подъем или депрессия сегмента ST, инверсия зубца T. Изменение на ЭхоКГ или МРТ с/без нарушения глобальной или очаговой сократимости или дисфункцией ЛЖ/ПЖ по данным ЭхоКГ или МРТ. Изменение уровня тропонинов Т и I с/без повышения уровня тропонинов Т и I, повышение уровня тропонинов Т и I может быть как временным (как при остром инфаркте миокарда), так и длительным, в течение нескольких недель или месяцев.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ПЖ — правый желудочек, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

[60-62]. При отсутствии коронарной патологии резко возрастает вероятность наличия миокардита, перикардита или, с учетом продолжительности, выраженности и локализации болевого синдрома — расслаивающей аневризмы аорты [63, 64].

В случае диагностики острого миокардита важно помнить, что клиническая картина с доминирующим болевым синдромом типична для парвовируса В19. Для этого вируса характерно поражение клеток эндотелия коронарных артерий, приводящее к спазму коронарных артерий и ишемии миокарда. Клинической особенностью таких миокардитов является отсутствие параллелизма между выраженностью болевого синдрома и выраженностью НК [65, 66].

Следует признать, что при различных сочетаниях выраженного болевого синдрома, различной степени повышения уровня тропонина, наличия или отсутствия нарушений локальной сократимости на ЭхоКГ и отсутствия подъема сегмента ST диагноз “миокардит” может рассматриваться в дифференциальном ряду только как один из вероятных. Максимально раннее проведение коронароангиографии или МРТ, бесспорно, решит эту проблему [61, 62]. При невозможности выполнения этих диагностических процедур ряд авторов [63] предлагает оценивать динамику снижения уровня тропонина. В большинстве случаев для миокардитов, в отличие от ОКС, характерно замедленное снижение уровня тропонина, что позволяет ретроспективно высказаться о вероятности миокардита. В сложных ситуациях предметом обсуждения является ЭМБ.

Дебют миокардита под маской СН

Самым частым клиническим симптомом в дебюте миокардита является НК (табл. 6). В ситуациях, когда у пациента отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития СН, миокардит выходит на первые позиции в дифференциально-диагностическом ряду. С целью упростить диагностический поиск принято выделять 2 клинические ситуации:

1) дебют или прогрессирование СН в период от 2 нед. до 3 мес. от момента начала заболевания;

Таблица 7

Диагностически значимые клинические признаки дебюта миокардита под маской дебюта или прогрессирования СН при отсутствии коронарной болезни сердца или иных причин развития НК (сроки проявления — от 2 нед. до 3 мес.)

Клинический сценарий (клинический фенотип)	Типичная клиническая картина
Дебют или прогрессирование СН (у пациента отсутствует КБС или иные причины развития НК)	Начало или прогрессирование СН <u>от 2 нед. до 3 мес.</u> в: одышка, периферические отеки, неприятные ощущения в грудной клетке, утомляемость, нарушение систолической функции ЛЖ и/или ПЖ с/без утолщения стенок, с/без развития дилатации желудочков на ЭхоКГ или МРТ. Возможное появление симптомов после: респираторной или желудочно-кишечной инфекции, либо во время беременности. Неспецифические ЭКГ-признаки: блокада ножек пучка Гиса, АВ-блокада и/или желудочковые аритмии.

Сокращения: КБС — коронарная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НК — недостаточность кровообращения, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, АВ-блокада — атрио-вентрикулярная блокада.

2) проявление ХСН в сроки >3 мес. от момента начала заболевания.

Для первой ситуации важен углубленный анализ анамнеза пациента, т.к. возможное появление симптомов после респираторной или желудочно-кишечной инфекции, либо во время беременности имеет решающее диагностическое значение. Следует помнить, что клиническая картина может развиваться на фоне нарушения систолической функции ЛЖ/или правого желудочка (ПЖ) с/без утолщения стенок, с/без развития дилатации желудочков на ЭхоКГ, а также на фоне неспецифических изменений на ЭКГ. Отсутствие ответа на проводимую рекомендованную терапию миокардита в течение короткого периода, рецидивирующие ЖА, АВ-блокады II-III ст. позволяют поставить на повестку дня вопрос о проведении

Таблица 8

Диагностически значимые клинические признаки дебюта миокардита под маской ХСН в отсутствие коронарной недостаточности и других известных причин СН (сроки проявления — >3 мес.) [43]

Клинический сценарий (клинический фенотип)	Типичная клиническая картина
ХСН >3 мес. (у пациента отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития СН)	Симптомы СН (с рецидивирующими обострениями) <u>на протяжении >3 мес.</u> : утомляемость, сердцебиение, одышка, атипичная боль в грудной клетке, аритмия <u>у амбулаторных пациентов</u> . Нарушение систолической функции ЛЖ и/или ПЖ на ЭхоКГ или МРТ, позволяющее предположить ДКМП или другую неишемическую КМП. Неспецифические ЭКГ-признаки, блокада ножек пучка Гиса, АВ-блокада и/или ЖА.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖА — желудочковая аритмия, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада.

повторного анализа коронарограммы пациента и заборе биоптата миокарда (табл. 7).

Во второй ситуации (табл. 8) важно обратить внимание на то, что у амбулаторного пациента на протяжении >3 мес. на фоне выраженной утомляемости, сердцебиения, одышки, длительной атипичной боли в грудной клетке, аритмий отмечаются частые эпизоды декомпенсации кровообращения и повторные госпитализации на фоне традиционной терапии ХСН. И в этой ситуации диагностическое предположение требует морфологического подтверждения.

При всей условности такого деления следует признать, что этот подход позволяет интернисту обратить внимание на два диагностически важных момента: причинно-следственную связь миокардита с предшествующей инфекцией и факт отсутствия эффекта от проводимого рекомендованного лечения.

Дебют миокардита под маской жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости

Для вирусного миокардита характерно наличие аритмий, что объясняется прямым повреждающим действием вируса на кардиомиоциты и клетки проводящей системы, развитием отека миокарда, воспалительной инфильтрацией миокарда. Эти процессы приводят к неоднородности реполяризации, нестабильности трансмембранного потенциала и формируют очаги патологического автоматизма, что клинически проявляется желудочковыми тахикардиями. В редких случаях тахикардии приводят к внезапным смертям. Дебют миокардита с пируэтной тахикардией является клинической редкостью. Ключевым

Таблица 9

Диагностически значимые клинические признаки дебюта миокардита под маской жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости [43]

Клинический сценарий (клинический фенотип)	Типичная клиническая картина
Опасные для жизни состояния У пациента отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития СН	Жизнеугрожающие аритмии или внезапная сердечная смерть Кардиогенный шок Тяжелые нарушения функции ЛЖ

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность.

для клинициста является факт развития аритмий без предшествующих ишемических изменений миокарда и наличия очевидной коронарной болезни миокарда.

Фибрилляция предсердий — устойчивая форма или пароксизмы при отсутствии верифицированной коронарной болезни сердца, патологии клапанного аппарата и щитовидной железы — позволяет с высокой вероятностью предполагать миокардит. К числу редких проявлений дебюта миокардита относится кардиогенный шок (табл. 9).

Дебют миокардита при дифтерии

Миокардит в той или иной степени тяжести развивается у каждого десятого пациента, заболевшего дифтерией [67, 68]. Характерно одновременное развитие поражения зева и миокарда. Миокардит развивается либо в первые дни болезни, либо через несколько недель. Миокардит у пациентов с дифтерией возникает вследствие влияния экзотоксина *Corynebacterium diphtheriae*, обладающего высокой тропностью к проводящей системе сердца. У пациентов с дифтерийными миокардитами довольно часто встречаются различные нарушения проводимости. Клинически и прогностически неблагоприятными считаются бифасцикулярная блокада и полная АВ-блокада, которые требуют постановки пациенту временного электрокардиостимулятора (ЭКС)***, хотя влияние этой процедуры на отдаленный прогноз не изучалось [68, 69]. Помимо нарушений проводимости развивается клинически значимая НК. Высокий уровень смертности характерен для невакцинированных детей. Снижение уровня охвата вакцинацией в декретированные сроки привело к росту числа новых случаев заболеваний. Только охват 95% детского населения иммунизацией против дифтерии предупреждает эпидемическое распространение дифтерии. В случаях развившегося заболевания у взрослых ЭКГ-мониторинг является обязательной процедурой на фоне лечения основного заболевания.

Дебют миокардита при стрептококковой инфекции

Стрептококковый токсин обладает высоким тропизмом к мембранам кардиомиоцитов, приводит к развитию некроза, болевого синдрома и играет

ключевую роль в клиническом манифесте болезни. Важно отметить клиническую особенность этой болезни — одновременность развития тонзиллита и миокардита. Другой особенностью является несоответствие выраженных жалоб благоприятному течению болезни. Ключевой особенностью этого миокардита является быстрое и полное выздоровление.

Ревматический миокардит

Главная особенность течения этого миокардита — вовлечение в патологический процесс эндокарда, миокарда и перикарда. Ревматический миокардит — составная часть ревматического кардита, который развивается в реальной практике редко и преимущественно у молодых. При анализе биоптатов выявляют воспалительные инфильтраты и ашофф-талаево-ские гранулёмы. Выраженные некрозы, как правило, отсутствуют. Поражение клапанного аппарата присутствует практически в каждом клиническом случае, что позволяет считать изолированную дисфункцию миокарда без поражения клапанного аппарата нехарактерной для этого процесса.

Типичные клинические фенотипы дебюта миокардита

- Остро возникшие разлитые, длительные (идентичные по характеристикам болям при перикардитах), различной интенсивности боли в грудной клетке, часто за грудиной локализации, сопровождающиеся лихорадкой (субфебрильная/фебрильная), нарушениями ритма, одышкой, тахикардией и аритмиями, преимущественно у молодых людей без очевидных признаков коронарной патологии. В этой ситуации исключение коронарной патологии — неотложное мероприятие.

- Одышка, утомляемость, разлитые, длительные боли в грудной клетке, аритмии или иные признаки НК, присутствующие у пациента в интервале дни — месяц после перенесенной, или наличия анамнестических указаний на перенесённую респираторную инфекцию или гастроинтестинальную инфекцию, либо указаний на эпизоды ознобов, головной боли, мышечных болей, общего недомогания, либо беременность.

- Впервые выявленная (от нескольких дней до 3 мес. от начала болезни) одышка в покое или при нагрузке и/или утомляемость с/без признаков лево- и/или правожелудочковой недостаточности в ситуации, когда отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития СН.

- Усиление существовавшей ранее одышки в покое или нагрузке, или хроническое (>3 мес.) наличие одышки, и/или усиление утомляемости, или хроническое (>3 мес.) наличие отеков и других признаков ХСН, в ситуации, когда отсутствует декомпенсация коронарной недостаточности и/или других известных причин прогрессии СН.

- Постоянная тахикардия и/или аритмии неясного генеза, и/или синкопальные состояния, и/или

успешная сердечно-легочная реанимация в сроки от нескольких дней до 3 мес. от начала болезни, в ситуации, когда отсутствует коронарная недостаточность.

- Кардиогенный шок в ситуации, когда отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития острой левожелудочковой недостаточности.

- В дифференциально-диагностическом ряду вероятность развития миокардита должна анализироваться во всех ситуациях, когда в анамнезе есть указания на бронхиальную астму или иные аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, ДКМП, перенесенный ранее миокардит, воздействие токсических, в т.ч. лекарственных, агентов.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Жалобы и анамнез

В настоящее время не существует проспективных клинических исследований, доказавших важность и обязательность определённого перечня вопросов при первичном осмотре. Тем не менее многолетний клинический опыт [17, 38, 57, 70, 71] позволил выделить обязательные вопросы, имеющие диагностическую ценность.

С учетом того, что миокардит следует подозревать во всех случаях необъясненной (рутинные методы кардиологического обследования не выявляют причину) НК, необъясненной тахикардии и аритмий, особенно желудочковых, необходимо обратить внимание на наличие у пациента [17, 38, 57, 70, 71]:

- жалоб на одышку, сердцебиение, эпизоды потери сознания, повышенную утомляемость, пароксизмальную ночную одышку;

- анамнестических указаний на перенесённую респираторную инфекцию или гастроинтестинальную инфекцию;

- эпизодов ознобов, головной боли, мышечных болей, общего недомогания (следует помнить, что, как правило, симптомы миокардита развиваются спустя 1-2 нед. от дебюта вирусного заболевания);

- беременности.

Ряд состояний увеличивает вероятность развития миокардита [72].

При сборе анамнеза необходимо уточнить, есть ли указания на:

- бронхиальную астму или иные аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания;

- ДКМП;

- перенесенный ранее миокардит;

- воздействие токсических, в т.ч. лекарственных, агентов.

Таблица 10

Рекомендации по разделу “Лабораторные диагностические исследования”

Рекомендации	ЕОК	УУР	УДД	Источник
Скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка в сыворотке крови должны определяться в динамике у всех пациентов с миокардитом.	нет	C	5	[43]
Всем пациентам с подозрением на миокардит рекомендуется исследование уровня тропонинов I, T в крови исходно и в динамике.	нет	C	5	[43, 74-76]
При наличии в медицинской организации необходимого оборудования, лабораторной базы и поставленных методик образцы плазмы крови пациентов, страдающих миокардитом, должны быть исследованы на уровень сывороточных кардиальных аутоантител, специфичных для ткани миокарда. При невозможности выполнить эту процедуру в лечебном учреждении следует направлять образцы крови в диагностические центры.	нет	C	5	[43]
В повседневной практике проведение вирусологических исследований в качестве рутинных с целью верификации вирусных миокардитов или дифференциальной этиологической диагностики миокардитов нецелесообразно.	нет	A	5	[24, 46, 55, 87-90]
Всем пациентам с подозрением на миокардит рекомендуется исследование исходного уровня N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида в крови и его динамики.	нет	C	5	[6, 73]

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций.

При осмотре пациента необходимо установить:

- положение пациента в кровати (ортопноэ);
- наличие отеков нижних конечностей;
- наличие акроцианоза, набухания шейных вен.

2.2. Физикальное обследование

Ключевым при проведении физикального осмотра является поиск признаков НК. Специфичных для миокардита признаков не существует, в ряде ситуаций данные физикального обследования не выявляют никаких патологических отклонений, в ряде ситуаций выявленные изменения имеют минимальный уровень. Примерно у трети пациентов проявления заболевания носят очевидный характер.

- Измерение **температуры тела**: может регистрироваться лихорадка различной степени выраженности, но чаще всего субфебрильная.

- Для миокардита нехарактерно повышение температуры. Лихорадка фебрильная или субфебрильная — это проявление инфекционного заболевания, в рамках которого развиваются миокардит или его осложнения — например, тромбоэмболия легочной артерии, острая пневмония.

- Подсчет частоты сердечных сокращений (**ЧСС**): типична постоянная тахикардия, выраженность которой не коррелирует с повышением температуры тела. При развитии нарушений проводимости может быть брадикардия или брадиаритмии.

- Измерение артериального давления (**АД**): артериальная гипотензия расценивается как абсолютное показание для госпитализации в реанимационное отделение [71]. В дебюте болезни встречается редко, является признаком тяжелого прогноза.

- Для правильной интерпретации полученных данных необходимо выяснить, принимает ли пациент лекарственные препараты, которые влияют на эти гемодинамические параметры.

- **Пальпация и перкуссия сердца**: положение верхушечного толчка зависит от выраженности ремоделирования камеры ЛЖ сердца. Перкуторно может определяться расширение границ относительной и абсолютной сердечной тупости.

- **Пальпация брюшной полости**: гепатомегалия возможна как проявление развивающейся тяжелой СН. Асцит, как правило, присоединяется в тяжелых ситуациях при развитии рефрактерной к лечению СН (это же относится и к развитию гидроторакса).

- **Аускультация легких и сердца**: тахипноэ — очень частый симптом. В легких могут выслушиваться влажные мелкопузырчатые симметричные хрипы, как проявление застоя в малом круге кровообращения.

- При аускультации сердца ключевым моментом является определение амплитуды первого тона. Амплитуда первого тона всегда обратно пропорциональна объему крови в ЛЖ. Следовательно, уменьшение амплитуды первого тона свидетельствует о начавшемся ремоделировании ЛЖ. Появление ритма галопа (III тон) — признак тяжелой НК. Систолический шум на верхушке с иррадиацией в аксиллярную зону свидетельствует о формировании относительной недостаточности митрального клапана [29, 70, 71].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Неспецифические маркеры воспаления и уровень эозинофилии в периферической крови

Ускорение скорости оседания эритроцитов и рост уровня С-реактивного белка (СРБ) часто регистрируются при остром миокардите. Эти изменения не носят специфический для миокардита характер и свидетельствуют о выраженности системной воспалительной реакции. Ускорение скорости оседания эритроцитов и рост уровня СРБ позволяют врачу только заподозрить миокардит, но не могут подтвердить диагноз.

Нормализация измененных значений носит индивидуальный характер. Длительное отсутствие положительной динамики может свидетельствовать о хронизации процесса. Уровень циркулирующих цитокинов не носит специфический для миокардита характер и свидетельствует о выраженности системной воспалительной реакции [73]. При остром миокардите диагностически значимо определение уровня эозинофилов. Высокий исходный эозинофилез позволяет предполагать эозинофильный миокардит (табл. 10).

Рекомендуется проведение исследования уровня скорости оседания эритроцитов, уровня СРБ в сыворотке крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [43].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Биомаркеры некроза

Специфичных только для миокардита маркеров некроза нет. При подозрении на острый миокардит целесообразнее определять концентрацию в сыворотке тропонина Т и I [43], т.к. эти маркеры более чувствительны к повреждению кардиомиоцитов, чем динамика уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы. Нормальный уровень тропонина Т и I не исключает миокардит. Высокие уровни тропонина Т имеют также и негативное прогностическое значение [74-76]. В последние годы описаны новые маркеры повреждения миокарда, которые также возможно использовать в качестве дополнительных при диагностике миокардита: маркеры, связанные с деградацией экстрацеллюлярного матрикса [77], пентраксин 3, галектин 3, фактор дифференциации роста 15 [78].

Рекомендуется проведение исследования уровня тропонинов I, Т в крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [43, 74, 75].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Сывороточные кардиальные аутоантитела

У пациентов с миокардитом выявлено >20 сывороточных кардиальных аутоантител к различным кардиальным и мышечным антигенам [2, 43, 55, 79, 80]: AFA, anti-fibrillary Ab; АНА, organ-specific and partially organ-specific anti-heart aabs; AIDA, anti-intercalated disks-aabs; Anti B-1-AR; Anti B-2-AR; Anti Alpha-MNC; Anti-non-myofibrillar; Anti ANT, adenine nucleotide translocator; AMLA, anti-myolemmal aabs; AR, adrenergic receptor; ASA, anti-sarcolemmal aabs; IFA, anti-interfibrillary aabs; BCKD, branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase dihydrolipoyl transacylase; HSP, heat shock protein.

Повышенный титр аутоантител класса IgG свидетельствует об аутоиммунном характере процесса, однако отсутствие повышенного титра не исключает миокардита, т.к. наличие воспалительного процесса в миокарде может развиваться без формирования аутоантител. Динамика титра аутоантител позволяет

оценить эффективность проводимой иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапии.

В ситуациях:

- когда по данным ЭМБ присутствуют гистологические и иммуногистохимические критерии миокардита, в ткани биоптата миокарда отсутствует вирусный геном, а в сыворотке крови обнаруживаются кардиальные аутоантитела, можно предположить, что произошла элиминация вируса, но сохраняется аутоиммунный миокардит [2, 55, 81, 82].

- когда у пациента отсутствует инфекционный генез развития миокардита, следует использовать исходный уровень антител класса IgG, высокоспецифичных для миокардитов, в качестве аутоиммунных маркеров прогноза заболевания и эффективности иммуносупрессивной терапии или иммуномодуляции [2, 55, 79, 81, 82].

- при обнаружении кардиодепрессивных антител в сыворотке пациента, страдающего миокардитом, проведение иммуноабсорбции позволит добиться стабилизации и улучшения показателей гемодинамики [83].

В современной клинике известны сывороточные кардиальные аутоантитела, которые рассматриваются как предикторы развития миокардита или ДКМП [84, 85]; клиническое значение этих данных уточняется.

В настоящее время в реальной клинической практике нет дешевых и доступных тестов для выявления кардиальных аутоантител. Такие исследования проводятся только в диагностических центрах, контролируемых исследованиях и научных лабораториях [86].

Рекомендовано определение уровня сывороточных кардиальных аутоантител, специфичных для ткани миокарда, у всех пациентов с миокардитом при наличии в медицинской организации необходимого оборудования, лабораторной базы и поставленных методик. При невозможности выполнить эту процедуру в лечебном учреждении следует направлять образцы крови в диагностические центры [43].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Вирусные антитела

Серологические маркеры вирусной инфекции, верифицированные в периферической крови пациента, не являются основанием для диагностического суждения о наличии вирусного миокардита. Диагностическая значимость серологических методов лимитирована из-за высокой распространенности в популяции вирусов, вызывающих миокардит, а реактивация или вирусная реинфекция, или перекрестные реакции с вирусом Эпштейна-Барр/энтеровирусами делают интерпретацию лабораторных данных крайне трудной и неоднозначной. В общей популяции, в т.ч. и у здоровых людей, циркуляция IgG-антител к кардиотропным вирусам встречается часто и не сопровождается манифестом клиники вирусного миокардита.

В реальной практике инфицирование некардиотропными энтеровирусами может вызвать появление антител, лабораторно неотличимых от ответа на кардиотропные вирусы. Следовательно, определение титра вирусных антител имеет ограниченную ценность в диагностике вирусного миокардита [24, 46, 55, 87-90].

Сопоставление результатов анализа эндомикардиальных биоптатов с уровнем титра циркулирующих IgG-антител к кардиотропным вирусам не выявило их корреляции [2, 3, 7, 91, 92]. Персистенция вируса в миокарде ассоциировалась с дисфункцией желудочков, элиминация вирусного генома из ткани миокарда — с улучшением сократительной функции сердца и лучшим 10-летним прогнозом [7]. Известны и другие, противоречащие приведенным выше результаты: так, установлено, что иммуногистохимически верифицированное в биоптате миокарда воспаление, а не факт персистенции вируса в ткани миокарда, было независимым предиктором прогноза относительно жизни [3]. К сожалению, до настоящего времени остается неясным, какой процент спонтанно выздоровевших пациентов имел вирусную этиологию миокардита. Неясны также механизмы, ответственные за реактивацию латентной вирусной инфекции и процессы вирусной репликации при хронических миокардитах [5].

Целесообразность проведения вирусологических исследований высока при подозрении на миокардит у пациента с гепатитом С, риккетсиозом, болезнью Лайма (только в эндемичных районах) и вируса иммунодефицита человека.

Не рекомендовано проведение вирусологических исследований в качестве рутинных с целью верификации вирусных миокардитов или дифференциальной этиологической диагностики миокардитов [24, 46, 55, 87-90].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Маркеры СН

Повышение уровня натрийуретического пептида не носит специфического для миокардита характера, но позволяет врачу оценить выраженность изменений внутрисердечной гемодинамики, степень изменения давления заполнения ЛЖ. Повышение уровня натрийуретического пептида свидетельствует о дебюте СН и позволяет оценить её выраженность у пациентов с миокардитом.

Нормальные значения N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) не исключают наличия миокардита. Динамика уровня NT-proBNP позволяет высказаться об эффективности лечения и прогнозе пациента. Сохранение высокого уровня позволяет предполагать наличие активного воспаления и хронизацию процесса.

Рекомендуется проведение исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического

пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [6, 73].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется проведение исследования уровня креатинина, натрия, калия, глюкозы, общего белка, активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, общего билирубина, мочевой кислоты, лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, ширены эритроцитов в крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения для исключения сопутствующих заболеваний [221-229].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

ЭКГ

При подозрении на миокардит регистрируемые на ЭКГ изменения имеют низкую чувствительность и специфичность. Чувствительность метода составляет всего 47% [93]. Специфических ЭКГ изменений, характерных только для миокардита, не существует. Самые частые изменения, регистрируемые на ЭКГ — синусовая тахикардия, отрицательный зубец Т, изменения сегмента ST, АВ-блокады, блокада левой ножки пучка Гиса. В ряде ситуаций регистрируется инфарктоподобная ЭКГ (элевация или депрессия сегмента ST и патологический зубец Q [76, 94]), что свидетельствует о плохом прогнозе [2, 29]. Таким образом, самым ценным ЭКГ параметром у пациентов, страдающих миокардитом, является ширина комплекса QRS.

Рекомендовано выполнение рутинной регистрации ЭКГ (12 отведений) и 24-часовое мониторирование ЭКГ всем пациентам с подозрением на миокардит с целью выявления нарушений ритма, проводимости, фибрилляции предсердий и блокад ножек пучка Гиса [43, 76, 93, 94]. Ширина комплекса QRS может использоваться в прогностической оценке [93].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Рентгенография органов грудной клетки

Рекомендовано проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки. В рамках комплексного обследования пациента с миокардитом рентгенография органов грудной клетки — обязательное исследование, необходимое для оценки легочной гипертензии, наличия гидроторакса и инфильтрации легочной ткани [94].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Трансторакальная ЭхоКГ

Метод уже на первом этапе диагностического поиска позволяет определить причины, приведшие к развитию СН, исключив клапанные пороки сердца, гипертрофическую и рестриктивную

КМП, наличие выпота в полости перикарда [95]. Обнаружение зоны нарушенной локальной сократимости требует обязательного дифференциального диагноза с ИБС [96]. В 25% случаев у пациентов с миокардитом верифицируются внутрисердечные тромбы, что требует оценки риска/пользы от начала терапии прямыми пероральными антикоагулянтами.

Анализ исходного состояния и последующей динамики систолической и диастолической функций желудочков, величины ФВ, размеров ЛЖ и ПЖ, толщины их стенок, размеров левого предсердия, давления заполнения ЛЖ и давления в легочной артерии позволяет с высокой вероятностью оценить прогноз заболевания и эффект от проводимого лечения [96].

В типичных ситуациях при остром миокардите отмечается расширение ЛЖ, нормальная толщина его стенок, снижение ФВ.

Для молниеносной формы миокардита характерно выраженное снижение ФВ, но нормальные размеры камер сердца.

При хронизации процесса более характерно наличие значительной дилатации камер сердца и снижение ФВ [96].

Проведение ЭхоКГ обязательно перед процедурой ЭМБ.

Рекомендовано при подозрении на миокардит проведение трансторакальной ЭхоКГ. Оценка параметров ЭхоКГ в динамике обязательна, т.к. позволяет оценить эффект от проводимой терапии [43]. Проведение ЭхоКГ обязательно перед процедурой ЭМБ.

ЕОК нет (УУР А, УДД 5)

Радионуклидная диагностика

Для диагностики воспаления миокарда радионуклидные методы визуализации не рекомендуются для первичного выявления, т.к. имеют низкую специфичность [43, 95]. В то же время однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -пирофосфатом обладает высокой чувствительностью в отношении впервые возникшего миокардита и обострений хронического миокардита.

Применение метода радионуклидной визуализации целесообразно в особенности в случае диагностики саркоидозного миокардита. При подозрении на миокардит у пациента с саркоидозом может применяться скintiграфия с использованием таллия хлорида ^{199}Tl или радиофармацевтических препаратов таллия-201 (^{201}Tl) и технеция [^{99m}Tc] сестамиби, тетrafosмином [97, 98], однако скintiграфия с ^{67}Ga цитратом [99] имеет относительно большую чувствительность (режим дозирования галлия [^{67}Ga] цитрата соответствует инструкции).

Позитронно-эмиссионная томография с применением флуорезоксиглюкозы [^{18}F] имеет высокую чувствительность в диагностике острой фазы саркоидоза [100].

Не рекомендованы для диагностики воспаления миокарда радионуклидные методы визуализации для первичного выявления, т.к. обладают низкой специфичностью [43, 95].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Рекомендовано применение метода радионуклидной визуализации в случае диагностики саркоидозного миокардита [98].

ЕОК нет (УУР С, УДД 2)

МРТ

В современной практике метод МРТ с парамагнитным контрастным усилением широко применяется и позволяет оптимизировать диагностику острого миокардита, являясь на сегодня самым информативным методом томографической визуализации очагов воспаления в миокарде, повреждения и некроза миоцитов.

МРТ миокарда с парамагнитным контрастным усилением позволяет определить участки миокарда, из которых целесообразно осуществить забор биоптатов [58, 101]. Здоровый миокард, не аккумулирующий контраст-парамагнетик, визуализируется низкоинтенсивным сигналом, высокоинтенсивные области аккумуляции контраста отражают фиброз и некроз в миокарде, при этом отсроченное сканирование спустя 12–25 мин после инъекции контраста при использовании парамагнитного контрастирования позволяет визуализировать необратимые повреждения миокарда — участки с необратимо нарушенным гематомиокардиальным барьером [102].

Данные, полученные при проведении МРТ, могут быть в практике оценены по т.н. критериям Лейк-Луиз (Lake-Louise Criteria) [4, 103]:

- Локальный или диффузный отек миокарда на T2-взвешенных изображениях (интенсивность сигнала считается увеличенной, если соотношение сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц $\geq 2,0$). При трансмуральном отеке, совпадающем по локализации с зоной ишемии, вероятность инфаркта миокарда очень высока [102, 104, 105].

- Раннее контрастирование, визуализируемое на T1-взвешенных изображениях после внутривенного введения парамагнитного контрастного средства (ПМКС), в частности — комплексов гадолиния (*соотношение интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц ≥ 4 или усиление сигнала от миокарда более чем на $\geq 45\%$ указывает на гиперемию и отек в острый период воспаления, свидетельствуя о миокардите*).

- Как минимум одно отсроченное локальное контрастирование, визуализируемое на T1-взвешенных изображениях после введения ПМКС. В типичных ситуациях изображения, полученные через 5 мин после инъекции ПМКС, носят мультифокальный характер и вовлекают субэпикардиальный слой мио-

карда. При отсроченном накоплении ПМКС в зонах с трансмуральным отеком следует исключать развитие инфаркта миокарда.

При наличии ≥ 2 критериев результаты МРТ свидетельствуют о наличии воспаления, характерного для миокардита.

При наличии 2 положительных критериев чувствительность и специфичность метода составляют 67% и 91%, соответственно.

При наличии только отсроченного контрастирования с ПМКС чувствительность и специфичность метода составляют 59% и 86%, соответственно [101, 103, 106-108].

При использовании отсроченного сканирования при МРТ с ПМКС в случае острого миокардита или обострения хронического, как правило, определяется сочетание протяженного включения в средние отделы стенки миокарда ЛЖ, не связанного с бассейновым характером кровоснабжения, и экссудации в перикардальной полости.

Чувствительность метода снижается у пациентов с длительным течением заболевания и хроническим миокардитом, в особенности вне обострения [62, 109, 110].

Отсроченное контрастирование с ПМКС не позволяет дифференцировать острую и хроническую фазы воспаления, т.е. интерпретация в значительной степени зависит от клинического состояния пациента [103]. Прямое сравнение результатов ЭМБ и результатов МРТ у 82 пациентов с положительным тропониновым тестом, но отсутствием изменений в коронарных артериях показало, что позднее накопление гадолиния соответствовало гистологически верифицированному активному миокардиту. ЭМБ была более информативна в случаях стертого течения миокардита. Комбинация 2 методов (ЭМБ и МРТ с ПМКС) диагностически более значима, чем каждый из методов в отдельности.

Таким образом, МРТ с ПМКС является высокоинформативным методом визуализации при воспалительных заболеваниях миокарда [58]. Целесообразность повторной МРТ миокарда не вызывает сомнения в ситуациях, когда клиническая картина соответствует миокардиту, но на первой МРТ патологические изменения либо не выявлены, либо зарегистрирован только один патологический признак. МРТ с ПМКС также целесообразна для оценки эффективности терапии при миокардите, т.к. позволяет одновременно оценить состояние миокарда, общую и локальную сократимость, и динамику перикардальной экссудации.

Рекомендовано проводить МРТ миокарда с контрастным усилением ПМКС клинически стабильным пациентам с целью диагностики миокардита [4, 62, 102-104, 107-110].

МРТ с парамагнитным контрастным усилением позволяет оптимизировать диагностику острого

миокардита, а также определить участки миокарда, из которых целесообразно осуществить забор биоптатов (при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования) [54, 97].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Рекомендовано полученные при проведении МРТ данные оценивать по критериям “Lake-Louise Criteria” [4, 104].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Рекомендовано при жизнеугрожающих состояниях с целью диагностики миокардита проведение МРТ сердца с участием врача-анестезиолога-реаниматолога [102, 103, 107, 108, 110].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

МРТ с ПМКС не заменяет диагностическую ценность ЭМБ, особенно у пациентов, находящихся в критически тяжелом состоянии. Выполнение МРТ с ПМКС, как правило, должно предшествовать ЭМБ [102, 103, 107, 108, 110].

Коронарография

Рекомендовано выполнение коронарографии в рамках дифференциальной диагностики у пациента с подозрением на миокардит с целью исключения ОКС или ИБС как причины развития ХСН (при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения должна быть обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования) [94].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

2.5. Иные диагностические исследования

ЭМБ

ЭМБ миокарда соответствует уровню “золотого стандарта” диагностики миокардита [52]. Внедрение в практику Далласских критериев морфологической диагностики миокардитов позволило стандартизировать диагностические критерии и определить этиологическую причину развития миокардита — в частности, идентифицировать гигантоклеточный и некротизирующий эозинофильный миокардиты [24, 53, 54]. Точность диагностики зависит от количества биоптатов и их размера, однако отсутствие возможности в большинстве случаев осуществить прицельную биопсию при исходной мозаичности поражения миокарда снижает чувствительность и ценность этого метода. Чувствительность метода составляет 50% при получении и последующем анализе 4-5 образцов, а при анализе 17 биоптатов — 79% [111]. Рекомендуемый размер биоптатов составляет 1-2 мм. Минимальное количество биоптатов, позволяющее сформулировать диагностическое заключение — 3 [128]. Забор биоптатов осуществляется доступом че-

рез правую или левую яремные вены, подключичную вену, правую или левую бедренные артерии и вены. Место забора биоптата из ЛЖ или ПЖ определяется по данным МРТ, представляющей врачу более точную информацию о локализации патологического процесса, чем решение, основанное на анализе клинической картины, позволяющее предполагать преимущественную локализацию воспалительного процесса по выраженности застоя в кругах кровообращения. Помимо окраски гистологических срезов гематоксилин-эозином и анализа структуры ткани в световом микроскопе, обязательно выполнение иммуногистохимического исследования биоптатов миокарда с использованием антител к маркерам Т-лимфоцитов (CD3), клеткам моноцитарного происхождения (CD68), к HLA-DR и др. Такой подход позволяет осуществить полноценное определение характеристики воспалительного инфильтрата. Обнаружение экспрессии HLA-DR является маркером отсутствия инфекционного генеза развития миокардита и позволяет рассматривать аутоиммунный генез как основной. Эти данные позволяют рекомендовать начать иммуносупрессивную терапию [24, 81]. Выявление отложений фракций компонента C3d и C4d в биоптатах миокарда используется для идентификации реакции отторжения при трансплантации сердца. В настоящее время это используется для верификации активации иммунной системы у пациентов с воспалительной КМП [55, 112].

Диагностическая ценность ЭМБ ранее основывалась только на морфологических критериях. Далласские морфологические критерии основываются на трех патоморфологических изменениях в ткани миокарда: инфильтрации, миоцитоллизе и отеке. В инфильтрате идентифицируются Т-лимфоциты и Т-лимфоциты-хелперы (≥ 7 CD3+ на 1 мм^2 или 2 в поле зрения, CD4+), Т-супрессоры (CD8+), активированные Т-лимфоциты (CD45RO), моноциты и макрофаги (CD68+).

Наличие >14 лимфоцитов и моноцитов/макрофагов на 1 мм^2 свидетельствует об активном воспалительном процессе в миокарде. Миокардит считается исключенным, если количество инфильтрирующих миокард клеток <14 на 1 мм^2 . Острый миокардит считается верифицированным при наличии ≥ 14 клеток инфильтрата на 1 мм^2 биоптата миокарда в сочетании с признаками некроза и дистрофии кардиомиоцитов; хронический миокардит верифицируется при наличии ≥ 14 клеток инфильтрата на 1 мм^2 биоптата, наличии фиброза, но отсутствии признаков некроза и дистрофии кардиомиоцитов [147, 148]. Принято выделять 4 степени выраженности фиброза (склероза) миокарда: 0 — отсутствие фиброза, 1 степень — незначительный, 2 степень — умеренный, 3 степень — выраженный фиброз [147]. Выраженность фиброза — прогностический критерий развития НК.

Далласские критерии не требовали проведения иммуногистохимического исследования и определения генома вируса. В настоящее время проведение молекулярного анализа (с извлечением ДНК, РНК и ПЦР-амплификацией вирусного генома, количественным определением вирусной нагрузки и темпов репликации вируса), позволяющего определить этиологию миокардита, обязательно [2, 5, 24, 55, 112].

Ранее при проведении ЭМБ в 6% случаев возникали осложнения, из них в 0,1–0,5% случаев — перфорация и тампонада сердца [113, 114]. Выполнение процедуры опытными специалистами в настоящее время позволяет снизить этот показатель до уровня 0–0,8% [2, 3, 110, 115].

Определение клинического фенотипа пациента позволяет врачу определиться с показаниями к проведению ЭМБ.

Повторные ЭМБ не являются рутинной практикой. Их целесообразность должна обсуждаться, если возникли обоснованные предположения о несоблюдении требований к забору биоптата, отсутствию единого мнения у патологоанатомов, отсутствию эффекта от проводимой этиотропной терапии или отсутствия эффекта от лечения у пациента с прогрессирующей СН неизвестной этиологии.

Рекомендовано при наличии показаний (табл. 11) проводить ЭМБ с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного материала с обязательным применением иммуногистохимических методов и проведением реакции ПЦР (при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования) [2, 5, 24, 55, 112].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Рекомендовано строить диагностическое заключение на основании исследования ЭМБ только при наличии не менее 3 образцов размером 1–2 мм [116].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Рекомендовано проведение реакции ПЦР как в образцах ткани миокарда, так и в образцах периферической крови, с целью выявления ДНК вируса. Для проведения ПЦР необходимо обработать образцы ткани жидким азотом и хранить при температуре -80°C [24, 116].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Проспективные, контролируемые полномасштабные исследования по оценке эффективности лечения

Таблица 11

Показания к проведению ЭМБ

Клинические ситуации	ЕОК	УУР	УДД
Гемодинамически нестабильные пациенты с клиникой СН <2 нед. с нормальным или дилатированным ЛЖ.	нет	A	2
Пациенты с клиникой впервые возникшей СН продолжительностью от 2 нед. до 3 мес. с дилатированным ЛЖ, рецидивирующими ЖА, АВ-блокадами II-III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 нед.	нет	A	2
Пациенты с клиникой впервые возникшей СН продолжительностью >3 мес. с дилатированным ЛЖ, рецидивирующими ЖА, АВ-блокадами II-III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 нед.	нет	B	5
Клиника СН у пациентов с дилатацией полостей сердца, ассоциированная с аллергическими реакциями и/или эозинофилией.	нет	B	5
Клиника СН у пациентов с указанием в анамнезе на терапию антрациклиновыми препаратами.	нет	B	5
СН, ассоциированная с неустановленными причинами развития рестриктивной КМП.	нет	B	5
Подозрение на опухоль сердца.	нет	B	5
Неустановленные причины КМП у детей.	нет	B	5
Пациенты с клиникой впервые возникшей СН продолжительностью от 2 нед. до 3 мес. с дилатированным ЛЖ, без ЖА, без АВ-блокад II-III степени и имеющие положительную динамику в ответ на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 нед.	нет	C	3
Пациенты с клиникой впервые возникшей СН продолжительностью >3 мес. с дилатированным ЛЖ, без ЖА, без АВ-блокад II-III степени и имеющие положительную динамику в ответ на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 нед.	нет	B	5
НК, ассоциированная с неустановленными причинами развития гипертрофической КМП.	нет	B	5
Клинически обоснованное предположение о возможной аритмогенной правожелудочковой дисплазии/КМП.	нет	B	5
Неустановленные причины ЖА.	нет	B	5
Неустановленные причины фибрилляции предсердий.	нет	A	5

Сокращения: ЖА — желудочковая аритмия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, НК — недостаточность кровообращения, СН — сердечная недостаточность, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада.

миокардитов и влиянию на прогноз не проводились. Существующие рекомендации основаны только на мнении экспертов [43, 117]. Современный основополагающий принцип в лечении миокардитов: “лечение миокардитов должно проводиться в соответствии с текущими рекомендациями по лечению острой и хронической СН” [117]. Лечение миокардитов направлено на:

- неотложную коррекцию жизнеугрожающих состояний (рефрактерная НК, нарушения ритма и проводимости сердца);
- коррекцию хронических проявлений НК, обусловленной дисфункцией миокарда и нейрогуморальной активацией;
- специфическое этиопатогенетическое воздействие на вирусную инфекцию и иммунное воспаление.

Консервативное лечение миокардитов

Лечение миокардита у пациентов с нестабильной гемодинамикой

Госпитализация таких пациентов должна осуществляться в крупные стационары, где есть возможность наблюдения за пациентом в условиях реанимационного отделения, оснащенного аппаратами для сердечно-легочной реанимации и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В дебюте миокардита нестабильная гемодинамика может развиться при любой его форме, но чаще всего резкое ухудшение гемодинамических показателей, развитие кардиогенного шока, несмотря на проводимую симптоматическую медикаментозную терапию, сопровождает молниеносный (фульминантный) миокардит.

Правильность принятия решения о месте наблюдения такого пациента (в первую очередь с учетом оснащенности отделения) приобретает жизненно важный характер, т.к. подключение аппарата вспомогательного кровообращения или проведение процедуры экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) позволяет спасти жизнь или выиграть время, необходимое для решения вопросов, связанных с трансплантацией сердца [118, 119].

Смертность при молниеносных миокардитах в различных клинических группах составляет 20-40%. У большинства пациентов, оставшихся в живых после острой фазы молниеносного миокардита, наблюдается восстановление сократительной функции желудочков. Следовательно, комбинация симптоматической медикаментозной терапии и использования устройств для механической поддержки гемодинамики (при неэффективности только медикаментозной терапии) является базовым принципом лечения пациентов в дебюте острого миокардита с нестабильной гемодинамикой или кардиогенным шоком [118, 119].

Организация оказания медицинской помощи пациентам с молниеносным (фульминантным) острым миокардитом и нестабильными гемодинамическими показателями — см. Раздел 6.

Общие принципы и тактика ведения пациентов с острым миокардитом, госпитализированных с нестабильной гемодинамикой

При верификации признаков кардиогенного шока/дыхательной недостаточности рекомендовано не-

медленно начать мероприятия по гемодинамической или респираторной поддержке [120, 121].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Дальнейшая тактика лечения и выбор препаратов основывается на определении гемодинамического профиля пациента (классификация Forrester JS и Stevenson LW) “влажный — холодный”/“сухой — теплый” (Приложение Б) [120, 121].

Катетеризация магистральных сосудов и инвазивный контроль параметров гемодинамики рекомендована только при кардиогенном шоке или рефрактерной к терапии НК и невозможности устранения симптомов [120, 121].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Определение уровня натрийуретических пептидов и анализ последующей динамики обязательны. При уровне NT-proBNP <300 пг/мл НК, обусловленная острым миокардитом, практически невероятна. Однако следует помнить, что низкий уровень NT-proBNP может свидетельствовать о крайне тяжелом (терминальном) состоянии пациента с острым миокардитом либо присоединении правожелудочковой недостаточности, например, после тромбоэмболии легочной артерии.

Рекомендована пульсоксиметрия (чрескожное мониторирование насыщения крови кислородом) для контроля состояния пациента [122, 123].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Рекомендовано ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапия) только при $SpO_2 < 90\%$ или $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. с целью коррекции гипоксемии [122, 123].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Не рекомендовано проведение оксигенотерапии всем пациентам рутинно, т.к. приводит к развитию вазоконстрикции и снижению сердечного выброса при отсутствии гипоксемии [122, 123].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Рекомендовано у пациентов с развившимся респираторным дистресс-синдромом (частота дыхательных движений >25 в мин, $SpO_2 < 90\%$) неинвазивную вентиляцию с положительным давлением (CPAP-терапия и BiPAP-терапия) начать в обязательном порядке в максимально ранние сроки от момента госпитализации с целью уменьшения выраженности респираторного дистресса [124, 125]. На фоне проводимой неинвазивной вентиляции возрастает риск развития гипотонии.

ЕОК нет (УУР А, УДД 1)

Интубация и перевод на ИВЛ рекомендованы при дыхательной недостаточности с гипоксемией ($PaO_2 < 60$ мм рт.ст.), гиперкапнией ($PaCO_2 > 50$ мм рт.ст.) и ацидозом ($pH < 7,35$) [124, 125].

ЕОК нет (УУР А, УДД 5)

Принципы назначения диуретической терапии пациентам с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой

Рекомендовано начать диуретическую терапию только при очевидных признаках гипергидратации:

наличии периферических отеков или отеке легких [131-133].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Диуретическая терапия подразумевает выбор одной из двух тактик введения петлевого диуретика: болюсного или непрерывного внутривенного капельного введения. В исследовании DOSE [126] сравнивалась эффективность двух тактик при использовании высоких (200 мг) и низких (80 мг) доз петлевых диуретиков. Высокие дозы фуросемида** в сравнении с низкими дозами были более эффективны и позволяли быстрее добиваться увеличения диуреза и уменьшения дыхательной недостаточности, но достоверно чаще вызывали транзиторное повреждение почек. Не найдено клинического различия между тактиками болюсного или непрерывного внутривенного капельного введения петлевого диуретика. В исследовании ROSE-AHF (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure) [127] анализ динамики маркеров повреждения канальцев почек (N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза; липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой и молекулы повреждения почек 1-го типа) у 283 пациентов с декомпенсацией кровообращения в течение 72 ч на фоне высоких доз фуросемида** (медиана доз 560 мг в/в, индивидуальные колебания от 300 до 815 мг) не выявил ухудшения канальцевой фильтрации, хотя ухудшение функции почек произошло у 21,2% пациентов. Это исследование показало, что короткая и агрессивная мочегонная терапия не приводит к необратимым изменениям в канальцах.

Применение торасемида предпочтительней применения фуросемида** у пациентов с декомпенсацией ХСН [128-130], т.к. на фоне применения торасемида повышение уровня креатинина и снижение фильтрационной функции почек регистрировались достоверно реже. Анализ отдаленных результатов показал, что терапия торасемидом, но не фуросемидом** приводила к снижению риска повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [128-130]. Клинический опыт, полученный в ходе анализа тактик мочегонной терапии [131], данные субанализа исследования ASCEND-HF [132] и оценка долгосрочного прогноза [131] показывают, что “плавная и продолжительная” тактика мочегонной терапии по сравнению с тактикой “интенсивная и короткая” в отдаленном периоде приводит к снижению повторных госпитализаций [133] и меньшему повреждению функции почек.

Развитие рефрактерности к петлевым диуретикам — нередкое явление при старте мочегонной терапии.

Рекомендовано для преодоления рефрактерности к петлевым диуретикам использовать следующие тактики [135, 136]:

а) Комбинированное назначение петлевого диуретика и ингибитора карбоангидразы (ацетазоламида**).

Применение ацетазоламида** приводит к:

- смещению рН мочи в кислую сторону. Снижение рН мочи усиливает мочегонный эффект петлевых диуретиков [134];

- снижает реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах; следовательно, увеличивает концентрацию катионов Na^+ в восходящей зоне петли Генле, что позволяет петлевым диуретикам усилить натрийурез и, соответственно, объём выводимой жидкости [134].

Важно помнить, что увеличение концентрации катионов Na^+ в первичной моче приведет к влиянию на *macula densa* и активации канальцево- клубочкового механизма обратной связи, т.е. уменьшит внутриклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию клубочков. Этот механизм защиты почек важен в период нестабильной гемодинамики пациента.

б) Комбинированное назначение петлевого диуретика и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

ЕОК нет (УУР С, УД 5)

Рекомендовано применять высокие дозы АМКР 150-300 мг для преодоления рефрактерности к мочегонным препаратам, хотя это и сопряжено с высоким риском развития гиперкалиемии и требует постоянного мониторинга электролитов крови и уровня креатинина [134-137].

ЕОК нет (УУР А, УД 3)

в) Рекомендовано при неэффективности медикаментозных методов применять ультрафильтрацию [138].

ЕОК нет (УУР С, УД 3)

Принцип назначения вазодилататоров пациенту с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой

Венодилатация снижает преднагрузку и давление в малом круге кровообращения, купируя симптомы отека легких. Дилатация артериол снижает постнагрузку. Вазодилататоры для лечения заболеваний сердца (C01D) (далее — вазодилататоры) позволяют осуществить одномоментное воздействие на вены и артериолы, улучшая сократительную функцию пораженного воспалением миокарда.

Следует придерживаться следующих доз и схем введения препаратов:

- Нитроглицерин**: стартовая доза 10-20 мкг/мин с последующим увеличением до 200 мкг/мин.

- Изосорбида динитрат**: стартовая доза 1 мг/ч с последующим увеличением до 10 мг/ч.

- Нитропруссид натрия дигидрат: стартовая доза 0,3 мкг/кг/мин с последующим увеличением до 5 мкг/кг/мин.

Рекомендовано прибегать к терапии вазодилататорами (нитроглицерин**, изосорбида динитрат**, нитропруссид натрия дигидрат) только при диагностированном застое в малом круге кровообращения, отеках легких и исходном уровне систолического АД >90 мм рт.ст. [138-140].

ЕОК нет (УУР А, УД 3)

Принцип назначения препаратов с положительным инотропным влиянием пациенту с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой

В реальной клинической практике при нестабильной гемодинамике применяются: адренергические и дофаминергические средства (катехоламины) (C01CA) (допамин** (C01CA04), добутамин** (C01CA07)); инотропные препараты с вазодилатирующим эффектом (левосимендан** (C01CX08)), сердечные гликозиды.

Рекомендовано начинать инотропную терапию при верифицированном низком сердечном выбросе, стойкой гипотонии, явлениях застоя, рефрактерных к терапии вазодилататорами или диуретиками, очевидных признаках гипоперфузии периферических тканей и органов, не купируемых препаратами других классов. Исключение гиповолемии — обязательное условие начала терапии [141-143].

ЕОК нет (УУР С, УД 5)

Продолжительность применения препаратов с положительным инотропным эффектом строго ограничена периодом гипоперфузии и стойкой гипотонии (исключением из правила является препарат дигоксин**), т.к. длительное применение препаратов с положительным инотропным эффектом ухудшает прогноз пациента с НК [144, 145].

Внутривенное введение негликозидных инотропных препаратов (Адренергические и дофаминергические средства C01CA04) рекомендовано начинать с низких доз, постепенно повышая дозу под контролем ЧСС, ЭКГ и АД [146], т.к. развитие тахикардии, аритмий и ишемии миокарда — частое осложнение этой терапии.

ЕОК нет (УУР С, УД 5)

В отечественной практике чаще других назначаются допамин** и эпинефрин** (Адренергические и дофаминергические средства C01CA03). Стратегия выбора доз допамина** основана на следующем: допамин** в малых дозах (1-3 мкг/кг/мин) оказывает дофаминергический эффект и стимулирует диурез, допамин** в больших дозах (>5 мкг/кг/мин) стимулирует бета- и альфа-рецепторы, что приводит к развитию тахикардии и вазоконстрикции. Добутамина** имеет те же показания и используется в следующих дозировках: 2-20 мкг/кг/мин. Эпинефрин** имеет те же показания и используется в следующих дозировках: 0,2-1,0 мкг/кг/мин. Назначение эпинефрина** в дозе 1 мг целесообразно в случае реанимационных мероприятий. Повторные инъекции возможны через 3-5 мин. В обычных ситуациях препарат вводится в дозе 0,05-0,5 мкг/кг/мин.

Анализ отдалённых исходов у пациентов, находившихся на длительной терапии допамином** из-за рефрактерной к терапии гипотонии и гиповолемии, показал, что применение низких доз допамина** не сопряжено с улучшением функции почек, но не ухуд-

шает отдаленный прогноз у выживших в остром периоде пациентов [147-149].

В остром периоде вирусного миокардита применение дигоксина** не рекомендуется [53], т.к. терапия дигоксином** увеличивает синтез провоспалительных цитокинов в миокарде и способствует усилению воспаления миокарда (данные получены в эксперименте на мышах) [150].

Терапия инотропным препаратом с вазодилатирующим эффектом левосименданом** в исследовании SURVIVE [151] не выявила преимуществ по сравнению с добутамином**, а в серии исследований REVIVE I и II клинический эффект препарата, оцененный по влиянию на риск развития летального исхода, не отличался от плацебо. Кроме этого, результаты субанализа выявили рост риска смерти на терапии левосименданом** у пациентов с исходно низким систолическим давлением (<100 мм рт.ст.). Эти данные требуют особо тщательного подхода к выбору препарата для коррекции гипоперфузии у пациента с нестабильной гемодинамикой [152].

Целесообразность применения глюкокортикоидов (ГКС) в остром периоде миокардита при нестабильной гемодинамике

В реальной клинической практике ошибочное назначение ГКС-терапии (ГКС (H02AB)) пациентам с нестабильной гемодинамикой происходит часто и может представлять угрозу их жизни.

Следует различать 2 клинических фенотипа пациентов с острым миокардитом:

- **вирус-негативный** — вирус-негативная воспалительная КМП (эозинофильный, гранулематозный, гигантоклеточный миокардит и лимфоцитарный миокардит, ассоциирующийся с системными заболеваниями соединительной ткани, миокардит при реакции отторжения трансплантированного сердца);

- **вирус-позитивный** — вирус-ассоциированная воспалительная КМП.

Назначение ГКС (H02AB) пациентам с острым миокардитом не показано, за исключением аутоиммунного, эозинофильного, гранулематозного и гигантоклеточного миокардитов.

В рандомизированном проспективном двойном слепом одноцентровом исследовании TIMIC [153] применение преднизолона** и азатиоприна** у пациентов с вирус-негативной воспалительной КМП привело к увеличению ФВ ЛЖ и уменьшению конечно-диастолического размера и конечно-систолического размера ЛЖ у 88% пациентов (38 из 43 леченных) по сравнению с ухудшением сократительной функции сердца у 83% пациентов, получавших плацебо (35 из 42 получавших плацебо). Отсутствие эффекта в 100% случаев можно объяснить либо наличием невыявленных вирусов, либо присутствием механизмов повреждения и воспаления, нечувствительных к иммуносупрессии.

Эти данные подтверждаются результатами системного обзора (Cochrane Database of Systematic Reviews 2013) [154]. Применение ГКС у 719 пациентов с вирусным миокардитом (только у 38% верифицировалось наличие вирусной инфекции) не привело к достоверному снижению смертности по сравнению с пациентами, не получавшими это лечение (относительный риск = 0,93, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70-1,24); однако уровень МВ-фракции креатинфосфокиназы был ниже на 10 U/L (MD = 10,35 U/L, 95% ДИ 8,92-11,78). Через 3 мес. ФВ ЛЖ была на 7% выше у получавших лечение ГКС (MD = 7,36%, 95% ДИ 4,94-9,79). ФК НК и конечно-систолического размера ЛЖ не различались у пациентов, получавших и не получавших лечение ГКС (H02AB). Наибольший эффект от лечения отмечался в детском возрасте.

Приведенные данные показывают трудность принятия решения о начале терапии ГКС (H02AB) в период дебюта болезни, когда этиология миокардита неясна.

ГКС (H02AB) пациенту в остром периоде миокардита с нестабильной гемодинамикой могут быть назначены при наличии морфологически подтвержденного гигантоклеточного, эозинофильного и гранулематозного миокардита, а также критерияльно доказанного аутоиммунного миокардита при смешанном заболевании соединительной ткани.

Во всех остальных случаях решение о назначении иммуносупрессивной терапии должно приниматься при неэффективности стандартной терапии у пациентов с умеренной или тяжелой СН, жизнеопасными нарушениями ритма и/или проводимости только при наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного заболевания миокарда, а также при отсутствии вирусного генома в биоптатах миокарда.

Абсолютными данными могут быть только результаты гистохимического анализа биоптатного материала.

В отсутствие этих данных только консилиум может учесть анамнестические или иные данные (количество эозинофилов, молниеносность развития симптомов и т.д.) для принятия решения о начале ГКС-терапии (H02AB).

Тактика коррекции нарушений ритма и проводимости в остром периоде миокардита

Неблагоприятный прогноз у пациентов с миокардитом как в остром, так и в отдаленном периоде болезни во многом обусловлен развитием рефрактерных, злокачественных желудочковых тахикардий (градации III и выше по классификации Lown-Wolf).

Каких-либо специальных исследований по лечению жизнеугрожающих аритмий при миокардитах нет. Мнение экспертов по этой проблеме сформировано на основании экспериментальных работ.

В повседневной клинической практике целесообразно руководствоваться текущими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению аритмий и профилактике внезапной смерти [155]. Опыт, полученный в реальной клинической практике, позволил выделить следующие прогностически неблагоприятные ситуации, характерные для дебюта миокардита и предшествующие возникновению угрожающих аритмий:

- синусовая брадикардия,
- увеличение продолжительности комплекса QRS,
- увеличение площади зон гипокинеза ЛЖ,
- постоянно повышенный или колеблющийся уровень тропонина [155].

Важно помнить, что улучшение параметров гемодинамики не исключает высокой вероятности развития опасных аритмий из-за сформировавшихся и необратимых зон фиброза в миокарде. Риск развития аритмий у пациента с миокардитом как в остром периоде болезни, так и в последующие периоды остается очень высоким и требует специального лечения.

Рекомендовано применение антиаритмической терапии только у пациентов с опасными для жизни и симптомными ЖНР (**ЕОК нет (УУР С, УДД 5)**) [117, 157, 158] и рекомендовано избегать у пациентов с СН назначения антиаритмических препаратов I класса (блокаторов натриевых каналов) (Антиаритмические препараты, класс IC, C01BC) и антиаритмических средств IV класса (блокаторов “медленных” кальциевых каналов, C08) (**ЕОК нет (УУР С, УДД 5)**) [158].

Назначение антиаритмической терапии у пациентов с острым миокардитом имеет ряд существенных отличий и рекомендуется в первую очередь пациентам с симптомной неустойчивой желудочковой тахикардией в острой фазе миокардита [94, 155].

Назначение бета-адреноблокаторов, которые являются средством выбора в лечении пациентов с ХСН, пациентам в дебюте острого миокардита с ЖНР, ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [3, 160, 161].

Не рекомендуется применение бета-адреноблокаторов (C07AB) для лечения пациентов в раннюю фазу фульминантного миокардита [3, 160, 161].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется для антиаритмического лечения рассмотреть возможность применения амиодарона** (**ЕОК нет (УУР С, УДД 4)**) [157, 162], а при его противопоказанности — соталола**.

Известно, что амиодарон** — препарат первой линии в лечении жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, приводящий к снижению риска внезапной смерти, в постинфарктном периоде у пациентов с очевидными симптомами НК. Анализ эффективности амиодарона** у пациентов в период декомпенсации кровообращения показал, что риск внезапной смерти у пациентов со стойкими ЖА снизился на 28,4%, а риск сердечно-сосудистой смертности —

на 18,2%, при этом амиодарон** не оказал влияния на общую смертность [162]. В аспекте лечения пациентов с острым миокардитом важно помнить, что амиодарон** продемонстрировал свое влияние на снижение риска внезапной смерти только в сочетании с бета-блокаторами [163]. При длительной терапии поддерживающая доза амиодарона** составляет 100–200 мг/сут., а контроль длины интервала QT и функции щитовидной железы обязательны. В остром периоде миокардита индивидуальная оценка соотношения “польза/риск” должна предшествовать началу терапии:

- назначение препарата пациенту без жизнеугрожающей аритмии с целью первичной профилактики внезапной смерти бессмысленно;

- при прогрессировании симптомов НК амиодарон** может увеличить риск развития летального исхода, что требует непрерывного мониторинга ЭКГ пациента, т.е. наблюдения в условиях реанимационного отделения [157].

При непереносимости амиодарона** или невозможности его назначения в качестве альтернативы рассматривается соталол**. Соталол** — антиаритмический препарат III класса (Антиаритмические препараты, классы III C01BD), имеющий свойства бета-адреноблокаторов (помнить при начале лечения миокардита) [164], который практически идентичен по клинической эффективности амиодарону**, но обладает большим проаритмогенным эффектом у пациентов со сниженной сократительной функцией миокарда [165]. Старт терапии соталолом** требует знания скорости клубочковой фильтрации, т.к. препарат противопоказан при клиренсе креатинина <40 мл/мин. Стартовая доза соталола** — 20 мг 2 раза/сут. Максимальная доза — 160 мг 2 раза/сут. С увеличением дозы препарата и тяжести НК возрастает проаритмогенный риск [165]. В настоящее время нет контролируемых проспективных клинических исследований по оценке безопасности и эффективности соталола** у пациентов с ХСН, что приравнивает рекомендации к уровню “мнение экспертов”.

При молниеносных миокардитах использование постоянных ЭКС***, кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД)*** и проведение сердечной ресинхронизирующей терапии не рекомендуется до разрешения острой ситуации и повторной оценки необходимости этих манипуляций и их применения [155].

Рекомендуется использование временной электрокардиостимуляции*** и носимых дефибрилляторов*** [155].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Использование носимых дефибрилляторов рекомендуется сохранять либо до полного исчезновения аритмий и восстановления сократительной функции миокарда, либо до имплантации постоянного

ИКД*** в период через 1-3 мес. после завершения острого периода миокардита [155].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Установка постоянного ИКД*** целесообразна только в том случае, когда сохраняются нарушения гемодинамики и устойчивые жизнеугрожающие ЖНР, а ожидаемая продолжительность жизни пациента больше одного года. Важно учесть, что процедура должна сохранить или улучшить качество жизни пациента [155].

Постановка ИКД*** или ЭКС*** у пациентов с воспалительной КМП рекомендуется после разрешения острой стадии миокардита [156].

ЕОК нет (УУР В, УДД 5)

Прогноз относительно жизни у пациентов с гигантоклеточным миокардитом и саркоидозом сердца из-за высокой вероятности развития рефрактерного электрического шторма с устойчивой желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков всегда тяжелый. Этот факт требует проведения постоянной агрессивной антиаритмической терапии и установки ИКД*** в максимально ранние сроки [166].

Пациентам с гигантоклеточным миокардитом и саркоидозом, у которых зафиксированы гемодинамически значимые устойчивые ЖНР или успешная реанимация по поводу остановки кровообращения, установка ИКД*** рекомендуется в более ранние сроки, если ожидаемая продолжительность жизни пациента больше одного года.

При принятии решения об имплантации постоянного ИКД*** важно учесть, что у пациента, перенесшего острую фазу миокардита, наличие персистирующих воспалительных инфильтратов в миокарде, выявленных при исследовании эндомикардиального биоптата, наличие больших зон фиброза, “аномально” расположенных полей фиброза в зонах проводящих путей, выявленных при проведении МРТ, риск развития внезапной смерти остается высоким [167].

Имплантация устройства для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора показана при НК > II ФК по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с ФВ ЛЖ ≤ 35% в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса и должна проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН [168].

Применение нестероидных противовоспалительных средств у пациентов с острым миокардитом

Каких-либо специальных исследований по применению нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в лечении миокардитов нет. Мнение экспертов по этой проблеме сформировано на основании экспериментальных работ [169]. Вопрос о применении НПВС становится актуальным только при присоединении перикардита, сопровождающегося болевым симптомом. В такой ситуации, при отсутствии выраженных нарушений сократительной

способности миокарда, возможно рассмотреть вопрос о применении минимальных доз максимально коротким курсом.

Не рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных средств (S01BC) пациентам с миокардитом [169].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Тактика применения антикоагулянтов в остром периоде миокардита

При остром миокардите из-за дилатации желудочков, вынужденного резкого ограничения объема нагрузок, обязательного постельного режима, интенсивной дегидратационной терапии развивается стаза крови в полостях сердца, периферических венах и возрастает риск как периферического венозного, так и внутрисердечного тромбоза. Сформировавшиеся тромбы становятся источником многочисленных венозных и артериальных тромбоэмболий [170-174]. Специальных исследований по изучению частоты развития тромбозов у пациентов с острым миокардитом не проводилось, но известно, что примерно у трети пациентов с выраженной симптоматикой НК имеются признаки тромбоза глубоких вен голени, а у каждого двадцатого была эмболия легочной артерии. Опыт повседневной практики позволяет считать справедливым следующее утверждение: *чем ниже ФВ и тяжелее НК, тем более вероятен тромбоз и эмболия*. Следовательно, острый миокардит с нестабильной гемодинамикой должен рассматриваться как состояние, при котором возрастает риск тромбозов и тромбоэмболий, а применение антикоагулянтов должно являться обязательным компонентом лечения пациента [175, 176].

Данные исследования MEDINOX позволяют считать, что у пациентов, находящихся на постельном режиме, риск развития тромбозов и эмболий достоверно снижается на фоне терапии низкомолекулярным гепарином — эноксапарина натрия** (группа гепарина B01AB, син. антикоагулянты прямые (гепарин и его производные)) в дозе 40 мг в сут. в течение 2 нед. [177, 178]. Наблюдение за пациентами в течение 4 мес. показало, что риск тромбозов и эмболий у них был на 60% ниже по сравнению с группой пациентов, не получавших лечение. Положительный эффект, но менее выраженный, чем у эноксапарина натрия** (B01AB05), описан у далтепарина натрия [177, 179].

Пациентам с острым миокардитом, осложненным НК, требующей соблюдения постельного режима в течение не < 3 сут., и развитием низкой ФВ ЛЖ (< 35%), получающим интенсивную диуретическую терапию, рекомендована терапия группой гепарина (низкомолекулярными гепаринами) (B01AB) в течение 1-2 нед. [177, 179].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Пациентам с тромбозом глубоких вен голени, развившимся в остром периоде миокардита, рекомендован перевод на терапию варфарином** на срок до

3 мес., а при повторных венозных тромбозах — осуществлять такую терапию неограниченно долго [180].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Из-за высокого риска развития кровотечения в современной клинике вместо схемы “низкомолекулярный гепарин с последующим переводом на варфарин**” используются альтернативные схемы, исключаящие как низкомолекулярный гепарин, так и варфарин**. Это терапия одним из ингибиторов Ха фактора (прямые ингибиторы фактора Ха B01AF): либо ривароксабаном** (15 мг 2 раза/сут. в течение 21 дня с переводом на 20 мг 1 раз/сут. до 3 мес.), либо апиксабаном** (10 мг 2 раза/сут. в течение 7 дней с переводом на 5 мг 2 раза/сут. до 3 мес.).

Описанная тактика позволяет достигать такой же клинической эффективности в лечении тромбозов при достоверно меньшем риске развития кровотечения [181–183].

Каждый пятый пациент с выраженными клиническими проявлениями СН имеет тромбы в полости ЛЖ. Количество пациентов с наличием тромбов в полостях желудочков сердца достоверно возрастает (примерно в 2 раза) при снижении ФВ ЛЖ <40% [180]. Таким пациентам показано применение варфарина**. Хотя эти исследования и выполнены у пациентов с синусовым ритмом, наличием постинфарктного кардиосклероза и аневризмы ЛЖ, они могут быть транслированы на пациентов с острым миокардитом и сформировавшимся тромбом в полости желудочков сердца.

Рекомендовано применение варфарина** у пациентов с острым миокардитом и сформировавшимся тромбом в полости желудочков сердца [180].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Позволит ли снизить риски развития тромба в полостях сердца назначение варфарина** с профилактической целью у пациентов с синусовым ритмом, симптомами НК и низкой ФВ ЛЖ без признаков наличия тромбов в полости сердца — это трудный вопрос, не имеющий однозначного ответа. В исследовании WARCEF [184] варфарин** не имел преимуществ в снижении риска смерти у пациентов с ХСН и синусовым ритмом по сравнению с ацетилсалициловой кислотой**, но приводил к снижению риска развития инсульта на 48% и к такому же росту риска развития тяжелого кровотечения. Анализ эффективности варфарина** в различных возрастных группах показал, что эффект от лечения варфарином** зависит от возраста пациента. В возрастной группе моложе 60 лет варфарин** в сравнении с ацетилсалициловой кислотой** достоверно на 37% снижал риск развития комбинированной первичной точки: риск летального исхода или ишемического инсульта. Эти данные могут быть учтены при принятии решения о целесообразности начала терапии варфарином** у пациентов с острым миокардитом моложе 60 лет

с выраженной симптоматикой НК и высоким риском образования тромба в полости желудочков [184].

Не рекомендовано применение варфарина** у пациентов с синусовым ритмом без признаков наличия тромбов в полости сердца, т.к. он увеличивает риск кровотечений при отсутствии влияния на смертность [184].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Развитие любой формы фибрилляции предсердий у пациента с острым миокардитом — постоянной, персистирующей или пароксизмальной — подразумевает расчет риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и при уровне риска ≥2 баллов автоматическое начало терапии прямыми пероральными антикоагулянтами.

Лечение пациента с острым миокардитом и стабильной гемодинамикой

Базовые препараты в лечении острого миокардита у пациента со стабильной гемодинамикой

Пациентам со стабильной НК, в остром периоде миокардита, рекомендовано проведение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН [168].

Базовыми обязательными препаратами являются: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); антагонисты рецептора ангиотензина II (АРА) (лозартан**, валсартан, кандесартан) при непереносимости иАПФ; АРА в комбинации с другими средствами — (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ)) может рассматриваться как стартовый препарат начальной терапии ХСН, как препарат выбора при переводе с иАПФ при стабилизации состояния пациента с ХСН II–III ФК с систолическим АД >100 мм рт.ст., как препарат, превосходящий клиническую эффективность иАПФ в снижении риска смерти пациента с ХСН; бета-адреноблокаторы сразу же по нормализации маркеров воспаления под контролем уровня ЧСС; ивабрадин** при непереносимости бета-адреноблокаторов или синусовом ритме с ЧСС >70 в уд./мин у пациента с оттитрованными, максимально переносимыми дозами бета-адреноблокаторов; АМКР.

Рекомендовано пациентам с острым миокардитом и стабильной гемодинамикой регулярное применение:

- иАПФ (C09A) [168] (**ЕОК 1А**);
- АРА (C09C) [168] (**ЕОК 1В**) при непереносимости иАПФ;
- АРНИ (V30) [168] (**ЕОК нет**) — перевод с иАПФ при стабильной ХСН II–III ФК с систолическим АД >100 мм рт.ст. или в качестве начальной терапии ХСН [168] (**ЕОК 1аС**);
- бета-адреноблокаторы (C07A) [168] (**ЕОК 1А**);
- ивабрадин** [168] (**ЕОК 1аС**) при непереносимости бета-адреноблокаторов и синусовом ритме с ЧСС >70 в уд./мин;
- АМКР (C03DA) [168] (**ЕОК 1А**) с целью уменьшения вероятности прогрессирования заболевания (**УУР С, УДД 5**).

Объем физической нагрузки у пациента с острым миокардитом

Физическая активность в остром периоде миокардита радикально ограничена. Ограничения действуют до полного излечения или нормализации уровня маркеров воспаления [185, 186]. Увеличение объема нагрузок должно происходить постепенно в течение длительного времени. Верифицированный миокардит требует категорического отстранения спортсменов от любого вида соревнований как минимум на 6 мес. с последующим постепенным увеличением объема нагрузок. Вопрос о возобновлении нагрузок решается на основании результатов холтеровского мониторирования (исключение аритмий высоких градаций), анализа динамики размеров камер сердца и состояния сократительной функции миокарда [185, 186].

У пациентов со стабильной ХСН, после ранее перенесенного миокардита, возобновление физических нагрузок в режиме умеренных нагрузок, не требующих чрезмерного напряжения, следует рекомендовать в рамках рутинной реабилитационной программы пациента с ХСН.

Рекомендовано ограничивать физические нагрузки во время острой фазы миокардита, по крайней мере 6 мес., у спортсменов и лиц, не занимающихся спортом [185, 186].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

Противовирусная терапия в лечении острого миокардита

В настоящий момент нет больших проспективных клинических исследований по оценке влияния антивирусной терапии на жесткие конечные точки. Наше представление о проблеме сформировано небольшими по численности исследованиями.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BICC (Betaferon in patients with chronic viral cardiomyopathy; ClinicalTrials.gov identifier: NCT001185250) [187] 143 пациента с выраженной клиникой НК и верифицированным ПЦР-реакцией в биоптатах миокарда наличием геномов энтеровирусов, аденовирусов и/или парвовируса В19 были рандомизированы в 3 группы: плацебо — 24 нед. (n=48); терапии интерфероном бета-1b 4×10^6 IU — 24 нед. (n=49); терапии интерфероном бета-1b 8×10^6 IU — 24 нед. (n=46). Обе дозы интерферона бета-1b приводили либо к снижению вирусной нагрузки, либо полной элиминации вирусного генома в сравнении с группой плацебо (отношение шансов=2,33, $p=0,048$), однако добиться элиминации вирусного генома в 100% случаев не удалось. В основном продолжалась персистенция парвовируса В19. На фоне терапии интерфероном бета-1b произошло снижение ФК НК в течение 12 нед. наблюдения ($p=0,013$), улучшение качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни у пациентов с ХСН в течение 24 нед. наблюдения ($p=0,032$) и улучшение глобальной само-

оценки ($p=0,039$). Таким образом, терапия интерферона бета-1b** оказала положительное влияние на течение вирусного миокардита.

Персистенция вируса рассматривается как самостоятельный негативный прогностический фактор, повышающий риск летального исхода. 5-летнее наблюдение [188] за пациентами с персистенцией вируса в миокарде (подтвержденной ПЦР-реакцией эндомикардиального биоптата) и пациентами со 100-процентной элиминацией вируса из ткани миокарда после острого вирусного миокардита показало, что:

- через 60 мес. наблюдения 92% пациентов со 100-процентной элиминацией вируса были живы, а их ФВ ЛЖ за 5 лет достоверно возросла (исходный уровень $53 \pm 16\%$, через 60 мес. $58 \pm 1\%$, $p=0,001$);
- через 60 мес. наблюдения только 69% пациентов с персистенцией вируса были живы, а их ФВ ЛЖ достоверно не изменилась (исходный уровень $39 \pm 18\%$, через 60 мес. у оставшихся в живых $41 \pm 16\%$, $p=0,37$).

Оценка эффективности длительной терапии интерфероном бета-1b в элиминации вируса из ткани миокарда была проведена в длительном (120 мес. наблюдения) исследовании. Результаты лечения сравнивали с выживаемостью в группе со 100-процентной элиминацией вируса сразу же после острого периода миокардита. Всего в исследование включено 96 пациентов с верифицированной вирусной инвазией и симптомами НК. Через $9,5 \pm 7,6$ мес. после повторной биопсии миокарда персистенция вируса была верифицирована у 49 пациентов. У 28 из них через 4 мес. после повторной биопсии была начата терапия интерфероном бета-1b 8×10^6 IU/через день в течение 6 мес. на фоне базовой терапии НК. Через $95,8 \pm 36$ мес. 52,5% пациентов с персистенцией вируса в группе контроля, не получавших лечения интерфероном бета-1b, умерли, в то время как в группе получивших лечение интерфероном бета-1b смертность была идентичной смертности в группе со 100-процентной элиминацией вируса. Таким образом, длительная терапия интерфероном бета-1b достоверно улучшает долгосрочные исходы острого миокардита.

В реальной практике, где получение данных о наличии вирусного генома в миокарде маловероятно, консилиум с инфекционистами позволит оптимизировать принятие диагностического решения и определиться с целесообразностью начала противовирусной терапии.

Рекомендовано использование интерферона бета-1b** у пациентов с миокардитом в случае доказанного наличия энтеровирусов в миокарде пациента [188].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Применение иммуноглобулинов и метода иммуноабсорбции в лечении острого миокардита

Внутривенное применение высоких доз иммуноглобулинов

Вводимые внутривенно иммуноглобулины (J06) обладают антивирусным и иммуномоделирующим

действием, что позволило предположить положительный эффект в лечении острого миокардита при применении иммуноглобулинов [189]. В единственном плацебо-контролируемом исследовании по оценке влияния иммуноглобулинов на течение ХСН 40 пациентам с ДКМП или ишемическим генезом развития ХСН и ФВ ЛЖ $<40\%$ в течение 26 нед. осуществляли внутривенное введение иммуноглобулинов [190]. В группе лечения отмечено достоверное повышение уровня IL-10, растворимых рецепторов IL-1 и растворимых рецепторов TNF- α . На фоне выраженного противовоспалительного эффекта в группе лечения отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ с $26 \pm 2\%$ до $31 \pm 3\%$ и снижение уровня NT-proBNP. Эти данные позволяли надеяться на успех в лечении миокардитов, однако результаты, полученные в клинических исследованиях, были противоречивы.

Так, применение иммуноглобулинов для лечения миокардита у детей в рамках нерандомизированного исследования привело к улучшению сократительной способности миокарда и снижению смертности в течение 12 мес. наблюдения [191]. Напротив, результаты применения иммуноглобулинов в дозе 2 г/кг веса внутривенно для лечения НК у 62 пациентов с ДКМП в возрасте 43 ± 12 лет и ФВ ЛЖ $<40\%$ (по данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) не подтвердили предположение о влиянии иммуноглобулинов на исход болезни. Необходимо отметить, что всем пациентам проводили ЭМБ, но только у 16% из них была выявлена воспалительная инфильтрация миокарда. Сократительная способность ЛЖ в группе активного лечения и группе плацебо не различались. За 12 мес. ФВ ЛЖ возросла в группе лечения на $16 \pm 12\%$, а в группе плацебо — на $15 \pm 0,16\%$. Через 2 года наблюдения не было показаний для трансплантации сердца в группе лечения у 92% и в группе плацебо у 88% пациентов [192].

Не рекомендовано введение высоких доз иммуноглобулинов для лечения острого миокардита у взрослых [192].

ЕОК нет (УУР С, УДД 2)

Применение метода иммуноабсорбции

Метод основан на удалении антикардиальных антител, титр которых повышен у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и острым аутоиммунным миокардитом. В настоящее время нет ни одного большого проспективного клинического исследования по оценке влияния этого метода на жесткие конечные точки. В небольших по численности контролируемых исследованиях иммуноабсорбция приводила к улучшению гемодинамических показателей и выраженности воспалительной реакции у пациентов с ДКМП [193, 194].

60 пациентов с ДКМП, II-III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $<45\%$ были включены в одноцентровое исследо-

вание, построенное по дизайну “случай-контроль” [193]. 30 пациентам проводили иммуноабсорбцию с последующей заменой IgG и оценивали влияние этой процедуры на объем выполняемой физической нагрузки на стресс-системе с газоанализом и результаты ЭхоКГ исследования исходно и через 3 мес., сравнивая полученные данные с результатами группы без иммуноабсорбции. В группе лечения ФВ ЛЖ возросла с $33,0 \pm 1,2\%$ до $40,1 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$). Продолжительность выполнения нагрузки возросла с 812 ± 29 до 919 ± 30 сек ($p < 0,05$), пиковое потребление кислорода возросло с $17,3 \pm 0,9$ до $21,8 \pm 1,0$ мл/(мин $\times$ кг) ($p < 0,01$).

Влияние иммуноабсорбции кардиотоксичных антител на гемодинамические параметры и активацию Т-клеток исследовали у 10 пациентов с ДКМП, выраженной воспалительной реакцией в миокарде по данным ЭМБ и ФВ ЛЖ $<35\%$ в течение 6 мес. наблюдения [194]. Через 6 мес. после иммуноабсорбции кардиотоксичных антител ФВ ЛЖ возросла с $25,6 \pm 4,9$ до $37,3 \pm 10,1\%$ ($p < 0,05$), конечно-диастолический размер уменьшился с $63,3 \pm 3,1$ до $57,1 \pm 4,1$ мм ($p < 0,05$) и возросла активность Т-клеток CD4(+), CD25(+) и CD127.

Влияние иммуноабсорбции с последующей заменой IgG (0,5 г/кг поликлонального IgG) на гемодинамические параметры, определяемые инвазивно катетером Swan-Ganz, было оценено в небольшом по численности исследовании у 9 пациентов с ДКМП ФК III-IV по NYHA с ФВ ЛЖ $<30\%$ [195]. После первой процедуры иммуноабсорбции и на протяжении 3 мес. отмечено, что сердечный индекс возрос с $2,1 \pm 0,1$ до $2,8 \pm 0,1$ л/мин/м² ($p < 0,01$); индекс ударного объема возрос с $27,8 \pm 2,3$ до $36,2 \pm 2,5$ мл/м² ($p < 0,01$); общее сосудистое сопротивление снизилось с $1,428 \pm 74$ до 997 ± 55 дин $\times$ сек $\times$ см⁻⁵ ($p < 0,01$). Иммуноабсорбция антител к β_1 -рецепторам у 22 пациентов с ДКМП ФК III-IV по NYHA и ФВ ЛЖ $<30\%$ [196] не продемонстрировала влияния на гемодинамические параметры. ФВ после проведения иммуноабсорбции у пациентов с повышенным титром антител к β_1 -рецепторам не отличалась от ФВ ЛЖ у пациентов, исходно не имевших повышенного титра антител к β_1 -рецепторам.

В реальной практике определение циркулирующих аутоантител — трудновыполнимая задача, что предопределяет использование этой технологии только в крупных центрах, имеющих возможность идентифицировать аутоантитела и динамику их уровня. Современный уровень знаний, сформированный в отсутствие крупных проспективных исследований, не позволяет рекомендовать метод иммуноабсорбции как базовый метод в лечении острого миокардита.

Не рекомендовано использование иммуноабсорбции для лечения острого миокардита в качестве обя-

зательного базового метода лечения в настоящий период [5].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Иммуносупрессивная терапия острого миокардита

Известный в настоящее время клинический опыт иммуносупрессивной терапии пациентов с острым миокардитом основан на применении препаратов: преднизолона** в монорежиме или в комбинации с #азатиоприном**/#циклоспорином**. В настоящих рекомендациях сделан акцент на исследования, использовавшие иммуногистохимические методы исследования эндомикардиальных биоптатов в верификации этиологии миокардита. Отсутствие методов иммуногистохимической и молекулярно-генетической верификации биоптатного материала или дизайн исследования, не предполагающий группу контроля (высокая вероятность спонтанного выздоровления пациента с миокардитом), делает интерпретацию результатов неприемлемой для нужд практического здравоохранения. Так, в исследовании Myocarditis Treatment Trial — МТТ (111 пациентов с неустановленной этиологией миокардита) оценивалась эффективность влияния иммуносупрессивной терапии (преднизолоном** в комбинации с #азатиоприном** или #циклоспорином** vs плацебо) на смертность пациентов и сократительную функцию миокарда. Добавление иммуносупрессивной терапии к стандартному лечению через 1 год наблюдения не привело к снижению смертности или улучшению сократительной функции сердца, что объясняется, по-видимому, разнородностью включенных пациентов. Эффект от иммуносупрессивной терапии следовало ожидать только при аутоиммунных миокардитах, а у пациентов с возможным исходным вирусным поражением миокарда на фоне иммуносупрессивной терапии произошло усиление репликации вирусов, что привело к большему повреждению миокарда и ухудшению прогноза.

Эти недостатки в планировании исследования удалось избежать в исследовании TIMIC (Immunosuppressive Therapy in Patients With Virus Negative Inflammatory Cardiomyopathy) [197], спланированном как рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. При включении пациента (включено 85 пациентов) в исследование проводили забор эндомикардиального биоптата с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием ткани миокарда. Такой подход позволил исключить вирусные миокардиты и сформировать однородную группу пациентов с вирус-негативной воспалительной КМП. Все 85 пациентов имели выраженные признаки НК в течение 6 мес., которые не удавалось купировать базовой терапией ХСН. Исследуемых пациентов рандомизировали в 2 группы:

- 1-я группа (43 пациента):

Лечение преднизолоном** в дозе 1 мг/кг/сут. в течение 4 нед. с последующей поддерживающей до-

зой 0,33 мг/кг/сут. в течение 5 мес. и азатиоприном** в дозе 2 мг/кг/сут. в течение 6 мес. (*важно помнить, что двойная терапия требует еженедельного в течение 1 мес. контроля за количеством лейкоцитов и печеночными ферментами. Снижение количества лейкоцитов до уровня <3000 кл/мл или лимфоцитов <1000 кл/мл служит показанием для отмены терапии*);

- 2-я группа лечение (плацебо) в дополнение к базовой терапии ХСН:

Гистологически и иммуногистохимически были обнаружены диффузные воспалительные инфильтраты, содержащие активированные Т-лимфоциты (CD45RO+, CD3+), умеренное количество цитотоксичных Т-лимфоцитов (CD8+) и моноциты/макрофаги (CD68+), локальные некрозы кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз миокарда ЛЖ и ПЖ. Исходные морфометрические характеристики биоптатов в 2 группах не различались. Исследование повторных биоптатов миокарда через 6 мес. лечения показало, что у 38 пациентов из первой группы с явным клиническим улучшением на фоне иммуносупрессивного лечения исчезли воспалительные инфильтраты. В зонах воспаления сформировался диффузный интерстициальный и локальный фиброз. У 5 пациентов лечение не привело к значимому клиническому улучшению. В биоптатах миокарда этих пациентов отмечались достоверное уменьшение выраженности воспаления и дистрофические изменения кардиомиоцитов. Отсутствие положительного ответа на проведенную иммуносупрессивную терапию у 5 пациентов не имеет однозначного объяснения; можно предполагать, что у пациентов с вирус-негативной воспалительной КМП существуют механизмы поражения миокарда, нечувствительные к терапии преднизолоном** и азатиоприном**. Именно такие пациенты представляют большой интерес для последующих исследований.

Повторные биоптаты пациентов 2-й группы достоверно не отличались от исходных. Сохранялась картина воспаления и увеличивались поля фиброза.

Через 6 мес. лечения было установлено достоверное влияние иммуносупрессивной терапии на гемодинамические параметры:

ФВ ЛЖ в группе лечения возросла с $26 \pm 6,7\%$ до $45,6 \pm 9,6\%$ по сравнению с группой плацебо, где произошло снижение величины ФВ с $27,7 \pm 5,6\%$ до $21,3 \pm 5,3\%$; конечно-диастолический объем в группе лечения уменьшился с $257 \pm 50,1$ до $140,7 \pm 50,6$ по сравнению с группой плацебо, где произошло увеличение конечно-диастолического объема с $245 \pm 46,3$ до $280,6 \pm 48,9$; количество пациентов с III-IV ФК по NYHA в группе лечения сократилось с 49% до 21% по сравнению с группой плацебо, где произошло увеличение количества с 38% до 67%. Таким образом, комбинированная иммуносупрессивная терапия преднизолоном** и азатиоприном** у пациентов в иссле-

довании TIMIC с вирус-негативной воспалительной КМП была высокоэффективна [153].

В исследовании ESETCID (European Study of Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease (мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное) были сформированы 3 ветви: лечение преднизолоном** и азатиоприном** вирус-негативной воспалительной КМП у пациентов с ФВ ЛЖ <45%; лечение интерфероном альфа-2b энтеровирусных миокардитов; лечение внутривенно иммуноглобулинами цитомегаловирусного, аденовирусного и парвовирусного В19 миокардитов. Эффект лечения в каждой группе сравнивался с плацебо и оценивался по способности препарата увеличить исходную ФВ ЛЖ на 5% и повлиять на выраженность воспаления в миокарде. Всего в исследовании проанализировано 3055 эндомикардиальных биоптатов. Иммуносупрессивная терапия привела к исчезновению через 6 мес. признаков воспаления у 59% пациентов vs 40% в группе плацебо. Данные по изменению ФВ ЛЖ не приведены [198]. Эти данные также подтверждают эффективность адресной иммуносупрессивной терапии.

Персонализированный подход к лечению миокардитов позволяет выделить особую группу пациентов с доказанными аутоиммунными формами миокардита, где применение иммуносупрессии обязательно:

1. Гигантоклеточный миокардит — использование комбинированной иммуносупрессивной терапии (двойной — #метилпреднизолон** и #циклоsporин**, или тройной — #метилпреднизолон**, #циклоsporин** и #азатиоприн**) имеет доказанное положительное влияние на прогноз относительно жизни [166, 199]. Доза #метилпреднизолона** составляет 1 мг/кг/сут. (при тяжелом состоянии пациента возможно введение до 1000 мг/сут.), с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг) через несколько месяцев терапии на неопределенно долгий временной интервал; доза #азатиоприна** — 2 мг/кг/сут.; доза #циклоsporина** определяется по его концентрации в крови, длительность терапии не определена, но составляет не менее 1 года. Вопрос отмены иммуносупрессивной терапии — сложный вопрос, требующий коллегиального решения. Отмена терапии может привести к рецидиву миокардита, довольно часто в более тяжелой форме и с более тяжелым прогнозом относительно жизни.

2. Саркоидоз сердца — применение высоких доз ГКС сопровождается улучшением сократительной функции сердца. Прогноз относительно жизни всегда тяжелый в течение 5 лет, летальный исход отмечается у каждого 6-го пациента. Стартовая доза преднизолона** варьирует от 30-60 мг/сут., рекомендуется постепенное ее снижение в течение 8-12 нед. до

дозы 10-20 мг/сут., которую пациент принимает не <6-12 мес. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств преимущества больших доз ГКС перед умеренными, важным фактором прогноза, несомненно, является длительность иммуносупрессивной терапии. Поэтому для минимизации риска, связанного с назначением кортикостероидов, используются стероид-сберегающие режимы.

3. Эозинофильный миокардит — чаще всего развивается в возрасте 30-40 лет и в 34,1% случаев ассоциируется с реакцией гиперчувствительности, эозинофильным гранулематозом и полиангиитом. В 65% случаев удается выявить сочетанные состояния. Идиопатический эозинофильный миокардит развивается в 35,7% случаев. В 77,7% случаев лечение начинается с ГКС (H02AB) [200]. Эозинофилия всегда требует проведения диагностического поиска в рамках паранеопластического синдрома. Прогноз эозинофильного миокардита из-за угрожающих ЖНР и прогрессирующей НК всегда тяжелый, риск летального исхода в остром периоде миокардита высок [200, 201].

Эозинофильный миокардит может быть проявлением гетерогенной группы гематологических заболеваний, объединённой под названием “идиопатический гиперэозинофильный синдром”. Это редкое состояние следует подозревать при необъясненном эозинофилии в периферической крови, превышающем $1500 \text{ в } 1 \text{ мм}^3$ как минимум 6 мес. У каждого 5-го пациента с таким состоянием разовьётся эозинофильный миокардит, который в абсолютном большинстве случаев будет сочетаться с поражением кожи, легких и кишечника [202, 203].

Лечение эозинофильного миокардита зависит от этиологической причины. При гиперчувствительности следует в первую очередь исключить вызвавшую её причину, при подозрении на наличие паразитарной инвазии — начать специфическую терапию (консультация инфекциониста обязательна); при миелопролиферативных заболеваниях специфическая терапия (ингибиторы тирозинкиназы (Противоопухолевые препараты L01XE27)) определяется гематологом; у пациентов с синдромом Чарга-Стросса требуется терапия с применением ГКС. Абсолютное большинство пациентов с эозинофильным миокардитом получает иммуносупрессивную терапию. Наше мнение о способах применения такой терапии и её сроках основано на результатах малых по численности исследований или отдельных клинических наблюдений [203]. Стартовая доза преднизолона** — 1 мг/кг/сут. в течение 4 нед. с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг) через несколько месяцев терапии [204]. Длительность терапии составляет 6-9 мес. В случаях тяжелого течения заболевания целесообразно применять комбинированную терапию “преднизолон**

плюс #циклоспорин**/#азатиоприн**». Такая терапия приводит к достоверному снижению риска прогрессии СН [197, 204-206]. Наибольшие перспективы в лечении эозинофильного миокардита связывают с применением препарата #меполизумаба**, являющегося моноклональным антителом ингибитора рецептора IL-5 на эозинофилах [207].

4. Миокардиты, ассоциированные с экстракардиальными аутоиммунными заболеваниями — показана комбинированная иммуносупрессивная терапия по схемам, принятым для лечения основного заболевания.

Рекомендовано иммуносупрессивную терапию (ГКС (H02AB) и/или иммунодепрессантами (LA04)) начинать только после исключения вирусной инфекции в миокарде путем выявления вирусного генома с помощью ПЦР-диагностики ЭМБ [43].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Иммуносупрессивная терапия (ГКС (H02AB) и/или иммунодепрессантами (LA04)) **рекомендуется** при доказанных аутоиммунных (вирус-негативных) формах миокардита, включая гигантоклеточный, эозинофильный и токсический миокардиты, саркоидоз сердца и миокардиты, ассоциированные с экстракардиальными аутоиммунными заболеваниями, при отсутствии противопоказаний к иммуносупрессии [43, 166, 199-205, 207].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Иммуносупрессивная терапия может рассматриваться у пациентов с умеренной или тяжелой СН, жизнеопасными нарушениями ритма и/или проводимости при неэффективности стандартной терапии только при наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного заболевания миокарда, а также при отсутствии вирусного генома в биоптатах миокарда.

Для определения интенсивности и длительности иммуносупрессивной терапии **рекомендуется** проведение повторной ЭМБ [43].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Лечение пациента со стабильной НК, развившейся в результате миокардита

В настоящее время проспективных контролируемых исследований по лечению ХСН именно у пациентов, перенесших миокардит, нет. Известно, что в эксперименте на мышах с моделью аутоиммунного или вирусного миокардита применение иАПФ каптоприла**, АРА лозартана**, кандесартана и олмесартана медоксомила приводило к уменьшению выраженности воспаления, некроза, фиброза, в целом замедляя ремоделирование сердца [208-211].

Пациентам со стабильной НК, развившейся в результате перенесенного миокардита, рекомендовано проведение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН [168]. Настоящие рекомендации не ставят целью анализ лечения пациентов с сохраненной, промежуточной и сниженной

ФВ после перенесенного миокардита. Экспертная группа подчеркивает, что назначение основных препаратов, доказавших способность снижать риски развития летального исхода, повторных госпитализаций и заболеваемости именно при ХСН, обязательно пациентам, перенесшим миокардит и имеющим признаки ХСН.

Рекомендовано пациентам со стабильной НК, развившейся в результате миокардита, с целью уменьшения вероятности прогрессирования заболевания регулярное применение:

— иАПФ [168] (**ЕОК 1А**);

— АРА [168] (**ЕОК 1В**) при непереносимости иАПФ;

— АРНИ (V30) [168] (**ЕОК нет**) — перевод с иАПФ при стабильной ХСН II-III ФК с систолическим АД >100 мм рт.ст. или в качестве начальной терапии ХСН [168] (**ЕОК 2аС**);

— бета-адреноблокаторов (C07A) [168] (**ЕОК 1А**);

— ивабрадина** [168] (**ЕОК 2аС**) при непереносимости бета-адреноблокаторов и синусовом ритме с ЧСС >70 уд./мин;

— АМКР (C03DA) [168] (**ЕОК 1А**) (УУР С, УДД 5).

Хирургическое лечение

Вопрос о трансплантации сердца в остром периоде миокардита у пациента с подключенным оборудованием для механической поддержки гемодинамики или ЭКМО может быть рассмотрен только в той ситуации, когда, несмотря на оптимальную фармакологическую терапию и механическую поддержку, не удастся стабилизировать гемодинамические параметры [43].

Важно помнить, что у большинства пациентов, вышедших из острой фазы миокардита, произойдет спонтанное восстановление сократительной функции сердца.

Рекомендовано: вопрос о необходимости трансплантации сердца рассматривать только после разрешения острой фазы дебюта миокардита [43].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Обезболивание

Пациентам с миокардитом специального обезболивания не требуется.

Диетотерапия

Пациентам с миокардитом специальной диеты не требуется.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Методы физической реабилитации у пациентов с миокардитом не разработаны. Острый миокардит является абсолютным противопоказанием для проведения физических тренировок. По-видимому, речь может вестись только о реабилитации пациентов со стабильной НК, развившейся в результате миокарди-

та. В основу реабилитационных мероприятий положены принципы физической реабилитации пациентов с ХСН.

При манифесте ХСН в поперечно-полосатых мышцах и диафрагме развиваются морфологические и функциональные нарушения, увеличивается количество мышечных волокон II типа, снижается толерантность к физической нагрузке, что делает проведение физических нагрузок трудной задачей в повседневной практике [212]. Особую роль в прогрессии заболевания играет дыхательная мускулатура, что усугубляет быструю утомляемость и одышку [213]. У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ аэробные физические тренировки умеренной интенсивности повышают качество жизни и достоверно снижают риск повторных госпитализаций, у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ приводят к уменьшению симптоматики и улучшению ФК ХСН [214, 215].

Рекомендованы аэробные физические тренировки умеренной интенсивности у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [214, 215].

ЕОК нет (УУР А, УДД 1)

Рекомендовано в условиях клиники проведение кардиопульмонального нагрузочного тестирования, в рамках персонифицированного подхода к проведению реабилитации, для определения исходной толерантности к физической нагрузке — обязательная процедура. При пиковом потреблении кислорода $VO_2 < 10$ мл/кг/мин пациент расценивается как пациент высокого риска, что требует от врача либо отложить начало проведения тренировок, либо выбрать только упражнения для дыхательной мускулатуры [216]. В условиях поликлиники целесообразно проведение теста с многократной физической нагрузкой неменяющейся интенсивности 6-минутного теста, позволяющего врачу оценить исходный статус пациента перед началом реабилитации [217].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

Расстояние < 150 м за 6 мин исключает любые нагрузки кроме упражнений для дыхательной мускулатуры [218], расстояние > 300 м за 6 мин позволяет рекомендовать ходьбу. Регулярные физические нагрузки в форме дыхательных упражнений с затрудненным выдохом приводят к системному влиянию на организм, увеличивая толерантность к физическим нагрузкам и улучшая качество жизни [219].

Методики назначения тренировок, пути улучшения приверженности пациентов, назначение физических тренировок в различных клинических ситуациях и другие аспекты физической реабилитации пациентов с ХСН подробно описаны в документе “Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с ХСН” [13]. На сегодняшний день наиболее изученными видами нагрузок у пациентов с ХСН являются ходьба и дыхательные упражнения; поиск новых видов (плавание) пока не привел к вклю-

чению их в рекомендации [220]. Обеспечение безопасного начала тренировок требует от врача знания:

— **относительных противопоказаний** (увеличение веса $> 1,8$ кг в предыдущие 1-3 дня; снижение систолического АД во время тренировок; IV ФК СН; ЖА в покое или появляющиеся во время физических нагрузок; тяжелые сопутствующие заболевания);

— **абсолютных противопоказаний** (прогрессивное ухудшение переносимости физических нагрузок или одышка в покое в предыдущие несколько дней; ишемия при физической нагрузке низкой интенсивности (< 2 МЕТ); неконтролируемый сахарный диабет; острое системное заболевание или лихорадка; недавние тромбозы/эмболии; тромбофлебит; острый перикардит или миокардит; аортальный стеноз средней или умеренной степени тяжести; другие пороки, требующие хирургического вмешательства; инфаркт миокарда в предыдущие 3 нед.; недавно возникшая фибрилляция предсердий).

Приведенные выше данные относятся к пациентам, не занимавшимся спортом. Возобновление занятий спортом возможно только через 6 мес., при условии нормализации объема полости ЛЖ и отсутствии угрожающих аритмий при холтеровском мониторингировании.

Рекомендовано в острую фазу миокардита избегать аэробных физических нагрузок. В период стабилизации состояния пациента (с исчезновением лабораторных признаков воспаления или воспалительных инфильтратов при ЭМБ) рекомендуется физическая активность от низкой до умеренной интенсивности [216].

ЕОК нет (УУР А, УДД 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Наблюдение за пациентом, перенесшим острый миокардит. Общие положения.

— Острый миокардит может закончиться либо полным выздоровлением и исчезновением симптомов НК, либо формированием стабильной НК различных ФК по NYHA, либо прогрессией выраженности НК и переходом в ДКМП.

— Удовлетворительное самочувствие и отсутствие симптомов НК не исключают возникновения рецидивов.

— Сохраняющийся повышенный уровень тропонина Т в течение недель/месяцев после нормализации симптомов острого миокардита требует исключения лабораторной ошибки (возможно взаимодействие кардиальных аутоантител с лабораторными наборами; в этой ситуации необходимо определение уровня тропонина I), повторного исследования коронарных артерий и в случае окончательного исключения коронарной болезни решения вопроса о ЭМБ.

— Все пациенты, перенесшие острый миокардит, должны находиться на диспансерном наблюдении. Длительность наблюдения и частота визитов зависят от исхода миокардита. Полное выздоровление после острого миокардита также требует диспансерного наблюдения не менее 1 года.

— Объем обследования в ходе диспансерного визита включает в себя ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, тест с многократной физической нагрузкой неменяющейся интенсивности (6-минутный тест), клинический анализ крови, уровень СРБ, уровень NT-proBNP. Проведенное обследование должно оценить динамику НК и выраженность процесса ремоделирования сердца.

— В случае рецидива пациент должен госпитализироваться. Объем проводимого лечения — как при первом эпизоде острого миокардита. Всегда обсуждается вопрос о проведении ЭМБ.

— Вакцинация против кори, краснухи, паротита, гриппа и полиомиелита обязательна.

— Вакцинация против пневмококка (с использованием вакцины для профилактики пневмококковых инфекций) обязательна.

6. Организация оказания медицинской помощи

Состояние пациента, страдающего миокардитом в дебюте болезни, независимо от выраженности симптомов, должно оцениваться как тяжелое и нестабильное.

В реальной практике, даже при исходно сохранной систолической функции ЛЖ, может наступить молниеносное и непредсказуемое ухудшение состояния из-за развития жизнеугрожающих аритмий и АВ-блокад.

Следовательно, во всех случаях подозрения на острый миокардит вопрос о госпитализации должен решаться положительно. Следует предпочесть многопрофильные стационары, обладающие полноценным реанимационным отделением.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию

Абсолютные показания для госпитализации:

— подозрение на миокардит у гемодинамически нестабильного пациента [43].

— подозрение на миокардит у гемодинамически стабильного пациента, имеющего клинические проявления СН на уровне II-IV ФК и документированную систолическую дисфункцию ЛЖ по ЭхоКГ [43].

Показания для госпитализации в отделение реанимации включают: жизнеугрожающую аритмию, тромбоэмболический синдром, признаки гипоперфузии периферических органов, кардиогенный шок и отек легких.

Пациенты с молниеносным (фульминантным) острым миокардитом и нестабильными гемодинамическими показателями должны наблюдаться в реанимационных от-

делениях, оснащенных необходимым оборудованием для проведения ИВЛ, ЭКМО, вспомогательного кровообращения и забора биоптатов миокарда [43]. Оборудование для механической поддержки гемодинамики или ЭКМО необходимо использовать либо до момента стабилизации состояния пациента, либо до момента трансплантации сердца [118, 119]. Подключение аппарата вспомогательного кровообращения или проведение процедуры ЭКМО позволяет спасти жизнь или выиграть время, необходимое для решения вопросов, связанных с трансплантацией сердца [118, 119].

Врачу первичного звена при выявлении пациента с подозрением на наличие миокардита, независимо от выраженности симптоматики, в т.ч. и при отсутствии симптомов миокардита, рекомендуется направлять пациента на госпитализацию в стационар для динамического наблюдения, мониторингования гемодинамических параметров и проведения диагностических процедур [43].

7. Дополнительная информация (в т.ч. факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогноз пациента всегда зависит от ряда факторов: этиологической причины развития миокардита, гистологической картины ЭМБ, результатов гистохимического исследования ткани биоптата, уровня кардиальных аутоантител, выраженности НК, наличия или отсутствия персистенции вируса в ткани миокарда и ряда других параметров.

Как правило, прогноз благоприятен у госпитализированных пациентов при остром молниеносном миокардите.

Прогноз миокардитов, развившихся в рамках инфекционных заболеваний, зависит от ранней диагностики и времени начала патогенетической терапии и мониторинга нарушений ритма и проводимости, особенно при дифтерийном миокардите. При соблюдении этих условий прогноз благоприятный.

Прогноз крайне неблагоприятен при гигантоклеточном миокардите.

Продолжительность жизни при гигантоклеточном миокардите составляет примерно 5,5 мес. с момента появления первых симптомов.

Прогноз всегда тяжелый при эозинофильном миокардите и саркоидозе сердца.

Хронизация воспалительного процесса, персистенция вируса в миокарде делает прогноз неблагоприятным, т.к. у каждого пятого пациента разовьется ДКМП и возрастет риск потребности в трансплантации сердца.

Значимые факторы неблагоприятного прогноза — стойкие угрожающие нарушения ритма, расширение комплекса QRS >120 мс и синкопальные состояния. Синкопальные состояния должны рассматриваться у пациентов с острым миокардитом как

предвестники тяжелого прогноза и в первую очередь как фактор риска внезапной смерти. Своевременное выявление этих факторов риска и их коррекция, в т.ч. имплантацией ИКД*** или устройств для ресинхронизирующей терапии, позволяют радикально улучшить прогноз.

В период диспансерного наблюдения за пациентом к факторам неблагоприятного прогноза следует отнести прогрессию симптомов НК, стойкое снижение систолического АД, прогрессирующую легочную гипертензию. Эти состояния требуют коррекции базового лечения. Подбор новых доз целесообразно

выполнять только в стационаре, и необходимо коллегиальное обсуждение вопроса о целесообразности проведения ЭМБ, т.к. одной из возможных причин быстрой прогрессии НК может быть персистенция вируса в миокарде. У пациентов с неблагоприятным прогнозом всегда высокий риск потребности в трансплантации сердца. Следует помнить, что риск отторжения донорского сердца всегда высокий у пациентов с исходным гигантоклеточным миокардитом. У пациентов со стабильной НК прогноз зависит от приверженности к назначенной полноценной базовой терапии ХСН.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств	ЕОК
1	Проведена госпитализация пациента с острым/фульминантным миокардитом в реанимационное отделение	A	5	нет
2	Выполнено определение скорости оседания эритроцитов	A	5	нет
3	Выполнено определение уровня СРБ в сыворотке крови	A	5	нет
4	Выполнено определение уровня тропонина Т, I в крови	A	5	нет
5	Определение концентрации натрийуретических пептидов	A	5	нет
6	Выполнена эхокардиография	A	5	нет
7	Выполнена рентгенография органов грудной клетки	A	5	нет
8	Выполнена ЭКГ в 12 отведениях	A	5	нет
9	Выполнено 24-часовое мониторирование ЭКГ	A	5	нет
10	Выполнена коронарография; при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования	A	5	нет
11	Выполнена МРТ сердца с контрастным усилением; при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования	A	5	нет
12	Выполнена ЭМБ с патологоанатомическим исследованием биопсийного материала с применением иммуногистохимических и вирусологических методов при наличии показаний и отсутствии противопоказаний; при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования	A	5	нет
13	Проведена иммуносупрессивная терапия ГКС и/или цитостатиками при наличии показаний и отсутствии противопоказаний	A	5	нет

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ГКС — глюкокортикостероиды, МРТ — магнитно-резонансная томография, СРБ — С-реактивный белок, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия.

Литература/References

- Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz*. 2012;37(6):644-56. doi:10.1007/s00059-012-3679-9.
- Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1326-33. doi:10.1093/eurheartj/ehm076.
- Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118(6):639-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489. Erratum in: *Circulation*. 2008;118(12): e493.
- Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004;109(10):1250-8. doi:10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81.
- Crisan S, Tint D, Petrescu L. Therapeutic Advances in Emergency Cardiology: A Focus on Acute Myocarditis. *Am J Ther*. 2019;26(2):e294-e300. doi:10.1097/MJT.0000000000000921.
- Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2616-25. doi:10.1093/eurheartj/ehr165.
- Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;112(13):1965-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156.
- 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):466-72. doi:10.1016/s0735-1097(03)00648-x.
- Magnani JW, Danik HJ, Dec GW Jr, DiSalvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J*. 2006;151(2):463-70. doi:10.1016/j.ahj.2005.03.037.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al.; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-66. doi:10.1093/annonc/mds293.
- Haas SJ, Hill R, Krum H, et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf*. 2007;30(1):47-57. doi:10.2165/00002018-200730010-00005.
- Cook SC, Ferguson BA, Cotes RO, et al. Clozapine-Induced Myocarditis: Prevention and Considerations in Rechallenge. *Psychosomatics*. 2015;56(6):685-90. doi:10.1016/j.psym.2015.07.002.
- Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrambekova YuL, et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):41-66. (In Russ.). Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Журнал сердечная недостаточность. 2017;18(1):41-66. doi:10.18087/rhfj.2017.12339.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Cardiovascular Toxicity Induced by Chemotherapy, Targeted Agents and Radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO [Electronic resource]. *Ann Oncol* (2020); 31(2): 171-190. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023. URL: <https://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care/Cardiovascular-Toxicity-Induced-Chemotherapy-Targeted-Agents-and-Radiotherapy> (accessed: 17.11.2019).
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79. doi:10.1002/cncr.11407.
- Zawadowski GM, Klarich KW, Moder KG, et al. A contemporary case series of lupus myocarditis. *Lupus*. 2012;21(13):1378-84. doi:10.1177/0961203312456752.
- Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res*. 2003;60(1):5-10. doi:10.1016/s0008-6363(03)00437-1.
- Gauntt C, Huber S. Cocksackievirus experimental heart diseases. *Front Biosci*. 2003;8:e23-35. doi:10.2741/928.
- Engler RJ, Nelson MR, Collins LC Jr, et al. A prospective study of the incidence of myocarditis/pericarditis and new onset cardiac symptoms following smallpox and influenza vaccination. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118283. doi:10.1371/journal.pone.0118283.
- Pankuweit S, Ruppert V, Maisch B. Inflammation in dilated cardiomyopathy. *Herz*. 2004;29(8):788-93. doi:10.1007/s00059-004-2626-9.
- Pankuweit S, Portig I, Maisch B. Pathophysiology of cardiac inflammation: molecular mechanisms. *Herz*. 2002;27(7):669-76. doi:10.1007/s00059-002-2421-4.
- Maisch B, Ristić AD, Hufnagel G, Pankuweit S. Pathophysiology of viral myocarditis: the role of humoral immune response. *Cardiovasc Pathol*. 2002;11(2):112-22. doi:10.1016/s1054-8807(01)00113-2.
- D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001;85(5):499-504. doi:10.1136/heart.85.5.499.
- Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):245-74. doi:10.1016/j.carpath.2011.10.001.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2. doi:10.1161/01.cir.93.5.841.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333(5):269-75. doi:10.1056/NEJM199508033330501.
- Felker GM, Hu W, Hare JM, et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(4):270-83. doi:10.1097/00005792-199907000-00005.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-76. doi:10.1001/jama.296.15.1867.
- Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-38. doi:10.1056/NEJMra0800028.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800. doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- Maron BJ, Udelsman JE, Bonow RO, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132(22):e273-80. doi:10.1161/CIR.0000000000000239.
- Karjalainen J, Heikkilä J. Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience. *Eur Heart J*. 1999;20(15):1120-5. doi:10.1053/eurhj.1998.1444.
- Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. The register of hospitalized patients with decompensation of blood circulation (Pavlovsky register). Message 1. Modern clinical characteristics of patients with decompensation of blood circulation. Clinical phenotypes of patients. *Journal of Heart failure*. 2014;15(1):23-32. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал сердечная недостаточность. 2014;15(1):23-32.
- Wakafuji S, Okada R. Twenty year autopsy statistics of myocarditis incidence in Japan. *Jpn Circ J*. 1986;50(12):1288-93. doi:10.1253/cj.50.1288.
- Gore I, Saphir O. Myocarditis: a classification of 1402 cases. *Am Heart J*. 1947;34(6):827-30. doi:10.1016/0002-8703(47)90147-6.
- Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res*. 2001;50(2):290-300. doi:10.1016/s0008-6363(01)00261-9.
- Passarino G, Burlo P, Ciccone G, et al. Prevalence of myocarditis at autopsy in Turin, Italy. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(6):619-22.
- 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. doi:10.1007/s000590050021.
- Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Gender differences in myocarditis: a nationwide study in Finland. *Eur Heart J*. 2013;34, suppl. 1.
- Kytö V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart*. 2013;99(22):1681-4. doi:10.1136/heartjnl-2013-304449.
- Fairweather D, Cooper LT Jr, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(1):7-46. doi:10.1016/j.cpcardiol.2012.07.003.
- Saji T, Matsuura H, Hasegawa K, et al. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children. *Circ J*. 2012;76(5):1222-8. doi:10.1253/circj.11-1032.
- 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, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/ehd210.
- Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(11):1001-9. doi:10.1016/S0025-6196(11)60670-8.
- Klein RM, Jiang H, Niederacher D, et al. Frequency and quantity of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction. *Z Kardiol*. 2004;93(4):300-9. doi:10.1007/s00392-004-0079-z.
- 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. doi:10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35.

47. 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. doi:10.1086/648074.
48. Stewart GC, Lopez-Molina J, Gottumukkala RV, et al. Myocardial parvovirus B19 persistence: lack of association with clinicopathologic phenotype in adults with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):71-8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958249.
49. Lassner D, Rohde M, Siegmund CH, et al. Myocarditis — Personalized Medicine by Expanded Endomyocardial Biopsy Diagnostics. *World J. Cardiovasc. Dis*. 2014;4(6):325-40. doi:10.4236/wjcd.2014.46042
50. Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, et al. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2003 May;34(5):497-503. doi:10.1016/s0046-8177(03)00078-9.
51. Sabatine MS, Poh KK, Mega JL, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 36-2007. A 31-year-old woman with rash, fever, and hypotension. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2167-78. doi:10.1056/NEJMcpc079030.
52. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(24):3076-93. doi:10.1093/eurheartj/ehm456.
53. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-92. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.074.
54. Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*. 2012;379(9817):738-47. doi:10.1016/S0140-6736(11)60648-X.
55. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2073-82. doi:10.1093/eurheartj/ehn296.
56. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;342(10):690-5. doi:10.1056/NEJM200003093421003.
57. Dec GW. Introduction to clinical myocarditis. In: Cooper L. T., ed. *Myocarditis: From Bench to Bedside*. Totowa, NJ: Humana Press 2003;257-81.
58. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(23):2869-79. doi:10.1093/eurheartj/ehp328.
59. 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.
60. Dec GW Jr, Waldman H, Southern J, et al. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(1):85-9. doi:10.1016/0735-1097(92)90141-9.
61. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1048-58. doi:10.1016/j.jcmg.2013.03.008.
62. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1815-22. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.069.
63. van Nierop J, Limburg A, van Ofwegen-Hanekamp CEE. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *Neth Heart J*. 2015;23(10):502-4. doi:10.1007/s12471-015-0732-3.
64. Basman C, Agrawal PR, McRee C, et al. Diagnostic Approach to Myocarditis Mimicking Myocardial Infarction at Initial Presentation. *Cardiol Res*. 2016;7(6):209-13. doi:10.14740/cr485w.
65. Kühl U, Pauschinger M, Bock T, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(8):945-50. doi:10.1161/01.CIR.0000085168.02782.2C.
66. Basic D, Gupta S, Kwong RY. Parvovirus b19-induced myocarditis mimicking acute myocardial infarction: clarification of diagnosis by cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2010;121(7):e40-2. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d310ea.
67. Collier RJ. Diphtheria toxin: mode of action and structure. *Bacteriol Rev*. 1975;39(1):54-85. doi:10.1128/br.39.1.54-85.1975.
68. Stockins BA, Lanis FT, Saavedra JG, Opazo JA. Prognosis in patients with diphtheric myocarditis and bradyarrhythmias: assessment of results of ventricular pacing. *Br Heart J*. 1994;72(2):190-1. doi:10.1136/hrt.72.2.190.
69. Bethell DB, Nguyen Minh Dung, Ha Thi Loan, et al. Prognostic value of electrocardiographic monitoring of patients with severe diphtheria. *Clin Infect Dis*. 1995;20(5):1259-65. doi:10.1093/clinids/20.5.1259.
70. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1999;20(2):93-102. doi:10.1053/euhj.1998.1145.
71. Brady WJ, Ferguson JD, Ullman EA, Perron AD. Myocarditis: emergency department recognition and management. *Emerg Med Clin North Am*. 2004;22(4):865-85. doi:10.1016/j.emc.2004.05.010.
72. Brown CA, O'Connell JB. Implications of the Myocarditis Treatment Trial for clinical practice. *Curr Opin Cardiol*. 1996;11(3):332-6. doi:10.1097/00001573-199605000-00014.
73. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055-9. doi:10.1161/01.cir.103.16.2055.
74. Lauer B, Schannwell M, Kühl U, et al. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):11-8. doi:10.1016/s0735-1097(99)00485-4.
75. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1279-80. doi:10.1093/eurheartj/ehm111.
76. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA*. 2010;304(22):2494-502. doi:10.1001/jama.2010.1708.
77. Dearthoff R, Spinale FG. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure. *Biomark Med*. 2009;3(5):513-23. doi:10.2217/bmm.09.60.
78. Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(4):331-5. doi:10.1093/eurjhf/hfp035.
79. Caforio AL, Mahon NG, Baig MK, et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation*. 2007;115(1):76-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641472.
80. Zhang L, Hu D, Li J, et al. Autoantibodies against the myocardial beta1-adrenergic and M2-muscarinic receptors in patients with congestive heart failure. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(8):1127-31.
81. Maisch B, Richter A, Sandmöller A, et al.; BMBF-Heart Failure Network. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). *Herz*. 2005;30(6):535-44. doi:10.1007/s00059-005-2730-5.
82. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus non-responders. *Circulation*. 2003;107(6):857-63. doi:10.1161/01.cir.0000048147.15962.31.
83. Staudt A, Staudt Y, Dörr M, et al. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):829-36. doi:10.1016/j.jacc.2004.04.055.
84. Störk S, Boivin V, Horf R, et al. Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2006;152(4):697-704. doi:10.1016/j.ahj.2006.05.004.
85. Warraich RS, Noutsias M, Kazak I, et al. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates. *Am Heart J*. 2002;143(6):1076-84. doi:10.1067/mhj.2002.124406. Erratum in: *Am Heart J*. 2003;145(2):213. Kasac Ilkay [corrected to Kazak Ilkay].
86. Deubner N, Berliner D, Schlipp A, et al.; Etiology, Titre-Course, and Survival-Study Group. Cardiac beta1-adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETICS) Study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):753-62. doi:10.1093/eurjhf/hfq072.
87. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J*. 2011;32(7):897-903. doi:10.1093/eurheartj/ehq493.
88. Liu P, Martino T, Opavsky MA, Penninger J. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. *Can J Cardiol*. 1996;12(10):935-43.
89. Klingel K, Hohenadl C, Canu A, et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(1):314-8. doi:10.1073/pnas.89.1.314.
90. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart*. 1997;78(6):539-43. doi:10.1136/hrt.78.6.539.
91. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006;114(15):1581-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509.
92. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1604-15. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.007.
93. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):398-405. doi:10.1093/eurjhf/hfq229.
94. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ J*. 2011;75(3):734-43. doi:10.1253/circj.cj-08-0008.
95. Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Imaging in inflammatory heart disease: from the past to current clinical practice. *Hellenic J Cardiol*. 2009;50(6):449-60.
96. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):227-32. doi:10.1016/s0735-1097(00)00690-2.
97. Fields CL, Ossorio MA, Roy TM, et al. Thallium-201 scintigraphy in the diagnosis and management of myocardial sarcoidosis. *South Med J*. 1990;83(3):339-42. doi:10.1097/00007611-199003000-00022.

98. Le Guludec D, Menad F, Faraggi M, et al. Myocardial sarcoidosis. Clinical value of technetium-99m sestamibi tomoscintigraphy. *Chest*. 1994;106(6):1675-82. doi:10.1378/chest.106.6.1675.
99. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation*. 1984;70(1):58-62. doi:10.1161/01.cir.70.1.58.
100. Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K. ¹⁸F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1773-83. doi:10.1007/s00259-011-1832-y.
101. Safiullina AA, Sharia MA, Narusov OYu, et al. Diagnostic capabilities of magnetic resonance imaging of the heart in patients with inflammatory cardiomyopathy: comparison of results with endomyocardial biopsy data and clinical picture. *Therapeutic Archive*. 2013;85(4):22-8. (In Russ.) Сафиуллина А.А., Шария М.А., Нарусов О.Ю., и др. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии сердца у больных с воспалительной кардиомиопатией: сопоставление результатов с данными эндомиокардиальной биопсии и клинической картиной. *Терапевтический Архив*. 2013;85(4):22-8.
102. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):475-84. doi:10.1016/j.jcmg.2012.08.019.
103. Voigt A, Elgeti T, Durmus T, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults — towards identification of myocardial inflammation. *Eur Radiol*. 2011;21(5):925-35. doi:10.1007/s00330-010-1985-2.
104. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al.; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-87. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.007.
105. Kellman P, Wilson JR, Xue H, et al. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):63. doi:10.1186/1532-429X-14-63.
106. Safiullina AA, Narusov OYu, Sharia MA, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of inflammatory myocardial diseases. *Cardiological Bulletin*. 2012;7(1):41-6. (In Russ.) Сафиуллина А.А., Нарусов О.Ю., Шария М.А. и др. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда. *Кардиологический Вестник*. 2012;7(1):41-6.
107. Röttinger R, Christiani R, Freyhardt P, et al. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. *Eur Radiol*. 2011;21(6):1259-66. doi:10.1007/s00330-010-2022-1.
108. Luetkens JA, Homs R, Dabir D, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):e003603. doi:10.1161/JAHA.116.003603.
109. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology*. 2008;246(2):401-9. doi:10.1148/radiol.2461062179.
110. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122(9):900-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167.
111. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(4):915-20. doi:10.1016/0735-1097(89)90465-8.
112. She RC, Hammond EH. Utility of immunofluorescence and electron microscopy in endomyocardial biopsies from patients with unexplained heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(4):e99-105. doi:10.1016/j.carpath.2009.04.004.
113. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(1):43-7. doi:10.1016/0735-1097(92)90049-s.
114. Shirani J, Freant LJ, Roberts WC. Gross and semiquantitative histologic findings in mononuclear cell myocarditis causing sudden death, and implications for endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*. 1993;72(12):952-7. doi:10.1016/0002-9149(93)91113-v.
115. Holzmann M, Nicko A, Kühl U, et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation*. 2008;118(17):1722-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743427.
116. Parrillo JE, Aretz HT, Palacios I, et al. The results of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial diseases in patients with idiopathic heart failure. Endomyocardial biopsies in 100 consecutive patients revealed a substantial incidence of myocarditis. *Circulation*. 1984;69(1):93-101. doi:10.1161/01.cir.69.1.93.
117. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
118. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med*. 2011;39(5):1029-35. doi:10.1097/CCM.0b013e31820ead45.
119. Hsu KH, Chi NH, Yu HY, et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(3):682-8. doi:10.1016/j.ejcts.2010.12.050.
120. Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):32G-40G. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.019.
121. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1977;39(2):137-45. doi:10.1016/s0002-9149(77)80182-3.
122. Park JH, Balmain S, Berry C, et al. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. 2010;96(7):533-8. doi:10.1136/hrt.2009.175257.
123. Baronia AK, Azim A, Narula G, et al. Should early venous oximetry be indicated in suspected cases of fulminant myocarditis? *Am J Emerg Med*. 2007;25(1):122-3. doi:10.1016/j.ajem.2006.05.017.
124. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD005351. doi:10.1002/14651858.CD005351.pub3.
125. Park M, Sangean MC, Volpe Mde S, et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2004;32(12):2407-15. doi:10.1097/01.ccm.0000147770.20400.10.
126. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805. doi:10.1056/NEJMoa1005419.
127. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation*. 2018;137(19):2016-2028. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112. Erratum in: *Circulation*. 2018;137(25):e853.
128. Mareev VYu, Vygodin VA, Belenkov YuN. Diuretic therapy with effective doses of oral diuretics torasemide (Diuver®) and furosemide in the treatment of patients with exacerbation of Chronic Heart Failure (DUEL-CHF). *Journal of Heart Failure*. 2011;12(1):3-10. (In Russ.) Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер®) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12(1):3-10.
129. DiNicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol*. 2012;8(5):707-28. doi:10.2217/fca.12.54.
130. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med*. 2001;111(7):513-20. doi:10.1016/s0002-9343(01)00903-2.
131. Mareev VYu, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(4S):19-30. (In Russ.) Мареев В.Ю., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология*. 2017;57(4S):19-30. doi:10.18087/cardio.2433.
132. Eapen ZJ, Reed SD, Li Y, et al. Do countries or hospitals with longer hospital stays for acute heart failure have lower readmission rates? Findings from ASCEND-HF. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):727-32. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000265.
133. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA*. 2010;303(17):1716-22. doi:10.1001/jama.2010.533.
134. Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(3):367-72. doi:10.1097/00005344-199703000-00010.
135. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(6):367-78. doi:10.1007/s11897-015-0273-5.
136. van Vliet AA, Donker AJ, Nauta JJ, Verheugt FW. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol*. 1993;71(3):21A-28A. doi:10.1016/0002-9149(93)90241-4.
137. Butler J, Hernandez AF, Anstrom KJ, et al. Rationale and Design of the ATHENA-HF Trial: Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined With Natriuresis Therapy in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(9):728-35. doi:10.1016/j.jchf.2016.06.003.
138. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al.; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2296-304. doi:10.1056/NEJMoa1210357.
139. Wakai A, McCabe A, Kidney R, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD005151. doi:10.1002/14651858.CD005151.pub2.
140. Cotter G, Metzko E, Kalusi E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet*. 1998;351(9100):389-93. doi:10.1016/S0140-6736(97)08417-1.

141. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2015;115(5):656-75. doi:10.1093/bja/aeu284.
142. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):290-301. doi:10.1007/s00134-010-2073-4.
143. Elkayam U, Tassisa G, Binanay C, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J*. 2007;153(1):98-104. doi:10.1016/j.ahj.2006.09.005.
144. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(25):1810-6. doi:10.1056/NEJM199812173392503.
145. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1468-75. doi:10.1056/NEJM199111213252103.
146. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al.; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89. doi:10.1056/NEJMoa0907118.
147. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail*. 2010;16(12):922-30. doi:10.1016/j.cardfail.2010.07.246.
148. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):115-21. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.276.
149. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310(23):2533-43. doi:10.1001/jama.2013.282190.
150. Matsumori A, Igata H, Ono K, et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J*. 1999;63(12):934-40. doi:10.1253/jcj.63.934.
151. Kivikko M, Pollesello P, Tarvasmäki T, et al. Effect of baseline characteristics on mortality in the SURVIVE trial on the effect of levosimendan vs dobutamine in acute heart failure: Sub-analysis of the Finnish patients. *Int J Cardiol*. 2016;215:26-31. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.064.
152. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al.; REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2):103-11. doi:10.1016/j.jchf.2012.12.004.
153. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehp249.
154. Chen HS, Wang W, Wu SN, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD004471. doi:10.1002/14651858.CD004471.pub3.
155. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
156. Pavlicek V, Kindermann I, Wintrich J, et al. Ventricular arrhythmias and myocardial inflammation: Long-term follow-up of patients with suspected myocarditis. *Int J Cardiol*. 2019;274:132-7. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.142.
157. Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, et al. Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J*. 1984;107(4):656-65. doi:10.1016/0002-8703(84)90311-9.
158. Heart Failure Society Of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2006;12(1):10-38. doi:10.1016/j.cardfail.2005.12.001.
159. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J*. 2020;41(18):1757-63. doi:10.1093/eurheartj/ehz553.
160. Rezkalla S, Kloner RA, Khatib G, et al. Effect of metoprolol in acute coxsackievirus B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(2):412-4. doi:10.1016/0735-1097(88)90414-7.
161. Yuan Z, Shioji K, Kihara Y, et al. Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: anti-inflammatory effects associated with antioxidant property. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(1):H83-90. doi:10.1152/ajpheart.00536.2003.
162. Steinbeck G, Bach P, Haberl R. Electrophysiologic and antiarrhythmic efficacy of oral sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias: evaluation by programmed stimulation and ambulatory electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(4):949-58. doi:10.1016/s0735-1097(86)80440-5.
163. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation*. 1999;99(17):2268-75. doi:10.1161/01.cir.99.17.2268.
164. Kovoor P, Eipper V, Byth K, et al. Comparison of sotalol with amiodarone for long-term treatment of spontaneous sustained ventricular tachyarrhythmia based on coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1999;20(5):364-74. doi:10.1053/ehj.1998.1279.
165. MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1993;72(4):44A-50A. doi:10.1016/0002-9149(93)90024-7.
166. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):15-22. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969261.
167. Schumm J, Greulich S, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):14. doi:10.1186/1532-429X-16-14.
168. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
169. Guglin M, Nallamshetty L. Myocarditis: diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012;14(6):637-51. doi:10.1007/s11936-012-0204-7.
170. Katz SD. Left ventricular thrombus and the incidence of thromboembolism in patients with congestive heart failure: can clinical factors identify patients at increased risk? *J Cardiovasc Risk*. 1995;2(2):97-102.
171. Cioffi G, Pozzoli M, Forni G, et al. Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients. *Eur Heart J*. 1996;17(9):1381-9. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015073.
172. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1981;47(3):525-31. doi:10.1016/0002-9149(81)90534-8.
173. Stratton JR, Nemanich JW, Johannessen KA, Resnick AD. Fate of left ventricular thrombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy. *Circulation*. 1988;78(6):1388-93. doi:10.1161/01.cir.78.6.1388.
174. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):810-6. doi:10.1016/s0895-4356(00)00373-5.
175. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, et al. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI102-10.
176. Lip GY, Piotronikowski P, Andreotti F, et al.; Heart Failure Association (EHFA) of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Working Group on Thrombosis. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm: an executive summary of a joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2012;108(6):1009-22. doi:10.1160/TH12-08-0578.
177. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793-800. doi:10.1056/NEJM19990903411103.
178. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with Enoxaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol*. 2000;86(12B):48M-52M. doi:10.1016/s0002-9149(00)01481-8.
179. Ageno W, Turpie AG. Clinical trials of deep vein thrombosis prophylaxis in medical patients. *Clin Cornerstone*. 2005;7(4):16-22. doi:10.1016/s1098-3597(05)80099-7.
180. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi:10.1093/eurheartj/ehu283. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015;36(39):2666. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015;36(39):2642.
181. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699-708. doi:10.1056/NEJMoa1207541.
182. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808. doi:10.1056/NEJMoa1302507.
183. EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
184. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al.; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1859-69. doi:10.1056/NEJMoa1202299.

185. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, et al.; Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology; Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(14):1422-45. doi:10.1093/eurheartj/ehi325.
186. Basso C, Carturan E, Corrado D, Thiene G. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity. *Cardiol Clin*. 2007;25(3):423-9, vi. doi:10.1016/j.ccl.2007.08.008.
187. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(9):763-73. doi:10.1007/s00392-016-0986-9.
188. Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J, et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1295-6. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.026.
189. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al.; Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4 Suppl):S525-53. doi:10.1016/j.jaci.2006.01.015. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1483. Dosage error in article text.
190. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;103(2):220-5. doi:10.1161/01.cir.103.2.220.
191. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*. 1994;89(1):252-7. doi:10.1161/01.cir.89.1.252.
192. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103(18):2254-9. doi:10.1161/01.cir.103.18.2254.
193. Herda LR, Trimpert C, Nauke U, et al. Effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin G substitution on cardiopulmonary exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2010;159(5):809-16. doi:10.1016/j.ahj.2010.01.012.
194. Bulut D, Scheeler M, Wichmann T, et al. Effect of protein A immunoadsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(10):633-8. doi:10.1007/s00392-010-0162-6.
195. Felix SB, Staudt A, Dörfel WV, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1590-8. doi:10.1016/s0735-1097(00)00568-4.
196. Mobini R, Staudt A, Felix SB, et al. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun*. 2003;20(4):345-50. doi:10.1016/s0896-8411(03)00042-8.
197. Legrand F, Klion AD. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):167-74. doi:10.1016/j.jaip.2015.01.013.
198. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:48. doi:10.3389/fcvm.2019.00048.
199. Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, et al.; Giant Cell Myocarditis Treatment Trial Investigators. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1535-9. doi:10.1016/j.amjcard.2008.07.041.
200. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al. Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2363-75. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.023.
201. Ammirati E, Stucchi M, Brambatti M, et al. Eosinophilic myocarditis: a paraneoplastic event. *Lancet*. 2015;385(9986):2546. doi:10.1016/S0140-6736(15)60903-5.
202. Akuthota P, Weller PF. Spectrum of Eosinophilic End-Organ Manifestations. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(3):403-11. doi:10.1016/j.iac.2015.04.002.
203. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1319-25.e3. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.022.
204. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1094-100. doi:10.1002/art.1780330806.
205. Miszalski-Jamka T, Szczeklik W, Sokołowska B, et al. Noncorticosteroid immunosuppression limits myocardial damage and contractile dysfunction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(1):103-5. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.055.
206. Yanagisawa T, Inomata T, Watanabe I, et al. Clinical significance of corticosteroid therapy for eosinophilic myocarditis. *Int Heart J*. 2011;52(2):110-3. doi:10.1536/ihj.52.110.
207. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al.; Mepolizumab HES Study Group. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1215-28. doi:10.1056/NEJMoA070812. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008;358(23):2530.
208. Godsel LM, Leon JS, Wang K, et al. Captopril prevents experimental autoimmune myocarditis. *J Immunol*. 2003;171(1):346-52. doi:10.4049/jimmunol.171.1.346.
209. Zhang YY, Li JN, Xia HH, et al. Protective effects of losartan in mice with chronic viral myocarditis induced by coxsackievirus B3. *Life Sci*. 2013;92(24-26):1186-94. doi:10.1016/j.lfs.2013.05.010.
210. Saegusa S, Fei Y, Takahashi T, et al. Oral administration of candesartan improves the survival of mice with viral myocarditis through modification of cardiac adiponectin expression. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(3):155-60. doi:10.1007/s10557-007-6024-4.
211. Sukumaran V, Watanabe K, Veeraveedu PT, et al. Beneficial effects of olmesartan, an angiotensin II receptor type 1 antagonist, in rats with dilated cardiomyopathy. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235(11):1338-46. doi:10.1258/ebm.2010.010016.
212. Piepoli MF, Crisafulli A. Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes. *Exp Physiol*. 2014;99(4):609-15. doi:10.1113/expphysiol.2013.074310.
213. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter*. 2012;16(4):261-7. English, Portuguese. doi:10.1590/s1413-35552012005000034.
214. Davies EJ, Moxham T, Rees K, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):706-15. doi:10.1093/eurjhf/hfq056.
215. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33-40. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615.
216. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):3-15. doi:10.1002/ehf.979. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):1501.
217. Bellet RN, Adams L, Morris NR. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness — a systematic review. *Physiotherapy*. 2012;98(4):277-86. doi:10.1016/j.physio.2011.11.003.
218. Arutyunov GP. Issues of non-drug treatment of patients suffering from heart failure. *Journal of Heart failure*. 2001;2(1):35-6. (In Russ.) Арутюнов Г.П. Вопросы немедикаментозного лечения пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. *Журнал сердечная недостаточность*. 2001;2(1):35-6.
219. Callegaro CC, Martinez D, Ribeiro PA, et al. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;171(1):31-5. doi:10.1016/j.resp.2010.01.009.
220. Shah P, Pellicori P, Macnamara A, et al. Is Swimming Safe in Heart Failure? A Systematic Review. *Cardiol Rev*. 2017;25(6):321-5. doi:10.1097/CRD.0000000000000154.
221. Zamora E, Lupón J, Urrutia A, et al. Estimated creatinine clearance: a determinant prognostic factor in heart failure. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(2):47-51. doi:10.1157/13123488.
222. Colwell L, Quinn L. Glycemic control and heart disease. *Nurs Clin North Am*. 2001;36(2):321-31, vii-viii.
223. Ewid M, Sherif H, Allihimy AS, et al. AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):178. doi:10.1186/s13104-020-05031-3.
224. Nishimura M, Nakayama K, Ishikawa Y. [Cardiac arrhythmias caused by electrolyte imbalance]. *Nihon Rinsho*. 1996;54(8):2207-12. Japanese.
225. Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosin-Sales J, et al. Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-reactive protein levels in patients with chronic stable angina. *Atherosclerosis*. 2004;175(1):151-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.013.
226. Morici N, Cantoni S, Soriano F, et al. Alterazioni dell'emocromo nella sindrome coronarica acuta: ematologi e cardiologi a confronto [Relevance of complete blood count parameters in the assessment of acute coronary syndromes: a combined hematological and cardiological perspective]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2019;20(12):694-705. Italian. doi:10.1714/3271.32379.
227. Núñez J, Miñana G, Bodí V, et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem*. 2011;18(21):3226-33. doi:10.2174/092986711796391633.
228. Bonaque JC, Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, et al. Red blood cell distribution width adds prognostic value for outpatients with chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(7):606-12. English, Spanish. doi:10.1016/j.recesp.2011.12.006.
229. Suh S, Cho YR, Park MK, et al. Relationship between serum bilirubin levels and cardiovascular disease. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193041. doi:10.1371/journal.pone.0193041.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный терапевт ДЗМ, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.
2. Палеев Ф. Н. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова.
3. Моисеева О. М. — д.м.н., зав. научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова”.
4. Драгунов Д. О. — к.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.
5. Соколова А. В. — к.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.
6. Арутюнов А. Г. — д.м.н., профессор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.
7. Жиров И. В. — д.м.н., в.н.с. НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова.
8. Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.
9. Привалова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.
10. Габрусенко С. А. — д.м.н., с.н.с., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России.
11. Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии.
12. Гендлин Г. Е. — д.м.н., профессор, профессор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.
13. Гиляревский С. Р. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО Минздрава России.
14. Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части Самарского областного клинического кардиологического диспансера, главный кардиолог Самарской области, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО СамГМУ.
15. Зайратьянц О. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России.
16. Каратеев Д. Е. — заместитель директора по научной работе, зав. отделом ранних артритов ФГБНУ Научно-исследовательского института ревматологии им. В. А. Насоновой.
17. Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБУЗ ВО “Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера” Минздрава России.
18. Космачева Е. Д. — зав. кафедрой терапии, д.м.н., главный кардиолог Южного федерального округа, главный кардиолог Краснодарского края, заслуженный врач Российской Федерации.
19. Кочетов А. Г. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики РУДН.
20. Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор зав. кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ Волгоградского Государственного Медицинского Университета.
21. Мелехов А. В. — д.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.
22. Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова.
23. Нарусов О. Ю. — к.м.н., с.н.с. НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова.
24. Насонова С. Н. — к.м.н., с.н.с. НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова.
25. Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.
26. Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, проректор КрасГМУ.
27. Орлова Я. А. — д.м.н., профессор, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний МГУ им. М. В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр.
28. Потешкина Н. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.
29. Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского, заслуженный врач РФ.
30. Саидова М. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, зав. отделением НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова.

31. Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.
32. Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии Факультета Фундаментальной Медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, зав. отделом лучевой диагностики МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, президент Российского Общества Рентгенологов и Радиологов.
33. Ситникова М. Ю. — д.м.н., г.н.с., руководитель НИО сердечной недостаточности, профессор кафедры терапии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова.
34. Скворцов А. А. — д.м.н., в.н.с. НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова.
35. Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.
36. Стукалова О. В. — к.м.н., с.н.с. НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова.
37. Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней НижГМА.
38. Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по научной работе, Генеральный директор ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России.
39. Усов В. Ю. — д.м.н., профессор, зав. отделением рентгеновских и томографических методов диагностики Томского НИМЦ НИИ кардиологии.
40. Фамин И. В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии, главный специалист по терапии Приволжского окружного медицинского центра.
41. Чесникова А. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО “Ростовский ГМУ”.
42. Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета, главный кардиолог г. Челябинска.
43. Шостак Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог
2. Врач-терапевт
3. Врач общей практики (семейный врач)
4. Врач-терапевт участковый

В ходе разработки клинических рекомендаций использованы международные шкалы уровня убедительности рекомендаций и уровня достоверности доказательств (**Таблицы П1 и П2**), а также новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (**Таблицы П3, П4 и П5**), введенная в 2018г ФГБУ ЦЭКМП Минздрава РФ. Формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций, одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций.

Таблица П1. Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Можно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/не эффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Таблица П2. УДД согласно рекомендациям ЕОК

Уровни достоверности доказательств, ЕОК	
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Таблица П3. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровни достоверности доказательств (УДД)	
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации" (зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)	
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П4. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращение: УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица П5. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендации (УУР) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н “Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации” (зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)	
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

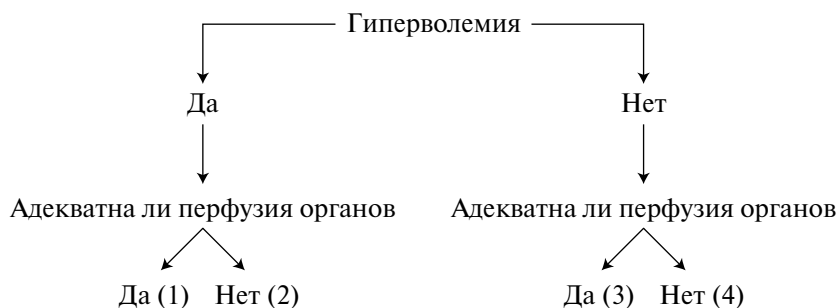
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, — а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012г № 918н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017г № 203н “Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи”.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012г № 1554н “Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности”.
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 февраля 2006г № 129 “Об утверждении стандарта медицинской помощи больным миокардитом неуточненным”.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н “Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации” (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

АЛГОРИТМ выбора тактики лечения пациента с острым миокардитом на основании исходного гемодинамического профиля



Ситуация (1) У пациента очевидна гиперволемия, но перфузия органов адекватна, такой фенотип по классификации J. S. Forrester и L. W. Stevenson характеризуется как “влажный — теплый”. Показано назначение диуретиков, вазодилататоров и при их неэффективности — ультрафильтрации.

Ситуация (2) У пациента очевидна гиперволемия, но перфузия органов неадекватна, такой фенотип по классификации J. S. Forrester и L. W. Stevenson характеризуется как “влажный — холодный”. При уровне систолического давления <90 мм рт.ст. показаны: препараты с положительным инотропным эффектом — адренергические и дофаминергические средства (C01CA), вазопрессоры, диуретики, и при неэффективности — методы механической поддержки кровообращения.

При уровне систолического давления >90 мм рт.ст. показаны: вазодилататоры, диуретики, и при неэффективности мочегонной терапии — препараты с положительным инотропным эффектом — адренергические и дофаминергические средства (C01CA).

Ситуация (3) У пациента нет гиперволемии, и перфузия органов неадекватна, такой фенотип по классификации J. S. Forrester и L. W. Stevenson характеризуется как “сухой — холодный”. В этой ситуации показаны препараты с положительным инотропным эффектом — адренергические и дофаминергические средства (C01CA).

Ситуация (4) У пациента нет гиперволемии, и перфузия органов адекватна, такой фенотип по классификации J. S. Forrester и L. W. Stevenson характеризуется как “сухой — теплый”. В этой ситуации показана обычная терапия.

Приложение В. Информация для пациента

Миокардит — это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до СН, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

Советы пациенту и его семье

Удовлетворительное самочувствие и отсутствие симптомов НК не исключают возникновения рецидивов. В связи с этим необходимо регулярное диспансерное наблюдение у врача (не менее 1 года).

Необходима регулярная профилактика инфекционных заболеваний.

— Вакцинация против кори, краснухи, паротита, гриппа и полиомиелита.

— Вакцинация против пневмококка (с использованием вакцины для профилактики пневмококковых инфекций).

В остром периоде миокардита необходимо избегать интенсивных физических нагрузок.

В период реабилитации рекомендуется физическая активность от низкой до умеренной интенсивности, под наблюдением врача-специалиста.

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт