



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, WoS, EBSCO

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2014) 3,582
импакт-фактор (2014) 1,234

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

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

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

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

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

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323–53–88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324–22–34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Иванова А. Е.

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (142) 2017

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галавич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ
НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошвин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревиншвили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Благова О. В. (Москва)
Дземешкевич С. Л. (Москва)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

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, WoS, EBSCO

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2014) 3,582
Impact-factor (2014) 1,234

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

Instructions for authors:
www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

**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**

Advertising department Leontyeva Elena
tel.: +7 (499) 323–53–88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324–22–34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Ivanova A. E.

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 2 (142) 2017

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjovich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Koziova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Blagova O. V. (Moscow)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

Благова О. В., Недоступ А. В.
Классификация некоронарогенных заболеваний сердца:
наш взгляд на проблему

7 Blagova O. V., Nedostup A. V.
Classification of non-coronary heart diseases. Point of view

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Терещенко С. Н., Скворцов А. А., Щедрина А. Ю.,
Нарусов О. Ю., Зыков К. А., Сафиуллина А. А., Сычев А. В.,
Жиров И. В.
Диагностическая значимость иммунологических
маркеров у больных воспалительной кардиомиопатией

22 Tereschenko S. N., Skvortsov A. A., Schedrina A. Yu.,
Narusov O. Yu., Zykov K. A., Safiullina A. A., Sychev A. V.,
Zhironov I. V.
Diagnostic significance of immunity markers in inflammatory
cardiomyopathy patients

Игнатиева Е. С., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б.,
Моисеева О. М.
Возможности магнитно-резонансной томографии
в диагностике различных клинико-морфологических форм
миокардита

30 Ignatieva E. S., Ryzhkova D. V., Mitrofanova L. B.,
Moiseeva O. M.
Magnetic resonance imaging of the heart in diagnostics
of various types of myocarditis

Алиева И. Н., Благова О. В., Гагарина Н. В., Недоступ А. В.,
Коган Е. А., Седов В. П., Кадочникова В. В., Донников А. Е.,
Зайденов В. А., Куприянова А. Г., Терновой С. К.
Возможности мультиспиральной компьютерной
томографии в диагностике миокардита и определении
прогноза у больных с синдромом дилатационной
кардиомиопатии в сопоставлении с биопсией миокарда

39 Alieva I. N., Blagova O. V., Gagarina N. V., Nedostup A. V.,
Kogan E. A., Sedov V. P., Kadochnikova V. V., Donnikov A. E.,
Zaydenov V. A., Kupriyanova A. G., Ternovoy S. K.
Multispiral computed tomography versus myocardial biopsy
in diagnostics of myocarditis and prognosis evaluation
of dilation cardiomyopathy syndrome

Седов А. В., Царегородцев Д. А., Сулимов В. А.
Неинвазивные электрофизиологические маркеры
высокого риска фатальных событий у больных
с дилатационной кардиомиопатией

50 Sedov A. V., Tsaregorodtsev D. A., Sulimov V. A.
Non-invasive electrophysiological markers of higher risk
for fatal outcomes in dilation cardiomyopathy patients

Крылова Н. С., Ковалевская Е. А., Потешкина Н. Г.,
Демкина А. Е., Хашиева Ф. М.
Внезапная смерть при гипертрофической
кардиомиопатии: поиск новых факторов риска

62 Krylova N. S., Kovalevskaya E. A., Poteshkina N. G.,
Demkina A. E., Khashieva F. M.
Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: search
for new risk factors

Благова О. В., Недоступ А. В., Седов В. П., Коган Е. А.,
Паша С. П., Гагарина Н. В., Алиева И. Н., Седов А. В.,
Царегородцев Д. А., Куликова В. А., Шепелева Н. Е.,
Саркисова Н. Д.
Клинические маски амилоидоза с поражением сердца:
особенности диагностики на современном этапе

68 Blagova O. V., Nedostup A. V., Sedov V. P., Kogan E. A.,
Pasha S. P., Gagarina N. V., Alieva I. N., Sedov A. V.,
Tsaregorodtsev D. A., Kulikova V. A., Shepeleva N. E.,
Sarkisova N. D.
Clinical masks of amyloidosis with the heart involvement:
modern diagnostic issues

Иртыга О. Б., Мгдесян К. О., Моисеева О. М.
Особенности ведения беременности и родов
у пациенток с патологией аорты и аортального клапана

80 Irtyuga O. B., Mgdesyan K. O., Moiseeva O. M.
Pregnancy and delivery management of women with aorta
and aortic valve pathology

Бляхман Ф. А., Зиновьева Ю. А., Мехдиева К. Р.,
Найдич А. М., Соколов С. Ю., Тимохина В. Э.
Ложные сухожилия в левом желудочке

87 Blyakhman F. A., Zinovieva Yu. A., Mekhdieva K. R.,
Naydich A. M., Sokolov S. Yu., Timokhina V. E.
False tendons in the left ventricle

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Остроумова О. Д., Викентьев В. В., Гусева Т. Ф.
Комбинированная антигипертензивная терапия: тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

92 Ostroumova O. D., Vikentiev V. V., Guseva T. F.
Combination antihypertension therapy: triple fixed combination of antihypertensive drugs

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Фролова Ю. В., Дымова О. В., Заклязьминская Е. В., Поляк М. Е., Мершина Е. А., Синицин В. Е., Дземешкевич С. Л.
Гипертрофическая кардиомиопатия и миокардиальная кривая левого желудочка

CLINICAL CASES

100 Frolova Yu. V., Dymova O. V., Zaklyazminskaya E. V., Polyak M. E., Merzhina E. A., Sinitsyn V. E., Dzemeshevich S. L.
Hypertrophic cardiomyopathy and myocardial crypt of the left ventricle

Демко И. В., Пелиновская Л. И., Мосина В. А., Крапошина А. Ю., Гордеева Н. В., Соловьева И. А., Рязанов А. Е.
Случай первичного амилоидоза с поражением сердца и перикарда в практике кардиолога

103 Demko I. V., Pelinovskaya L. I., Mosina V. A., Kraposhina A. Yu., Gordeeva N. V., Solovyova I. A., Ryazanov A. E.
Case of primary amyloidosis with involvement of the heart and pericardium in cardiology practice

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Поляк М. Е., Мершина Е. А., Заклязьминская Е. В.
Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития?

LITERATURE REVIEWS

106 Polyak M. E., Merzhina E. A., Zaklyazminskaya E. V.
Non-compaction left ventricle myocardium: a symptom, syndrome or development variation?

Frustaci A., Chimenti C., Taradin G. G.
Роль иммуносупрессивной терапии в лечении миокардита

114 Frustaci A., Chimenti C., Taradin G. G.
The role of immunity suppression in treatment of myocarditis

Лупанов В. П.
Антиишемический метаболический модулятор триметазидин в лечении ишемической болезни сердца

119 Lupanov V. P.
Antiischemic metabolic modulator trimetazidine in treatment of coronary heart disease

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):

<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Дорогие читатели!

Вы держите в руках ежегодный номер “Российского кардиологического журнала”, посвященный некоронарогенным и клапанным заболеваниям сердца. Сегодня это единственный кардиологический журнал России, который регулярно отдает свои страницы под статьи данного направления. Вместе с тем, во всем мире и особенно в Европе именно в этой области проводятся наиболее интересные, на наш взгляд, и разноплановые исследования.

В 2016 году основное обсуждение этой тематики проходило на секциях Конгресса Европейского общества кардиологов в Риме и 13-й встрече Рабочей группы ESC по болезням миокарда и перикарда в Варнемюнде, членами которой являются пока единичные специалисты из России. Наиболее острые дискуссии ведущих европейских экспертов (А. Frustaci, Н.-Р. Schultheiss, А. Saforio и др.) касались возможности проведения иммуносупрессивной терапии у вирус-позитивных больных миокардитом, в частности, при наличии в миокарде парвовируса В19. Последние публикации из клиники Шарите говорят о том, что эффективность противовирусной терапии (в частности, интерфероном) в отношении данного вируса по-прежнему невысока, в то время как его роль в развитии миокардита остается не до конца понятной (известны как фатальные случаи, так и вполне доброкачественное носительство). Краеугольным является вопрос о конкретных механизмах, через которые вирус приводит к индукции и поддержанию воспаления в миокарде и на которые должно быть направлено лечение. Можно ожидать, что в ближайшие годы в Европе появятся работы по изучению иммуносупрессивной терапии у отдельных категорий вирус-позитивных больных; наш опыт, отраженный в аналогичном номере РКЖ за 2016г, говорит об эффективности относительно мягкого иммуносупрессивного лечения у вирус-позитивных больных (преимущественно с парвовирусом В19 в миокарде) с высокой иммунологической активностью.

В России различные аспекты некоронарогенных заболеваний миокарда были в наиболее полном виде представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов в Екатеринбурге, где прошли 7 специализированных секций и пленарное заседание. Материалы данного номера в значительной степени отражают работы, представленные осенью на конгрессе ведущими специалистами и экспертными группами России. К сожалению, круг этих специалистов пока не очень широк — в первую очередь в связи с тем, что изучение проблемы на современном уровне совершенно невозможно без применения биопсии миокарда, которая по мнению европейских экспертов остается золотым стандартом диагностики мио-



кардитов и других болезней миокарда, но в России выполняется лишь в единичных центрах.

Открывает номер статья, в которой мы проводим анализ эволюции классификаций некоронарогенных заболеваний миокарда как в России, так и за рубежом, и предлагаем собственный вариант такой классификации. Три статьи посвящены возможностям неинвазивной диагностики миокардитов (иммунологические маркеры, МРТ и МСКТ с контрастированием) в сопоставлении с биопсией миокарда. Еще одним важнейшим аспектом лечения является оценка риска внезапной сердечной смерти и поиск ее новых предикторов у больных с ГКМП и ДКМП. Все более часто кардиологи сталкиваются с так называемыми — редкими формами кардиомиопатий, которые требуют переосмысления — с криптами миокарда левого желудочка, некомпактным миокардом, различными вариантами амилоидоза.

Нам представляется несомненным, что успешное развитие направления возможно лишь в специализированных центрах, обладающих полным спектром диагностических возможностей (включая выполнение биопсии миокарда и ДНК-диагностики) и опытом работы с подобными больными. На сегодня такая команда уже включает специалистов по лучевой и ультразвуковой диагностике, морфологов, генетиков, иммунологов, инфекционистов, интервенционных кардиологов, кардиохирургов, трансплантологов, однако ведущим специалистом, который должен вести пациента на всем протяжении его болезни, остается терапевт-“миокардиолог”. Хотим также акцентировать внимание всех читателей на необходимости создания собственных российских регистров больных с миокардитами и кардиомиопатиями, которые стали бы основой для уточнения лечебной тактики, и призываем к обсуждению технических аспектов осуществления такого проекта всероссийского масштаба.

Благова Ольга Владимировна, д.м.н., профессор
Дземешкевич Сергей Леонидович, д.м.н., профессор

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Приводятся данные долгосрочного (двухгодичного) наблюдения больных со сравнением внедрённых в коронарные артерии стентов с лекарственным покрытием и биоразстворимых имплантов с эверолимусом. Nairooz, et al. (2017) провели мета-анализ публикаций с общим числом пациентов 2360 в 5 протоколах. Показано, что биоразстворимые каркасы приводили в большему количеству связанных с устройством событий, повышая их абсолютный риск на 2,4%, относительный (по сравнению со стентами) на 53%. Так, частота тромбоза стента была 2,1%, тогда как у стентов 0,6% (отношение рисков 3,39). Летальность в группах была одинаковой, как и необходимость реваскуляризации ввиду развития ишемии по целевому сосуду.

(По данным: Heart, 2017)

К механизмам влияния менопаузы на сердечно-сосудистый риск обратились de Kat, et al. (2017). Они включили в исследование 3108 женщин, наблюдая их в течение 20 лет, в период с 1987 по 2010гг. Среди измеряемых показателей был антимюллеровский гормон — маркер резерва яичников. К концу наблюдения у 8,2% женщин случились те или иные события, включая 2,6% инсультов. Показано, что концентрация гормона и траектория её изменения во времени связаны независимо с сердечно-сосудистым риском. Снижение его концентрации в периферической крови есть часть патофизиологического механизма, повышающего риск в связи с наступлением менопаузы.

(По данным: Circulation, 2017)

Холодная погода повышает частоту развития инфаркта миокарда (ИМ). Об этом сообщается по данным исследования в Канаде, городе Winnipeg. В течение 6 лет проводилось наблюдение за погодой и медицинской статистикой населённого пункта с 700 тыс жителей. Выявлено, что падение температуры на 10° С повышает на 7% количество ИМ. В период наблюдения 32% дней были холоднее 0° С, 38% — между 0 и 20° С, а 31% дней теплее 20° С. Всего за 6 лет случилось 1817 ИМ с подъёмом сегмента ST.

(По данным: Eur Heart J, 2017)

Авторы из Швеции (Kjellström) сообщают, что больные ИМ, у которых имеется депрессия, недополучали антидепрессанты. В протокол PAROKRANK вошло 805 пациентов моложе 75 лет с первым ИМ и столько же лиц сходных по основным показателям. Показано, что в группе ИМ у 14% были симптомы депрессии, тогда как в контроле — у 7%. Среди больных ИМ и депрессией препараты антидепрессанты получали 16%, тогда как в группе контроля пациенты с депрессией — 42%. Автор делает вывод о том, что те, у кого случился ИМ, не искали помощи по поводу своей депрессии, а если искали, депрессия не была

распознана. Домашний стресс удваивал риск развития ИМ, будучи причиной жизненного истощения.

(По данным: Eur Heart J, 2017)

По данным американского исследования Dreyer, et al. (2017), женщины имеют более высокий риск повторной госпитализации в течение первого года после выписки по поводу острого ИМ (отношение рисков 1,29). Повторные госпитализации были связаны с любыми причинами, не только сердечно-сосудистыми. На это влияют психосоциальный статус и худшее состояние здоровья женщин, независимо от возраста.

(По данным: Circulation, 2017)

Китайские авторы (Liao, et al., 2017) обратились к антимикробным свойствам статинов, в частности, влиянию на *Helicobacter pylori* и индуцированное этой бактерией воспаление. В *in vivo* и *ex vivo* моделях макрофагов показано, что добавление статинов способствует фагоцитозу НР, а также стимулирует выработку ими лизосом, что ведёт к ускоренному растворению секвестрированных бактерий. Также статины аттенуировали продукцию интерлейкина-1β. Авторы заключают, что такое действие статинов может снижать степень вызванного *Helicobacter pylori* воспаления.

(По данным: Front Cell Infect Microbiol, 2017)

Американские исследователи (McCulloch, et al., 2017) измерили концентрацию в моче метаболита тромбосана A₂ — 11-дегидротромбосана-B₂ у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), принимающих аспирин. Было включено 327 мужчин и 122 женщины в возрасте в среднем 66 лет. Обнаружено, что концентрация этого метаболита достоверно связана с летальностью от всех причин и может быть маркером недостаточности антитромбоцитарной терапии больных ИБС.

(По данным: Am J Cardiol, 2017)

В Перу было проведено исследование влияния высоты расположения населённого пункта и его категории (город, сельская местность) на развитие артериальной гипертензии. В когортный протокол CRONICAS было включено 3,2 тыс участников из разных областей страны, средний возраст 55,8 лет. Распространённость артериальной гипертензии в начале была 19,7%. В течение наблюдения зарегистрировано 375 новых случаев, что составило 7,12 на 100 человеко-лет. Отношение рисков для среднеурбанизированных областей составило 1,76 в сравнении с высокоурбанизированными. Однако в случае высотного расположения риск, напротив, снижался (ОР 0,74). Среди факторов ключевым было ожирение. Авторы отмечают, что связь между высотой и типом поселения с развитием гипертензии существует, хотя и гетерогенна.

(По данным: Heart, 2017)

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА: НАШ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Благова О. В., Недоступ А. В.

Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда (НКЗМ) и, в частности, их классификации является одной из наиболее сложных в кардиологии и внутренней медицине. На сегодняшний день в России отсутствует единая официально утвержденная классификация, в научной и практической кардиологии используются элементы нескольких классификаций — американской (2006г), европейской (2008г) и последней модификации классификации Н. Р. Палеева и Ф. Н. Палеева (2008г). В статье проводится критическое сопоставление данных классификаций, анализ эволюции понятия “кардиомиопатия (КМП)”, европейской и российской классификаций миокардитов и классификации 2014г MOGE(S); предлагаются принципы “идеальной” классификации на современном этапе и собственный ее синтетический вариант.

Основными аспектами предложенной классификации являются введение синдромного подхода (выделение ведущего клинического синдрома) как первого этапа нозологической диагностики при подозрении на НКЗМ; сохранение нозологического принципа с разделением НКЗМ на миокардиты, КМП и миокардиодистрофии; выделение сочетанных форм НКЗМ; параллельное использование этиологической (в т.ч. генетической) и структурно-функциональной классификации КМП; выделение структурно-функциональной формы КМП с преимущественным поражением правых отделов сердца; выделение (наряду с генетическими и идиопатическими) особых форм КМП, которые имеют смешанную природу; сочетаний неревматического миокардита с пери- и эндокардитом; степени достоверности миокардита (при невозможности выполнения биопсии миокарда) с учетом оригинальных критериев его диагностики; степени активности миокардита — как гистологической, так и иммунной; двух форм инфаркт-подобного миокардита (наряду с ишемическим); паранеопластического миокардита и миокардита в рамках неклассифицируемых (латентных) системных иммунных заболеваний; внесение в классификацию подробной морфологической и вирусологической характеристики миокардита; разделение миокардиодистрофий по степени компенсации систолической

функции; создание клинической классификации аритмогенной дисплазии правого желудочка и синдрома некомпактного миокарда (с учетом наличия или отсутствия миокардита).

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 7–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-7-21>

Ключевые слова: некоронарогенные заболевания миокарда, классификация, миокардиты, кардиомиопатии, миокардиодистрофии.

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет (ПМГМУ) им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета.

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

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, АНФ — антинуклеарный фактор, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, НКЗМ — некоронарогенные заболевания миокарда, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия.

Рукопись получена 10.01.2017

Рецензия получена 12.01.2017

Принята к публикации 19.01.2017

CLASSIFICATION OF NON-CORONARY HEART DISEASES. POINT OF VIEW

Blagova O. V., Nedostup A. V.

The problem of non-coronary diseases of myocardium (NCDM) and, particularly, the classification of them, is one of the most complicated in cardiology and internal medicine. Until recently, there is no unified official classification in Russia, and there are various in use for practical and scientific purposes: American (2006), European (2008) and the latest issue by Paleev N.R. and Paleev F.N. (2008). The article critically examines and compares these classifications. The analysis provided, of evolution of the term “cardiomyopathy” (CMP), European and Russian classifications of myocarditis and MOGE(S) of 2014; the principles for an “ideal” classification are proposed, at modern stage, and our original synthetic variant.

Main aspects of the proposed classification are introduction of syndromal approach (the selection of primary clinical syndrome) as a first step of nosological diagnostics when NCDM suspected; retaining of nosological principle with distinction of NCDM to myocarditis, CMPs and myocardiodystrophies; selection of combination NCDM; parallel application of etiological (incl. genetic) and structure-functional CMP classification; selection of CMP with mostly right chambers lesion; selection (together with genetic and idiopathic) of the special CMPs, showing combinational nature; combinations of non-rheumatic myocarditis with peri- and endocarditis; the grade of myocardium diagnosis reliability (if biopsy impossible) with the original

criteria of its diagnostics; the level of myocarditis activeness — histological and immune; two types of infarction-like myocarditis (as well as ischemic); paraneoplastic myocarditis and myocarditis as non-classified (latent) systemic immune disorder; introduction of a detailed morpho- and virological characteristics of myocarditis into classification; distinction of myocardiodystrophies by the level of systolic function compensation; creation of clinical classification of arrhythmogenic right ventricle dysplasia and non-compaction myocardium syndrome (incl. in the presence and absence of myocarditis).

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 7–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-7-21>

Key words: non-coronary diseases of myocardium, classification, myocarditis, cardiomyopathies, myocardiodystrophies.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Любая клиническая классификация отражает уровень понимания проблемы и в сжатой форме содержит наиболее важные сведения о сущности болезни. Заболевания собственно миокарда, не связанные

с поражением коронарных артерий (отсюда наиболее употребительный групповой термин — некоронарогенные заболевания миокарда, НКЗМ), а также с врожденными и приобретенными пороками сердца

и другими состояниями, которые приводят к вторичной перегрузке миокарда (например, артериальной или легочной гипертензией), являются самой многочисленной, разнородной и недостаточно изученной группой болезней сердца, классификация которой особенно сложна. Вероятно, ни в одном разделе кардиологии классификации за последние полвека не менялись столь радикально. Включая в себя все новые сведения об этиологии и патогенезе различных НКЗМ, эти классификации одновременно приобретают и новые недостатки, главными среди которых являются, на наш взгляд, утрата нозологического принципа, клиничности и практичности.

Термин **“кардиомиопатии”** (КМП) был предложен W. Brigden в 1957г для обозначения заболеваний миокарда неизвестной природы (не связанных с воспалением, ИБС, гипертензией и др.), характеризующихся кардиомегалией, изменениями на ЭКГ, прогрессирующим течением с развитием сердечной недостаточности и неблагоприятным прогнозом [1]. Введение этого понятия завершило формирование базовых представлений о трех основных механизмах первичного поражения миокарда — воспалении, дистрофии и генетической неполноценности структурных белков и других компонентов кардиомиоцитов. В соответствии с этими механизмами, отечественные авторы (Палеев Н.Р. и др.) создали наиболее ясную и не утратившую своей актуальности классификацию НКЗМ: 1. Миокардиты. 2. Миокардиодистрофии. 3. Кардиомиопатии: дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная.

Миокардит является самым устоявшимся понятием из этой триады. Если первые его описания касались больных ревматизмом, то в дальнейшем этим термином (предложен в 1837г I. F. Sobernheim) стали обозначать самые разные поражения миокарда, включая инфаркт, хотя связь миокардита с инфекцией была установлена достаточно рано. Как отмечает Н.Р. Палеев, “диагноз “хронический миокардит” был популярнейшим диагнозом второй половины XIX и первой четверти XX веков”, фактически став синонимом неклапанных болезней сердца” [2]. ВОЗ понимает под миокардитом воспалительное заболевание миокарда, которое сопровождается нарушением функций сердца и “диагностируется на основании установленных гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев” (1995г, [3]). Этого же определения придерживаются авторы первых Европейских рекомендаций 2013г [4].

Для выделения невоспалительных поражений сердечной мышцы в 1928г Riseman предложил термин “миокардоз”, а в 1935г Г.Ф. Ланг обозначил эту группу заболеваний термином **“дистрофия миокарда”**, который так и не получил международного признания, о чем остается только сожалеть. Четкая патогенетическая и морфологическая сущность

понятия (нарушения метаболизма миокарда без признаков воспаления — Г.Ф. Ланг относил к ним мутное: набухание, белковое перерождение, жировую, липоидную дегенерацию или инфильтрацию, амилоидное, восковидное перерождение и т.п.) и вторичная природа, т.е. связь с многочисленными, достаточно хорошо известными этиологическими факторами, отличают эту группу НКЗМ как от миокардита, так и от КМП в их классическом понимании.

Именно эту многочисленную группу болезней миокарда за рубежом стали обозначать патогенетически неоправданными и внутренне противоречивыми понятиями “специфические” или “вторичные” КМП. Дополнительную путаницу внесло предложение американцев (классификация 2006г, [5]) понимать под вторичными КМП поражения сердца в рамках системных болезней, что, кстати, не ново (в том же смысле говорил о вторичных КМП Е.М. Тареев). По сути, сегодня любое поражение миокарда известной или неизвестной этиологии именуют кардиомиопатией (ишемическая, диабетическая, тиреотоксическая, алкогольная, клапанная, предсердная, рубцовая и т.п.), что приводит к полной утрате смысла этого понятия, которое можно было бы расшифровать как “что-то с миокардом” или шире — “что-то с сердцем”.

В таблице 1 мы суммировали эволюцию представлений о заболеваниях миокарда (“кардиомиопатиях” как в строгом, так и в самом широком смысле слова) за последние 50 лет. Из безусловно позитивных моментов следует отметить расшифровку все более широкого спектра этиологических факторов болезней миокарда (в т.ч. генетической природы истинных КМП), выделение в 1980г основных структурно-функциональных типов КМП (дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная), включение в группу КМП генетических болезней с нарушением преимущественно электрических функций миокарда (2006), из отрицательных — отнесение к КМП не только миокардиодистрофий известной этиологии, но и миокардитов. Термин “воспалительная КМП” был введен для обозначения миокардита в сочетании с дисфункцией миокарда [9]. Такой диагноз точно указывает на природу, но не стадию процесса (включает случаи постмиокардитического склероза) и, соответственно, сам по себе не является основанием для назначения базисной терапии.

Очень спорным является вопрос о выделении ишемической, клапанной, гипертонической КМП, которое было “узаконено” классификацией ВОЗ 1995г, но затем вновь подвергнуто сомнениям. Определенный смысл в этом есть: далеко не у всех пациентов с коронарным атеросклерозом, инфарктом, гипертензией развивается дилатация полостей; она может указывать на генетическую “поломку” у таких больных (к примеру, при гипертензии — особый гено-

Таблица 1

Эволюция классификаций КМП

Год, автор классификации	J.F. Goodwin, 1964, [6]	ВОЗ, 1980, [7]	ВОЗ, 1995, [3]	АНА, 2006, [5]	ESC, 2008, [8]
Определение кардиомиопатии	острое, подострое или хроническое расстройство сердечной мышцы неизвестной/неясной этиологии, с частым вовлечением эндо/перикарда, не атеросклеротического происхождения	заболевания миокарда неизвестной этиологии	все заболевания миокарда, ассоциированные с его дисфункцией	гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, сопровождающихся механической и/или электрической дисфункцией миокарда	заболевания миокарда, которые сопровождаются нарушением его структуры и функции при отсутствии коронарной патологии, гипертонии, пороков сердца
Основной принцип разделения	структурно-функциональный	структурно-функциональный	неизвестной/известной (специфические) этиологии	первичные/вторичные	семейные/несемейные; структурно-функциональный
Основные виды кардиомиопатий	застойная, ГКМП, констриктивная, облитерирующая	ДКМП, ГКМП, РКМП, неклассифицируемые	ДКМП, ГКМП, РКМП, АДПЖ, неклассифицируемые, специфические	первичные (генетические, смешанные, приобретенные) и вторичные	ДКМП, ГКМП, РКМП, АДПЖ, некомпактный миокард, неклассифицируемые
Характеристика заболеваний миокарда известной этиологии	не рассматриваются	рассматриваются как специфические заболевания миокарда, но не кардиомиопатии	рассматриваются как специфические кардиомиопатии	разбросаны по разным группам кардиомиопатий	рассматриваются как несемейные формы кардиомиопатий
Дисфункции миокарда при ИБС, гипертонии, клапанных пороках сердца	критерий исключения диагноза кардиомиопатии	не рассматриваются	относятся к кардиомиопатиям при несоответствии дисфункции миокарда тяжести основного заболевания	критерий исключения диагноза кардиомиопатии	критерий исключения диагноза кардиомиопатии
Место миокардита	не рассматривается	отнесен к специфическим заболеваниям миокарда	в качестве воспалительной кардиомиопатии отнесен к специфическим кардиомиопатиям	разбросан по разным группам кардиомиопатий (первичные приобретенные, вторичные)	отнесен к несемейной форме ДКМП
Новые формы кардиомиопатий	-	неклассифицируемые	АДПЖ, некомпактный миокард	каналопатии, тахииндуцированная, такоцубо, у детей от больных диабетом матерей	ожирение дети от матерей с сахарным диабетом, спортивное сердце, такоцубо

тип белков ренин-ангиотензиновой системы, [10]). Но на практике это привело к тому, что кардиомиопатией стали называть любое тяжелое поражение сердца у больных с ИБС, гипертонией или пороками, не задумываясь о других причинах дисфункции миокарда.

Если сегодня задать широкой аудитории российских терапевтов и кардиологов вопрос о том, какая классификация НКЗМ является действующей в России, однозначный ответ вряд ли будет получен. Многие ученые и врачи приняли по умолчанию классификацию американкой коллегии кардиологов 2006г [5], которая, на наш взгляд, является одной из самых противоречивых и неудачных. Лишь некоторые при-

меры: две генетические лизосомальные болезни (Данона и Фабри) разнесены по разным группам на основании того, что при болезни Фабри поражаются другие органы и системы; ДКМП выделена как смешанная (генетическая и негенетическая) первичная КМП, миокардиты (воспалительная КМП) отнесены к группе приобретенных первичных КМП, а саркоидоз и миокардит при диффузных болезнях соединительной ткани — к вторичным КМП; все формы РКМП за исключением идиопатической отнесены к вторичным КМП, хотя многие из них могут протекать с преимущественным или изолированным поражением сердца (например, транстиретиновый амилоидоз). Неудобство классификации под-

тверждает тот факт, что и в научных публикациях и тем более в клинической практике в течение последних 10 лет она использовалась очень нечасто.

Уже в 2008г европейские эксперты не только выступили с обоснованной критикой американской классификации, но и предложили свою, несомненно, более логичную и простую [8] — она сохранила морфофункциональные варианты КМП, выделив среди них семейные и несемейные, включила неклассифицируемые формы КМП (некомпактный миокард, такоцубо) и аритмогенную КМП правого желудочка. Вместе с тем, к несемейным (у авторов это почти идентично негенетическим, приобретенным) вариантам ДКМП отнесены все формы миокардита, что является общим слабым местом всех современных классификаций НКЗМ, в которых неизбежно размываются нозологические грани, и миокардит уходит на второстепенные роли.

Попытка радикально преодолеть эти трудности сделана авторами последней глобальной европейской классификации КМП (2014г), получившей название MOGE(S) по аббревиатуре основных компонентов (морфо-функциональный фенотип; органы и системы, вовлеченные в процесс; генетическая природа; этиология; стадия) и призванной дать исчерпывающий портрет больного с НКЗМ [11]. В идеале он должен представлять из себя громоздкий и трудно воспринимаемый многоуровневый буквенный код, намного превышающий по сложности, например, классификацию опухолей “TNM”. На практике это часто недостижимо: 3-я рубрика (генетический паттерн) касается исключительно истинных, генетически детерминированных КМП, в 4-й рубрике (этиология) нашли свое место как отдельные (далеко не все) формы первичных КМП, так и миокардит, который вновь рассматривается авторами лишь как одна из форм КМП и теряется в обилии генетических форм.

Глядя на эту классификацию, очень трудно выделить главное и представить себе, каков же действительно спектр основных НКЗМ в зависимости от их этиологии, патоморфологии и, в конечном итоге, нозологической природы. Так же трудно обычному врачу “перевести” данную аббревиатуру в привычный нозологический диагноз, который, безусловно, должен предшествовать шифру. Рассчитывать, что врач каждый раз будет проделывать такую работу, не приходится. Научное сообщество пока также с осторожностью относится к классификации MOGE(S), критикуя ее неприменимость ко многим ситуациям. Напрашиваются аналогии с классификацией аритмий и антиаритмических препаратов “Сицилианский гамбит” (1991г): при всей научной стройности и красоте принципа, положенного в ее основу, сегодня ее редко кто вспоминает — для практической работы она оказалась мало пригодна из-за

своей непривычной для большинства специалистов сложности.

У классификации MOGE(S), безусловно, есть будущее. Ее главным достоинством нам представляются полнота описания всех возможных проявлений НКЗМ у конкретного больного, возможность отражения в диагнозе смешанных форм, которая до сих не предусматривалась ни одной классификацией. Уже получены данные о неблагоприятном прогностическом значении наличия у одного пациента множественных атрибутов MOGE(S) [12]. Остается пожелать, чтобы классификация MOGE(S) стала практическим и научным приложением к более простой и фундаментальной классификации, построенной по нозологическому принципу.

Одним из наиболее удачных вариантов такой классификации нам кажется модифицированная классификация Н.Р. Палеева и Ф.Н. Палеева 2009г [13]. За более чем 30 лет с момента публикации первых вариантов классификация доказала свою жизнеспособность и имеет ряд неоспоримых преимуществ. В основе ее по-прежнему лежит разделение всех поражений миокарда на миокардиты (воспалительные), КМП (генетические или неизвестной природы) и миокардиодистрофии (невоспалительные поражения известной этиологии), что представляется нам глубоко оправданным со всех точек зрения (патоморфологической, нозологической, клинической, практической). Вместе с тем, остаются спорными некоторые конкретные рубрики, ряд разделов (в отношении как КМП, так и миокардитов) нуждается в существенных дополнениях. Не оправдано, на наш взгляд, верное по сути отнесение к миокардиодистрофиям поражений миокарда “при всех известных сердечно-сосудистых заболеваниях”: такой вариант не найдет своего места в клиническом диагнозе.

Таким образом, идеальной классификации НКЗМ по-прежнему не существует, и вряд ли она может быть создана: по мере накопления фундаментальных и прикладных знаний эта задача становится все более сложной. Тем не менее, мы считаем возможным сформулировать наши представления об основных принципах такой классификации:

1. Сохранение нозологического принципа, основанного на фундаментальных представлениях о природе болезни;
2. Сохранение структурно-функционального принципа;
3. Сохранение клиничности;
4. Принцип этапности постановки диагноза;
5. Учет данных прижизненной морфологической диагностики;
6. Учет данных индивидуальной генетической диагностики;
7. Удобство практического применения;
8. Возможность модификации с учетом новых данных.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕОКРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА (1-2)	КЛАССИФИКАЦИЯ КАРДИОМИОПАТИЙ (2-4)
1. По ведущему клиническому синдрому: • аритмический синдром (“идиопатические” аритмии) • синдром дилатации камер сердца со снижением сократимости (синдром ДКМП) • синдром снижения сократимости без дилатации • микроваскулярная ишемия • псевдоинфарктный синдром • синдром первичной гипертрофии миокарда • синдром рестриктивных изменений • синдром такоубо • перипартальная кардиомиопатия • минимальные клинические проявления 2. По основному клинко-патогенетическому варианту: • кардиомиопатии (классификация 1) — генетически детерминированные (определенный и вероятный диагноз) — идиопатические — особые формы: • некоторые формы РКМП (эндомиокардиальный фиброз, эндокардит Леффлера, склеродермическая, постлучевая, лейкомиическая, миелолиферативная, AL-амилоидоз) • перипартальная кардиомиопатия • кардиомиопатия такоубо • миокардиты — изолированные — с поражением перикарда — с поражением эндокарда • миокардиодистрофии • сочетания кардиомиопатии/миокардита/миокардиодистрофии • вторичные дисфункции миокарда, неадекватные тяжести основного заболевания? — ишемическая кардиомиопатия — гипертоническое сердце — синдром ДКМП у больных с пороками сердца	2. Структурно-функциональная: • дилатационная • гипертрофическая → истинная ГКМП → псевдогипертрофии (болезни накопления, инфильтративные болезни) • рестриктивная → первичная (идиопатическая) → вторичная: эндомиокардиальный фиброз, AL-амилоидоз, эндокардит Леффлера, склеродермическая, постлучевая, лейкомиическая, миелолиферативная • некомпактная (истинная и вторичная?) • с преимущественным поражением правых отделов сердца → АДПЖ; предсердная кардиомиопатия с нарушением проводимости • с изолированным нарушением электрической функции (каналопатии) • такоеубо • смешанные варианты 3. Генетическая: • дефекты генов саркомерных белков (тяжелые цепи β миозина, α-миозина, миозин-связывающий белок C, тропонин I, T, C, тропомиозин, легкие цепи миозина, мышечный LIM протеин) • дефекты генов белков цитоскелета кардиомиоцитов (дистрофин, десмин, метавинкулин, саркогликановый комплекс, CRYAB, эпикардин) • дефекты генов нуклеарных мембран (ламин A/C, эмерин) • дефекты белков десмосом (плакоглобин, десмоплакин, плакофилин 2, десмоглейн 2, десмоколлин 2) • дефекты генов ионных каналов • дефекты гена коннексина • дефекты генов белков лизосом (α-галактозидаза, LAMP2) • дефекты генов обмена гликогена • дефекты транстиретина, фратаксина, генов гемохроматоза и пр. • дефекты митохондриальных генов • сочетанные варианты 4. По характеру наследования: • семейная/спорадическая • аутосомно-доминантная/аутосомно-рецессивная/X-сцепленная/митохондриальное наследование
ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ	ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ КАРДИОМИОПАТИЙ (“red flags”)
Аритмический синдром • миокардиодистрофии (тонзилотенная, дисгормональная и пр.) • аритмическая форма подострого/хронического миокардита • постмиокардитический кардиосклероз/излеченный миокардит • каналопатии • первичные нарушения проводимости сердца • аритмогенная дисплазия правого желудочка • синдром некомпактного миокарда • нарушения ритма/проводимости сердца в рамках миоидистрофий/нейромышечных заболеваний • смешанные формы Микроваскулярная ишемия • хронический миокардит • синдром некомпактного миокарда • миокардиодистрофия Перипартальная кардиомиопатия • истинная перипартальная кардиомиопатия • миокардит • дебют генетической кардиомиопатии • сочетание Синдром ДКМП • подострый/хронический миокардит • постмиокардитический • кардиосклероз/излеченный миокардит • идиопатическая ДКМП • изолированная генетическая ДКМП • (семейная/спорадическая) • генетическая ДКМП в рамках миоидистрофий (семейная/спорадическая) • бивентрикулярная форма АДПЖ • синдром некомпактного миокарда левого желудочка • специфические формы: алкогольная, тахиндуцированная, антрациклиновая, катехоламинергическая, паранеопластическая • тяжелые миокардиодистрофии: диабетическая, тиреотоксическая, дефицит витамина B1, • особые формы: — систолическая дисфункция без дилатации — преимущественно правожелудочковая дисфункция — крупноочаговый кардиосклероз с неизменными коронарными артериями	по сочетанным клиническим проявлениям: • с периферической миопатией (мышечные дистрофии Дюшена-Бекера, Эмери-Дрейфуса, миотоническая дистрофия) • с периферической нейромиопатией • с поражением центральной/периферической нервной системы (атаксия Фридрейха, нейрофиброматоз, туберозный склероз, болезнь Фабри, амилоидоз, митохондриальные болезни) • с умственной отсталостью (болезнь Данона, синдром Нунана, митохондриальные болезни) • с аномалиями развития лица (синдром Нуна, лентигиноз) • с укорочением интервала PQ (PRKAG2, болезнь Фабри, болезнь Данона, гликогенозы, митохондриальные болезни) • с АВ блокадой (болезни Лева и Ленегра, ламинопатии, десминопатии, миотоническая дистрофия, амилоидоз, болезнь Данона, болезнь Фабри) • с низким вольтажом комплексов QRS (амилоидоз, АДПЖ) • с “немым предсердием” (предсердная кардиомиопатия с нарушением проводимости, миоидистрофия Эмери-Дрейфуса, амилоидоз) • с “рубцовыми” изменениями задне-боковой стенки левого желудочка (дистрофинопатии, поясно-конечностная миоидистрофия) • с повышением КФК (мышечные дистрофии Дюшена-Бекера, ламинопатии, десминопатии, миотоническая дистрофия, миофибрилярная миопатия, митохондриальные миопатии, болезнь Данона, атаксия Фридрейха, саркогликанопатии, гликогенозы) • с нейтропенией/лейкопенией (синдром Барта) • с повышением уровня лактата (митохондриальные болезни) • с повышением уровня трансаминаз (митохондриальные болезни, гликогенозы, болезнь Данона) • с сахарным диабетом (митохондриальные болезни) • с нефропатией (болезнь Фабри, амилоидоз и пр.) • с офтальмопатией (болезнь Фабри, TTR-амилоидоз, болезнь Данона, митохондриальные болезни) • с птозом (синдром Кернс-Сейра, десминопатии, миотоническая дистрофия) и т.п.

Рис. 1. Классификация некоронарогенных заболеваний миокарда и КМП.

Далее мы перейдем к изложению *собственной классификации НКЗМ*, которая не отвергает предыдущих, во многом их суммирует, по возможности следует перечисленным принципам и содержит ряд дополнительных, с нашей точки зрения, принципиальных.

Прежде всего, довольно легко разрешается основное противоречие (нозология внутри нозологии — миокардит как причина КМП и пр.): вводится классификация НКЗМ по основным клиническим синдромам (рис. 1), которая должна использоваться на первом этапе нозологической диагностики у пациентов с подозрением на НКЗМ. На собственном опыте мы можем утверждать, что синдромный подход является наиболее удобным в клинической практике, поскольку базируется на объективных закономерностях:

- большинство НКЗМ по своим клиническим проявлениям очень во многом похожи друг на друга, имеют сходный круг симптомов, морфо-функциональные изменения и исходы;
- характер клинических проявлений и течения наиболее частого и известного из НКЗМ — миокардита — существенно отличается от классического описания: сегодня это прежде всего длительное хроническое заболевание, которое часто возникает без острого начала, протекает латентно, маскируется под различные заболевания сердца и имеет совершенно разные исходы;
- НКЗМ гораздо чаще сочетаются друг с другом, чем это было принято считать до сих пор (прежде всего, миокардит и генетически детерминированные поражения миокарда), что приводит к еще большей унификации их проявлений.

Наши данные говорят о том, что в основе так называемых идиопатических аритмий в абсолютном большинстве случаев лежат миокардит, первичные (генетически детерминированные?) КМП и их сочетания [14], что позволяет, с учетом многочисленности подобных больных, рассматривать изолированный аритмический синдром как одно из ведущих проявлений НКЗМ (рис. 1, стрелка 1). Сходные данные получены и в отношении синдрома ДКМП [15]; этот термин был введен нами в 2011г [16] и прижился, несмотря на некоторую его условность; в частности, без всяких оговорок он использован в недавнем руководящем документе рабочей группы Европейского общества кардиологов по болезням миокарда и перикарда [17]. Вероятно, точнее было бы говорить о синдроме дилатации камер сердца со снижением сократимости, однако на практике таким больным без дополнительных обследований ставится окончательный нозологический диагноз “ДКМП”. Диагноз “синдром ДКМП” призван подчеркнуть необходимость нозологического поиска.

Европейские эксперты вводят также понятие о недилатационной гипокинетической КМП [17] — по сути, синдроме снижения сократимости без дила-

тации, который может являться не только ранним проявлением генетически детерминированной ДКМП (на чем делают акцент авторы), но в первую очередь заставляет думать о развитии у пациента миокардита, при котором дилатация может длительное время отставать от падения систолической функции ЛЖ. Данный синдром мы предлагаем относить к особым формам синдрома ДКМП с учетом их тесной взаимосвязи и этиологической общности.

Выделения в особые формы заслуживают также, на наш взгляд, преимущественно правожелудочковая дисфункция (одна из редких и наиболее загадочных форм синдрома ДКМП) и крупноочаговый кардиосклероз с неизменными коронарными артериями. Преимущественное поражение правого желудочка в отсутствие ТЭЛА и иной хронической легочной гипертензии, пороков со сбросом справа налево и инфаркта правого желудочка требует в первую очередь исключения аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ), однако изредка может быть проявлением миокардита [18]; раннее развитие правожелудочковой недостаточности мы отмечали также при ДКМП в рамках системных миодистрофий; имеются упоминания о “правожелудочковой ДКМП” [19], генетическая природа которой во многих случаях остается неясной. Вместе с тем, наряду с АДПЖ нам известна еще одна специфическая правосторонняя КМП — предсердная КМП с нарушением проводимости, обусловленная сочетанием патогенных мутаций в генах коннексина и SCN5A [20]; заболевание начинается с поражения предсердия и приводит к формированию трикуспидальной недостаточности с застоем по большому кругу.

Столь же сложно определение природы крупноочагового кардиосклероза в отсутствие коронарного атеросклероза и доказанного тромбоза коронарных артерий, который диагностируется у пациентов с синдромом ДКМП — в его основе могут лежать как нераспознанный истинный инфаркт (вследствие тромбоза, эмболии), так и некоронарогенный некроз миокарда (при тяжелом, нередко вирусном миокардите, некоторых формах КМП). Микроваскулярная ишемия, безусловно, может являться ведущим и самостоятельным проявлением НКЗМ и становиться главным поводом для обращения к врачу. Наряду с микроваскулитом в рамках миокардита, выраженные ишемические проявления свойственны синдрому некомпактного миокарда. Многие варианты миокардиодистрофий (диабетическая) также приводят к нарушениям микроциркуляции, которые могут лидировать в клинической картине, не говоря уже о ГКМП (при которой на первый план выходит сама гипертрофия).

Синдром первичной гипертрофии миокарда диагностируется при исключении причин вторичной гипертрофии (иногда оба механизма могут присут-

ствовать одновременно) и предполагает проведение дифференциального диагноза между собственно ГКМП и другими генетическими заболеваниями, приводящими к псевдогипертрофии. Синдром рестриктивных изменений требует исключения совершенно определенного круга своеобразных причин — от воспалительных (саркоидоз) до генетических (наследственный амилоидоз), без которого невозможна постановка диагноза идиопатической РКМП.

Безусловно синдромными понятиями являются на сегодня два особых варианта поражения миокарда — синдром такоцубо и перипартальная КМП. Непрерывно растущее количество публикаций свидетельствует о том, что синдром такоцубо может быть ассоциирован с каналопатиями (катехоламинергической полиморфной тахикардией, синдромом удлиненного интервала QT), развиваться в результате присоединения миокардита, на фоне коронарного атеросклероза и пр. [21–24]. Создание его развернутой классификации — дело недалекого будущего. В основе перипартальной КМП, в свою очередь, могут лежать специфические механизмы (цепь биохимических реакций под действием пролактина), миокардит, декомпенсация генетически детерминированной КМП и сочетание этих причин.

Постановка синдромного диагноза НКЗМ очерчивает перед врачом круг дальнейшего поиска и одновременно указывает на необходимость этого поиска. Вместе с тем, конечной целью диагностического поиска при любом из перечисленных синдромов должна стать постановка нозологического диагноза. Нозологическая классификация НКЗМ должна, на наш взгляд, по-прежнему включать миокардиодистрофии (не “специфические КМП”), миокардиты (не “воспалительную КМП”) и КМП, которые подразумевают либо неустановленную (скорее всего, генетическую) причину (идиопатические формы) либо собственно генетическую (установленную), рис. 1, **классификация КМП**. В ряде случаев, при невозможности выявить патогенную мутацию, вероятный диагноз генетической КМП, тем не менее, может быть установлен при наличии семейной формы, других безусловных критериев (например, АДПЖ).

В этом смысле не совсем являются КМП те заболевания, которые отнесены к особым формам: некоторые варианты РКМП (эндомиокардиальный фиброз, эндокардит Леффлера, склеродермическая, постлучевая, лейкоминая, миелолифферативная КМП, AL-амилоидоз), поскольку их причины известны и они не относятся к разряду генетических, а также уже названные выше особые синдромы — такоцубо и перипартальная КМП. Тем не менее, по своим ярко выраженным структурно-функциональным проявлениям и тяжести течения они наиболее близки именно к “классическим” КМП. Нам

кажется, что, с некоторыми оговорками, эти заболевания должны остаться в данном разделе нозологической классификации.

В классификации, безусловно, должна быть отражена возможность неизолированного воспалительного поражения миокарда — миокардит может протекать и с поражением перикарда, и с поражением эндокарда (причем в последнем случае, как и в первом, совершенно не обязательно с ревматическим поражением). Наконец, принципиально важным нам кажется внесение в нозологическую классификацию смешанных форм НКЗМ — отнюдь не редких сочетаний генетических форм, миокардита и дистрофий, о возможности которых всегда следует помнить.

Для нас остается не вполне решенным вопрос о необходимости отражения в классификации тех форм поражения миокарда, которые в строгом смысле вряд ли относятся к КМП, но учитывая их относительную редкость и невозможность исключить генетическую предрасположенность к подобной реакции на стандартные патогенетические факторы, можно было бы добавить к основным формам НКЗМ *вторичные дисфункции миокарда, не адекватные тяжести основного заболевания*: ишемическую КМП (без инфаркта в анамнезе, в первоначальном ее понимании), гипертоническое сердце и синдром ДКМП у больных с пороками сердца. Последнее весьма актуально для некоторых врожденных пороков, для синдромов дисплазии митрального клапана с минимальной регургитацией — степень декомпенсации бывает необъяснима в рамках порока и свидетельствует о возможности первичной неполноценности миокарда у таких больных.

Довольно сложна в этом смысле ситуация с “ишемической КМП”. В наиболее общем смысле под ней понимают синдром ДКМП у пациентов с ИБС. При этом чаще всего причиной дилатации ЛЖ и падения его сократимости является инфаркт миокарда с последующим постинфарктным ремоделированием. Однако изначально понятие подразумевало развитие не вполне объяснимой дилатации сердца у небольшой части пациентов с многососудистым коронарным атеросклерозом, но без инфаркта в анамнезе. Такая необычная для стабильной ИБС, чрезмерная реакция миокарда на хроническую ишемию позволяла думать о генетической неполноценности миокарда и до некоторой степени отвечала строгим представлениям о КМП (ишемическая КМП входила в классификацию КМП 1995г). Однако причины развития КМП у небольшой части пациентов с атеросклерозом до сих пор неизвестны.

Наименее оправдана постановка диагноза ишемической КМП просто по факту выявления многососудистого атеросклероза: в этих случаях всегда требуется поиск дополнительных причин дилатации сердца. Исключение коронарного атеросклероза

КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИОДИСТРОФИЙ

1. По этиологии*:

- тонзиллогенная
- дисгормональная (дисовариальная, тиреотоксическая, катехоламиновая, диабетическая, при акромегалии, гипотиреоза и пр.)
- перипаритальная (???)
- алкогольная
- тахиндуцированная
- алиментарная (бери-бери, пеллагра, цинга, дефицит селена, квашиоркор)
- анемическая
- дисэлектролитная
- токсическая (лекарственная и пр.)
- антрациклиновая
- смешанная

2. По степени декомпенсации:

- компенсированная
- субкомпенсированная
- декомпенсированная

* при трудности разграничения дистрофии и вторичной воспалительной реакции, а также некроза вследствие глубокой дистрофии допустима постановка диагнозов:

- тиреотоксическое сердце
- алкогольная болезнь сердца
- катехоламиновое сердце (при феохромоцитоме)
- анемическое сердце

Рис. 2. Классификация миокардиодистрофий.

до сих пор считается обязательным критерием диагноза ДКМП, однако на самом деле необходимо в каждом случае оценивать соответствие степени атеросклероза, ишемии и ее последствий (объема инфаркта) и степени ремоделирования ЛЖ. Кроме того, наличие артериальной гипертензии, врожденных и клапанных пороков, любых других заболеваний сердца, включая и генетически детерминированные КМП, ни в коей мере не исключает присоединения потенциально курабельного миокардита, который может служить ведущей или одной из нескольких причин синдрома ДКМП.

Следующим этапом диагностики собственно КМП, при отсутствии данных за миокардит и миокардиодистрофии, (рис. 1, стрелка 2) является уточнение структурно-функционального типа КМП. По сути, с этого начиналась нозологическая диагностика (синдромный диагноз НКЗМ), однако на данном этапе речь идет о собственно КМП, диагноз которых приобретает нозологическую определенность и дает основания для дальнейшей, теперь уже генетической диагностики. Структурно-функциональная классификация КМП является наиболее устоявшейся, доказала свое удобство и, несомненно, будет продолжаться использоваться. В нее мы внесли четкое разделение ГКМП на истинную гипертрофическую и псевдогипертрофии, РКМП на первичную (идиопатическую) и вторичные формы, сохранили как особые формы со своеобразной морфологией (и визуальными критериями) некомпактный миокард и КМП по типу такоцубо.

Целесообразным нам кажется говорить не только об АДПЖ, но шире — о КМП с преимущественным поражением правых отделов сердца, а также относить к особому структурно-функциональному виду КМП каналопатии. И, конечно, в классификацию должны быть внесены смешанные формы: при РКМП может определяться умеренная гипертрофия, при ГКМП или АДПЖ — декомпенсация с развитием синдрома ДКМП, при ДКМП — выраженные признаки рестрикции, при любой из этих форм — некомпактный миокард и т.п.

Уже в 2004г итальянскими авторами была предложена классификация КМП, основанная на их молекулярно-генетических механизмах [25]. На сегодня очевидно, что одно и то же заболевание (один структурно-функциональный тип КМП) может быть вызвано мутациями в целом ряде генов; с другой стороны, мутации в одних и тех же генах могут иметь совершенно разные фенотипические проявления. К примеру, различные мутации в гене альфа-субъединицы натриевых каналов SCN5A могут проявляться развитием нарушений проводимости сердца, синдрома удлиненного интервала QT, синдрома Бругада, некоторых форм АДПЖ и пр. Мутации саркомерных белков дают фенотип гипертрофической, рестриктивной КМП, некомпактного миокарда и пр. Более того, один тип КМП может со временем трансформироваться в другой (например, ГКМП при длительном течении может приводить к дилатации камер сердца с падением их сократимости; при АДПЖ и нейромышечных заболеваниях возможна эволюция от изолированных нарушений ритма и проводимости к тяжелой ДКМП). В этой ситуации при постановке нозологического диагноза не обойтись без генетической классификации.

Генетическая классификация КМП (рис. 1) должна прочно войти в клиническую практику, но использоваться параллельно со структурно-функциональной. Кроме того, во многих случаях первичных (истинных) КМП выявить патогенную мутацию не удастся. На сегодня мы не видим смысла еще больше детализировать генетическую классификацию, внося в нее указания на характер мутации, степень возможной патогенности и пр. Безусловно полезным в клинике кажется лишь разделение КМП по характеру наследования — семейные и спорадические, а также аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные (следует также указать возможность *митохондриального наследования*).

Последняя классификация КМП, которую мы назвали вспомогательной (рис. 1, стрелка 3), была предложена авторами классификации MOGE(S) и ранее неоднократно приводилась под названием “красных флагов”, которые помогают определить круг возможных генетических причин КМП на основании анализа характерных сопутствующих проявлений (как сердечных, так и внекардиальных). Она

Таблица 2

Сопоставление российской и европейской классификаций миокардитов

	Н. Р. Палеев, М. А. Гуревич, Ф. Н. Палеев, 2002	Международные классификации
Этиология	• инфекционно-иммунные и иммунные • аутоиммунные (аллергические): лекарственные, сывороточные, нутритивные, при бронхиальной астме, синдроме Лайелла, ДБСТ, системных васкулитах, синдроме Гудпасчера, ожоговые, трансплантационные • токсико-иммунные (тереотоксикоз, уремия, алкоголь)	• вирусный (вирусный и иммунный) • иммунно-опосредованный (в т.ч. аутоиммунный) • токсический • идиопатический
Характер течения	• острый • подострый • хронический (с миокардитическим кардиосклерозом) • рецидивирующий	• фульминантный • острый • хронический • излеченный
Выраженность декомпенсации	• легкого течения • средней тяжести • тяжелого течения	
Распространенность	• очаговый • диффузный	-
Клинические проявления	• псевдокоронарный • декомпенсационный • аритмический • псевдоклапанный • тромбозмболический • смешанный • малосимптомный	• ОКС-подобный • острая СН в отсутствие других причин • ХСН в отсутствие других причин • жизнеугрожающие состояния
Морфологические особенности	• паренхиматозный (альтеративный) • межучотный (интерстициальный): дистрофический • воспалительно-инфильтративный • смешанный • васкулярный	• лимфоцитарный • гигантоклеточный • гиперсенситивный (эозинофильный) • гранулематозный • активный • пограничный • вирус-позитивный • вирус-негативный

Сокращения: ДБСТ — диффузные болезни соединительной ткани, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

действительно весьма ценна, хотя и носит чисто прикладной характер, клинична и не раз помогала нам пойти по верному пути. Отметим, что наиболее часто мы сталкивались с сопутствующими нарушениями АВ проводимости, миопатиями (либо изолированным повышением уровня КФК) и низким вольтажом комплексов QRS.

Классификация **миокардиодистрофий** весьма проста — она включает список всех основных этиологических факторов, который, вероятно, может быть дополнен (рис. 2). С тремя вопросами мы внесли в этот список перипартальную КМП: в качестве миокардиодистрофии может рассматриваться только истинная перипартальная КМП, имеющая дисгормональную природу и обратимая под действием патогенетического лечения. Обратимость при устранении воздействия этиологического фактора следует считать одним из главных критериев миокардиодистрофий, поскольку биопсия миокарда при этой форме НКЗМ выполняется редко (в первую очередь в связи с умеренной их тяжестью). Однако на основании этого критерия очень непросто бывает отграничить тонзиллогенную миокардиодистрофию от ревмати-

ческого и даже ревматического миокардита; уровень антикардиальных антител является одним из немногих ориентиров.

Ряд этиологических факторов (алкоголь, антрациклины, гормоны при феохромоцитоме и тиреотоксикозе) может приводить к более глубоким, чем дистрофия, и необратимым морфологическим изменениям — некрозу кардиомиоцитов, воспалению и выраженному фиброзу, что оправдывает дублирование некоторых из этих факторов в классификации миокардита. Удобным в таких случаях представляется использование объединяющих понятий вроде “тиреотоксическое сердце”, “алкогольная болезнь сердца”, но все-таки не “алкогольная КМП”, “тиреотоксическая КМП”. Подчеркнем необходимость выделения смешанной по этиологии формы миокардиодистрофии и целесообразность внесения в классификацию оценку степени компенсации (в первую очередь сократительной функции): для большинства миокардиодистрофий не свойственно развитие тяжелой систолической дисфункции, однако при глубоких расстройствах метаболизма она возможна и должна быть отражена в диагнозе.

Наконец, одним из наиболее значимых аспектов классификации НКЗМ является классификация **миокардитов**. Несмотря на в целом единое представление о сущности болезни, возникают разногласия в отношении нозологической самостоятельности воспалительных реакций, которые при ряде заболеваний рассматриваются как вторичные. В частности, Моисеев В. С. и др. считают правомерным применение термина “миокардит” только в тех случаях, “когда доказано или обоснованно предполагается наличие воспалительных изменений миокарда инфекционной природы”, [10]. Тареев Е. М. также говорил о первичном воспалении при миокардите. Вместе с тем, исключить роль инфекции в развитии воспаления крайне сложно, а с точки зрения лечения подавление вторичных воспалительных реакций не менее значимо.

Особое место миокардита определяется его широкой распространенностью (не только в сравнении с более редкими НКЗМ, но и в абсолютном значении), крайним разнообразием и вместе с тем неспецифичностью его клинических проявлений и течения и возможностью проведения достаточно эффективного во многих случаях базисного, т.е. этиотропного и патогенетического, лечения, неоправданный отказ от которого может очень неблагоприятно сказаться на судьбе больного. Миокардит, безусловно, занимает особое место в ряду НКЗМ и не может быть сведен исключительно к понятию воспалительной КМП; соответственно, сохраняют самостоятельное значение классификации миокардита.

Н. Р. Палеев отмечал, что “неясность ряда патогенетических механизмов, их общность при разных формах миокардита, трудности диагностики являются серьезным препятствием для создания классификации миокардитов” [2]. Тем не менее, движение в этом направлении было довольно успешным, к настоящему времени достигнута определенная, хотя и далеко не полная ясность. В таблице 2 приведено наше сопоставление действующих на сегодня российской и европейской классификаций [4, 13]. Существенными аспектами классификации Палеева Н. Р. и др. являются четкое обозначение патогенетических (не только этиологических) вариантов и объединение в одну рубрику инфекционного и инфекционно-иммунного миокардитов. Оно отражает представления о трудно делимых фазах единого процесса, которые были обозначены еще в 1982г (инфекционно-токсическая, иммуноаллергическая, дистрофическая, миокардиосклеротическая, [2]) и сегодня уже не выносятся в диагноз. Ушли и разделение на инфекционно-аллергический и инфекционно-токсический миокардиты (однако выделены аутоиммунные и токсико-иммунные формы), а также понятие

“идиопатического” миокардита (чаще всего в его основе лежат иммунные механизмы, индуцированные вирусной инфекцией).

В зарубежной литературе отсутствует ключевое понятие “инфекционно-иммунный миокардит”, вместо него употребляются термины “инфекционный”, “вирусный” либо “идиопатический”, диагноз которого может быть поставлен только при отсутствии вирусного генома. Аутоиммунным до сих пор признается только вирус-негативный миокардит в рамках “больших” иммунных болезней; то же ограничение имеет термин “иммуно-опосредованный миокардит”, [26]. Выявление вирусного генома в миокарде по-прежнему выводит миокардит из ряда аутоиммунных (иммунно-опосредованных), хотя авторы и упоминают о возможности одновременного присутствия у одного пациента вирусного генома и аутоантител в крови. Тем самым недооценивается, в т.ч. при выборе лечения, значимость иммунных механизмов в поддержании миокардита, “запущенного” вирусом. Однако схема патогенеза миокардита, которая приводится в европейских рекомендациях [4], фактически иллюстрирует представление о единой, инфекционно-иммунной природе большинства миокардитов и лежит в основе концепции воспалительной КМП, по существу близкой пониманию отечественных авторов.

Существенно дополнен список тех этиологических инфекционных агентов (практически все герпетические вирусы, парвовирус В19, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, а также боррелии). Недостатками европейской классификации нам представляются весьма бедная клиническая характеристика миокардитов (например, отсутствие аритмического варианта), упоминание о двух своеобразных инфекционно-опосредованных формах миокардита (при инфекционном эндокардите и сепсисе). К достоинствам следует отнести подробную морфологическую рубрификацию и упоминание фульминантной формы миокардита. Отметим, что гигантоклеточный миокардит — один из самых тяжелых клинически — описан в 1905г С. Салтыковым [27]; понятие о гиперсенситивном миокардите по сути является смешанным, клинико-морфологическим, поскольку отражает как патогенез, так и характерные изменения в миокарде (преобладание эозинофилов в инфильтратах, васкулит и некроз), хорошо известные и отечественным авторам [2]. Вместе с тем, не упомянуты паренхиматозные миокардиты.

По-видимому, активное внедрение биопсии миокарда и анализ эффективности различных видов терапии должны привести к созданию единой классификации миокардитов, которая сопоставляла бы морфологические, клинические, этиологические и патогенетические варианты, а также учитывала бы

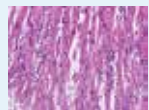
КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ (1)	КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ (2-4)
1. По этиологии и патогенезу: • инфекционные • инфекционно-иммунные, в т.ч. особые формы: — ревматический — при инфекционном эндокардите — при сепсисе — паратуберкулезный • аутоиммунные: — аллергический (в т.ч. лекарственный, сывороточный, нутритивный) — изолированный аутоиммунный (в т.ч. у больных с бронхиальной астмой, системными иммунными проявлениями) — в рамках “больших” системных иммунных заболеваний (саркоидоз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, синдром Черджа-Стросс, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит, болезнь Такаясу, синдром Кавасаки, болезнь Бехчета, синдром Гудпасчера, синдром Лайела) — в рамках неклассифицируемых (латентных) системных иммунных заболеваний — посттрансплантационный — паранеопластический • токсические: — лекарственные (амфетамин, антрациклины, кокаин, циклофосфамид, фтороурацил, литий, адреномиметики, геметин, интерлейкин-2, трастузумаб, клозапин) — тяжелые металлы (медь, железо, свинец) — гормоны (феохромоцитома) — разное (яд скорпиона, змей, пауков, ос и пчел, CO, NaN₃, фосфор, мышьяк) • токсико-аллергические: — алкогольный — тиреотоксический — уремический — ожоговый	2. По ведущему клиническому синдрому: • аритмический • с дилатацией камер сердца и снижением сократимости • со снижением сократимости без дилатации • микроваскулярный (ишемический) • инфарктоподобный ~ благоприятный вариант с выздоровлением ~ неблагоприятный вариант с хронизацией • с минимальными клиническими проявлениями 3. По достоверности диагноза: • достоверный (морфологически верифицированный) • определенный • вероятный (возможный) 4. По степени падения систолической функции миокарда: • легкого течения • среднетяжелого течения • тяжелого течения • крайне тяжелого течения
КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ (5-7)	КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ (8)
5. По степени иммунной активности: • низкой степени активности (без специфического АНФ, титры 1:80-1:160) • умеренной степени активности (специфический АНФ 1:40-1:80 или титры остальных видов антител 1:160-1:320) • высокой степени активности (специфический АНФ 1:160-1:320) 6. По наличию вирусного генома: • по крови: вирус-позитивный/вирус-негативный • по миокарду: вирус-позитивный/вирус-негативный 7. По течению и исходу: • фульминантный (фатальный и нефатальный, с выздоровлением и хронизацией) • острый (с выздоровлением и хронизацией) • подострый (с выздоровлением и хронизацией) • хронический (в т.ч. первично-хронический, рецидивирующий, фазы ремиссии и обострения) • с исходом в кардиосклероз (постмиокардитический кардиосклероз)	8. По морфологическим проявлениям: • паренхиматозный • интерстициальный • с преобладанием васкулита • смешанный   — высокой степени гистологической активности (с некрозом/миолизом/апоптозом кардиомиоцитов) — умеренной степени гистологической активности (инфильтрация более 14 клеток без признаков гибели кардиомиоцитов) — низкой степени гистологической активности (инфильтрация менее 14 клеток без признаков гибели кардиомиоцитов) — миокардитический кардиосклероз  • нейтрофильный (гнойный) • эозинофильный • лимфоцитарный • гранулематозный • гигантоклеточный • специфический (саркоидоз, туберкулез, волчанка и пр.) • в рамках реакции отторжения трансплантата

Рис. 3. Классификация миокардитов.

наличие вирусного генома в миокарде и степень иммунной активности. Далее мы представим один из возможных вариантов такой классификации (рис. 3). Этиологическая и патогенетическая классификация миокардитов (в большинстве случаев эти звенья трудно делимы) в основном соответствует последней классификации Н. Р. Палеева и Ф. Н. Палеева, однако имеется ряд отличий. В частности, безусловно существуют и чисто инфекционные миокардиты (преимущественно острые, вызванные бактериями и другими агентами), далеко не всегда приводящие к индукции аутоиммунной реакции и заканчиваю-

щиеся хронизацией, что делает целесообразным выделение их в самостоятельную форму.

В то же время представление об инфекционно-иммунном миокардите кажется нам одним из главных достижений отечественной классификации, которое необходимо сохранить. В большинстве случаев, но не всегда, его причиной является вирусная инфекция, приводящая к индукции аутоиммунной реакции; мы сочли необходимым выделить в качестве особых форм инфекционно-иммунного миокардита ревматический (который уходит из современных рекомендаций, но в ряде стран совершенно не поте-

рял своей актуальности, что привело даже к пересмотру критериев Джонса, [28, 29]), паратуберкулезный и миокардит при инфекционном эндокардите: в последних двух случаях бактериальный агент может непосредственно присутствовать в миокарде, но роль аутоиммунных реакций как правило более существенна в развитии миокардита. Миокардит при сепсисе ближе к инфекционному, однако может иметь и иммунную составляющую патогенеза.

К аутоиммунным нами отнесены не только аллергический, посттрансплантационный миокардит и миокардит в рамках “больших” иммунных заболеваний (включая саркоидоз), но также изолированный аутоиммунный миокардит, который развивается в отсутствие явной аллергии и системных болезней (у пациентов могут присутствовать отдельные иммунные проявления, в частности, бронхиальная астма), но в патогенезе которого аутоиммунные реакции без выраженной эозинофилии отчетливо преобладают, и роль инфекции в их индукции установить не удается. Эта форма миокардита отличается относительно благоприятным (в сравнении с инфекционно-иммунными формами) течением. Близко к ней стоит выделенный нами миокардит в рамках неклассифицируемых (латентных) иммунных заболеваний: довольно часто приходится сталкиваться с набором органных поражений, спектр и интенсивность которых не позволяют назвать их “большими” иммунными болезнями, но весьма схожи с ними; особенностью миокардита в таких случаях является микроваскулит, но без некроза.

Наконец, в раздел аутоиммунных внесен паранеопластический миокардит. В других классификациях такая форма отсутствует, в литературе имеются единичные упоминания (эозинофильный паранеопластический миокардит при раке легкого, [30]). В качестве критериев *паранеопластического миокардита* мы предлагаем рассматривать:

- развитие синдрома ДКМП и/или резистентных к лечению аритмий на фоне злокачественного новообразования, не связанное с проведением химиотерапии (антрациклинами и др.) или лучевой терапии;
- высокие титры антикардиальных антител;
- высокие титры противовирусных антител или обнаружение вирусного генома в крови;
- обратимость синдрома ДКМП/аритмий при успешном лечении опухоли.

Проведение биопсии миокарда не оправдано у многих из подобных больных — если течение миокардита не крайне тяжелое, прогноз в большей степени определяется опухолью. Однако в ряде случаев может потребоваться и биопсия (мы такого опыта пока не имеем). Мы столкнулись с клинической картиной миокардита у больных с раком легкого, почки (гипернефрома), мочевого пузыря и желудка. Большинство из них традиционно относят к “ракам интер-

нистов” из-за богатства паранеопластических реакций (так было и у части наших больных).

В качестве возможных механизмов такого миокардита следует предполагать индукцию опухолью выработки кардиотропных аутоантител, активацию вирусной инфекции вследствие глубокой опухолевой иммуносупрессии. Лечебные мероприятия должны включать в первую очередь радикальное лечение опухоли, по возможности без кардиотоксичных режимов, противовирусное лечение, возможно, плазмаферез. Иммуносупрессивная терапия возможна в рамках лечения опухоли, однако для самостоятельного ее назначения с целью лечения миокардита у подобных пациентов с многочисленными отягощающими факторами очень желательна была бы морфологическая верификация миокардита.

Классификация по ведущему клиническому синдрому перекликается с общей синдромной классификацией НКЗМ. Для миокардита наиболее характерны изолированный аритмический синдром, синдром ДКМП, синдром снижения сократимости без дилатации, микроваскулярная ишемия, а также два инфарктоподобных варианта: благоприятный вариант без выраженной систолической дисфункции, который, как правило, заканчивается полным выздоровлением, и инфарктоподобная клиника с развитием крупноочагового кардиосклероза в дебюте тяжелого миокардита с неблагоприятным исходом. Мы отказались от выделения псевдоклапанного и тромбоэмболического вариантов миокардита, поскольку тяжелая клапанная недостаточность и тромбоэмболии практически всегда развиваются в рамках синдрома ДКМП, а наблюдать обратимую симптоматику митрального стеноза в рамках тяжелого неревматического (?) миокардита нам довелось лишь однажды. Наконец, не вызывает сомнений, что значительная часть миокардитов может протекать с минимальными клиническими проявлениями.

Принимая во внимание невозможность выполнения биопсии миокарда большинству пациентов с миокардитом и разработанные в сопоставлении с биопсией критерии неинвазивной диагностики миокардита [31], мы сочли правомерным введение классификации по степени достоверности диагноза: достоверным является только морфологически верифицированный миокардит, но определенный и вероятный диагноз позволяют ставить предложенные нами неинвазивные критерии. Без биопсии невозможно оценить наличие вирусного генома в миокарде, но, вероятно, во многих ситуациях лучше поставить диагноз без биопсии и начать лечение, чем отказаться от такого лечения совсем.

Безусловно, имеют значение в выборе методов и агрессивности лечения тяжесть течения миокардита, которая определяется в первую очередь по степени падения систолической функции (от легкой

до крайне тяжелой, когда требуется кардиотоническая и механическая поддержка), наличие или отсутствие вирусного генома не только в миокарде (если есть возможность провести биопсию), но и в крови (что определить существенно проще и определять необходимо), а также степень иммунной активности, которую необходимо оценивать независимо от морфологической активности в первую очередь по уровню антикардиальных антител в крови. При использовании развернутой панели антител о высокой активности свидетельствует в первую очередь наличие высоких титров (1:160-1:320) специфического антинуклеарного фактора (АНФ), т.е. антител к ядрам кардиомиоцитов, об умеренной — АНФ в более низких титрах (1:40-1:80) либо выраженное повышение прочих антител (к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, волокон проводящей системы). При использовании других панелей антител эту шкалу необходимо откалибровать.

Классификация по течению отражает несколько характеристик миокардита — быстроту, давность развития симптомов, склонность болезни к хронизации или, напротив, выздоровлению. Сюда должно быть внесено указание на фульминантный миокардит, который является именно вариантом течения, но не особой патогенетической формой миокардита. Его критерием является мгновенное (в течение нескольких часов) развитие критической дисфункции миокарда, которая требует механической поддержки насосной функции сердца и искусственной вентиляции легких. Он может быть фатальным или нефатальным, в последнем случае может заканчиваться полным выздоровлением, но в ряде случаев возможна и хронизация.

Об остром миокардите можно говорить при давности менее тяжелых симптомов не более одного месяца, о подостром — при их давности от месяца до полугода. Обе формы могут заканчиваться как выздоровлением (чаще острый), так и переходом в хроническую форму. Диагноз хронического миокардита ставится при давности процесса более полугода, он может носить первично-хронический характер (без острого начала), протекать с рецидивами (интервал между которыми может достигать многих лет) либо волнообразно в форме ремиссий и обострений. В части случаев хронический миокардит заканчивается полным стиханием активности процесса с исходом в кардиосклероз и той или иной степенью необратимых структурно-функциональных изменений. Диагностировать полное стихание процесса достаточно сложно (даже при отрицательном результате биопсии нельзя исключить обострение миокардита в будущем), поэтому диагноз постмиокардитического кардиосклероза мы ставим, но с большой осторожностью, когда признаки активности без терапии отсутствуют более 3 лет. Но и в этих случаях пред-

почтительнее, вероятно, говорить о фазе стойкой ремиссии.

Наконец, классификация миокардита должна включать его подробные морфологические характеристики. Мы приводим эту классификацию последней из чисто практических соображений (учитывая редкость выполнения прижизненной биопсии миокарда и, соответственно, малое значение этой классификации для выбора лечения у большинства больных с миокардитом), однако по своему истинному значению она должна бы стоять первой, поскольку морфология дает максимальное представление о характере миокардита.

Несмотря на общепризнанность Далласской классификации, которая ориентируется главным образом на количество воспалительных клеток в инфильтрате, необходимо, на наш взгляд, сохранить более полную классификацию, которая была разработана отечественной школой патологоанатомов и включает, помимо интерстициального, паренхиматозный (альтеративный), клинически тяжелый вариант миокардита, при котором преобладает глубокое повреждение кардиомиоцитов и который может протекать без яркой инфильтрации. Кроме того, нам кажется целесообразным выделить вариант миокардита с преобладанием продуктивного васкулита (имеющий своеобразные клинические проявления) и смешанную форму.

Степень гистологической активности требует, на наш взгляд, несколько большей детализации, чем это предлагает Далласская классификация: признаком высокой активности является гибель кардиомиоцитов (независимо от наличия инфильтрации), но и наличие выраженной инфильтрации без некроза говорит об умеренной активности миокардита. В то же время меньшее, чем 14, количество лимфоцитов не является основанием для отказа от диагноза миокардита: такие биоптаты должны оцениваться в комплексе с клиническими данными и во многих случаях свидетельствуют лишь о низкой активности миокардита, но не о его отсутствии. Миокардитический склероз в большинстве случаев диагностируется одновременно с признаками активного миокардита, но может быть единственным свидетельством перенесенного воспалительного процесса. Патогномоничных для миокардита особенностей кардиосклероза не существует, но наиболее характерен перимускулярный и периваскулярный фиброз. Разделение миокардита по характеру клеток в инфильтрате может многое сказать о его этиологии и играет большую роль в выборе дифференцированной терапии.

В завершение отметим, что синдромный подход на первом этапе нозологической диагностики был положен нами в основу клинической классификации двух наиболее частых генетически детерминированных КМП — АДПЖ и некомпактного миокарда; эти



Рис. 4. Спектр некоронарогенных заболеваний миокарда.

ранее опубликованные классификации будут рассмотрены в будущих статьях. В качестве заключения суммируем те **новые аспекты**, которые содержит наша классификация НКЗМ:

- выделение ведущего клинического синдрома, с которого начинается нозологическая диагностика при НКЗМ;
- выделение сочетанных форм НКЗМ;
- параллельное использование этиологической (в т.ч. генетической) и структурно-функциональной классификации кардиомиопатий;
- выделение структурно-функциональной формы кардиомиопатии с преимущественным поражением правых отделов сердца;
- выделение (наряду с генетическими и идиопатическими) особых форм кардиомиопатий, которые не могут быть отнесены к первым двум категориям (имеют смешанную природу), но наиболее близки к ним морфо-функционально;
- выделение сочетаний неревматического миокардита с пери- и эндокардитом;

Литература

1. Brigden W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. Lancet. 1957 14; 273(7007): 1179-84.
2. Paleev NR, Odinkova VA, Gurevich MA, et al. Myocarditis. M.: Medicina, 1982, 272 p. Russian (Палеев Н.Р., Одинокова В.А., Гуревич М.А. и др. Миокардиты. М.: Медицина, 1982, 272 с).
3. 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.
4. 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.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006; 113: 1807-16.
6. Goodwin JF. Cardiac function in primary myocardial disorders. Br Med J. 1964; 1(5397): 1527-33.
7. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Br Heart J. 1980; 44(6): 672-3.
8. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2008; 29(2): 270-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
9. Maisch B, Richter A, Sandmüller A, et al. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI). Herz. 2005; 30(6): 535-44.
10. Moiseev VS, Kiyakbaev GK. The problem of classification of cardiomyopathies. Kardiologiya. 2009; 49(1): 65-70. Russian (Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Проблема классификации кардиомиопатий. Кардиология, 2009; 49 (1): 65-70).
11. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(3): 304-18.
12. Hazebroek MR, Moors S, Dennert R, et al. Prognostic Relevance of Gene-Environment Interactions in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Applying the MOGE(S) Classification. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(12): 1313-23.
13. Paleev NR, Paleev FN. Noncoronary diseases of the myocardium and their classification. Russian Journal of Cardiology, 2009, 77(3): 5-9. Russian (Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация. Российский кардиологический журнал, 2009, 77(3): 5-9).

— выделение степени достоверности диагноза миокардита (при невозможности выполнения биопсии миокарда) с учетом оригинальных критериев его диагностики;

— выделение двух форм инфарктоподобного миокардита (наряду с ишемическим);

— выделение паранеопластического миокардита и миокардита в рамках неклассифицируемых (латентных) системных иммунных заболеваний;

— внесение в клиническую классификацию подробной морфологической и вирусологической характеристики миокардита;

— выделение степени активности миокардита — как гистологической, так и иммунной;

— разделение миокардиодистрофий по степени компенсации систолической функции;

— создание клинической классификации АДПЖ (с учетом наличия миокардита) и синдрома некомпактного миокарда, в т.ч. выделение инфарктов и сочетаний с миокардитом, истинных и вторичных форм.

Весь спектр НКЗМ представляется нам тесным переплетением трех базовых патологических процессов, которые приводят к развитию очень сходных, но имеющих неповторимые особенности клинических синдромов, причем миокардиты, миокардиодистрофии и КМП не только сочетаются, но, несомненно, оказывают влияние друг на друга (рис. 4). Генетические особенности организма не только приводят к развитию определенных КМП, но создают предрасположенность к развитию воспалительного ответа, очаги хронической инфекции не только приводят к аутоиммунным реакциям, но и вызывают дистрофические изменения в миокарде, вирусная инфекция вызывает не только гибель кардиомиоцитов с запуском иммунного процесса, но и способствует реализации аномальной генетической программы и т.д. Разобраться в этом спектре у конкретного больного — задача клинициста.

14. Blagova OV, Nedostup AV, Sulimov VA, et al. Idiopathic arrhythmias: possibilities of complex nosological diagnosis, and differentiated treatment. *Kardiologija*. 2014; 54(4): 28-38. Russian (Благова О.В., Недоступ А.В., Сулимов В.А. и др. "Идиопатические" аритмии: возможности комплексной нозологической диагностики и дифференцированного лечения. *Кардиология*, 2014, 54 (4): 28-38).
15. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. DCM as a clinical syndrome: results of nosological diagnostics with myocardial biopsy and differentiated treatment in virus-positive and virus-negative patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (1): 7-19. Russian (О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А. Коган и др. ДКМП как клинический синдром: результаты нозологической диагностики с применением биопсии миокарда и дифференцированного лечения у вирус-положительных и вирус-негативных больных. *Российский кардиологический журнал*, 2016, 1 (129): 5-19).
16. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. Dilated cardiomyopathy as clinical syndrome: experience with nosological diagnostics with biopsy and treatment approaches. *Ter Arkh*. 2011; 83(9): 41-8. Russian (Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. и др. Дилатационная кардиомиопатия как клинический синдром: опыт нозологической диагностики с использованием биопсии и подходы к лечению. *Терапевтический архив*, 2011, 83(9): 41-8).
17. 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.
18. Mancio J, Bettencourt N, Oliveira M, et al. Acute right ventricular myocarditis presenting with chest pain and syncope. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013. pii: bcr2012007173. doi: 10.1136/bcr-2012-007173.
19. Briongos Figuero S, Acena Navarro A. Isolated Right Ventricular Dilated Cardiomyopathy: An Early Diagnosis. *J Clin Med Res*. 2015 Oct; 7(10): 817-9. doi: 10.14740/jocmr2165w.
20. Clinical cases analysis in the Vinogradov Faculty therapeutic clinic (rare and diagnostically difficult diseases in clinic of internal medicine). Ed. by Sulimov VA and Blagova OV. M., "GEOTAR-Media", 2012: 362-88. Russian (Клинические разборы в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова (редкие и диагностически трудные заболевания в клинике внутренних болезней). Под ред. В.А. Сулимова, О.В. Благовой. М., "ГЕОТАР-Медиа", 2012: 362-88).
21. Schimpf R, Meinhardt J, Borggreve M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and midventricular Takotsubo cardiomyopathy: a novel association? *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2013; 24(1): 63-6.
22. Grilo LS, Pruvot E, Grobety M, et al. Takotsubo cardiomyopathy and congenital long QT syndrome in a patient with a novel duplication in the Per-Arnt-Sim (PAS) domain of hERG1. *Heart Rhythm*. 2010; 7(2): 260-5.
23. Y-Hassan S. Myocarditis and takotsubo syndrome: are they mutually exclusive? *Int J Cardiol*. 2014; 177(1): 149-51.
24. Saadatfar H, Khoshhal Dehdar F, et al. Takotsubo Cardiomyopathy With Significant Coronary Stenosis and Atrioventricular Conduction Block: A Rare Case Report With 3 Year Follow-Up. *Res Cardiovasc Med*. 2015; 5(1): e27839.
25. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J*. 2004; 25(20): 1772-5.
26. Caforio AL, Marcolongo R, Jahns R, et al. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev*. 2013; 18(6): 715-32.
27. Saltykow S. ber diffuse Myokarditis. *Virchows Arch Pathol Anat Berl* 1905; 182: 1-39.
28. Bhardwaj R, Sood A. Clinical Profile of Acute Rheumatic Fever Patients in a Tertiary Care Institute in Present Era. *J Assoc Physicians India*. 2015; 63(4): 22-4.
29. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(20): 1806-18.
30. Ammirati E, Stucchi M, Brambatti M, et al. Eosinophilic myocarditis: a paraneoplastic event. *Lancet*. 2015 Jun 20; 385(9986): 2546.
31. Osipova YV, Blagova OV, Nedostup AV, et al. Significance of different non-invasive markers in diagnosis of latent myocarditis in comparison with biopsy data. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*, 2015, 8(1): 40-56. Russian (Осипова Ю.В., Благова О.В., Недоступ А.В. и др. Значимость различных неинвазивных маркеров в диагностике латентного миокардита в сопоставлении с данными биопсии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2015, 8(1): 40-56).

Х ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017

15-16 июня 2017 года, город Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе X Юбилейной международной конференции "ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017".

Конференция проводится Национальным обществом профилактической кардиологии при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза. Мероприятие состоится 15-16 июня 2017 года в Москве на ВДНХ, в павильоне 75 (метро ВДНХ, 5 мин пешком).

В работе X Юбилейной международной конференции "ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017" примут участие ученые с мировым именем, признанные лидеры в области профилактической кардиологии из Великобритании, Ирландии, Канады, Нидерландов, Португалии, Соединенных штатов Америки,

Швейцарии, Бразилии, Финляндии, Румынии, а также ведущие отечественные специалисты. Своим опытом также поделятся коллеги из Республики Беларусь, Армении и Казахстана. Они представят свой опыт и инновации в сфере профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных с сердечно-сосудистыми и коморбидными заболеваниями.

В рамках Конференции будут проводиться Конкурс молодых ученых и Конкурс на лучший постерный доклад. Победители конкурсов будут премированы ценными призами.

Полная научная программа Конференции будет размещена на сайте www.cardioprevent.ru, www.gnicpm.ru и www.scardio.ru в начале мая 2017 года.

Адрес Оргкомитета: ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России; 101000, г. Москва, Петроверигский пер., 10; каб. 247. Тел./факс +7 (499) 553-69-32; e-mail: cardioprevent@gnicpm.ru. Ответственный секретарь Конференции — Аушева Аза Камбулатовна; тел.: +7 499 553 68 71; aausheva@gnicpm.ru.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Терещенко С. Н.¹, Скворцов А. А.¹, Щедрина А. Ю.², Нарусов О. Ю.¹, Зыков К. А.¹, Сафиуллина А. А.¹, Сычев А. В.¹, Жиров И. В.¹

Цель. Оценить диагностическую значимость биомаркеров при выявлении воспалительной кардиомиопатии (ВКМП).

Материал и методы. В исследование включено 35 больных с предполагаемой воспалительной кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью I-III функционального класса (ФК), сниженной систолической функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ <40%). Всем пациентам наряду с клиническим обследованием проводились эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). При изучении биоптатов использовались гистологический и иммуногистохимический методы с использованием моноклональных антител к моноцитам/макрофагам, к Т-лимфоцитам (CD 45RO, CD3+, CD4+, CD8+, CD68+). Диагноз ВКМП устанавливался, если в миокарде имелись воспалительные инфильтраты, связанные с дегенерацией или некрозом миоцитов неишемического генеза, а количество лейкоцитов было 14 и более (включая до 4 моноцитов) в 1 мм² биоптата, не менее 7 из них должны были относиться к CD3+ Т-лимфоцитам. На основании результатов пациенты были разделены на группы ВКМП и невоспалительной дилатационной кардиомиопатии (нВКМП). У всех больных определялся уровень следующих биомаркеров: иммуноглобулины классов А, М, G, высокочувствительный С-реактивный белок (вСРБ), матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), трансформирующий фактор роста β (ТФР β), фактор некроза опухоли α , (ФНО α), С3 и С4 компоненты комплемента, эозинофильный катионный протеин (ЭКП).

Результаты. При сравнении групп ВКМП и нВКМП по показателям гуморального иммунитета было выявлено, что значения вСРБ, С3 и С4 компонентов комплемента, ММП-9, ТФР β были значимо выше в группе с ВКМП. При ROC анализе выявлено, что только вСРБ, С3 и С4 компонентов комплемента и ММП-9 имеют диагностическое значение. Определены уровни указанных биомаркеров выше которых они имеют оптимальное соотношение чувствительности и специфичности: 1,13 мг/мл, 1,2 г/л, 0,256 г/л 680 нг/мл, соответственно. При использовании комбинации биомаркеров вСРБ с С3, С4 компонентами комплемента чувствительность составила 61%, специфичность 94%, при совместном применении ММП-9 и С3, С4 компонентов комплемента — 66% и 94%, соответственно.

Заключение. Комбинации вСРБ, и ММП-9 с С3, С4 компонентами комплемента целесообразно использовать для диагностики ВКМП.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 22–29

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-22-29>

Ключевые слова: воспалительная кардиомиопатия, миокардит, дилатационная кардиомиопатия, биомаркеры, диагностика.

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва; ²Российский геронтологический научно-клинический центр, структурное подразделение ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Скворцов А. А. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ученый секретарь, Щедрина А. Ю. — к.м.н., зав. отделением терапии, научный сотрудник лаборатории гериатрии, Нарусов О. Ю.* — к.м.н., с.н.с., отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Зыков К. А. — д.м.н., профессор РАН, руководитель лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний, Сафиуллина А. А. — к.м.н., м.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Сычев А. В. — к.м.н., н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Жиров И. В. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.

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

ВКМП — воспалительная кардиомиопатия, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИЛ-4 — интерлейкин-4, ИЛ-6 — интерлейкин-6, КАГ — коронароангиография, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксные металлопротеиназы, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, нВКМП — невоспалительная дилатационная кардиомиопатия, СРБ — С-реактивный белок, ТФР β — трансформирующий фактор роста β , ФК — функциональный класс, ФНО α — фактор некроза опухоли α , ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКП — эозинофильный катионный протеин, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 09.01.2017

Рецензия получена 11.01.2017

Принята к публикации 18.01.2017

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNITY MARKERS IN INFLAMMATORY CARDIOMYOPATHY PATIENTS

Tereschenko S. N.¹, Skvortsov A. A.¹, Schedrina A. Yu.², Narusov O. Yu.¹, Zykov K. A.¹, Safiullina A. A.¹, Sychev A. V.¹, Zhiron I. V.¹

Aim. To evaluate diagnostic significance of biomarkers for inflammatory cardiomyopathy (ICM).

Material and methods. Totally, 35 patients included with suspected inflammatory cardiomyopathy, chronic heart failure of I-III functional class (FC), decreased systolic function of the left ventricle (EF LV <40%). All patients, together with routine assessments, underwent endomyocardial biopsy (EMB). Studying biopsies, the methods were used of histology and immunohistochemistry with monoclonal antibodies to monocytes/macrophages, to T-lymphocytes (CD 45RO, CD3+, CD4+, CD8+, CD68+). Diagnosis of ICM was set if in myocardium there were inflammatory infiltrates related to degeneration or necrosis of myocytes of non-ischemic origin, and number of leucocytes was 14 or more (including up to 4 monocytes) in 1 mm² of specimen, and at least 7 of them should be CD3+ T-lymphocytes. According to the results, patients were selected to the groups of ICM and non-inflammatory dilation cardiomyopathy (niDCM). In all patients we evaluated the

following biomarkers: immunoglobulins A, M, G, high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), matrix metalloproteinase-9 (MMP9), transforming growth factor β (TGF β), tumor necrosis factor α , (TNF α), C3 and C4 components of complement, eosinophilic cationic protein (ECP).

Results. While comparing groups ICM and niDCM by the parameters of humoral immunity, it was revealed that levels of hsCRP, C3 and C4 complement, MMP9, TGF β were significantly higher in ICM group. In ROC analysis it was found that only hsCRP, C3 and C4 complement and MMP9 have diagnostic significance. The levels of the biomarkers mentioned, were assessed with a threshold definition for optimum sensitivity and specificity: 1,13 mg/mL, 1,2 g/L, 0,256 g/L, 680 ng/mL, respectively. Using combined biomarkers hsCRP with C3, C4 complement sensitivity reached 61%, specificity 94%; in MMP9 with C3, C4 complement — 66% and 94%, respectively.

Conclusion. Combination of hsCRP and MMP9 with C3, C4 components of complement is worthy to use in diagnostics of ICM.

Key words: inflammatory cardiomyopathy, myocarditis, dilation cardiomyopathy, biomarkers, diagnostics.

¹Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow; ²Russian Herontology Scientific and Clinical Center, organizational unit of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) на протяжении многих лет вызывает особый интерес у клиницистов и исследователей, что обусловлено не только высокой смертностью, но и отсутствием единых подходов к диагностике и лечению больных с этой тяжелой патологией. Заболевание вносит значительный вклад в структуру хронической сердечной недостаточности (ХСН) и является ведущей причиной направления пациентов на трансплантацию сердца [1–3]. Этиология ДКМП разнообразна, но особое место занимают воспалительные заболевания миокарда. По данным различных авторов до 30% случаев миокардитов сопровождаются развитием ДКМП и сердечной недостаточности [4]. У 9–16% взрослых и 46% детей с ДКМП при эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) выявляется миокардит [5–7]. В 1995г в новую классификацию кардиомиопатий был введен термин “воспалительная кардиомиопатия” (ВКМП) [8], а в 1999г комитетами экспертов были разработаны и опубликованы диагностические критерии этого заболевания [9]. В соответствии с позицией рабочей группы по болезням миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов ВКМП определяется как миокардит, ассоциированный с сердечной дисфункцией, а миокардит, в свою очередь — как воспалительное заболевание миокарда, диагностированное в соответствии с установленными гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими критериями [4]. Таким образом, как следует из определения, для постановки диагноза ВКМП, или воспалительной ДКМП (вДКМП) недостаточно выявить дисфункцию миокарда и исключить такие ее причины, как ишемия и артериальная гипертензия, но необходимо провести ЭМБ. С клинической точки зрения, выявление воспаления в миокарде имеет большое значение, так как его наличие не только определяет прогноз пациента [10], но и в ряде случаев служит показанием для назначения специфической терапии [11]. Несмотря на то, что ЭМБ является “золотым стандартом” в диагностике ВКМП [9], её выполнение до сих пор не стало обычной практикой, что обусловлено как высокой стоимостью и сложностью метода, так и возможными осложнениями, в первую очередь, тампонадой сердца [2]. В связи с этим на ЭМБ следует направлять пациентов только с обоснованным подозрением на миокардит, а диагностика воспалительной кардиомиопатии должна включать весь комплекс методов, начиная со сбора анамнеза, оценки клинического состояния, заканчивая эхокардиографией (ЭхоКГ) и коронароангиогра-

фией (КАГ). Однако специфичность изменений, определяемых при этих исследованиях, для миокардита не велика.

Как известно, в основе развития ВКМП лежит хроническое воспаление в миокарде. Поэтому выявление периферических биомаркеров, свидетельствующих об активности воспалительного процесса в миокарде, является одним из направлений усовершенствования неинвазивной диагностики. Согласно литературным данным, при миокардите отмечается повышение уровней таких воспалительных биомаркеров, как интерлейкин-4 (ИЛ-4) [12], С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО α), антитела к миокарду [13–16]. Однако, мнения экспертов относительно их применения расходятся.

Целью нашего исследования явилась оценка диагностической значимости иммунологических биомаркеров периферической крови при выявлении воспалительной кардиомиопатии.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по вопросам этики при ФГБУ “РКНПК” МЗ РФ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В работу включено 35 больных (20 мужчин (57%) и 15 женщины (43%)) с предполагаемой воспалительной кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью I–III функционального класса (ФК), сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) ЛЖ <40%) и конечно-диастолическим размером ЛЖ более 6 см. У всех пациентов в анамнезе отмечалась связь развития заболевания с перенесенной острой респираторной вирусной инфекцией, включение пациента в исследование проводилось не ранее, чем через 6 месяцев от развития симптомов сердечной недостаточности. Основными критериями исключения являлись наличие воспалительных заболеваний (острых или обострения хронических), ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, врожденных и приобретенных пороков сердца, коллагенозов, злокачественных новообразований, заболеваний печени (уровень АЛТ и АСТ в три раза выше границы нормальных значений) и почек (креатинин >260

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, $M \pm sd$; Me [25%;75%]

Показатель	Значения, n=35
Пол: мужчины	n=20 (57,1%)
женщины	n=15 (42,9%)
Возраст, лет	41,3 $\pm$ 11,4
Длительность заболевания, лет	2,0 [1,0;4,0]
КДО ЛЖ, мл	219,5 $\pm$ 65,5
КСО ЛЖ, мл	144,8 $\pm$ 54,5
ФВ ЛЖ, %	33,0 $\pm$ 5,9

Сокращения: КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

мкмоль/л). Краткие клинико-демографические данные пациентов отражены в таблице 1.

Больным проводилось полное обследование с использованием общепринятых методик, включая ЭхоКГ и КАГ. При отсутствии гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях выполнялась ЭМБ феморальным доступом. В среднем производился забор 4–5 биоптатов из правого желудочка, преимущественно из межжелудочковой перегородки. Биоптаты исследовались с использованием гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов. При иммуногистохимическом исследовании препарата применялись коммерческие мышиные моноклональные антитела к моноцитам/макрофагам, к Т-лимфоцитам (CD 45RO, CD3+, CD4+, CD8+, CD68+; компания “La Roche”, США). Активность воспалительного процесса в миокарде и полуколичественная степень выраженности фиброза определялись в соответствии с критериями, предложенными Рабочей группой по болезням миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов [4]. Диагноз миокардита устанавливался, если в миокарде имелись воспалительные инфильтраты, связанные с дегенерацией или некрозом миоцитов неишемического генеза, а количество лейкоцитов было 14 и более (включая до 4 моноцитов) в 1 мм² биоптата, не менее 7 из них должны были относиться к CD3+ Т-лимфоцитам.

У всех больных оценивались концентрации биомаркеров в крови, которые могут отражать активность воспаления.

Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), компонентов комплемента С3 и С4, концентрации иммуноглобулинов А, М и G проводилось в сыворотке крови методом нефелометрии на анализаторе “Беринг Нефелометр” модели BN ProSpec производства Dade-Behring Marburg GmbH, Германия с использованием реактивов фирмы Dade-Behring.

Уровень иммуноглобулинов Е определяли с использованием хемилюминесцентного анализатора Immulite

1000, эозинофильного катионного протеина — при помощи хемилюминесцентного анализатора Elecsys 1000 Total. Титр антител к миокарду оценивали методом непрямой иммунофлюоресценции на коммерческих наборах фирмы “IMMCO Diagnostics” (Канада).

Исследование концентраций трансформирующего фактора роста β (ТФР β), ФНО α проводилось твердофазным иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием соответствующих наборов eBioscience: “Human TGF β 1 Platinum ELISA”, каталожный номер BMS 249/4CE и BMS249/4TENCE, чувствительность 8,6 пг/мл; “Human TNF α High Sensitivity ELISA”, каталожный номер BMS223HS, чувствительность 0,13 пг/мл.

Определение уровня матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9), выполнялось методом ИФА с использованием тест систем компании eBioscience, Австрия.

Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS18. Оценка распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Параметрические показатели представлены в виде $M \pm sd$, где M — среднее, sd — стандартное отклонение. Для параметрического сравнения групп применялся t -критерий Стьюдента, для корреляционного анализа — коэффициент корреляции Пирсона. Непараметрические данные представлены в виде Me [LQ;UQ], где Me — медиана значения, интерквартильный интервал [LQ;UQ] с указанием 25-го и 75-го перцентилей их распределения. Для непараметрической оценки достоверности различий между группами использовался непараметрический метод анализа по Манну-Уитни, для корреляционного анализа непараметрических данных — коэффициент Спирмена. Для определения совместного распределения двух переменных составлялись таблицы сопряженности. Для выявления связи между ними применялся критерий Фишера. Проводился ROC анализ с определением чувствительности и специфичности. Определялось отношение шансов. За минимальный уровень значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от результатов ЭМБ пациенты были разделены на 2 группы: с подтвержденной ВКМП ($n=18$) и невоспалительной ДКМП (нвДКМП) ($n=17$). Группы не различались по основным клинико-демографическим характеристикам, за исключением длительности заболевания, которая была больше у больных нвДКМП (табл. 2).

При сравнении групп было выявлено, что у пациентов с ВКМП концентрации ряда биомаркеров были значимо выше, чем у больных с отсутствием признаков активного воспалительного процесса в миокарде:

вчСРБ, соответственно — 3,48 [1,1;6,14] и 0,6 [0,4;0,9] мг/л, ($p=0,0003$); С3 компонент комплемента — $1,4\pm 0,27$ и $1,1\pm 0,19$ г/л, ($p=0,01$); С4 компонент комплемента — 0,29 [0,24;0,35] и 0,22 [0,19;0,25] г/л, ($p=0,01$); ММП-9 — 917 [642;1235] и 440 [317;680] нг/мл, ($p=0,007$); ТФРβ — 13434 [9577;52401] и 9567 [6962;9983] пг/мл, ($p=0,01$).

Анализируя взаимосвязи воспалительных биомаркеров и показателей, определяемых при ЭМБ, было обнаружено, что в группе ВКМП имеется положительная корреляция между ММП-9 и общим количеством инфильтрирующих 1 мм^2 миокарда клеток ($r=0,56$, $p=0,04$), а также с $\text{CD}68^+$ /мм² миокарда ($r=0,5$, $p=0,04$). Важно отметить, что по мере увеличения степени фиброза миокарда у пациентов отмечалось и увеличение активности ММП-9: при 1 степени фиброза значение ММП-9 составило 440 [317;982] нг/мл, при 2 степени — 910 [681;1334] нг/мл, при 3 степени 1014 [646;1949] нг/мл. Значимые различия по уровню ММП-9 были выявлены между 1 и 2 степенью ($p=0,04$), а также между 1 и 3 степенью ($p=0,04$) фиброза миокарда, при этом значимых различий между 2 и 3 степенью не зарегистрировано, ($p=0,8$).

Для биомаркеров, концентрации которых были значимо повышены у больных ВКМП, проводился

ROC анализ с определением их чувствительности и специфичности.

При ROC анализе значений вчСРБ площадь под кривой составила $0,8\pm 0,06$ ($p<0,0001$). При концентрации вчСРБ $>1,13$ мг/л чувствительность по отношению к активности воспалительного процесса в миокарде составила 61,1%, специфичность —

Таблица 2

Сравнение групп ВКМП и ДКМП по основным клинико-демографическим показателям, $M\pm sd$; Me [25%;75%]

Показатель	ВКМП n=18	нвДКМП n=17	P
Пол: мужчины женщины	n=10 (55,6%) n=8 (44,4%)	n=12 (70,6%) n=5 (47,4%)	0,3
Длительность заболевания, лет	1,0 [0,5;2,0]	2,8 [1,0;4,6]	0,001
Возраст, лет	$42,9\pm 9,5$	$38,7\pm 12,9$	0,27
ФК ХСН	$2,1\pm 0,7$	$2,2\pm 0,6$	0,7
КДО ЛЖ, мл	$223\pm 64,3$	$219,9\pm 65$	0,9
КСО ЛЖ, мл	144 ± 58	$145\pm 52,6$	0,6
ФВ ЛЖ, %	$34,4\pm 7,6$	$33,3\pm 5,1$	0,3

Сокращения: ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

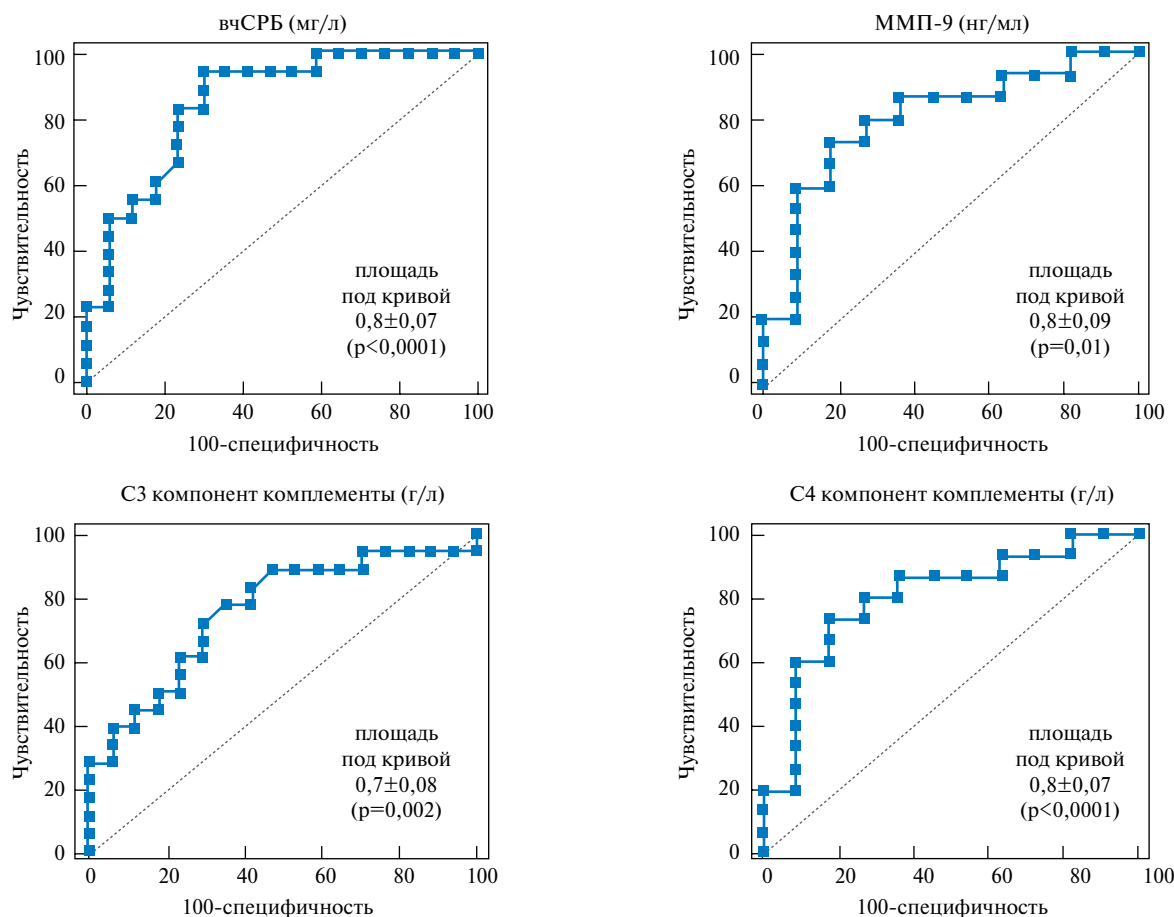


Рис. 1. ROC анализ вчСРБ, С3 компонента комплемента, С4 компонента комплемента, ММП-9.

Сокращения: ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

82,35%, положительное предиктивное значение — 78,6%, отрицательное предиктивное значение — 66,7% (рис. 1).

При проведении ROC анализа значений С3 компонента комплемента площадь под кривой находилась в пределах $0,7 \pm 0,08$ ($p=0,002$), что указывало на диагностическую значимость данного биомаркера. При оптимальном уровне этого показателя $>1,2$ г/л чувствительность по отношению к активности воспалительного процесса в миокарде составила 72,2%, специфичность — 70,6%, положительное предиктивное значение — 72,2%, отрицательное предиктивное значение — 70,6%, (рис. 1).

При уровне С4 компонента комплемента $>0,256$ г/л площадь под кривой также была достаточной — $0,8 \pm 0,07$ ($p<0,0001$). Чувствительность С4 компонента комплемента по отношению к активности воспалительного процесса в миокарде была 66,7%, спе-

цифичность — 81,25%, положительное предиктивное значение — 80%, отрицательное предиктивное значение — 68,4% (рис. 1).

По данным ROC анализа значений ММП-9 площадь под кривой была достаточно велика — $0,8 \pm 0,09$ ($p=0,001$). При уровне ММП-9 >680 нг/мл определены лучшие показатели чувствительности (73,3%) и специфичности (81,8%) из всех анализируемых нами биомаркеров. Положительное предиктивное значение — 84,6%, отрицательное предиктивное значение — 69,2% (рис. 1).

При проведении ROC анализа для значений ФНО α , и ТФР β и ЭКП площадь под кривой оказалась низкой — соответственно, $0,6 \pm 0,13$, $0,56 \pm 0,1$ и $0,4 \pm 0,11$ ($p>0,05$), что свидетельствует об отсутствии диагностической значимости этих маркеров при ВКМП.

Шанс выявить признаки активного воспалительного процесса в миокарде при анализе концентраций исследуемых диагностически значимых маркеров ВКМП является наиболее высоким при определении концентрации ММП-9 >680 нг/мл и составляет 12,3 (95% ДИ 1,65-92,7) (табл. 3).

С целью увеличения специфичности нами была проанализирована возможность использования комбинаций указанных биомаркеров. Согласно полученным данным (табл. 4), у пациентов с синдромом ДКМП сочетанное применение таких биомаркеров, как вчСРБ $>1,13$ мг/л, С3 компонент комплемента $>1,2$ мг/л и С4 компонент комплемента $>0,256$ г/л

Таблица 3

Отношение шансов наличия активного воспалительного процесса в миокарде при различных значениях биомаркеров

Маркер	ОШ	p	95% ДИ
вчСРБ $>1,13$ (мг/л)	7,3	0,01	1,4-37,3
С3 компонент комплемента $>1,2$ г/л	6,24	0,02	1,3-28,6
С4 компонент комплемента $>0,256$ г/л	6,5	0,02	1,3-30,5
ММП-9 >680 нг/мл	12,3	0,01	1,65-92,7

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9.

Таблица 4

Чувствительность и специфичность комбинации вчСРБ, С3 и С4 компонента комплемента при диагностике ВКМП

Комбинация биомаркеров	ВКМП	нвДКМП	Всего
вчСРБ $>1,13$ мг/л	11	1	12
С3 компонент комплемента $>1,2$ г/л	(истинно-положительные)	(ложно-положительные)	
С4 компонент комплемента $>0,256$ г/л			
вчСРБ $\leq 1,13$ мг/л и/или	7	16	23
С3 компонент комплемента $\leq 1,2$ г/л и/или	(ложно-отрицательные)	(истинно-отрицательные)	
С4 компонент комплемента $\leq 0,256$ г/л			
Всего	18	17	35

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ВКМП — воспалительная кардиомиопатия, нвВКМП — невоспалительная ДКМП.

Таблица 5

Чувствительность и специфичность комбинации ММП-9, С3 и С4 компонента комплемента при диагностике ВКМП

Маркер	ВКМП	нвДКМП	Всего
ММП-9 >680 нг/мл	12	1	13
С3 компонент комплемента $>1,2$ г/л	(истинно-положительные)	(ложно-положительные)	
С4 компонент комплемента $>0,256$ г/л			
ММП-9 ≤ 680 нг/л и/или	6	16	22
С3 компонент комплемента $\leq 1,2$ г/л и/или	(ложно-отрицательные)	(истинно-отрицательные)	
С4 компонент комплемента $\leq 0,256$ г/л			
Всего	18	17	35

Сокращения: ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9, ВКМП — воспалительная кардиомиопатия, нвДКМП — невоспалительная ДКМП.

позволяет оптимизировать отношение чувствительность/специфичность по сравнению с однофакторным ROC анализом, доводя специфичность до 94% при чувствительности 61% в диагностике активного воспалительного процесса в миокарде. При этом положительное предиктивное значение составило 92%, а отрицательное предиктивное значение — 69%.

При дальнейшем анализе было установлено, что введение в комбинацию с С3 и С4 компонентами комплемента ММП-9 вместо vчСРБ, повышает чувствительность до 66% при сохранении высокой специфичности — 94% по отношению к наличию активности воспалительного процесса в миокарде у пациентов с ДКМП. При этом положительное предиктивное значение составляет 92%, отрицательное предиктивное значение — 72%. (табл. 5). Таким образом, выявление комбинации биомаркеров с пороговыми значениями ММП-9 >680 нг/мл, С3 компонента комплемента >1,2 г/л и С4 компонента комплемента >0,256 г/л в 92% случаев будет свидетельствовать о наличии воспаления в миокарде у больных с синдромом ДКМП при условии отсутствия острых и обострения хронических воспалительных заболеваний. При концентрации одного из биомаркеров ниже указанных пороговых значений вероятность отсутствия миокардиального воспаления составляет 72%.

Обсуждение

Наше исследование было направлено на выявление биомаркеров, их оптимальных комбинаций и отрезных значений, которые в дальнейшем могли бы использоваться в качестве инструмента неинвазивной диагностики ВКМП. С этой целью у больных с подозрением на ВКМП нами был проанализирован целый спектр показателей, которые могут отражать активность воспаления, в сопоставлении с данными ЭМБ.

Концентрации vчСРБ, превышающие принятые референсные значения, были зарегистрированы лишь у 10 (28,6%) пациентов (55% с ВКМП и 0% с нвДКМП), С3 компонента комплемента — у 0 (0%), С4 компонента комплемента — у 1 (2,8%), что может быть обусловлено хроническим характером воспалительного процесса в миокарде. Тем не менее, при сравнении подгрупп ВКМП и нвДКМП было выявлено, что концентрации vчСРБ, ММП-9, С3 компонента комплемента, С4 компонента комплемента, ТФРβ были значимо выше в группе пациентов с наличием признаков активного воспалительного процесса в миокарде.

Ранее работы Sampietro (2005), Kaneko, et al. (1999) показали, что у большинства пациентов с идиопатической ДКМП отмечается повышение концентрации СРБ. Было продемонстрировано, что повышение концентрации этого белка ассоциировано с высоким риском смерти у больных ДКМП [17, 18].

СРБ связывается с Fc рецептором, действуя как опсонин к определенным патогенам. Взаимодействие СРБ и Fc рецепторов приводит к образованию провоспалительных цитокинов, которые способны оказывать цитотоксический эффект [19]. Высокие уровни СРБ повышают экспрессию синтазы оксида азота у пациентов с ДКМП, что способствует снижению функциональной активности левого желудочка [20, 21]. Известно, что высокий уровень СРБ отмечается у пациентов с острым миокардитом [22]. Однако в литературе не встречаются данные относительно уровня СРБ, который позволил бы предположить у пациента с синдромом ДКМП наличие воспалительного процесса в миокарде. В наше исследование были включены пациенты с ДКМП, у которых наблюдалась связь между развитием заболевания и перенесенной вирусной инфекцией, причем длительность заболевания составила не менее 6 месяцев. Эти критерии включения позволили нам предполагать наличие хронического воспалительного процесса в миокарде у этих больных. Необходимо отметить, что при выборе оптимальных уровней диагностически значимых биомаркеров основной задачей для нас явилась необходимость с большой уверенностью доказать наличие ВКМП и минимизировать количество ложноположительных результатов, в связи с чем в качестве приоритетного показателя была выбрана специфичность, а не чувствительность методики.

Согласно данным проведенного ROC анализа, vчСРБ является диагностически значимым биомаркером ВКМП (рис. 1). При уровне vчСРБ >1,13 мг/л чувствительность по отношению к активности воспалительного процесса в миокарде составила 61,1%, специфичность — 82,35%, а отношение шансов наличия ВКМП при vчСРБ >1,13 мг/л — 7,3.

Концентрации С3 и С4 компонента комплемента в нашем исследовании также были достоверно выше у пациентов с ВКМП. Значимый эффект системы комплемента в развитии аутоиммунного миокардита осуществляется за счет рецепторов CR1 и CR2, находящихся на внешней мембране CD44+CD62L+ субпопуляций Т клеток, которые способствуют пролиферации аутореактивных к миокарду Т клеток и продукции соответствующих цитокинов [12, 23]. Компоненты системы комплемента способны блокировать внеклеточную фазу жизненного цикла вируса [17]. Их концентрация в плазме крови определяется как скоростью их синтеза, так и катаболизмом. При этом процесс синтеза может превалировать над потреблением комплемента, отражая развитие острофазового ответа, а уровень этих компонентов остается в пределах нормальных значений [24]. При проведении ROC анализа нами была доказана диагностическая значимость С3 и С4 компонентов комплемента при ВКМП (рис. 1). При уровне С3

компонента комплемента $>1,2$ г/л чувствительность по отношению к ВКМП составила 72,2%, а специфичность — 70,6%. Такими же высокими эти параметры были и для С4 компонента комплемента: при уровне маркера $>0,256$ г/л чувствительность составила 66,7%, а специфичность 81,25%.

Соответственно, возник вопрос, что может дать сочетанное определение значений СРБ, С3 и С4 у больных для диагностики ВКМП по сравнению с определением отдельно взятых маркеров. Нам удалось показать, что при наличии у больного значений этих 3-х маркеров выше отрезных (вчСРБ $>1,13$ мг/л, С3 компонента комплемента $>1,2$ г/л и С4 компонента комплемента $>0,256$ г/л) специфичность по отношению к наличию у пациента ВКМП достигает 94% при чувствительности 61%, положительном предиктивном значении 92%, и отрицательном — 69% (табл. 4).

У больных ВКМП наряду с воспалением в миокарде происходит прогрессирующее развитие процессов ремоделирования сердца, активное участие в котором принимают матриксные металлопротеиназы (ММП). Более того, ММП участвуют и в развитии воспалительных реакций. Долгое время считалось, что роль ММП ограничивается лишь разрушением структурных компонентов внеклеточного матрикса. Последние исследования доказывают, что это не единственная их функция: они участвуют в миграции клеток и способны расщеплять ряд биологически активных веществ, таких как цитокины, хемокины, факторы роста. Было показано, что ММП способствуют распаду интерлейкина-1 β и интерферона γ , при этом активируя ФНО α [25].

При ДКМП отмечается повышение активности матриксных металлопротеиназ-2 и 9, которые относятся к группе желатиназ и расщепляют желатин, а также коллаген IV типа базальной мембраны [26]. Установлено, что концентрация ММП-9 значимо выше у пациентов с кардиомиопатией, развившейся вследствие болезни Шагаса, так же, как и при воспалительном поражении суставов, что может указывать на ее провоспалительные свойства [27]. Интересен тот факт, что между уровнем ММП-9 и частотой отторжения аллотрансплантата сердца существует непосредственная связь. При этом, показатели

ММП-9 были напрямую связаны и с экспрессией ФНО α , ИЛ-6, ТФР β , а также с количеством CD3+ и CD68+ в миокарде [28]. Таким образом, нельзя исключить, что наряду с ремоделирующим эффектом, ММП-9 обладает провоспалительными свойствами.

В ходе проведения ROC анализа нами было установлено, что ММП-9 является диагностически значимым маркером ВКМП (рис. 1). При оптимальном уровне ММП-9 >680 нг/мл, чувствительность составила 73,3%, специфичность 81,8%. Учитывая, что отношение шансов выявления ВКМП при уровне ММП-9 >680 нг/мл является наивысшим из всех определенных в нашей работе диагностически значимых биомаркеров и составляет 12,3, мы ввели этот показатель в комбинацию с С3 и С4 компонента комплемента (табл. 5). Это позволило нам достичь оптимального соотношения чувствительность/специфичность среди всех проанализированных маркеров и их комбинаций в нашем исследовании: чувствительность — 66%, специфичность — 94%, положительное предиктивное значение — 92%, отрицательное предиктивное значение — 72% (табл. 5).

Заключение

В результате исследования определен ряд диагностически значимых биомаркеров при ВКМП. Ими явились: вчСРБ, С3 и С4 компоненты комплемента и ММП-9. Совместное использование вчСРБ, С3 и С4 компонентов комплемента приводит к улучшению соотношения их чувствительности и специфичности при постановке диагноза ВКМП и позволяет с большой долей вероятности (92%) говорить о наличии заболевания при концентрациях, превышающих определенные пороговые значения. Введение ММП-9 вместо вчСРБ в комбинацию с С3 и С4 компонентами комплемента сопровождается повышением чувствительности при сохранении высокой специфичности.

Таким образом, на основании результатов нашей работы можно рекомендовать применение обеих комбинаций биомаркеров для диагностики ВКМП, однако предпочтение следует отдать сочетанию С3 и С4 компонентов комплемента с ММП-9 как имеющего более высокую чувствительность.

Литература

1. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-63. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00700-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00700-5)
2. Tereschenko SN, Alaeva EN, Narusov OYu, et al. Prevalence and diagnosis of dilated cardiomyopathy according to Russian register. *Kardiologiya* 2012; 7: 67-72. Russian (Терещенко С.Н., Алаева Е.Н., Нарусов О.Ю. и др. Распространенность и диагностика дилатационной кардиомиопатии по данным Российского регистра. *Кардиология* 2012; 7: 67-72).
3. Kaye M. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Ninth Official Report. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 599-606.
4. 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: 2636-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd210>
5. 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: 269-75. DOI: 10.1056/NEJM199508033330501
6. Felker GM, Hu W, Hare JW, et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients. *Medicine* 1999; 78: 270-83.
7. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296: 1867-76. DOI: 10.1001/jama.296.15.1867
8. 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: 841-2. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.841>
9. Maisch B, Beltrami A, Factor S, et al. World Heart Federation consensus conferences' definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy. *Heartbeat* 1999; 4: 3-4.
 10. 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: 1326-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm076>
 11. Schultheiss HP, Kuhl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2616-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr165>
 12. Paleev NP, Paleev FN. Immunopathology of myocarditis. *Kreativnaia Kardiologiya* 2007; 1-2: 46-55. Russian. (Палеев Н.П., Палеев Ф.Н. Иммунопатология миокардитов. Креативная кардиология. 2007; 1-2: 46-55).
 13. Satoh M, Nakamura M, Akatsu T, et al. C-reactive protein co-expresses with tumor necrosis factor- α in the myocardium in human dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 748-54. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.10.018
 14. Ishikawa C, Tsutamoto T, Fujii M, et al. Prediction of mortality by high-sensitivity C-reactive protein and brain natriuretic peptide in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2006; 70: 857-63. DOI: <http://doi.org/10.1253/circj.70.857>
 15. Maisch B, Pankuweit S. Standard and etiology-directed evidence-based therapies in myocarditis: state of the art and future perspectives. Springer Science+Business Media New York 2012.
 16. Rubis P. The diagnostic work up of genetic and inflammatory dilated cardiomyopathy. *E-journal of Cardiology Practice*. <http://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/The-diagnostic-work-up-of-genetic-and-inflammatory-dilated-cardiomyopathy> (07 Apr 2015).
 17. Sampietro TD, Neglia A, Bionda B, et al. Inflammatory markers and serum lipids in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*. 96; 2005; pp.1718-1720. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.093>
 18. Kaneko K, Kanda T, Yamauchi Y, et al. C-reactive protein in dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1999; 91: 215-9. DOI: 10.1159/00006913
 19. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med*, 2000, May; 32(4): 274-8.
 20. Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M, et al. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 25-31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00705-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00705-1)
 21. Fung HL, Chong S, et al. Mechanisms for the pharmacologic interaction of organic nitrates with thiols: existence of an extracellular pathway for the reversal of nitrate vascular tolerance by N-acetylcysteine. 1988; *J Pharmacol Exp Ther* 245: 524-30.
 22. Guo JG. Detection of cardiac troponin and high-sensitivity C reactive protein in children with viral myocarditis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2008 Jun; 28(6): 1076-7.
 23. Kaya Z, Afanasyeva M, Wang Y, et al. Contribution of the innate immune system to autoimmune myocarditis: a role for complement. *Nat Immunol* 2001; 2(8): 739-45. doi:10.1038/90686
 24. Nasonov EL, Samsonov MYu, Aleksandrova LZ, et al. Activation of the complement system in dilated cardiomyopathy. *Ter Arkh* 1989; 61: 4: 59-63. Russian (Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Л.З. Александрова и др. Активация системы комплемента при дилатационной кардиомиопатии. Тер. архив 1989; 61: 4: 59-63).
 25. Westermann D, Sawatis K, Schultheiss H-P, et al. Immunomodulation and matrix metalloproteinases in viral myocarditis. *Journal of molecular and cellular cardiology* March 2010; 48, 3: 468-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmcc.2009.08.019>
 26. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation* 2000, 102 (16): 1944-9. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.16.1944>
 27. Fares RC, Gomes Jde A, Garzoni LR, et al. Matrix Metalloproteinases 2 and 9 Are Differentially Expressed in Patients with Indeterminate and Cardiac Clinical Forms of Chagas Disease. *Infect Immun*. Oct 2013; 81(10): 3600-8. doi: 10.1128/IAI.00153-13
 28. Vanhoutte D, van Almen GC, van Aelst LN, et al. Matricellular proteins and matrix metalloproteinases mark the inflammatory and fibrotic response in human cardiac allograft rejection. *Eur heart J*. 2013 Jul; 34(25): 1930-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs375>

X ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017 15-16 июня 2017 года, город Москва

Основные научно-практические направления

- Актуальные вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая эпидемиологические аспекты
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
 - Артериальная гипертензия: новые подходы
 - Пути повышения эффективности гиполипидемической терапии
 - Проблема приверженности кардиологических пациентов к приему препаратов
 - Ожирение и сахарный диабет
 - Эффективные подходы к предотвращению мозговых инсультов
 - Вторичная профилактика ИБС и цереброваскулярной патологии
 - Лечить пациента, а не болезнь: вопросы коморбидности заболеваний
 - Профилактика и сохранение здоровья детей и подростков
 - Актуальные вопросы борьбы с курением и другими зависимостями
 - Психическая дезадаптация, тревожные и депрессивные состояния в терапевтической практике
 - Реабилитация больных кардиологического и терапевтического профиля

- Роль центров здоровья, отделений/кабинетов медицинской профилактики и их взаимодействия с терапевтической службой в оказании помощи лицам высокого риска и больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Спортивная медицина: новые подходы и технологии
- Социальные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения

Научная программа Конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, сателлитные симпозиумы, телеконференции, мастер-классы и стендовые доклады. Конференция будет проходить одновременно в нескольких залах.

Адрес Оргкомитета: ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России; 101000, г. Москва, Петроверигский пер., 10; каб. 247. Тел./факс +7 (499) 553-69-32; e-mail: cardioprevent@gnicpm.ru. Ответственный секретарь Конференции — Аушева Аза Камбулатовна; тел.: +7 499 553 68 71; ausheva@gnicpm.ru.

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ МИОКАРДИТА

Игнатьева Е. С., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б., Моисеева О. М.

Цель. Изучение лучевой семиотики различных клинико-морфологических форм миокардита с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Материал и методы. В исследование включены 70 больных с подозрением на миокардит по клинико-лабораторным данным (28 женщин и 42 мужчины; средний возраст — $37,0 \pm 13,1$ лет). Всем пациентам была выполнена эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) и МРТ с внутривенным контрастированием. Чувствительность методики МРТ оценивалась относительно данных ЭМБ. Критерием исключения являлась сопутствующая ишемическая болезнь сердца.

Результаты. Из 70 пациентов с гистологически верифицированным миокардитом, только у 47 больных был установлен диагноз по результатам МРТ сердца, чувствительность метода составила 67%. При остром активном и остром пограничном миокардитах отмечена высокая чувствительность МРТ — 86%; при хроническом активном миокардите — 74%, у пациентов с хроническим пограничным миокардитом — 55%. Три МРТ-критерия миокардита с наибольшей частотой наблюдались при остром активном миокардите. Острый пограничный миокардит в большинстве случаев характеризовался сочетанием 2-х признаков: отека и позднего контрастного усиления. Значимым отличием активного миокардита от других клинико-морфологических форм является преобладание трансмурального паттерна позднего контрастирования. Также установлена сопряженность между активностью воспаления по данным ЭМБ и выраженностью отека миокарда (64,3% против 40,5%, $p=0,005$). Отличительным признаком хронического миокардита является сливной характер участков позднего контрастирования, которые превосходят по площади зоны отека сердечной мышцы.

Заключение. Магнитно-резонансная томография сердца обладает наиболее высокой чувствительностью в выявлении острого миокардита, в случаях хронического миокардита чувствительность метода зависит от активности воспаления. Совпадение по площади участков позднего контрастирования и отека миокарда позволяют дифференцировать острый и хронический воспалительный процесс в миокарде. Диагностика хронического пограничного миокардита невозможна без выполнения эндомиокардиальной биопсии.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 30–38

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-30-38>

Ключевые слова: миокардит, магнитно-резонансная томография, эндомиокардиальная биопсия.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Игнатьева Е. С.* — врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии, Рыжкова Д. В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, зав. НИЛ ядерной кардиологии, врач-радиолог, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии, Моисеева О. М. — д.м.н., заместитель директора Института сердца и сосудов, зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца.

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

МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЛЖ — левый желудочек, КДО — конечно-диастолический объем, ФВ — фракция выброса, gRE (global relative enhancement) — глобальный коэффициент относительного контрастирования, ER (edema ratio) — степень отека, EGE (early gadolinium enhancement) — раннее контрастное усиление, LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление, SImyo — интенсивность сигнала от миокарда, Slskm — интенсивность сигнала от скелетной мышцы.

Рукопись получена 05.01.2017

Рецензия получена 09.01.2017

Принята к публикации 16.01.2017

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE HEART IN DIAGNOSTICS OF VARIOUS TYPES OF MYOCARDITIS

Ignatieva E. S., Ryzhkova D. V., Mitrofanova L. B., Moiseeva O. M.

Aim. To study the radiation semiotics of various clinical and morphological types of myocarditis with magnetic resonance imaging (MRI).

Material and methods. Totally, 70 patients included, with suspected by clinical and lab data myocarditis (28 females, 42 males; mean age $37,0 \pm 13,1$ y.o.). All patients underwent endomyocardial biopsy (EMB) and MRI with intravenous contrasting. Sensitivity of MRI method was evaluated with relation to EMB. Exclusion criteria had been the comorbid ischemic heart disease.

Results. Among 70 patients with histologically verified myocarditis, only 47 had this diagnosis by MRI data, sensitivity was set as 67%. In acute active and acute borderline myocarditis there is high sensitivity of MRI — 86%; in chronic active myocarditis — 74%, in patients with chronic borderline myocarditis — 55%. Three MRI-criteria of myocarditis were found in acute active myocarditis. Acute borderline myocarditis in most cases presented with 2 signs: edema and delayed contrast enhancement. Significant difference of active myocarditis from other clinical and morphological types is dominance of transmural pattern of delayed contrasting. Also, there is interdependence of inflammation activity by EMB and severity of

myocardium edema (64,3% vs. 40,5%, $p=0,005$). The main differentiating factor of chronic myocarditis is collecting kind of the delayed contrasting areas, which spread more than the zone of myocardium edema.

Conclusion. Magnetic resonance imaging shows the highest sensitivity in revealing of acute myocarditis, and in cases of chronic myocarditis the sensitivity depends on activity of inflammation. The overlap of the areas of delayed contrasting and myocardial edema make it to differentiate acute and chronic process in myocardium. Dignostics of chronic borderline myocarditis is impossible unless EMB is done.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 30–38

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-30-38>

Key words: myocarditis, magnetic resonance tomography, endomyocardial biopsy.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

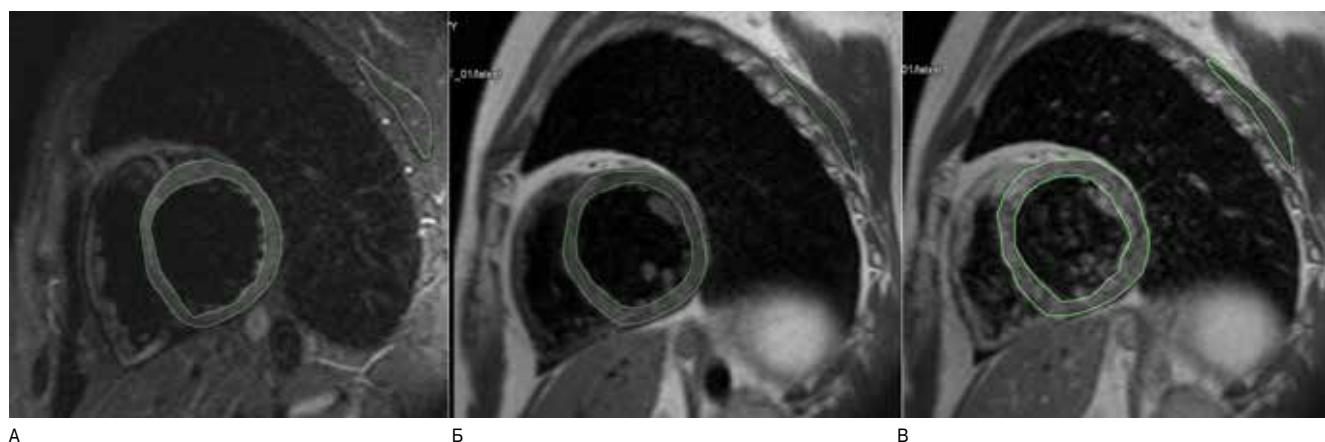


Рис. 1. А, аксиальное T2-tirm-ir МР-изображение для оценки показателя ER, с примером мануальной обводки контуров миокарда ЛЖ и левой мышцей, выпрямляющей позвоночник. Б и В, аксиальные T1-fse МР-изображения до и после контрастирования, используемые для определения показателя gRE, с примером мануальной обводки контуров миокарда ЛЖ и левой мышцей, выпрямляющей позвоночник. Значения ER и gRE рассчитывали согласно методу, предложенному Friedrich MG и соавт. [9].

Диагностика миокардита остается одной из сложных задач современной кардиологии, учитывая отсутствие патогномоничных клинических симптомов и специфических признаков клинко-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Основной технологией, позволяющей на основании гистологических и иммуногистохимических критериев верифицировать диагноз миокардита, по-прежнему остается эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) [1, 2]. Тем не менее, технология ЭМБ связана с риском развития осложнений, присущих инвазивному вмешательству, поэтому ее широкое применение в клинической практике ограничено, по рекомендациям Европейского общества кардиологов (2007г). Существует мнение, что при подозрении на миокардит ЭМБ оправдана у пациентов гемодинамически нестабильных и/или не отвечающих на стандартную терапию [3]. Кроме того, частое использование правожелудочкового доступа для проведения биопсии и малый объем биопсийного материала несомненно снижают информативность ЭМБ [4].

В последние годы широкую распространенность для визуализации воспалительных изменений в миокарде получила магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением [5-7]. В 2009г были предложены и в последующем утверждены три диагностических МРТ критерия миокардита (Lake Louise Criteria): гиперемия, отек и позднее контрастное усиление (LGE) как маркер необратимого повреждения (некроз/фиброз) миокарда [9]. Однако в опубликованных ранее источниках делается акцент на вариативности чувствительности данного метода диагностики миокардита в зависимости от длительности заболевания и активности воспалительного процесса [9-11].

В связи с этим, целью настоящего исследования стало изучение МРТ-семиотики различных клинко-морфологических форм миокардита.

Материал и методы

В исследование были включены 70 пациентов (28 женщин, 42 мужчины; в возрасте 12-69 лет; средний возраст $37,0 \pm 13,1$ лет) с подозрением на миокардит по клинко-лабораторным данным, проходившие лечение в ФГБУ “СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова” с 2013г по 2016г. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета Центра. Все исследования с участием физических лиц выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией после подписания информированного согласия.

У пациентов, включенных в исследование, наблюдались следующие симптомы заболевания: кардиалгии — 27%, нарушения сердечного ритма — 78,5%, сердечная недостаточность — 64%. Повышение уровня тропонина I в сыворотке крови выше 0,04 нг/мл отмечено у 27% пациентов. У 40% пациентов заболеванию предшествовала острая респираторная вирусная инфекция. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнена эндомикардиальная биопсия и магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием. Критерием исключения была сопутствующая ишемическая болезнь сердца, подтвержденная данными коронарографии.

Магнитно-резонансную томографию сердца (МРТ) выполняли на МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim, Siemens с напряженностью поля 3,0 Тл. Использовали поверхностную радиочастотную катушку для тела “body coil”. Сбор данных производили в режиме синхронизации с ЭКГ.

Для визуализации отека миокарда использовали T2-взвешенную последовательность “инверсия-восстановление” (T2-tirm-ir). Сканирование проводили на задержке дыхания, срезы выставляли в аксиальной плоскости на весь объем левого желудочка (ЛЖ) (рис. 1, А). Для определения гиперемии миокарда использовали T1-взвешенную быструю последова-

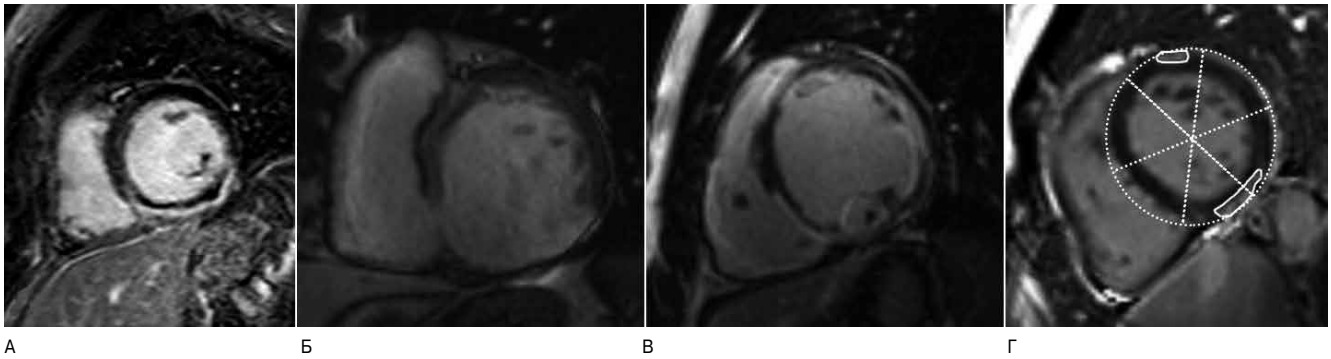


Рис. 2. Типы контрастирования, характерные для миокардита: **А**, субэпикардальное контрастирование миокарда нижней стенки ЛЖ; **Б**, трансмуральное контрастирование миокарда нижней стенки ЛЖ и задней части МЖП; **В**, интрамуральное контрастирование миокарда МЖП и боковой стенки ЛЖ, контрастирование миокарда передней и нижней стенок правого желудочка; **Г**, выделение зон контрастирования миокарда для расчета объема повреждения.

тельность спин-эхо (T1-fse). Сканирование проводили до и через 2-3 минуты после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного препарата с расчетом 0,1-0,2 ммоль/кг. Срезы выставляли в аксиальной плоскости на все отделы миокарда ЛЖ с одинаковой локализацией до и после контрастирования (рис. 1, Б и В). С целью устранения сигнала от кровотока выполняли дополнительный сатурационный срез, который устанавливался на предсердия.

Исследование позднего контрастирования сердечной мышцы проводили через 10-15 мин после внутривенного введения контрастного препарата с использованием градиентной последовательности "инверсия-восстановление" (TrueFisp IR psir). Срезы выставляли блоком в аксиальной плоскости на полный объем желудочков, а также по двудлинным осям в четырёх- и двухкамерных плоскостях. Время инверсии (TI) для обнуления сигнала от неизмененного миокарда подбиралось индивидуально, его значение находилось в интервале 300-400 мсек.

Для оценки сократительной функции сердца использовали кино-последовательность TrueFisp с ретроспективным триггерингом. Срезы выставляли блоком в аксиальной плоскости на весь объем желудочков, а также по двудлинным осям в четырёх- и двухкамерных плоскостях сердца.

Обработку полученных МР-томограмм выполняли при помощи приложения MR Cardiac Analysis рабочей станции Syngo Via Siemens. Оценивали T2-взвешенные изображения (T2 ВИ), T1-взвешенные изображения (T1 ВИ) до и после введения контрастного вещества. Применяли полуколичественный метод определения фокального отека и раннего контрастного усиления по протоколу, предложенному Friedrich MG, et al. [9]. Для оценки степени отека (edema ratio) на T2 ВИ обводили регионы интереса над миокардом ЛЖ и скелетной мускулатурой спины (широчайшая мышца спины или мышца, выпрямляющая позвоночник) в пределах одного среза (рис. 1, А). Значение интенсивности сигнала

от миокарда (SI_{myo}) сравнивали со значением интенсивности сигнала от скелетной мышцы (SI_{skm}) с использованием уравнения $ER = SI_{myo} / SI_{skm}$ [12]. Отек сердечной мышцы констатировали при пороговом значении $ER \geq 2$ [9].

Глобальный коэффициент относительного контрастирования (gRE) рассчитывали по данным T1-ВИ до и через 2-3 минуты после введения контрастного вещества. На преконтрастных T1 ВИ обводили регион интереса над миокардом ЛЖ и скелетной мускулатурой спины (широчайшая мышца спины или мышца, выпрямляющая позвоночник) в пределах одного среза, выбранный уровень копировался на постконтрастных T1-изображениях (рис. 1, Б и В). Расчет осуществляли по формуле [9]:

$$gRE = RE_{myo} / RE_{skm} = \frac{(postSi_{myo} - preSi_{myo}) / preSi_{myo}}{(postSi_{skm} - preSi_{skm}) / preSi_{skm}}$$

Сравнивали значение интенсивности сигнала от миокарда (SI_{myo}) и скелетной мышцы (SI_{skm}) до и после контрастирования. На основании оптимального порогового значения $gRE \geq 4$ диагностировали гиперемию миокарда [9].

LGE оценивали в трех плоскостях, как описывалось выше. Для определения локализации и распространённости контрастирования использовалась 17-сегментарная модель ЛЖ. Учитывали тип контрастирования: субэпикардальное, интрамуральное, субэндокардальное или трансмуральное накопление контрастного препарата в миокарде (рис. 2). Для вычисления объема контрастирования на каждом томографическом срезе в аксиальной плоскости выделяли область гиперинтенсивного сигнала, после чего автоматически рассчитывали объем контрастирования всего поврежденного миокарда. Соответствие локализации и площади зон контрастирования при LGE с зонами отека на T2-ВИ и зонами гиперемии на T1-ВИ визуально оценивали два исследователя в разные дни.

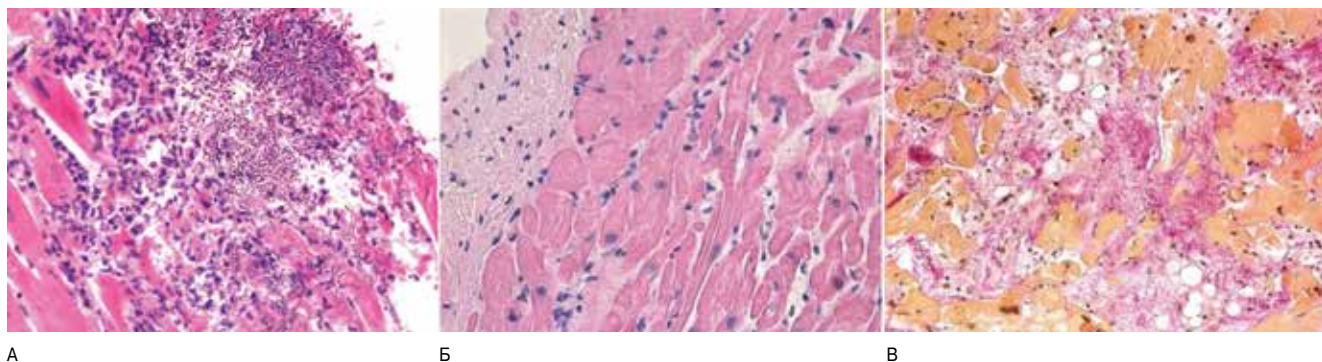


Рис. 3. Гистологические характеристики миокардита: **А**, инфильтрация миокарда с некрозами кардиомиоцитов. **Б**, инфильтрация миокарда без некрозов кардиомиоцитов. **В**, инфильтрация миокарда с некрозами кардиомиоцитов и распространенным фиброзом.

Диагноз миокардит по данным МР-томографии сердца устанавливали, если были обнаружены 2 и более МР-критерия (ER, gRE, LGE), предложенные Friedrich MG [9].

Расчет фракции выброса (ФВ) ЛЖ, конечно-систолического объема ЛЖ (КСО), конечно-диастолического объема ЛЖ (КДО) выполнялся при помощи приложения MR Cardiac Analysis рабочей станции Syngo Via Siemens.

Правожелудочковая ЭМБ выполнялась под местной анестезией, с помощью гибких биотомов компании “Cordis” через *v. jugularis* под контролем флуороскопии. Производили забор 5 биоптатов из верхушки правого желудочка (ПЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП). Всем пациентам выполняли гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптатов, а 52 (74%) пациентам — качественное ПЦР-исследование для выявления кардиотропных вирусов. Диагноз миокардита устанавливали в соответствии с рекомендациями Европейского общества патологов [4]. Миокардит диагностировался в случае выявления более 7 $CD3^+$ -Т-лимфоцитов/ mm^2 в биоптате миокарда [2]. На основании Магбургских критериев при наличии некроза кардиомиоцитов и воспалительного инфильтрата, включающего не менее 14 лейкоцитов на mm^2 , диагностировали активный миокардит. Отсутствие гистологических признаков некроза кардиомиоцитов при наличии воспалительной инфильтрации расценивали как пограничный миокардит. Морфологическим признаком хронизации воспаления в сердечной мышце было выявление фиброзной ткани в биоптате (рис. 3).

По длительности течения заболевания и в зависимости от наличия фиброзных изменений в миокарде выделены группа с острым миокардитом и группа с хроническим миокардитом. По результатам эндомикардиальной биопсии были выделены группа активного миокардита, который характеризовался инфильтрацией и некрозом сердечной мышцы, и группа с пограничным миокардитом, при котором наблюдалась лишь инфильтрация миокарда без некрозов кардиомиоцитов.

Статистический анализ проводили с применением программы “STATISTICA 7” (StatSoft, США). Для оценки количественных параметров с нормальным распределением вычисляли среднее арифметическое (M), ошибку среднего арифметического (m), среднее квадратическое отклонение (δ). Для исследования взаимосвязи качественных и количественных признаков применялись таблицы сопряженности. В случае малого числа наблюдений в ячейках таблицы использовался точный критерий Фишера, в противных случаях — критерий Пирсона χ^2 . Достоверными считались различия, когда вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) не превышала 0,05.

Результаты исследования

Из 70 пациентов с гистологически верифицированным миокардитом, лишь у 47 больных диагноз был установлен на основании результатов МРТ сердца, таким образом, чувствительность метода составила 67%. У оставшихся 23 пациентов (33%) по данным МРТ был обнаружен всего один признак, указывающий на воспаление сердечной мышцы: у 21 пациента (91%) — единственным признаком воспаления было LGE и у 2 пациентов (9%) — гиперемия (gRE).

На рисунке 4 представлено распределение пациентов в зависимости от клинико-морфологического типа заболевания.

У пациентов с острым миокардитом заболевание было диагностировано с помощью МРТ сердца у 11 из 13 больных. Таким образом, чувствительность метода составила 85%. Ложноотрицательные результаты наблюдались у 2 пациентов: в обоих случаях был обнаружен только критерий воспаления сердечной мышцы — гиперемия или LGE. В группе острого миокардита три МР-критерия воспаления сердечной мышцы наблюдались у 4 пациентов, два МР-критерия у 7 человек. При этом, почти с равной частотой наблюдались сочетание отека и позднего контрастного усиления, а также гиперемии и позднего контрастного усиления (рис. 5).

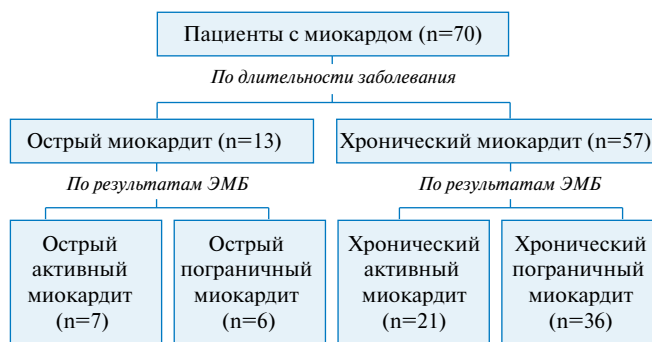


Рис. 4. Распределение пациентов по основным клинико-морфологическим типам инфаркта.

На основании результатов МРТ сердца заболевание было установлено у 6 из 7 пациентов с морфологически доказанным активным инфарктом, чувствительность метода составила 86%. Ложноотрицательный результат отмечен лишь в 1 случае, когда мы наблюдали единственный МР-критерий инфаркта — LGE.

В случаях острого активного инфаркта совокупность трех МР-критериев отмечена у 4 больных и двух МР-критериев у 2 пациентов. Отек миокарда был выявлен у 5 из 7 пациентов, из них у 4 больных отек имел очаговый характер и у одного человека — диффузный.

Гиперемия миокарда при остром активном инфаркте регистрировалась с той же частотой, что и отек в 5 из 7 случаев.

LGE встречалось в 7 (100%) случаях. У 5 пациентов зоны LGE имели интрамуральное или субэпикардальное расположение в миокарде, а трансмуральный паттерн позднего контрастного усиления был выявлен у 2 больных. Количество сегментов ЛЖ, в которых было обнаружено LGE, варьировало от 2 до 13. Зоны отсроченного контрастирования преимущественно имели очаговый характер, во всех случаях совпадали по локализации и площади с участками отека сердечной мышцы. Объем пораженного миокарда при остром активном воспалении находился в диапазоне 1,8–103,5 см² (рис. 6).

В отличие от острого активного воспалительного процесса, ни у одного пациента с острым пограничным инфарктом мы не наблюдали совокупности трёх диагностических МР-критериев. Острый пограничный инфаркт, как правило, характеризовался сочетанием отека и позднего контрастного усиления (4 пациента) или гиперемии и позднего контрастного усиления (2 пациента). Отек миокарда зарегистрирован у 3 из 6 пациентов, при этом, у 2 человек отек носил очаговый характер и у одного — диффузный. В оставшихся трех случаях признаком инфаркта служила гиперемия миокарда в сочетании с LGE.

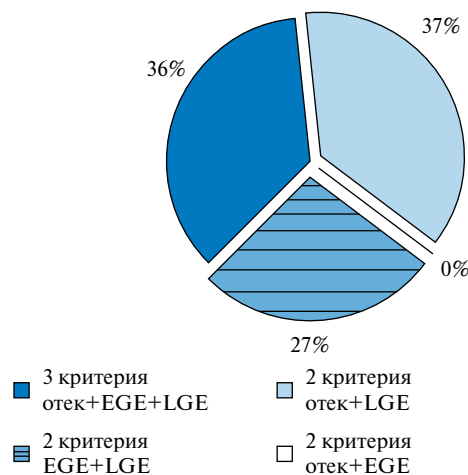


Рис. 5. Распределение МР-критериев у пациентов с острым инфарктом.

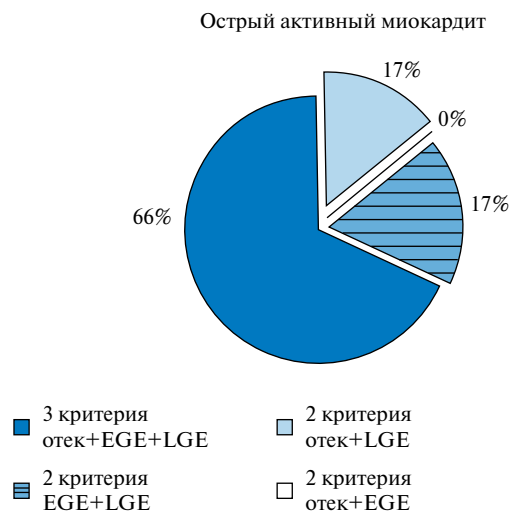


Рис. 6. Распределение МР-критериев у пациентов с острым активным инфарктом.

LGE встречалось у 5 из 6 пациентов. Зоны LGE располагались в интрамуральном и субэпикардальном отделах сердечной мышцы. Трансмуральный паттерн позднего контрастирования ни в одном случае острого пограничного инфаркта не наблюдался.

Количество сегментов ЛЖ, в которых было выявлено LGE варьировало от 2 до 13. Участки LGE преимущественно имели очаговый характер и совпадали по локализации и площади с зонами отека миокарда. Объем поражения сердечной мышцы при остром пограничном воспалении был существенно ниже по сравнению с острым активным инфарктом и варьировал в диапазоне 0–17,9 см². Чувствительность МРТ в идентификации острого пограничного инфаркта составила 86%. Мы наблюдали ложноотрицательный результат у 1 пациента с одиночным МР-признаком инфаркта — гиперемией (рис. 7).

На основании результатов МРТ сердца хронический инфаркт был диагностирован у 35 из 56 боль-

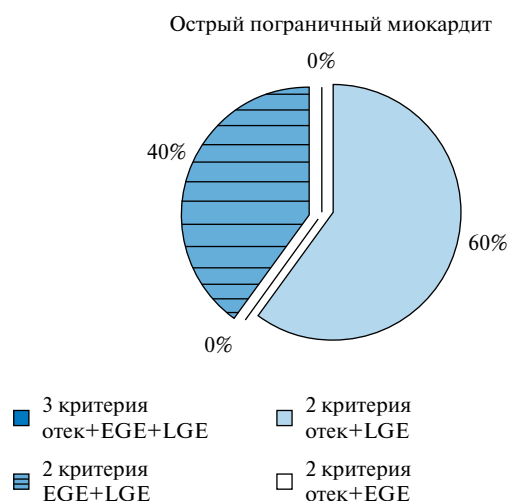


Рис. 7. Распределение МР-критериев у пациентов с острым пограничным миокардитом.

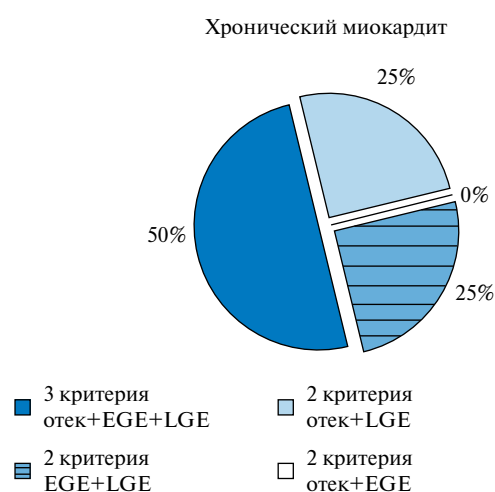


Рис. 8. Распределение МР-критериев у пациентов с хроническим миокардитом.

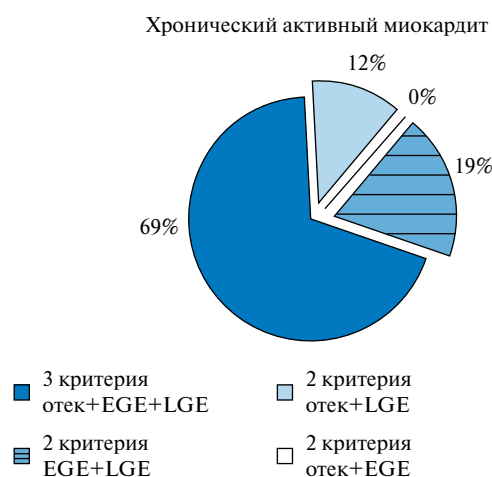


Рис. 9. Распределение МР-критериев у пациентов с хроническим активным миокардитом.

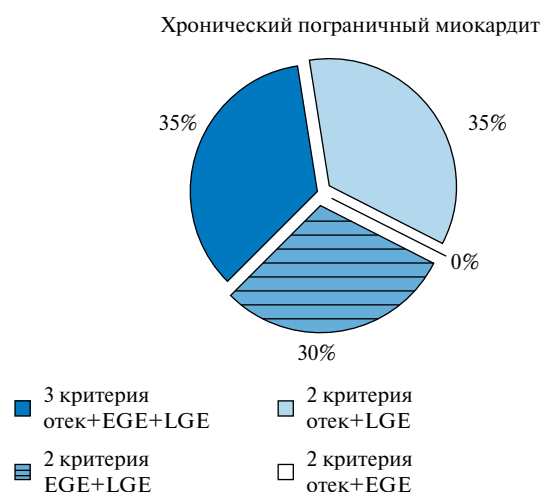


Рис. 10. Распределение МР-критериев у пациентов с хроническим пограничным миокардитом.

ных, чувствительность метода составила 63%. Ложно-отрицательные результаты МРТ мы наблюдали у 21 пациента, когда заболевание было представлено всего одним МР-критерием миокардита: гиперемия — 1 случай и LGE — остальные 20 случаев.

По данным МРТ сердца, при хроническом активном миокардите чаще наблюдалась совокупность трех МР-критериев заболевания (рис. 8). Отек миокарда очагового характера встречался у 6 пациентов и у 7 больных имело место его диффузное распространение. Гиперемия миокарда определялась у 15 человек. LGE зарегистрировано у 20 из 21 пациента. При этом, по локализации преобладали паттерны субэндокардиального и интрамурального контрастирования над трансмуральным (60% против 40%). Количество сегментов ЛЖ, в которых было выявлено LGE, варьировало от 0 до 15 (в среднем $7,1 \pm 0,8$). Участки LGE носили преимущественно сливной характер и во всех случаях

превышали по площади зоны отека миокарда. Объем пораженного миокарда при хроническом активном воспалении варьировал в диапазоне 0–61,3 см².

У пациентов с хроническим активным миокардитом чувствительность метода составила 76%. Ложно-отрицательные результаты наблюдались в 5 случаях и были обусловлены обнаружением лишь одного МР-признака миокардита: гиперемия — 1 случай и LGE — 4 случая (рис. 9).

У пациентов с хроническим пограничным миокардитом отек миокарда наблюдался редко — лишь в 14 случаях: у 9 больных отек носил очаговый характер и у 5 — диффузный. Гиперемия миокарда определялась у 13 человек.

У всех пациентов этой группы зарегистрирован критерий LGE с преимущественным распределением контрастного вещества в интрамуральных и субэпикардиальных отделах. Лишь у 4 из 36 боль-

Таблица 1

Результаты МРТ сердца у пациентов с различными клиническими и морфологическими формами миокардитов ($M \pm \sigma$)

Показатели	Морфологические формы миокардита		Клинические формы миокардита	
	Активный (n=28)	Пограничный (n=42)	Острый (n=13)	Хронический (n=57)
ФВ ЛЖ, %	41,1 $\pm$ 3,7	37,2 $\pm$ 2,9	44,8 $\pm$ 4,6	37,3 $\pm$ 2,6
КДО ЛЖ, мл (N < 140 для Ж, < 195 для М)	225,3 $\pm$ 37,7	244 $\pm$ 18,8	170,22 $\pm$ 16,5	251,6 $\pm$ 22,3
Объем LGE, см ³	15,6 $\pm$ 4,2	11,6 $\pm$ 2,6	17,1 $\pm$ 7,5	12,3 $\pm$ 2,3
Количество сегментов LGE	7,18 $\pm$ 0,73	7,26 $\pm$ 0,7	7,1 $\pm$ 1,33	7,1 $\pm$ 0,52
— трансмуральное, сегм.	1,14 $\pm$ 0,4*	0,3 $\pm$ 0,2*	0,73 $\pm$ 1,16	0,74 $\pm$ 0,23
— субэпикардальное, сегм.	3,6 $\pm$ 0,7	3,7 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 1,11	3,4 $\pm$ 0,48
— интрамуральное, сегм.	2,8 $\pm$ 0,5	1,04 $\pm$ 0,5	3,05 $\pm$ 0,71	3,1 $\pm$ 0,38

Примечание: * — достоверность различий по критерию χ^2 ($p < 0,05$): между группами активного и пограничного миокардита, острого и хронического миокардита.

Сокращения: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, LGE — позднее контрастное усиление, сегм. — число сегментов.

Таблица 2

Результаты МРТ сердца у пациентов с различными клиническими и морфологическими формами миокардитов ($M \pm \sigma$)

Показатели	Морфологические формы миокардита				Клинические формы миокардита			
	Активный (n=28)		Пограничный (n=42)		Острый (n=13)		Хронический (n=57)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Выпот в перикарде, n%	17	60,7	19	45,2	7	53,9	29	50,9
ER > 2, n%	18*	64,3*	17*	40,5*	8	61,5	27	47,4
gRE > 4, n%	20*	71,4*	16*	38,1*	8	61,5	28	49,1
LGE, n%	27	96,4	41	97,6	12	92,3	56	98,3
Соответствие зон контрастирования с зонами отека, n%	5	17,9	4	9,5	9*	69,2*	0*	0*

Примечание: * — достоверность различий по критерию χ^2 ($p < 0,05$): между группами активного и пограничного миокардита, острого и хронического миокардита.

Сокращения: gRE (global relative enhancement) — глобальный коэффициент относительного контрастирования, ER (edema ratio) — степень отека, LGE (late gadolinium enhancement) — позднее контрастное усиление.

ных зафиксирован трансмуральный паттерн позднего контрастного усиления. Количество сегментов ЛЖ, в которых было выявлено контрастирование, варьировало от 2 до 17 (в среднем $7,0 \pm 0,7$). Зоны отсроченного контрастирования имели преимущественно сливной характер и, так же как при хроническом активном миокардите, во всех случаях превышали по площади зоны отека сердечной мышцы. Объем пораженного миокарда при хроническом пограничном воспалении варьировал в диапазоне $0,8-95,4$ см² (в среднем — $12,0 \pm 3,1$). Чувствительность МРТ в определении хронического пограничного миокардита составила 55%. Ложноотрицательные результаты нами установлены в 16 случаях, когда был идентифицирован лишь один диагностический МР-критерий — LGE (рис. 10).

В группе пограничного миокардита преобладали пациенты со снижением глобальной сократительной способности ЛЖ по сравнению с группой больных с активным миокардитом (81% против 57%, $p = 0,023$). Группа острого и хронического миокардита не различалась по значению ФВ ЛЖ. Дилатация ЛЖ выявлялась чаще в группах хронического и погранич-

ного миокардита, чем в группах острого и активного миокардита, (68% и 71% против 31% и 46%, соответственно, $p = 0,035$ и $p = 0,012$, соответственно).

Как следует из представленной таблицы 1, статистически значимым отличием активной формы миокардита было большее число сегментов с трансмуральным паттерном LGE.

Согласно данным, представленным в таблице 2, частота встречаемости отека и гиперемии миокарда была в 3 раза выше у пациентов с активным и острым миокардитом. Нами установлена статистически значимая сопряженность между активностью воспаления по данным ЭМБ и выраженностью отека сердечной мышцы (64,3% против 40,5%, $p = 0,05$). Гиперемия миокарда также в 1,9 раза чаще наблюдалась в группе активного миокардита по сравнению с группой пограничного миокардита (71,4% против 38,1%, $p = 0,006$).

Следует отметить, что нами не обнаружена статистически значимая сопряженность между наличием перикардального выпота и гистологическими признаками активности и хронизации воспалительного процесса.

Совпадение по площади участков отека и позднего контрастирования в сочетании с перикардиальным выпотом в 87,5% случаев указывало на острый активный миокардит, тогда как отсутствие перикардиального выпота свидетельствовало в пользу пограничного воспаления (рис. 11). При хроническом воспалении появление перикардиального выпота в большей степени было обусловлено сердечной недостаточностью, чем активностью воспалительного процесса.

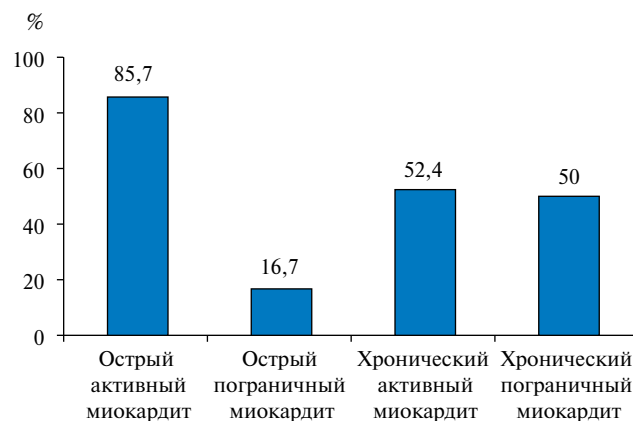
Обсуждение

Среди технологий лучевой диагностики миокардита МРТ сердца обладает наибольшей точностью [5-9]. Тем не менее, не всегда удастся обнаружить два и более признака повреждения сердечной мышцы. Поэтому детализация МР-картины и изучение информативности метода при различных клинико-морфологических формах миокардита расширяет наши представления о его диагностических возможностях.

Высокая точность МРТ в большинстве опубликованных работ [6, 12, 13] обусловлена выборкой пациентов с острой формой миокардита в сочетании с высоким титром лабораторных маркеров повреждения миокарда. В работах LT Jr. Cooper отмечено, что Lake Louise Criteria воспаления обладают высокой чувствительностью в течение первых двух недель от начала заболевания, а в более поздние сроки маркеры воспаления (гиперемия и отек миокарда) могут не определяться [11]. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с данными уже существующих публикаций. Нами установлена высокая чувствительность МРТ сердца при острых формах миокардита по сравнению с хроническими (85% против 63%). В работе M. Gutberlet было отмечено, что МРТ протоколы для выявления отека и гиперемии миокарда малоприменимы в хронической фазе воспаления [14], чему не противоречат полученные нами результаты, когда два и более МР-критерия наблюдались лишь в половине случаев хронической пограничной формы миокардита и чувствительность

метода составила 55%. Низкая чувствительность МРТ связана с тем, что пограничный миокардит характеризуется меньшей воспалительной инфильтрацией с отсутствием некрозов кардиомиоцитов, а, следовательно, меньшим отеком и гиперемией миокарда, что затрудняет их выявление на фоне фиброзных изменений при хроническом воспалении.

Наиболее чувствительным МР-признаком повреждения миокарда оказалось LGE, которое нами было выявлено у 97% лиц с морфологически документированным миокардитом. При этом, ни в одном случае гистологически подтвержденного миокардита мы не встречали сочетание МР-критериев отек и гиперемия. Потому отсутствие МР-признака позднего контрастирования с высокой долей вероятности исключает миокардит. Данному МР-признаку в литературе уделяется много внимания [6, 8, 14], в дифференциальной диагностике миокардита с другими кардиомиопатиями и как ориентиру для взятия биопсийного материала. Субэпикардиальная и интрамуральная локализация контрастирования встречалась наиболее часто, что соответствовало результатам, полученным другими исследователями [6, 8]. Трансмуральный характер контрастирования указывал на активный миокардит.



■ Перикардиальный выпот

Рис. 11. Частота обнаружения выпота в полости перикарда у пациентов с различными клинико-морфологическими формами миокардита.

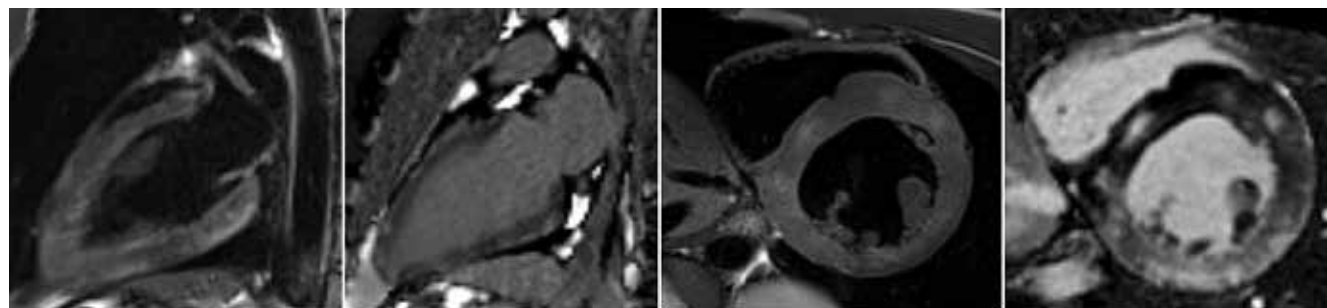


Рис. 12. Острый миокардит: А, В — Т2-ВИ, отек миокарда выглядит гиперинтенсивными зонами; Б, Г — LGE, зоны контрастирования соответствуют зонам отека на Т2-ВИ.

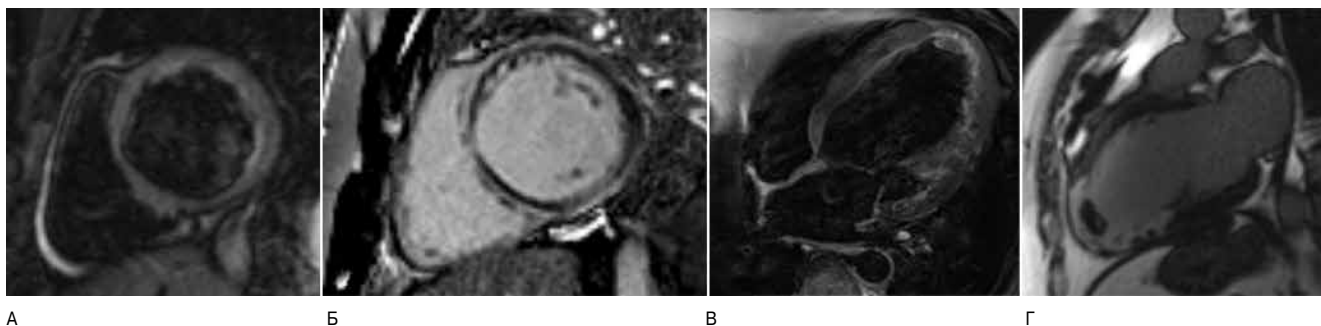


Рис. 13. Хронический миокардит: **А, В** — Т2-ВИ, отек миокарда имеет диффузный тип с отдельными мелкими участками гиперинтенсивного сигнала; **В, Г** — LGE, обширные зоны контрастирования, соответствующие фиброзным изменениям, превышают по площади участки отека на Т2-ВИ.

Отличительной особенностью настоящего исследования было выявление МРТ признака, характерного для хронического воспаления и позволяющего провести дифференциальную диагностику между острым и хроническим миокардитом. При хроническом воспалении участки LGE значительно превышали по площади зоны отека миокарда и соответствия между ними не наблюдалось. Этот признак имеет значимую сопряженность с длительностью течения воспаления ($p < 0,001$). Этот факт объясняется отсутствием выраженных фиброзных изменений в острую стадию заболевания, когда зоны контрастирования обусловлены только интерстициальным отеком и некрозом кардиомиоцитов (рис. 12). В хроническую стадию заболевания зоны контрастирования соответствуют преимущественно рубцовым изменениям в миокарде (рис. 13).

Нами не были обнаружены статистически значимые отличия между объемом и локализацией пораженного миокарда для острого и хронического воспаления, а также для активного и пограничного миокардитов. Хотя во многих работах европейских авторов доминирующей локализацией описывается боковая стенка ЛЖ [6, 8].

Справедливости ради следует признать, что очевидным недостатком настоящего исследования была небольшая выборка пациентов с острым миокардитом, что связано с положительным ответом на стандартную терапию, и соответственно, отсутствием показаний к выполнению ЭМБ. Поэтому целесообразно продолжить изучение МР-семиотики острого воспаления сердечной мышцы.

В заключение следует подчеркнуть, что МРТ сердца обладает высокой чувствительностью в идентификации активной и пограничной форм острого миокардита. Участки позднего контрастирования по данным МРТ при остром воспалении преимущественно имеют очаговый характер и соответствуют зонам интерстициального отека миокарда, в то время как при хроническом воспалении они имеют сливной характер и представлены не только отеком, но и фиброзными изменениями. При хроническом пограничном миокардите низкая чувствительность МРТ связана с низкой индикацией отека и гиперемии миокарда на фоне фиброзных изменений. Поэтому для точной диагностики хронического пограничного миокардита требуется выполнение эндомиокардиальной биопсии.

Литература

- Shultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr, et al. Diagnosis and treatment of viral Myocarditis. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84 (11): 1001-09.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on etiology, 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.
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(9): 779-92.
- 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. *Cardiovascular Pathology.* 2012; 21: 245-74.
- 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: 1604-15.
- Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P, et al. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2009; 2: 131-8.
- Mahrholdt H, Sechtem U. Noninvasive Differentiation Between Active and Healed Myocarditis by Cardiac Magnetic Resonance: Are We There Yet? *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2009; 2: 139-42.
- Noutsias M, Kuehl U, Lassner D, et al. Parvovirus B19 associated active myocarditis with biventricular thrombi: results of endomyocardial biopsy investigations and of cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2007; 115: 378-80.
- 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: 1475-87.
- Vermes E, Childs H, Faris P, et al. Predictive value of CMR criteria for LV functional improvement in patients with acute myocarditis. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging* 2014; 15 (10): 1140-4.
- Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1526-38.
- Francone M, Chimenti C, Galea N, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 254-63.
- Monney PA, Sekhri N, Burchell T, et al. Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic resonance in its diagnosis. *Heart.* 2011; 97: 1312-18.
- Gutberlet M, Spors B, Thoma T. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology.* 2008; 246 (2): 401-09.

ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ МИОКАРДИТА И ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В СОПОСТАВЛЕНИИ С БИОПСИЕЙ МИОКАРДА

Алиева И. Н.¹, Благова О. В.¹, Гагарина Н. В.¹, Недоступ А. В.¹, Коган Е. А.¹, Седов В. П.¹, Кадочникова В. В.², Донников А. Е.², Зайденов В. А.³, Куприянова А. Г.⁴, Терновой С. К.¹

Цель. Изучить возможности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца с контрастированием в диагностике миокардита у больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) в сопоставлении с данными морфологического исследования миокарда.

Материал и методы. В основную группу вошли 127 пациентов (92 мужчины, 46,9±11,8 лет) с синдромом ДКМП (средний конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) 6,6±0,8 см, средняя фракция выброса (ФВ) 29,7±9,5%, 3 [2; 3] ФК по NYHA). Всем проведена 320-срезовая МСКТ сердца с в/в контрастированием, 50 пациентам выполнено морфологическое исследование миокарда (эндомиокардиальная биопсия у 30, интраоперационная у 7, аутопсия у 9, исследование эксплантированного сердца у 4). Проводились также определение маркеров вирусной инфекции, уровня антикардиальных антител, ЭхоКГ (всем пациентам), сцинтиграфия (n=42), магнитно-резонансная томография (МРТ) (n=21), коронарография (КАГ, n=48). Группу сравнения составили 18 пациентов (12 мужчин, 69,2±8,5 лет) с наличием коронарного атеросклероза (стенозы от 40%) по данным МСКТ и отсутствием критериев ДКМП (средний КДР ЛЖ 4,7±0,5 см, средняя ФВ 59,3±4,9%, 0 [0; 2] ФК по NYHA).

Результаты. По данным комплексного обследования миокардит как причина синдрома ДКМП диагностирован у 79 (62,2%) пациента основной группы, его сочетание с генетическими кардиомиопатиями — еще у 19 (15%). При МСКТ сердца участки пониженного накопления выявлены у 4 пациентов основной группы (3,1%, 1 тип по предложенной нами шкале оценки), отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде — у 72 (56,7%) пациентов: у 12 субэндокардиальное (2 тип), у 4 интрамиокардиальное (3 тип), у 44 субэпикардиальное (4 тип), у 12 трансмуральное (5 тип); у 51 пациента не отмечено отсроченного накопления. В группе сравнения отсроченного контрастирования не отмечено ни у одного больного. Чувствительность и специфичность всех типов отсроченного накопления в выявлении миокардита составили 63,3% и 78,7%, положительная и отрицательная предсказательная ценность 86,1% и 50,7%, субэпикардиального и трансмурального типов — 49,0%, 83,0%, 85,7%, 43,8%, соответственно. При сопоставлении данных МСКТ непосредственно с морфологическим исследованием миокарда диагностическая значимость всех типов отсроченного накопления в выявлении миокардита составила 66,7%, 84,6%, 87,5%, 61,1%, субэпикардиального и трансмурального типов — 52,4%, 92,3%, 91,7%, 54,5%.

При МСКТ в основной группе выявлены также некомпактный миокард (n=29, 22,8%), коронарный атеросклероз (n=33, 26,0%), который подтвержден данными КАГ у 16 пациентов. Наличие/отсутствие отсроченного накопления при сопоставлении данных МРТ и МСКТ совпало у 11 из 21 пациента. У пациентов с ДКМП все типы отсроченного накопления по предложенной нами шкале коррелировали с: 1) диагностическими признаками: давностью болезни (r=-0,185, p<0,05), острым началом (r=0,196, p<0,05), связью дебюта заболевания с инфекцией (r=0,332, p<0,001); 2) функциональными признаками: классом сердечной недостаточности (r=0,183, p<0,05), VT1 (r=-0,303; p<0,05); 3) смертностью (r=0,176, p<0,05).

Заключение. МСКТ с оценкой отсроченного контрастирования (и одновременной КТ-ангиографией коронарных артерий) может использоваться для

неинвазивной диагностики миокардита у пациентов с синдромом ДКМП, в том числе при наличии противопоказаний к проведению МРТ. Отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде коррелирует с наличием миокардита, степенью функциональных нарушений и прогнозом.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 39–49

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-39-49>

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, миокардит, эндомиокардиальная биопсия, мультиспиральная компьютерная томография сердца, отсроченное контрастирование.

¹ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет (ПМГМУ) им. И. М. Сеченова, Москва; ²НПФ «ДНК-технология», Москва; ³ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, Москва; ⁴Научно-Исследовательский Клинический Институт Педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Алиева И. Н.* — врач кардиологического отделения Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Гагарина Н. В. — к.м.н., врач отделения лучевой диагностики, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова лечебного факультета, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета, Кадочникова В. В. — к.б.н., с.н.с., Донников А. Е. — к.м.н., с.н.с., Зайденов В. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории иммуногистохимии, Куприянова А. Г. — к.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и иммунологии, Терновой С. К. — академик РАН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Ind1ra@mail.ru

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОП — относительный риск, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия.

Рукопись получена 10.01.2017

Рецензия получена 12.01.2017

Принята к публикации 19.01.2017

MULTISPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY VERSUS MYOCARDIAL BIOPSY IN DIAGNOSTICS OF MYOCARDITIS AND PROGNOSIS EVALUATION OF DILATION CARDIOMYOPATHY SYNDROME

Alieva I. N.¹, Blagova O. V.¹, Gagarina N. V.¹, Nedostup A. V.¹, Kogan E. A.¹, Sedov V. P.¹, Kadochnikova V. V.², Donnikov A. E.², Zaydenov V. A.³, Kupriyanova A. G.⁴, Ternovoy S. K.¹

Aim. To study the role of contrast-enhanced multispiral computed tomography (MSCT) of the heart in diagnostics of myocarditis in patients with the syndrome of dilation cardiomyopathy (DCMP) comparing to morphological investigation of myocardium.

Material and methods. Into the main group of study, 127 patients included (92 males, 46,9±11,8 y.o.) with DCMP syndrome (mean end diastolic size (EDS) of the left ventricle (LV) 6,6±0,8 cm, mean ejection fraction (EF) 29,7±9,5%, 3 [2; 3] FC by NYHA). All underwent 320-slice MSCT of the heart with i.v. contrast,

50 underwent morphological investigation of myocardium (endomyocardial biopsy in 30, intraoperative in 7, autopsy in 9, explanted heart study in 4). Also, viral infection markers were studied, as the level of anticardiac antibodies, EchoCG (all patients), scintigraphy (n=42), magnetite-resonance tomography (MRI) (n=21), coronary arteriography (CAG, n=48). Comparison group included 18 patients (12 males, 69,2±8,5 y.o.) with coronary atherosclerosis (stenosis form 40%) by MSCT and absence of DCMP criteria (mean EDS LV 4,7±0,5 cm, mean EF LV 59,3±4,9%, 0 [0; 2] FC by NYHA).

Results. By the data from complex investigation, myocarditis as the main cause of DCMP syndrome was diagnosed in 79 (62,2%) patients of the main group, its comorbidity with genetic cardiomyopathies — in 19 else (15%). In MSCT of the heart the areas of lower accumulation were found in 4 patients from main group (3,1%, type 1 by the proposed evaluation score), delayed accumulation of the contrast in myocardium — in 72 (56,7%) patients: in 12 subendocardial (type 2), in 4 intramyocardial (type 3), in 44 subepicardial (type 4), in 12 transmural (type 5); in 51 patient there was no delayed accumulation. Sensitivity and specificity of all types of delayed accumulation in diagnostics of myocarditis were 63,3% and 78,7%, positive and negative predictive value 86,1% and 50,7%, subepicardial and transmural types — 49,0%, 83,0%, 85,7%, 43,8%, respectively. While comparing the data of MSCT directly with morphological study of myocardium, diagnostic significance of all types of delayed accumulation in myocarditis revealing was 66,7%, 84,6%, 87,5%, 61,1%, subepicardial and transmural types — 52,4%, 92,3%, 91,7%, 54,5%, respectively.

By MSCT in the main group also the non-compaction myocardium was found (n=29, 22,8%), coronary atherosclerosis (n=33, 26,0%), confirmed by CAG in 16 patients. Presence/absence of delayed accumulation by our proposed score correlated with 1) diagnostic signs: duration of illness ($r=-0,185$, $p<0,05$), acute onset ($r=0,196$, $p<0,05$), connection of onset and infection ($r=0,332$, $p<0,001$); 2) functional signs as the class of heart failure ($r=0,183$, $p<0,05$), VTI ($r=-0,303$; $p<0,05$); 3) mortality rate ($r=0,176$, $p<0,05$).

Conclusion. MSCT with the evaluation of delayed contrast accumulation (and synchronic CT-angiography of coronary arteries) can be used for non-invasive diagnostics of myocarditis in patients with DCMP syndrome, including if MRI contraindicated. Delayed accumulation of contrast in myocardium correlates with myocarditis presence, the grade of functional disorder and prognosis.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 39–49

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-39-49>

Key words: dilation cardiomyopathy, myocarditis, endomyocardial biopsy, multispiral computed tomography of the heart, delayed contrasting.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²SPC "DNA-technology", Moscow; ³FC Shumakov Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow; ⁴SR Clinical Institute for Pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — это поражение миокарда с расширением левого или обоих желудочков сердца, нарушением сократительной функции миокарда и нормальной толщиной стенок левого желудочка (ЛЖ), не вызванное артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца (ИБС) или пороками сердца и характеризующееся развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1].

К развитию картины ДКМП может приводить множество причин и их сочетаний. Нам представляется, что на этапе выяснения этих причин более точен и удобен термин “синдром ДКМП” [1, 2], который должен рассматриваться как “входной диагноз” у всех пациентов с дилатацией камер сердца и снижением сократимости неуточненного генеза. В качестве возможных причин синдрома ДКМП рассматривают токсические факторы, эндокринные заболевания, инфекции, аутоиммунные заболевания, перипаритальную кардиомиопатию, синдром некомпактного миокарда ЛЖ, бивентрикулярный вариант аритмогенной дисплазии правого желудочка (ПЖ) [1]. В основе собственно ДКМП как отдельной нозологической формы лежат генетические или неустановленные причины.

ДКМП встречается во всех странах мира, поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста, приводит к их стойкой инвалидизации, преждевременной смерти, а также в настоящее время является одной из главных причин, ведущих к трансплантации сердца. Заболеваемость ДКМП составляет 5-7,5 случаев на 100 тыс населения в год [3]. На долю ДКМП как причины развития ХСН приходится 11% наблюдений [4]. По данным эндомикардиальной

биопсии (ЭМБ) одной из основных причин синдрома ДКМП является миокардит, частота выявления которого варьирует от 9 до 64% [5].

Миокардиты отличаются выраженным клиническим полиморфизмом, развитие синдрома ДКМП является одним из наиболее тяжелых и неблагоприятных вариантов течения этого заболевания. Частота миокардитов различна по данным разных исследований: они составляют 20-30% всех некоронарогенных заболеваний сердца [6, 7], при острых вирусных инфекциях развиваются в 10% случаев [8]. При патологоанатомических исследованиях миокардит диагностируется от 1-9% в популяции [9] до 42% у лиц, умерших в возрасте моложе 35 лет по неизвестной причине [10, 11].

Клиническая диагностика миокардитов сложна, “золотым стандартом” по-прежнему остается биопсия миокарда, которая далеко не всегда выполнима. Из неинвазивных методик наиболее информативной считается магнитно-резонансная томография (МРТ) с в/в контрастированием. Используется феномен “отсроченного контрастирования” миокарда для диагностики различных инфекционных, воспалительных, генетических заболеваний миокарда, кардиомиопатий [12]. Однако ее чувствительность и специфичность составляют от 50% до 90% и существенно снижаются при хронических формах миокардита [13], которые чаще всего и лежат в основе синдрома ДКМП. Проведение МРТ на сегодняшний день противопоказано пациентам с имплантированными электронными устройствами, которые широко используются у больных с миокардитами.

В этой ситуации применение другого современного метода визуализации — мультиспиральной ком-

пьютерной томографии (МСКТ) сердца — приобретает особый интерес. В отличие от МРТ, метод не только может использоваться у пациентов с имплантированными электронными устройствами, но и позволяет одновременно проводить оценку состояния коронарных артерий, которая необходима при синдроме ДКМП. Есть несколько работ по изучению феномена “отсроченного контрастирования” миокарда при МСКТ сердца с внутривенным контрастированием для диагностики жизнеспособности миокарда у больных ИБС [14], а также миокардиального фиброза у пациентов с различными заболеваниями сердца в сопоставлении с данными МРТ [15], показавшие хорошие диагностические возможности данного метода. Однако исследования возможностей МСКТ с внутривенным контрастированием в диагностике миокардита, тем более в сопоставлении с биопсией миокарда, никогда не проводились, что делает настоящую работу высоко актуальной.

Целью настоящего исследования было изучить возможности МСКТ сердца с внутривенным контрастированием в диагностике миокардита у больных с синдромом ДКМП в сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда.

Материал и методы

В основную группу вошли 127 пациентов (92 мужчины, средний возраст $46,9 \pm 11,8$ лет) с синдромом ДКМП. Критериями включения были возраст старше 18 лет, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ более 5,5 см, фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 45% и наличие письменного информированного согласия пациента.

В качестве критериев не включения мы рассматривали КДР ЛЖ от 5,5 см и менее, ФВ ЛЖ от 45% и более, противопоказания к проведению МСКТ (аллергия на йод, скорость клубочковой фильтрации менее 40 мл/минуту), инфаркт миокарда/острый коронарный синдром давностью менее 6 месяцев, врожденные пороки сердца (за исключением ДМПП без значимого сброса), ревматические пороки сердца, инфекционный эндокардит, тиреотоксическое/гипертоническое сердце, гипертрофическая кардиомиопатия, диффузные болезни соединительной ткани, верифицированные системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, операция на сердце давностью менее 2 месяцев, беременность. Критерием исключения из исследования стал отказ пациента от участия в нем.

У всех больных имелась ХСН, средний функциональный класс (ФК) по NYHA составил 3 [2; 3]. У большинства пациентов были расширены все камеры сердца. Средние эхокардиографические параметры в основной группе составили: КДР ЛЖ $6,6 \pm 0,8$ см, конечный диастолический объем ЛЖ (КДО) ЛЖ $195,9 \pm 77,7$ мл, конечный систолический

объем ЛЖ (КСО) ЛЖ $137,9 \pm 66,8$ мл, ФВ ЛЖ $29,7 \pm 9,5\%$, объем левого предсердия (ЛП) $108,95 \pm 40,3$ мл, объем правого предсердия (ПП) $88,2 \pm 41,1$ мл, размер ПЖ (ПЖ) $3,2 \pm 0,7$ см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) $42,6 \pm 13,8$ мм рт.ст.

Лабораторно-инструментальное обследование включало определение ДНК кардиотропных вирусов (методом полимеразной цепной реакции), уровня антикардиальных антител в крови, ЭхоКГ (всем пациентам), сцинтиграфию миокарда ($n=42$), МРТ сердца ($n=21$), коронароангиографию (КАГ, $n=48$). Кроме того, 50 пациентам выполнено морфологическое исследование миокарда (эндомиокардиальная биопсия у 30, интраоперационная у 7, аутопсия у 9, исследование эксплантированного сердца у 4). Использовались окраски гематоксилином-эозином, по Ван Гизону, по дополнительным показаниям — PAS реакция и окраска конго красным. Диагностика миокардита проводилась согласно Далласским критериям.

Всем больным проведена МСКТ сердца с в/в контрастированием. МСКТ проводилась на аппарате Toshiba Aquilion ONE (Toshiba, Япония) с шириной детектора 16 см (320 рядов), временем оборота трубки 350 мс. Исследование выполнялось в нативную фазу (для подсчета коронарного кальция и точного определения зоны сканирования) и на фоне введения контрастного препарата. Контрастный препарат (содержание йода 350–370 мг/мл) в количестве 60–90 мл (в зависимости от массы тела пациента) вводился с помощью автоматического инъектора в кубитальную вену, затем дополнительно вводилось 30 мл физиологического раствора для уменьшения артефактов от контрастного препарата в правых отделах сердца. Томография проводилась со следующими параметрами: питч 0, без перемещения стола, 120 KV, 150–300 mAs, зона сканирования по оси Z 10–16 см. Отсроченная фаза для оценки накопления контрастного препарата миокардом проводилась через 10 минут от артериальной фазы. Постобработка включала подсчет коронарного кальция, построение мультипланарных и трехмерных изображений, качественную оценку отсроченного накопления контрастного препарата. Доза рентгеновского облучения не превышала 10 mSv.

Группу сравнения составили 18 пациентов (12 мужчин, средний возраст $69,2 \pm 8,5$ лет) с предположительно невоспалительным, коронарогенным поражением миокарда. Критериями включения в эту группу были возраст старше 18 лет, наличие коронарного атеросклероза (стенозы от 40% по данным МСКТ), независимо от наличия/отсутствия ишемии, отсутствие критериев ДКМП (КДР ЛЖ $< 5,5$ см, ФВ ЛЖ $> 45\%$), наличие письменного информированного согласия пациента. Критериями не включения в группу сравнения были КДР ЛЖ $> 5,5$ см, ФВ ЛЖ

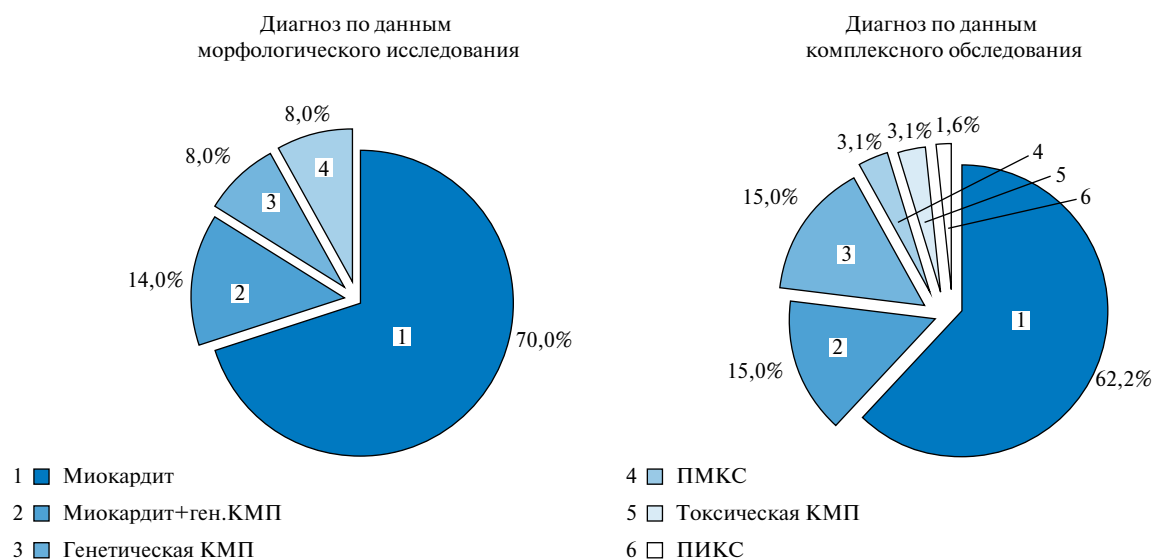


Рис. 1. Нозологическая структура больных с синдромом ДКМП.

Сокращения: КМП — кардиомиопатия, ПМКС — постмиокардитический кардиосклероз, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

<45%, противопоказания к проведению МСКТ (аллергия на йод, скорость клубочковой фильтрации менее 40 мл/минуту), врожденные и ревматическое пороки сердца, инфекционный эндокардит, тиреотоксическое/гипертоническое сердце, гипертрофическая кардиомиопатия, диффузные болезни соединительной ткани, верифицированные системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, операция на сердце давностью менее 2 месяцев, беременность. Отказ пациента от участия в исследовании служил критерием исключения.

У 61% пациентов группы сравнения имелась ХСН, средний ФК по NYHA составил 0 [0; 2]. Основные эхокардиографические параметры в группе сравнения находились в нормальных пределах (средние КДР ЛЖ $4,7 \pm 0,5$ см, КДО ЛЖ $101,7 \pm 28,3$ мл, КСО ЛЖ $40,2 \pm 11,2$ мл, объем ПП $56,2 \pm 21,2$ мл, размер ПЖ $2,6 \pm 0,5$ см, ФВ $59,3 \pm 4,9\%$, СДЛА $31,6 \pm 8,4$ мм рт.ст., лишь средний объем ЛП несколько превышал норму ($74,7 \pm 20,6$ мл).

Общий срок наблюдения составил 12 [2; 32] месяцев. Основной конечной точкой была летальность в течение срока наблюдения.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. Сеченова (протокол № 05-15 от 20.05.2015).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программы SPSS 21. Количественные признаки представлены как $M \pm SD$ (среднее ± 1 стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Риск оценивали с помощью расчета отношения шансов и величины относительного риска.

Результаты

Результаты нозологической диагностики у пациентов с синдромом ДКМП. По данным морфологического исследования (выполнено 50 больным основной группы) миокардит диагностирован у 35 пациентов, его сочетание с генетическими кардиомиопатиями — еще у 7 больных, у 4 пациентов выявлена картина изолированной неуточненной генетической кардиомиопатии и еще у 4 пациентов — постмиокардитический кардиосклероз (рис. 1, 2). Вирусный генотип в миокарде обнаружен у 50% больных, преобладал парвовирус В19 (68%), также были выявлены вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1, 2 и 6 типов.

По данным комплексного обследования миокардит как причина синдрома ДКМП диагностирован у 79 пациентов основной группы ($n=127$), его сочетание с генетическими кардиомиопатиями — у 19, изолированная генетическая кардиомиопатия у 19, токсическая (алкогольная) кардиомиопатия у 4, постмиокардитический кардиосклероз у 4; кроме того, у 2 больных, несмотря на отсутствие исходных данных, диагностирован постинфарктный кардиосклероз (рис. 1).

Данные интраоперационной биопсии ЛЖ, окраска гематоксилином-эозином, большое увеличение: выраженная (более 14 клеток в поле зрения) периваскулярная (слева) лимфогистиоцитарная инфильтрация; утрата отдельными кардиомиоцитами ядер и поперечной исчерченности как признак глубокой дистрофии и некроза (в центре). Методом ПЦР в миокарде выявлена ДНК вируса герпеса 6 типа и парвовируса В19. Морфологическое исследование ПЖ (аутопсия), окраска гематоксилином-эозином, малое увеличение: фиброзно-жировое замещение

Таблица 1

Виды отсроченного контрастирования и другие изменения по данным МСКТ

МСКТ с в/в контрастированием n		Основная группа (n=127)		Группа сравнения (n=18)	
		%	n	%	
-	нет отсроченного контрастирования	51	40,2	18	100
1 тип	пониженное накопление контрастного препарата	4	3,1	0	0
2 тип	субэндокардиальное отсроченное контрастирование	12	9,5	0	0
3 тип	интрамуральное отсроченное контрастирование	4	3,1	0	0
4 тип	субэпикардиальное отсроченное контрастирование	44	34,6	0	0
5 тип	трансмуральное отсроченное контрастирование	12	9,5	0	0
Наличие стенозов коронарных артерий >40%		33	25,9	18	100
Подтвержден по данным КАГ у n пациентов		16	12,6	5	27,8
Синдром некомпактного миокарда ЛЖ		29	22,8	1	5,6
Морфологическая верификация диагноза		50	39,4	0	0

Таблица 2

**Диагностическая значимость различных типов
отсроченного контрастирования в выявлении миокардита у пациентов основной группы,
а также при непосредственном сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда**

Диагностика миокардита	Чувствительность	Специфичность	+ предсказательная ценность	– предсказательная ценность
Любой тип отсроченного накопления	63,3%	78,7%	86,1%	50,7%
4,5 типы отсроченного накопления у всех пациентов	49,0%	83,0%	85,7%	43,8%
Любой тип отсроченного накопления у пациентов, которым выполнено морфологическое исследование миокарда	66,7%	84,6%	87,5%	61,1%
4,5 типы отсроченного накопления у пациентов, которым выполнено морфологическое исследование миокарда	52,4%	92,3%	91,7%	54,5%

миокарда как маркер аритмогенной дисплазии ПЖ (справа).

Среди генетических форм синдрома ДКМП наиболее частыми оказались некомпактный миокард ЛЖ (n=15, в 1 случае выявлена патогенная мутация в гене миозин-связывающего протеина *C MYBPC3*, в остальных ДНК-диагностика продолжается), аритмогенная дисплазия ПЖ (n=3, в 1 случае выявлена мутация в гене десмоплакина *DSP*). Были диагностированы также миодистрофия Эмери-Дрейфуса (n=1, мутация в гене ламина *LMNA*) и неуточненные генетические формы (n=19).

При МСКТ сердца с внутривенным контрастированием на отсроченных изображениях сердца участки пониженного контрастирования миокарда определялись у 4 пациентов основной группы (3,1%, 1 тип по предложенной нами шкале оценки), отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде — у 72 (56,7%) пациентов: у 12 субэндокардиальное (2 тип), у 4 интрамиокардиальное (3 тип), у 44 субэпикардиальное (4 тип), у 12 трансмуральное (5 тип); у 51 пациента не отмечено отсроченного накопления, таблица 1, рисунок 3.

В группу сравнения вошли пациенты с диагностированным при МСКТ коронарным атеросклерозом (клинически у них имелись ИБС, гипертоническая болезнь, различные нарушения ритма сердца), отсроченного контрастирования не выявлено ни у одного больного.

По данным МСКТ сердца с в/в контрастированием стенотическое поражение коронарных артерий (стенозы более 50%) выявлено у 28 пациентов основной группы; его наличие подтверждено данными КАГ у 13 пациентов; 9 больным КАГ не проводилась, у 6 — степень коронарного атеросклероза при КАГ оказалась менее выраженной, чем по данным МСКТ.

Определена диагностическая значимость отсроченного контрастирования миокарда по данным МСКТ в выявлении миокардита (по данным комплексного обследования) у больных с синдромом ДКМП. Чувствительность и специфичность всех типов отсроченного накопления в выявлении миокардита составили 63,3% и 78,7%, положительная и отрицательная предсказательная ценность 86,1% и 50,7%, субэпикардиального и трансмурального типов — 49,0%, 83,0%, 85,7%, 43,8%, соответственно.

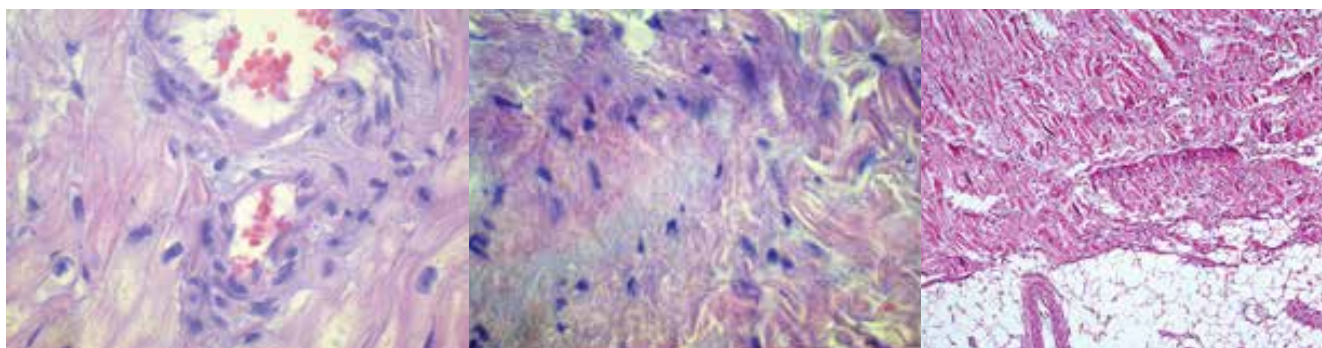


Рис. 2. Морфологически подтвержденный вирусный миокардит у больного с синдромом ДКМП.

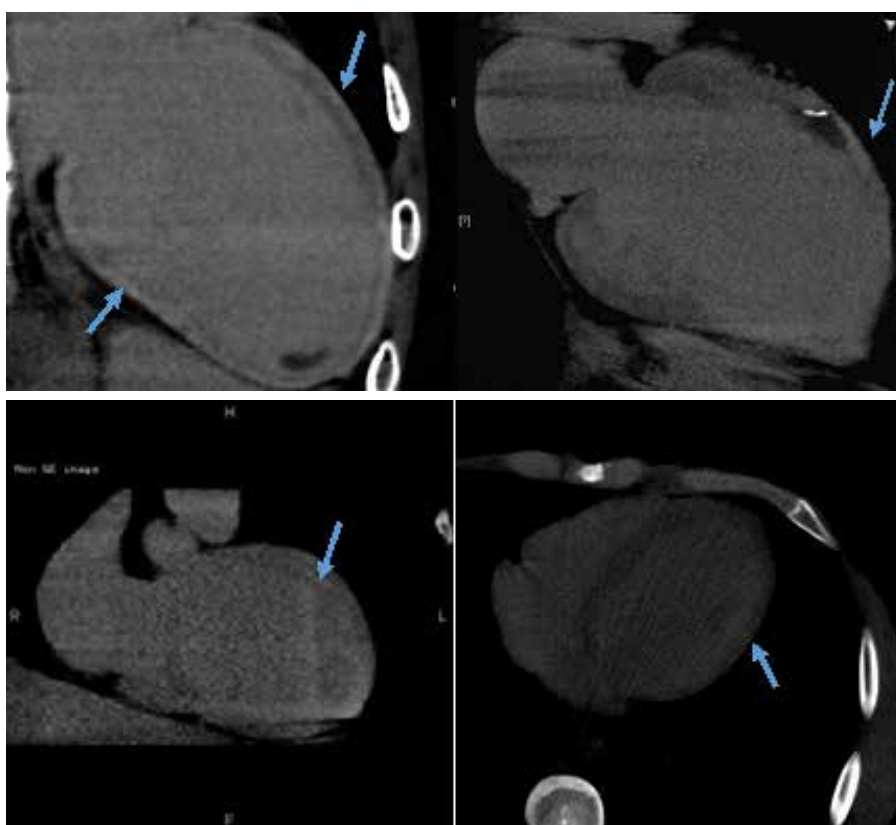


Рис. 3. Различные типы отсроченного контрастирования при МСКТ сердца.

Примечание: слева сверху — диффузный субэпикардиальный тип накопления, справа сверху — трансмуральный тип накопления, слева снизу — интрамиокардиальный тип накопления, справа снизу — субэндокардиальный тип накопления (указаны стрелками).

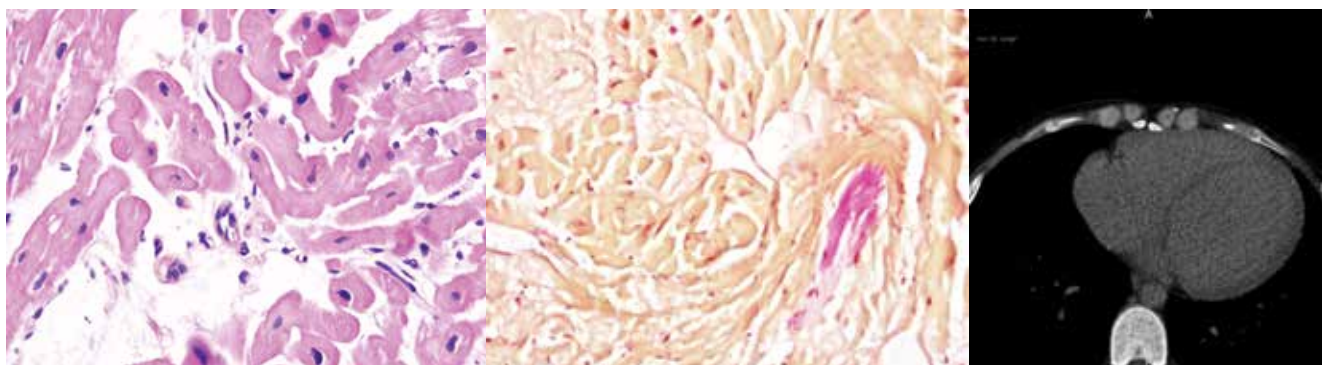


Рис. 4. Корреляция данных морфологического исследования миокарда и МСКТ сердца с в/в контрастированием.

Частота летальных исходов в зависимости от наличия отсроченного накопления и его типа

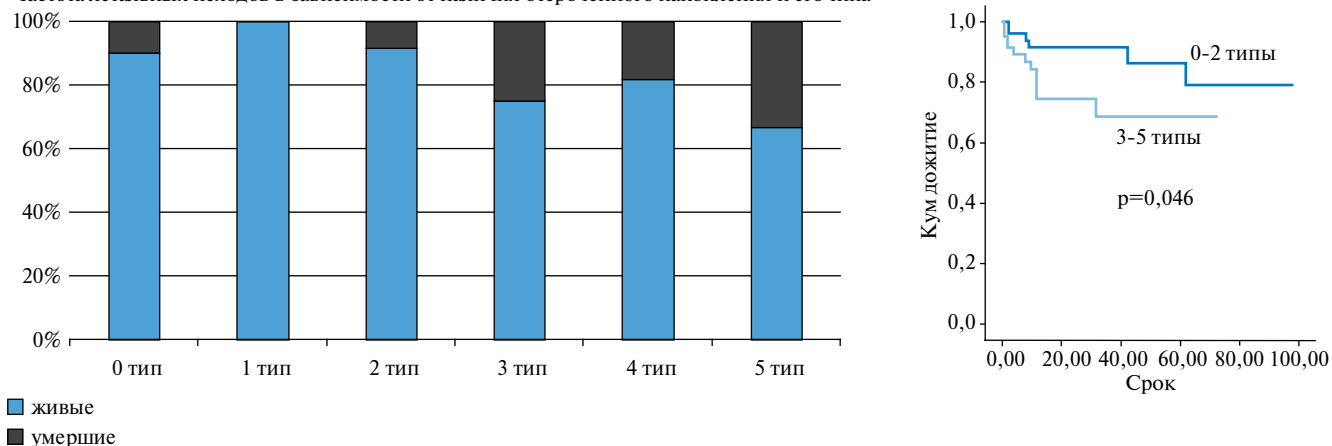


Рис. 5. Корреляция типов отсроченного накопления по данным МСКТ с прогнозом у больных с синдромом ДКМП.

При сопоставлении данных МСКТ непосредственно с морфологическим исследованием миокарда чувствительность и специфичность всех типов отсроченного накопления в выявлении миокардита составили 66,7% и 84,6%, положительная и отрицательная предсказательная ценность 87,5%, 61,1%, субэпикардиального и трансмурального типов — 52,4%, 92,3%, 91,7%, 54,5%, соответственно (табл. 2).

У пациентов с синдромом ДКМП все типы отсроченного накопления по предложенной нами шкале коррелировали с: 1) диагностическими признаками: давностью болезни ($r=-0,185$, $p<0,05$), острым началом ($r=0,196$, $p<0,05$), связью дебюта заболевания с инфекцией ($r=0,332$, $p<0,001$); 2) морфологическими признаками: наличием воспалительной лимфоцитарной инфильтрации ($r=0,320$, $p<0,05$), гипертрофии и/или дистрофии кардиомиоцитов ($r=0,320$, $p<0,05$); 3) функциональными признаками: классом сердечной недостаточности ($r=0,183$, $p<0,05$), VTI ($r=-0,303$; $p<0,05$); 4) смертностью ($r=0,176$, $p<0,05$) (рис. 4, 5).

При оценке только 3-5 типов отсроченного контрастирования выявлены те же самые корреляции, что объясняется явным преобладанием этих типов среди всех вариантов отсроченного контрастирования. В то же время, для 1-2 типов таких корреляций не отмечено.

Пациент 37 лет с диагнозом “подострый инфекционно-иммунный миокардит тяжелого течения, вирус-негативный, высокой гистологической активности”, подтвержденным морфологически. Эндомиокардиальная биопсия ПЖ, малое увеличение: слева — окраска гематоксилином-эозином: гипертрофия кардиомиоцитов, потеря поперечной исчерченности, отек стромы с очаговыми скоплениями лимфогистиоцитарных элементов до 14 в поле зрения; в центре — окраска по Ван Гизону: периваскулярный склероз. МСКТ с оценкой отсроченного накопления в мио-

карде (справа): субэпикардиальный тип отсроченного накопления контрастного вещества миокардом ЛЖ (стрелка).

Общий срок наблюдения за пациентами с синдромом ДКМП составил 12 [2; 32] месяцев. Достоверно более высокая смертность отмечена у больных с 3-5 типами отсроченного контрастирования по данным МСКТ (интрамуральное, субэпикардиальное и трансмуральное) в сопоставлении с отсутствием контрастирования, пониженным и субэндокардиальным контрастированием (типы 0-2): 9,1% vs 19,4%, $p<0,05$. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность 3-5 типов в предсказании смерти составили соответственно 68,4%, 62,7%, 21,7% и 92,9%. Относительный риск смерти (ОР) при наличии 3-5 типов отсроченного контрастирования составил 1,3795% (ДИ 0,99-1,89).

Среди погибших больных миокардит диагностирован у 89,5%, среди выживших — у 60,2%, в сочетании с генетической кардиомиопатией — еще у 14,8%. Основными причинами смерти явились терминальная сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, пневмония и внезапная аритмическая смерть. Достоверных различий по ФВ — одному из наиболее жестких предикторов смерти — между пациентами с 3-5 типами отсроченного контрастирования и остальными не было (ФВ составила, соответственно, $28,6\pm 10,2\%$ и $30,7\pm 8,7\%$). При мультифакторном анализе наиболее значимыми предикторами смерти оказались ФК ХСН и наличие вирусного генома в миокарде, однако и отсроченное накопление, и ФВ сохранили свое значение.

На относительно небольшом количестве больных (21 человек) проведено сопоставление данных по различным типам отсроченного накопления при МСКТ и МРТ сердца. При этом следует отметить, что МРТ сердца выполнялось в различных лабора-

ториях и результаты исследования анализировались различными специалистами. Наличие либо отсутствие отсроченного накопления при сопоставлении данных МРТ и МСКТ совпало у 11 пациентов из 21 основной группы: в 3-х случаях — отсутствие отсроченного накопления контрастного препарата при обоих исследованиях, в 8 — различные типы отсроченного накопления по предложенной нами шкале.

Обсуждение

Прежде всего следует отметить, что в доступной литературе полностью отсутствуют работы по сопоставлению данных МСКТ сердца с внутривенным контрастированием с результатами биопсии миокарда, в том числе у пациентов с миокардитом и синдромом ДКМП. Имеются лишь отдельные публикации, в которых показаны возможности метода МСКТ в диагностике некоронарогенных заболеваний миокарда в сопоставлении с данными МРТ. Так, в одной из работ по изучению возможностей МСКТ сердца у больных гипертрофической кардиомиопатией в сопоставлении с МРТ (оценивались толщина стенки ЛЖ и распределение отсроченного контрастирования — локальное или диффузное) были получены сопоставимые результаты обоих методов [16].

При проведении МСКТ сердца с оценкой отсроченного контрастирования у 56,7% пациентов с синдромом ДКМП нами были выявлены области патологического накопления контрастного препарата, которые, как показало сопоставление с данными морфологического исследования миокарда, отражают наличие отека, воспаления, некроза кардиомиоцитов и фиброза. Лишь у 40,2% пациентов с синдромом ДКМП участки отсроченного накопления контрастного препарата не определялись. Предложена шкала (классификация) типов отсроченного накопления: 0 — отсутствие отсроченного контрастирования, 1 тип — пониженное накопление контрастного препарата, 2 тип — субэндокардиальное отсроченное контрастирование, 3 тип — интрамуральное отсроченное контрастирование, 4 тип — субэпикардиальное отсроченное контрастирование, 5 тип — трансмуральное отсроченное контрастирование.

У 44,1% пациентов были выявлены субэпикардиальные или трансмуральные участки накопления контрастного препарата, нехарактерные для ишемического типа контрастирования и соответствующие аналогичному типу отсроченного накопления при использовании МРТ. В то же время, у небольшого количества больных отмечены пониженное накопление и субэндокардиальное отсроченное накопление, которые при выполнении МРТ рассматриваются как признак ИБС. Почти у половины пациентов с данными типами накопления по МСКТ нами диагностированы различные варианты генетической ДКМП

($n=5$), стенозы коронарных артерий более 50% ($n=2$), что может свидетельствовать об ишемической, в т.ч. микроваскулярной природе отсроченного накопления (нарушения кровоснабжения миокарда наиболее типичны для пациентов с некомпактным миокардом).

Одновременное проведение КТ-ангиографии коронарных артерий позволило проводить дифференциальный диагноз ДКМП воспалительного генеза с ишемическим ремоделированием миокарда. Кроме того, МСКТ позволила диагностировать синдром некомпактного миокарда (у 29 пациентов основной группы и 1 пациента группы сравнения), исключить сопутствующие заболевания перикарда.

Ведущей причиной синдрома ДКМП в обследованной группе больных явился хронический активный/пограничный миокардит, который диагностирован по результатам комплексного клинко-лабораторно-инструментального и морфологического исследования миокарда у 79 (62,2%) больных; в сочетании с различными генетическими кардиомиопатиями — еще у 19 (15%). Сопоставление возможностей МСКТ с литературными данными о диагностической значимости МРТ показывает, что МСКТ не уступает МРТ: по данным ретроспективного анализа клиники Шарите, чувствительность различных МР-критериев миокардита оценивается на уровне 40–80%, специфичность на уровне 68–100% [13, 17]. Особенно ценной является информативность МСКТ у больных с хроническим миокардитом, при котором возможности МРТ существенно ниже, чем при остром [18, 19].

В настоящем исследовании получена недостаточная сопоставимость данных МРТ и МСКТ сердца (совпадение в 52,4% случаев); недостаточно высокий процент совпадений может быть обусловлен небольшим числом таких наблюдений (21 больной), а также разнородностью интерпретации данных МРТ разными специалистами в разных центрах. Данная часть работы не являлась ее главной целью, для уточнения сопоставимости результатов МСКТ и МРТ планируется следующий этап работы — сопоставление всех полученных данных одними и теми же специалистами либо проведение специально спланированного исследования, в котором обе методики будут выполняться в одном центре одними и теми же специалистами либо, напротив, будут оцениваться несколькими независимыми экспертами, но у каждого больного.

Следует подчеркнуть, что для пациентов с синдромом ДКМП исследование коронарных артерий в большинстве случаев является обязательным этапом нозологической диагностики (наши данные говорят о том, что при этом может быть выявлен не только гемодинамически значимый атеросклероз, но и убедительные признаки перенесенного инфаркта

та, который не диагностирован иными методами). Однако гораздо чаще крупноочаговое поражение миокарда может быть исключено уже с помощью ЭКГ, ЭхоКГ, сцинтиграфии, и в таком случае инвазивная КАГ, как правило, не обнаруживает изменений в коронарных артериях, ее выполнение в данных ситуациях не вполне оправданно, поскольку МСКТ сердца с в/в контрастированием зарекомендовала себя как высокоинформативный и точный метод оценки коронарного атеросклероза [20].

Современные рекомендации предлагают отдавать предпочтение КТ-ангиографии в тех случаях, когда вероятность обнаружить коронарный атеросклероз невысока, и основной задачей исследования является его исключение [21]. В нашем исследовании ложноположительный результат МСКТ в оценке атеросклероза наблюдался только в 21% случаев, что по всей видимости связано с высоким кальциевым индексом у данных пациентов. С другой стороны, мы установили дополнительные показания к применению МСКТ у больных с синдромом ДКМП, а также, вероятно, другими некоронарогенными заболеваниями миокарда, которые до сих пор совершенно не учитывались при выборе объема обследования этой категории больных.

Заслуживают обсуждения выявленные нами не очень сильные, но достоверные корреляции результатов МСКТ с рядом диагностических (в том числе морфологических) и структурно-функциональных признаков. В их оценке также не обойтись без аналогий с более изученными данными МРТ. Несмотря на то, что при выявлении с помощью МРТ субэпикардального отсроченного накопления в миокарде оно обычно расценивается как фиброз или поствоспалительные изменения, на самом деле метод не дает возможности четко разграничить фиброз и сохраняющее активность воспаление. В ходе прямого сопоставления МРТ с данными биопсии миокарда недавно убедительно показано, что за одним и тем же паттерном отсроченного накопления могут стоять как фиброз, так и существенно чаще — иммуногистохимически подтвержденный активный миокардит [22]. В той же работе у небольшой части больных с ДКМП выявлено трансмуральное накопление, заставившее подозревать инфаркт (или некроз) при неизмененных коронарных артериях.

Наши данные также говорят о том, что при достоверной корреляции отсроченного накопления при МСКТ с морфологическими признаками воспаления (лимфоцитарной инфильтрацией) у части больных с отсроченным накоплением выявлен лишь фиброз. По всей вероятности, обе морфологические составляющие единого патологического процесса (активное воспаление и преимущественно мелкоочаговый фиброз) могут приводить к отсроченному накопле-

нию контрастного препарата, наличие которого в первую очередь позволяет судить о природе болезни и в меньшей степени — об ее активности. Тем не менее, давность и острота процесса оказались достоверно связаны с отсроченным накоплением, как и связь дебюта болезни с инфекцией (важный анамнестический признак миокардита).

Можно предполагать, что на результаты МСКТ оказывает влияние и объем пораженного миокарда. Отсюда вытекает и установленная нами связь отсроченного накопления с функциональными параметрами — классом сердечной недостаточности (прямая корреляция) и показателем систолической функции, который отражает реальный выброс в аорту — VTI (корреляция обратная). Отметим, что при использовании МРТ степень корреляции отсроченного накопления с ФВ оказалась практически такой же, как в нашем исследовании с VTI (-0,35, [23]). Это важный переход от возможностей МСКТ в определении нозологической сути синдрома ДКМП к его прогнозу.

Нами впервые изучены возможности МСКТ с контрастированием в определении прогноза у больных с синдромом ДКМП (независимо от его этиологии) и установлено, что наличие трансмурального, интрамиокардиального или субэпикардального типов отсроченного контрастирования миокарда ассоциировалось с достоверно более высокой смертностью при среднем сроке наблюдения один год. Наши расчеты показали, что прогностически наиболее ценно отсутствие отсроченного накопления перечисленных трех типов: его отрицательная предсказательная ценность составила почти 93%.

Причины смерти пациентов были достаточно разнообразны, однако все они прямо или косвенно вытекали из выраженности ХСН, т.е. напрямую были связаны с объемом и тяжестью поражения (фиброза, воспаления, их сочетания) миокарда. Одновременно имелась связь прогноза с этиологией синдрома ДКМП: доля пациентов с миокардитом оказалась существенно выше среди погибших, чем среди выживших больных. Таким образом, все звенья процесса, которые могут быть оценены с помощью МСКТ (этиология, объем и активность процесса, степень функциональных нарушений), вносили вклад в развитие неблагоприятных исходов.

Эти данные четко коррелируют с многочисленными исследованиями отсроченного контрастирования при МРТ как неблагоприятного прогностического фактора развития нежелательных событий (развитие застойной ХСН, имплантация кардиовертеров, возникновение желудочковых тахикардий, внезапная смерть) у пациентов с некоронарогенными заболеваниями миокарда [24]. В одной из последних работ предсказательная ценность МРТ оказалась наибольшей среди всех изученных факторов про-

гноза — HR составило 4,47 (95% ДИ 1,27-15,74) [25]. Не менее известно значение объема отсроченного контрастирования в определении риска внезапной смерти у больных с гипертрофической кардиомиопатией [26].

Изучение прогностических возможностей МСКТ (возможно, количественная оценка объема отсроченного накопления в миокарде), сопоставимых с возможностями МРТ, безусловно, должно быть продолжено при различных некоронарогенных заболеваниях миокарда.

Заключение

1. При МСКТ с внутривенным контрастированием отсроченное накопление контрастного препарата в различных слоях миокарда выявлено у 56,7% больных с синдромом ДКМП, в то время как в группе сравнения (у пациентов с коронарным атеросклерозом, ишемией миокарда и без признаков ДКМП) отсроченного накопления не выявлено ни разу.

2. Преобладающим типом отсроченного накопления контрастного препарата у больных с синдромом ДКМП явилось субэпикардальное накопление препарата в различных стенках ЛЖ (4 тип по предложенной нами шкале, 61,1% случаев накопления); отмечены также участки пониженного накопления (1 тип, 3,1%), субэндокардиальное (2 тип, 16,7%), интрамиокардиальное (3 тип, 5,5%) и трансмуральное накопление (5 тип, 16,7%).

3. Ведущей причиной синдрома ДКМП в обследованной группе больных явился хронический активный/пограничный миокардит, который диагностирован по результатам комплексного клинико-лабораторно-инструментального и морфологического исследования миокарда у 79 (62,2%) больных, в сочетании с различными генетическими кардиомиопатиями — еще у 19 (15%). Вирусный геном в миокарде выявлен у 25 пациентов (50% тех, кому проведено

морфологическое исследование миокарда). Частота выявления синдрома некомпактного миокарда при МСКТ у больных с синдромом ДКМП составила 22,8%, гемодинамически значимого коронарного атеросклероза в сочетании с миокардитом — 20,5% (подтвержден с помощью коронарографии у 11 пациентов).

4. МСКТ с оценкой отсроченного накопления контрастного препарата обладает высокой диагностической значимостью в верификации миокардита как причины синдрома ДКМП: чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность всех типов отсроченного накопления составили 63,3%, 78,7%, 86,1%, 50,7%, субэпикардального и трансмурального типов — 49,0%, 83,0%, 85,7%, 43,8%, а при непосредственном сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда — 66,7%, 84,6%, 87,5%, 61,1% для всех типов накопления и 52,4%, 92,3%, 91,7%, 54,5% для субэпикардального и трансмурального типов.

5. Наличие интра-/субэпикардального/трансмурального отсроченного контрастирования при МСКТ сопровождалось достоверно большей смертностью в сравнении с 0-2 типами контрастирования: 19,4% vs 9,1%, $p < 0,05$ (ОР 1,3795% ДИ 0,99-1,89), — однако это влияние было связано с более низкой ФВ. Отмечены также достоверные корреляции типа отсроченного контрастирования с анамнестическими, морфологическими и функциональными признаками.

6. МСКТ с оценкой отсроченного контрастирования миокарда (и одновременной КТ-ангиографией коронарных артерий) может использоваться для неинвазивной дифференциальной диагностики причин синдрома ДКМП (миокардита, коронарного атеросклероза, синдрома некомпактного миокарда ЛЖ) в том числе при наличии противопоказаний к проведению МРТ, и определении его прогноза.

Литература

- 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. *European Heart Journal* (2016) 37, 1850-8.
- Blagova OV, Nedostup AV. Dilated cardiomyopathy syndrome: nosological diagnostics as a basis of the differentiated treatment. *Clinical and experimental surgery* 2014; 1: 29-41. Russian (Благова О. В., Недоступ А. В. Синдром ДКМП: нозологическая диагностика как основа дифференцированного лечения. *Клиническая и экспериментальная хирургия* 2014; 1: 29-41).
- Shostak NA, Klimenko AA. Dilated cardiomyopathy: questions of classification and diagnostics. *Russian state medical university of N. I. Pirogov, Moscow. Consilium medicum* 2010; 10: 94-9. Russian (Шостак Н. А., Клименко А. А. Дилатационная кардиомиопатия: вопросы классификации и диагностики. *Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва. Consilium medicum* 2010; 10: 94-9).
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The Euro Heart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European Heart Journal* 2003; 24: 442-63.
- Felker GM, Hu W, Hare JW, et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. *The Johns Hopkins experience in 1278 patients. Medicine* 1999; 78: 270-83.
- Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 1999; 99 (8): 1091-100.
- Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovascular Research* 2003; 60 (1): 5-10.
- Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *European Heart Journal* 2008; 29(17): 2073-82.
- Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(19): 1388-98.
- Corrado D, Basco C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovascular Research* 2001; 50(2): 399-408.
- Doolan A, Semsarian C, Langlois N. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Medical Journal of Australia* 2004; 180 (3): 110-2.
- Stucalova OV. CMR with late gadolinium enhancement — a new method of a new method of heart diseases diagnostics. *Russian online journal of radiodiagnostic* 2013; 3(1): 7-18. Russian (Стукалова О. В. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием — новый метод диагностики заболеваний сердца. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2013; 3(1): 7-18).
- Francone M, Chimenti C, Galea N, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2014; 7(3): 254-63.
- Veselova TN, Merculova IN, Yarovaya EB, et al. Role of multi-detector computed tomography in the assessment of viability of a myocardium and prognosis of left ventricular reverse remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction. *Cardiology*. 2013;

- 53(2): 10-8. Russian (Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Яровая Е.Б. и др. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в оценке жизнеспособности миокарда и прогнозировании развития ремоделирования левого желудочка сердца у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Кардиология. 2013; 53(2): 10-8).
15. Takaoka H, Funabashi N, Met U, et al. Diagnostic accuracy of CT for the detection of left ventricular myocardial fibrosis in various myocardial diseases. *International Journal of Cardiology* 2017; 228: 375-9.
16. Zhao L, Ma X, Feuchtnner GM, et al. Quantification of myocardial delayed enhancement and wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: multidetector computed tomography versus magnetic resonance imaging. *European Journal of Radiology*. 2014; 83(10): 1778-85.
17. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(11): 1815-22.
18. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Myocarditis. *Circulation Cardiovascular Imaging* 2013; 6: 833-9.
19. Lurz P, Luecke C, Eitel I, et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: The MyoRacer-Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 67(15): 1800-11.
20. Drissa M, Cheour M, Chourabi C, et al. Diagnostic accuracy, limits and practical implications of Multidetector Computed Tomography Coronarography. About 105 cases. *La Tunisie Medicale*. 2015; 93(4): 248-56.
21. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013; 34(38): 2949-3003.
22. Latus H, Gummel K, Klingel K, et al. Focal myocardial fibrosis assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in children and adolescents with dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015; 17: 34.
23. aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghli D, et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging* 2015; 16(2): 210-6.
24. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial fibrosis assessment by LGE is a powerful predictor of ventricular tachyarrhythmias in ischemic and nonischemic LV Dysfunction: a Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2016; 9(9): 1046-55.
25. Gaztanaga J, Paruchuri V, Elias E, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement in Nonischemic Cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 2016; 118(7): 1063-8.
26. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014; 130(6): 484-95.

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

10-11 ноября 2017 года, город Самара

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

Основные направления:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
3. Артериальная гипертония.
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Острый коронарный синдром
6. Тромбоэмболия легочной артерии
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
9. Интервенционная кардиология
10. Сердечно-сосудистая хирургия
11. Детская кардиология и кардиохирургия
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Место проведения: Самара, Отель “Холидей Инн”
ул. А. Толстого 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Требования к оформлению тезисов: Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru**, согласно указанным на сайте правилам. **Подача тезисов** открывается — 01 апреля 2017 года, **дата окончания подачи тезисов** — 01 июля 2017 года.

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) — научная сессия молодых исследователей, научная сессия “Редкие клинические случаи”, постерная сессия студентов медицинских вузов.

Подробности на сайте — **www.samaracardio.ru**

Заявки принимаются до 01 июля 2017 года на e-mail: **duplyakov@yahoo.com** или **samaracardio@micепartner.ru**

НЕИНВАЗИВНЫЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЫСОКОГО РИСКА ФАТАЛЬНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Седов А. В., Царегородцев Д. А., Сулимов В. А.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) остается заболеванием с плохим прогнозом.

Цель. Изучить актуальность улучшения стратификации риска фатальных событий, особенно внезапной сердечной смерти (ВСС), с целью своевременного проведения профилактических мероприятий, поскольку ранее предложенные неинвазивные электрофизиологические предикторы — турбулентность ритма сердца (TRP) и вариабельность (BPC), микровольтная альтернация зубца Т (mTWA), мощность замедления (DC) и мощность ускорения ритма сердца (AC) при ДКМП изучены недостаточно.

Материал и методы. В течение 4-х лет проводилось наблюдение за 54 пациентами с ДКМП и синусовым ритмом в возрасте 42 [30;58] лет (36 мужчин) и контрольной группой — 54 человека без сердечно-сосудистой патологии (32 мужчины, средний возраст 47 [27;64] лет). Исходно проводили холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ) с оценкой BPC, TRP, DC, AC, mTWA и эхокардиографию. Пациенты получали стандартную терапию хронической сердечной недостаточности (ХСН); частота имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) составила 18,5%.

Результаты. Средняя фракция выброса (ФВ) в основной группе составила 32 [22;38]%, признаки ХСН выявлены у 93% больных. Больные с ДКМП отличались от контрольной группы достоверно более низкими значениями SDNN, pNN50, DC, TO, TS, более высокими значениями AC и mTWA в ранние утренние часы. В течение 4-х лет зарегистрирована 1 ВСС, от прогрессирования ХСН умерло 7 пациентов, наблюдался один адекватный шок у больного с ИКД (всего 9 фатальных событий). Пациенты с фатальными событиями по сравнению с выжившими имели более низкую ФВ, BPC, DC, максимальные значения mTWA, большие конечный диастолический объем, класс ХСН, AC, mTWA, число эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (нЖТ) в утренние часы. При однофакторном анализе достоверно увеличивали риск фатальных событий (в порядке убывания значимости): ФВ (отношение шансов (ОШ) 32), SDNN (ОШ 21), DC (ОШ 9), AC (ОШ 7), pNN50 (ОШ 6), нЖТ (ОШ 5,2, $p=0,05$). При многофакторном анализе единственным независимым предиктором фатальных событий явилось снижение ФВ левого желудочка менее 26% (чувствительность 80%, специфичность 90%).

Заключение. Больные с ДКМП, по сравнению с лицами без сердечно-сосудистой патологии, характеризуются снижением показателей BPC и DC, повышением AC, более частым выявлением патологических значений TRP, повышением mTWA в ранние утренние часы, причем у умерших пациентов эти отклонения более выражены. При однофакторном анализе неинвазивными электрофизиологическими предикторами, ассоциированными с плохим прогнозом при ДКМП явились AC, SDNN, DC, pNN50, нЖТ. Однако наиболее значимым и единственным независимым предиктором фатальных событий у больных с ДКМП является снижение ФВ. Использование в качестве критерия высокого риска значения ФВ менее 26% способно предсказывать увеличение риска фатальных событий в 32 раза с чувствительностью 80% и специфичностью 90%.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 50–61

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-50-61>

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, турбулентность ритма сердца, deceleration capacity, acceleration capacity, вариабельность ритма сердца, микровольтная альтернация зубца Т, холтеровское мониторирование, фракция выброса.

ФГБОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Седов А. В.* — врач-кардиолог Университетской клинической больницы № 1, Царегородцев Д. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1, Сулимов В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sedov_aleksei@mail.ru

BPC — вариабельность сердечного ритма, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ — индекс массы миокарда, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, нЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, тМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, тЗС — толщина задней стенки левого желудочка, TRP — турбулентность ритма сердца, ФА — фактор актуализации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, VTi — интеграл линейной скорости, dp/dt — скорость изменения давления в ЛЖ во время изоволюмического сокращения, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, AC — мощность ускорения ритма сердца (acceleration capacity), DC — мощность замедления ритма сердца (deceleration capacity), mTWA — микровольтная альтернация зубца Т (T-wave alternans), pNN50 — процентная представленность эпизодов последовательных RR интервалов более чем на 50 мс, SDNN — стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов, TO — начало турбулентности (turbulence onset), TS — наклон турбулентности (turbulence slope).

Рукопись получена 12.01.2017

Рецензия получена 13.01.2017

Принята к публикации 20.01.2017

NON-INVASIVE ELECTROPHYSIOLOGICAL MARKERS OF HIGHER RISK FOR FATAL OUTCOMES IN DILATION CARDIOMYOPATHY PATIENTS

Sedov A. V., Tsaregorodtsev D. A., Sulimov V. A.

Dilation cardiomyopathy (DCMP) remains a disease with poor prognosis.

Aim. To study the importance of risk stratification improvement for fatal outcomes, especially sudden cardiac death (SCD), with the aim for on-time prevention procedures, as the previously proposed non-invasive electrophysiological predictors — heart rhythm turbulence (HRT) and variability (HRV), microvolt alternation of T wave (mTWA), deceleration capacity (DC) and acceleration capacity (AC) in DCMP are not studied well enough.

Material and methods. During 4 years there was follow-up of 54 DCMP patients and sinus rhythm at the age 42 [30;58] year-old (36 males) and control group — 54 persons with no cardiovascular pathology (32 males, mean age 47 [27;64] y.o.). At baseline the Holter monitoring was done, of ECG with HRV, HRT, DC, AC, mTWA assessment, and echocardiography. Patients took standard treatment of chronic heart failure (CHF); part of cardioverter-defibrillator (CD) implanted was 18,5%.

Results. Mean ejection fraction (EF) in the main group was 32% [22;38], signs of CHF had 93% of patients. Those with DCMP differed from the main group by significantly lower values of SDNN, pNN50, DC, TO, TS, higher AC and mTWA in early morning. During 4 years there was 1 SCD, and 7 died from CHF progression; there was 1 adequate shock in CD patient (totally 9 deaths). Comparing to those survived, died patients had had lower EF, HRV, DC, maximal mTWA values, higher end diastolic volume, CHF class, AC, mTWA, number of episodes of non-sustained ventricular tachycardia (nsVT) in morning. Under monofactorial analysis there was significant influence on fatal outcome risk of the following (in order of declining significance): EF (odds ratio (OR) 32), SDNN (OR 21), DC (OR 9), AC (OR) 7, pNN50 (OR 6), nsVT (OR 5.2; $p=0.05$). In multifactor analysis the only independent predictor of fatal outcomes was the decrease of EF of the left ventricle less than 26% (sensitivity 80%, specificity 90%).

Conclusion. DCMP patients, comparing to persons with no cardiovascular pathology, have decreased HRV and DC, increased AC, more common pathological HRT, increase of mTWA in early morning, and in those died these specifics was more

prominent. In monofactor analysis the non-invasive electrophysiological predictors associated with poor DCMP prognosis, were AC, SDNN DC, pNN50, nsVT. However the most significant and the only independent predictor of fatal outcomes in DCMP patients is the decrease of EF. If to apply the EF less than 26% as a criteria of high risk, it predicts the 32 times increase of fatal outcomes risk with sensitivity 80% and specificity 90%.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 50–61

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-50-61>

Key words: dilation cardiomyopathy, sudden cardiac death, heart rate turbulence, deceleration capacity, acceleration capacity, heart rate variability, microvoltage T wave alternation, Holter monitoring, ejection fraction.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) известна как заболевание с плохим прогнозом: в течение 5 лет после установления диагноза до внедрения современных методов лечения погибали 60–75% пациентов [1–3]. Основной причиной смерти больных ДКМП служит рефрактерная застойная сердечная недостаточность, которая обуславливает 48–64% летальных исходов. В структуре смертности на долю внезапной сердечной смерти (ВСС) приходится около 20% [4, 5]. ВСС чаще встречается у пациентов с признаками прогрессирующего течения заболевания [2] и в большинстве случаев связана с жизнеугрожающими желудочковыми нарушениями ритма. Определение предикторов ВСС с целью своевременного назначения профилактического лечения, включая имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД), остается одной из важнейших проблем кардиологии. Необходимо отметить, что до настоящего времени не обнаружено специфических предикторов ВСС. Большинство демографических, лабораторных, инструментальных показателей, предложенных с этой целью, свидетельствует как о высоком риске ВСС, так и смерти от других сердечно-сосудистых причин [6]. Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов [7], ИКД терапия с целью первичной профилактики у больных ДКМП показана при наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–III функционального класса (ФК) в сочетании со снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 35% и ожидаемой продолжительностью жизни более одного года (класс рекомендаций I B), а также может быть использована при наличии мутации в гене LMNA в сочетании с такими факторами риска как неустойчивые желудочковые тахикардии (нЖТ), снижение ФВ <45%, мужской пол (класс рекомендаций II B). К сожалению, реальная практика показывает, что эффективность ИКД-терапии, применяемой по современным показаниям, не столь высока. Так, например, риск ВСС у пациен-

тов с единственным критерием ФВ <30% составляет 2,5% в год, частота адекватных срабатываний ИКД при ДКМП — 6% в год, а от 16% до 27% смертей у пациентов с уже имплантированными ИКД происходит вследствие аритмических событий [8–13]. В этой связи не прекращаются попытки улучшить стратификацию риска ВСС. Традиционно внимание большинства исследователей обращено на электрокардиограмму (ЭКГ) в попытке определить по ней предпосылки к развитию жизнеугрожающих аритмий. Электрокардиографические или, как их часто называют, неинвазивные электрофизиологические предикторы можно разделить на две группы. Первая оценивает вегетативный дисбаланс. Помимо традиционной вариабельности ритма сердца (ВРС) сюда входят турбулентность ритма сердца (TRC), мощность замедления (deceleration capacity, DC) и мощность ускорения (acceleration capacity, AC) сердечного ритма. Показатели, относящиеся к другой группе, характеризуют электрическую нестабильность миокарда. К ним относят желудочковые аритмии (частую желудочковую экстрасистолию (ЖЭ) и нЖТ), а в последние годы большое внимание обращено на использование микровольтной альтернации зубца Т (microvolt T Wave Alternans, mTWA) [14]. На настоящий момент лучше всего прогностическое значение относительно новых предикторов (TRC, DC, mTWA) продемонстрировано у больных, перенесших инфаркт миокарда [14–20], однако при ДКМП значимость данных показателей не определена. Исследования, посвященные этому вопросу, немногочисленны, а результаты, полученные в отношении TRC и mTWA, противоречивы [21–28]. Что касается DC/AC, то эти показатели у больных ДКМП ранее не изучались. Таким образом, остается недостаточно изученной прогностическая значимость неинвазивных электрофизиологических параметров, их взаимосвязь с известными факторами риска ВСС и других фатальных событий, морфофункциональными особенностями сердца.

Таблица 1
Характеристика пациентов с ДКМП

Характеристика	Значение
Пол, число пациентов (% от общего числа больных)	
мужской	36 (67%)
женский	18 (33%)
Возраст, лет	42 [30;58]
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	26 [22;29]
Функциональный класс ХСН число пациентов (% от общего числа больных),	
0	4 (7,4%)
I	3 (5,6%)
II	25 (46,3%)
III	14 (25,9%)
IV	8 (14,8%)
КДР, см	6,6 [6,2;7,1]
КДО, мл	198 [180;220]
VTI, см	11,5 [8,0;13,2]
dp/dt, мм рт.ст./сек	659 [500;781]
ФВ, %	32 [22;38]

Таблица 2
Лекарственная терапия у пациентов с ДКМП

	Количество пациентов, n (%)	Доза, мг
Бета-адреноблокаторы:	34 (63%)	
небиволол	1 (2%)	2,5
бисопролол	24 (44%)	2,5 [2,1;5,6]
метопролол	3 (6%)	25 [12;25]
карведилол	6 (11%)	9 [5,4;23,2]
Ингибиторы АПФ:	52 (94%)	
эналаприл	1 (2%)	5
периндоприл	27 (50%)	2,5 [2,5;5,0]
фозиноприл	8 (14%)	12 [6,25;20,00]
Блокаторы рецепторов ангиотензина II:		
лозартан	2 (4%)	25
Петлевые диуретики	43 (77%)	
фуросемид	17 (31%)	40 [40;80]
торасемид	25 (46%)	10 [5;10]
Спиринолактон	36 (67%)	50 [31;50]
Амиодарон	38 (70%)	200

Целью нашего исследования стала оценка информативности новых неинвазивных методов стратификации риска ВСС (TPC, DC/AC и mTWA) у больных ДКМП.

Материал и методы

Нами было обследовано 108 участников исследования. 54 пациента вошли в состав основной группы (36 мужчин и 18 женщин, средний возраст 42 [30;58] лет). Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 54 человека без сердечно-сосудистой патологии (32 мужчины и 22 женщины, средний возраст 47 [27;64] лет) (табл. 1).

Критериями включения в основную группу были диагноз ДКМП, возраст старше 15 лет и подписание

формы добровольного информированного согласия об участии в исследовании. Критериями исключения являлись ИБС, пороки сердца, острый миокардит, перикардит, болезни накопления, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) или трепетания предсердий, наличие имплантированного электрокардиостимулятора, ИКД, манифестного синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, наличие постоянной атриовентрикулярной блокады II степени, постоянной или преходящей атриовентрикулярной блокады III степени, прием сердечных гликозидов, сопутствующее онкологическое заболевание, тиреотоксикоз, выраженная анемия (гемоглобин менее 90 г/л), отказ от участия в исследовании.

Диагноз ДКМП устанавливали на основании общепринятых критериев [29]:

— ФВ ЛЖ <45%,

— конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ >117% рассчитанной нормы, скорректированной по возрасту и площади поверхности тела.

У включенных в основную группу в качестве предполагаемой этиологии ДКМП воспалительная рассматривалась у 20 пациентов (36,4%), генетическая (синдром некомпактного миокарда) у 4 пациентов (7,3%), алкогольная у 2-х пациентов (3,6%), смешанная (сочетание воспалительной этиологии с синдромом некомпактного миокарда) у 11 пациентов (20%), идиопатическая ДКМП у 18 больных (32,7%).

Лишь у 4-х пациентов (8%) клинические проявления ХСН отсутствовали, остальные больные имели признаки ХСН различного функционального класса (табл. 1). По данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ), у всех пациентов регистрировались нечастые ЖЭ, в среднем 73 [13;204]/сут. (лишь у одного больного их число за сутки составляло 20 тыс.). Эпизоды нЖТ (от 1 до 23 за сутки) регистрировались у 15 пациентов (27,8%). Пациентам проводилась стандартная терапия ХСН ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, петлевыми диуретиками, спиронолактоном, амиодароном (табл. 2). Амиодарон назначался с целью профилактики рецидивов ФП у 4 пациентов (7%), лечения частой желудочковой экстрасистолии у 21 больного (38%) или нЖТ у 13 пациентов (24%).

Всем участникам при включении в исследование, а также через 6 и 12 месяцев проводились повторные клинические обследования, помимо опроса и осмотра больного включавшие регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, 24-часовое ХМ, а также эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ).

При проведении ХМ оценивались следующие показатели:

1) mTWA рассчитывали с помощью программного обеспечения Cardioday Getemed по методу модифицированной скользящей средней [30] в двух холте-

ровских отведениях по методике, описанной нами ранее [31]. Помимо абсолютного максимального значения в течение суток ($mTWA_{max}$), в большинстве случаев определяемого программой автоматически, с целью стандартизации условий измерения мы оценивали значение $mTWA$ при ЧСС 100 уд./мин ($mTWA_{100}$) и значение $mTWA$ в 05.00 часов ($mTWA_{5.00}$). Из анализа исключались участки записи с высоким уровнем шума, если таковые автоматически не отбраковывались при программной обработке результатов ХМ, а в случае равных значений $mTWA$ на нескольких участках записи для дальнейшего анализа отбирался показатель с минимальным уровнем шума. Анализ проводился с использованием факторов актуализации (ФА) (число усредняемых комплексов QRS) 1/8 и 1/32 [7].

2) Для ТРС определяли показатели turbulence onset (ТО) (начало турбулентности — величина учащения синусового ритма после ЖЭ) и turbulence slope (ТС) (наклон турбулентности — интенсивность замедления синусового ритма после его учащения в пост-экстрасистолическом периоде). За патологические значения принимались $ТО \geq 0\%$, $ТС \leq 2,5$ мс/RR [32, 33]. При отсутствии ЖЭ, пригодных для анализа за время ХМ, ТРС считалась нормальной [32, 34].

3) DC рассчитывали с помощью автоматического программного метода, основанного на определении разницы соседних RR интервалов. В данной методике полученная в результате ХМ запись ЭКГ подвергается поэтапной компьютерной обработке [35, 36]. На первом этапе для расчета DC из всей записи выделяются интервалы RR длиннее, чем предыдущий интервал (то есть все эпизоды замедления ритма), для расчета AC — все интервалы RR короче предыдущего интервала (эпизоды учащения ритма). Возможность отдельного описания изменений, связанных с ускорением и с замедлением сердечного ритма является основным преимуществом метода по сравнению со стандартными подходами, используемыми для измерения ВРС. В результате последующих преобразований (определение сегментов вокруг опорных точек, фазовое выпрямление, усреднение сигнала в выровненных сегментах, вейвлет-анализ) определяется значение DC или AC, характеризующее среднюю способность сердца замедлять (для DC) или ускорять (AC) ритм при каждом последующем сердечном сокращении. Авторы методики полагают, что DC отражает степень влияния парасимпатической вегетативной нервной системы на сердце. У больных, перенесших инфаркт миокарда, значение $DC > 4,5$ мс соответствует низкому риску сердечно-сосудистой смерти; от 2,6 до 4,5 мс — среднему риску; $\leq 2,5$ мс — высокому риску [36]. Клиническое значение AC не определено.

4) Для оценки ВРС определяли SDNN — стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов RR; pNN50- процент количе-

ства пар последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс, от общего количества последовательных пар интервалов RR. Показатель SDNN выбран как наиболее значимый в соответствии с общепринятыми рекомендациями, а pNN50 — в связи с его максимальной информативностью при анализе долгосрочных записей ЭКГ [37].

При ЭхоКГ особое значение уделялось оценке систолической функции ЛЖ (ФВ, скорость изменения давления в ЛЖ во время изоволюмического сокращения (dp/dt), интеграл линейной скорости кровотока (VTI)), а также размерам камер сердца, прежде всего ЛЖ: определяли его КДР и объем (КДО), конечный систолический объем (КСО).

Наблюдение за пациентами осуществляли в течение 48 месяцев. Визиты проводились через 6 и 12 месяцев или дополнительно при ухудшении самочувствия. Далее наблюдение проводили дистанционно (опрос по телефону пациента или его родственников в случае смерти больного). Комбинированная конечная точка в исследовании включала ВСС, смерть от прогрессирования ХСН, адекватное срабатывание ИКД (кардиоверсия или антитахикардитическая стимуляция), либо остановку кровообращения с успешной реанимацией. За время наблюдения все пациенты продолжали подобранную медикаментозную терапию, которая в случае необходимости подвергалась коррекции. 10 пациентам (18,5%) были имплантированы ИКД (7 человек) или устройства для ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора (CRTD) (3 пациента).

Обработку результатов осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS версии 17.0. Для нормального распределения данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, в иных случаях указана медиана [25-й; 75-й перцентили] или % от общего числа пациентов. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических методов: критерия Манна-Уитни, критерия Уилкоксона, критерия χ -квадрат, точного критерия Фишера. Корреляционные взаимосвязи исследовали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С целью оценки чувствительности и специфичности методик, а также выявления пограничных значений был проведен ROC-анализ. Риск оценивали с помощью расчета отношения шансов. Различия выживаемости оценивали по методу Каплана-Мейера. Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами. При $p > 0,05$ разницу между величинами расценивали как имеющую тенденцию к статистическим различиям.

Результаты

Больные с ДКМП по сравнению с контрольной группой характеризовались более высокой симпатиче-

Таблица 3

Показатели вегетативного баланса у пациентов с ДКМП и в контрольной группе

Изучаемый показатель	ДКМП (n=54)	Контрольная группа (n=54)	Достоверность различий
SDNN, мс	104 [78; 132]	141 [118; 167]	p<0,05
pNN50, %	3 [1; 7]	7 [5; 10]	p<0,05
Частота нарушения TPC всех типов, %	80,9	7,5	p<0,05
Частота нарушения одновременно ТО и TS, %	42,6	0	p<0,05
Частота изолированного нарушения ТО, %	37,0	5,6	
Частота изолированного нарушения TS, %	1,9	1,9	
Абсолютное значение ТО	0,00 [0,00; 0,03]	-0,02 [-0,04; -0,01]	p<0,05
Абсолютное значение TS, мс/RR	3 [1; 7]	7 [5; 12]	p<0,05
Число и доля пациентов с DC, соответствующей низкому риску	20 (37%)	54 (100%)	p<0,05
Число и доля пациентов с DC, соответствующей среднему риску	9 (17%)	0	
Число и доля пациентов с DC, соответствующей высокому риску	25 (46%)	0	
Абсолютное значение DC, мс	3 [1; 6]	8 [-7; 9]	p<0,05
Абсолютное значение AC, мс	-4,9 [-6; -3]	-9,1 [-9; -8]	p<0,05

Таблица 4

Показатели mTWA у пациентов с ДКМП и в группе контроля

Показатели mTWA			ДКМП (n=54)	Контроль (n=54)	Достоверность различий
Показатель	ФА	Отведение			
mTWA _{max}	1/8	1	79 [56; 105]	72 [56; 88]	p>0,05
	1/32		39 [29; 57]	36 [24; 48]	p>0,05
mTWA _{05:00}	1/8		10 [5; 17]	6 [3; 11]	p=0,05
	1/32		4 [1; 7]	1 [0; 4]	p<0,05
mTWA ₁₀₀	1/8	2	20 [12; 33]	38 [17; 59]	p<0,05
	1/32		14 [9; 20]	20 [11; 33]	p<0,05
mTWA _{max}	1/8		74 [61; 93]	65 [53; 90]	p>0,05
	1/32		41 [25; 53]	30 [22; 44]	p<0,05
mTWA _{05:00}	1/8		9 [4; 17]	10 [4; 17]	p>0,05
	1/32		4 [7; 9]	3 [1; 6]	p>0,05
mTWA ₁₀₀	1/8	1	18 [11; 28]	35 [22; 61]	p<0,05
	1/32		12 [7; 20]	15 [10; 30]	p<0,05

Примечание: выделены достоверные различия.

ской активностью и снижением “парасимпатической защиты”: средние значения SDNN, pNN50, TS и DC были выше, а ТО и AC ниже, чем у лиц без сердечно-сосудистой патологии (табл. 3). Частота выявления патологических значений TPC в основной группе составила более 80%, причем нарушение второго типа (сочетание патологических значений ТО и TS [32, 34]) выявляли очень часто — в 42,6% случаев. В контрольной же группе патологические значения TPC регистрировались почти в 11 раз реже (7,5% случаев), а нарушение второго типа не встречалось. Почти половина (46%) пациентов основной группы имело DC в зоне высокого риска и еще 24% — в зоне среднего риска сердечно-сосудистой смерти, а в группе контроля показатель DC у всех включенных в исследование соответствовал низкому риску (p<0,05) (табл. 3).

При корреляционном анализе у пациентов с ДКМП обнаружена достоверная, хотя и слабая или умеренной силы, прямая связь ФВ с SDNN ($r_s=0,5$, p<0,05), pNN50 ($r_s=0,5$, p<0,05), TS ($r_s=0,4$, p<0,05), DC ($r_s=0,492$, p<0,05) и отрицательная с AC ($r_s=-0,390$, p<0,05). Таким образом, более значительное снижение сократительной функции миокарда ЛЖ ассоциируется с более выраженным вегетативным дисбалансом в сторону преобладания симпатической активности.

Несмотря на то, что на фоне проводимой терапии, включая применение бета-адреноблокаторов и амиодарона, суточное количество ЖЭ у пациентов с ДКМП было, как правило, небольшим, даже эти значения оказались достоверно выше, чем у лиц без сердечно-сосудистой патологии (73 [13; 204]/сут. про-

Таблица 5

Клинико-демографические, ЭхоКГ и ЭКГ характеристики пациентов с ДКМП в подгруппах выживших и умерших

Характеристика	Смертность от всех причин (n=9)	Выжившие (n=45)	Достоверность различий
Пол (муж/жен)	7 (78%)/2 (22%)	29 (64%)/16 (36%)	>0,05
Возраст, лет	38 [28; 54]	42 [31; 58]	>0,05
Давность заболевания, мес.	24 [17; 31]	23 [15; 43]	>0,05
Функциональный класс ХСН			<0,05
0	-	4 (9%)	
I	-	3 (7%)	
II	2 (22%)	23 (51%)	
III	2 (22%)	12 (27%)	
IV	5 (55%)	3 (7%)	
КДР, см	7 [6; 8]	6 [6; 7]	p<0,05
КДО, мл	240 [193; 255]	196 [179; 210]	p<0,05
ФВ, %	14 [11; 21]	34 [28; 40]	p<0,05
QRS, мс	105 [145; 195]	110 [100; 130]	p>0,05
ЧСС ср. днем, уд./мин	69 [66; 84]	75 [66; 86]	p>0,05
ЧСС ср. ночью, уд./мин	75 [63; 87]	63 [57; 69]	p<0,05
ЖЭ	124 [32; 144]	67 [12; 221]	p>0,05
Неустойчивая ЖТ, количество эпизодов за сутки	1 [0; 3]	0	p<0,05
Частота изолированного нарушения ТО, число больных/доля	3 (33,3%)	18 (40%)	>0,05
Частота изолированного нарушения TS, число больных/доля	0 (0%)	1 (2,2%)	
Частота одновременного нарушения ТО и TS, число больных/доля	6 (66,7%)	17 (37,8%)	
Абсолютные значения ТО	0,00 [0,01; 0,02]	0,00 [0,00; 0,03]	>0,05
Абсолютные значения TS	1,0 [0,6; 3,5]	4,0 [1,0; 7,0]	=0,09
SDNN	78 [76; 80]	117 [80; 141]	p<0,05
pNN50	1 [1; 3]	4 [2; 11]	p<0,05
DC	1,0 [0,8; 1,4]	4 [1,2; 7,0]	p<0,05
AC	-2,0 [-4,0; -1,5]	-5 [-6,7; -3,0]	p<0,05

Примечание: выделены достоверные различия.

тив 1 [1;9]/сут., $p<0,005$). Эпизоды нЖТ в контрольной группе не выявлены, тогда как в основной они зарегистрированы почти в 28% случаев. Разница в показателях mTWA оказалась менее определенной (табл. 4). Обнаружено, что больные с ДКМП по сравнению с группой контроля характеризовались достоверно более высокими значениями mTWA_{05:00} (в первом мониторном отведении при ФА 1/8 ($p<0,05$) и при ФА 1/32 на грани достоверности ($p=0,05$)) и mTWA_{max} во втором отведении при ФА 1/32, но более низкими значениями mTWA₁₀₀ в обоих мониторных отведениях при ФА 1/8 и 1/32 (табл. 4). Остальные показатели mTWA у больных с ДКМП по сравнению с контролем отличались статистически незначимо. Таким образом, для ДКМП характерна относительно высокая mTWA в состоянии покоя в ранние утренние часы, а не избыточное ее увеличение при достаточно высокой ЧСС (это увеличение даже менее выражено, чем у здоровых лиц). Корреляционных взаимосвязей mTWA с морфо-функциональными показателями или выраженностью желудочковых аритмий не выявлено, за исключением слабой прямой связи mTWA_{max} при ФА 1/32 во втором отведении с ФВ ЛЖ ($r_s=0,272$, $p<0,001$).

В течение 4-х лет после включения в исследование в группе ДКМП зарегистрировано 8 летальных исходов (3 из них — в течение первого года наблюдения), из которых один был обусловлен ВСС, 7 — прогрессированием ХСН. Два пациента умерли в нашем стационаре, у них была выполнена аутопсия. В остальных случаях вскрытие не проводилось, информация об обстоятельствах смерти была получена от родственников умерших: летальные исходы произошли в других медицинских учреждениях, куда больные госпитализировались в связи с прогрессированием ХСН. Один пациент был найден дома мертвым. Кроме того, зарегистрирован один эпизод адекватного срабатывания ИКД (кардиоверсия по поводу быстрой ЖТ), который нами был расценен как эквивалент ВСС. Таким образом, лишь два события (ВСС и срабатывание ИКД) можно расценить как аритмические. Тем не менее, все конечные точки ($n=9$) были связаны с сердечно-сосудистыми причинами и составили 17% в течение 4-х лет наблюдения. В связи с этим, дальнейший анализ проводился для комбинированной конечной точки.

Для оценки прогностической значимости предикторов ВСС все пациенты основной группы, включен-

Таблица 6

Сравнение mTWA в подгруппах выживших и умерших пациентов с ДКМП

Показатели mTWA			Смертность от всех причин (n=9)	Выжившие (n=45)	Достоверность различий
Показатель	ФА	Отведение			
mTWA _{max}	1/8	1	56 [50; 78]	84 [56; 107]	=0,06
	1/32		30 [24; 43]	43 [29; 58]	>0,05
mTWA _{05:00}	1/8		10 [6; 18]	10 [4; 17]	>0,05
	1/32		7 [4; 10]	3 [0; 7]	=0,05
mTWA ₁₀₀	1/8		17 [12; 28]	22 [12; 33]	>0,05
	1/32		14 [10; 21]	15 [9; 19]	>0,05
mTWA _{max}	1/8	2	54 [43; 79]	77 [65; 95]	<0,05
	1/32		28 [18; 41]	43 [30; 56]	<0,05
mTWA _{05:00}	1/8		16 [11; 27]	7 [3; 15]	<0,05
	1/32		7 [4; 13]	3 [0; 8]	<0,05
mTWA ₁₀₀	1/8		17 [10; 30]	19 [11; 26]	>0,05
	1/32		12 [5; 14]	12 [7; 21]	>0,05

Примечание: выделены достоверные различия.

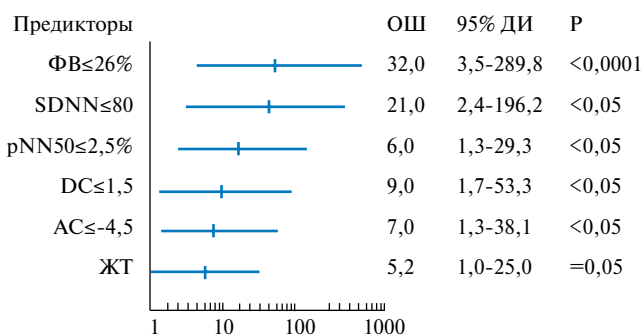


Рис. 1. Относительный риск сердечно-сосудистой смертности у больных ДКМП при изолированном нарушении отдельных факторов риска.

ные в исследование, были разбиты на подгруппы выживших и умерших в течение 4-х лет. Умершие пациенты закономерно характеризовались достоверно более высоким функциональным классом ХСН и КДО, более низкими значениями ФВ ЛЖ. В группе умерших достоверно чаще встречались эпизоды нЖТ. Показатели, характеризующие вегетативный баланс, в подгруппе умерших отличались более выраженными сдвигами в сторону симпатикотонии: достоверно меньшими значениями SDNN, pNN50, DC, более высокими значениями AC и средней ЧСС в ночные часы. Снижение средних значений TS в подгруппе умерших носило характер тенденции, и хотя среди этих пациентов не было ни одного человека с нормальной ТРС, все же частота выявления патологических значений ТО и TS достоверно не отличалась от подгруппы выживших (табл. 5). Также подгруппа умерших отличалась более высокими средними значениями mTWA в ранние утренние часы (статистически значимо для mTWA_{05:00}

во втором отведении при ФА 1/8 и 1/32, а в первом отведении при ФА 1/32 на уровне тенденции (p=0,05)), но более низкими максимальными значениями mTWA в течение суток (mTWA_{max} во втором отведении при ФА 1/8 и 1/32 (p<0,05), а в первом отведении при ФА 1/8 на уровне тенденции (p=0,06)) (табл. 6).

Таким образом, умершие пациенты наряду с более выраженными изменениями камер сердца и снижением глобальной сократимости характеризовались вегетативным дисбалансом с преобладанием симпатикотонии и снижением “вагусной защиты”, а также повышением электрической нестабильности миокарда (особенно в ранние утренние часы).

Для определения прогностической значимости различных факторов риска проведен ROC-анализ. Наиболее значимыми факторами, достоверно влиявшими на риск неблагоприятного исхода, были ФВ ЛЖ, показатели ВРС, DC/AC. Максимальной силой обладала математическая модель, описывающая значения ФВ. При этом пограничное значение ФВ в 35%, являющееся показанием к имплантации ИКД (при наличии ХСН II-III ф. кл.) [9], характеризовалось низкой чувствительностью, равной 46%. Пороговое значение равное 26% обеспечивало почти двукратное увеличение чувствительности (80%) при небольшой потере специфичности (90%) и предсказывало увеличение риска общей смертности среди пациентов с ДКМП в 32 раза (отношение шансов (ОШ) 32 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,5–289,8), p<0,0001). При анализе выживаемости по методу Каплана-Мейера наблюдалось достоверное различие кривых, отображающих смертность у больных с ФВ выше и ниже 26% (p<0,0001) (рис. 1).

Прогностические силы всех моделей, использовавшихся показатели вегетативного статуса (SDNN,

Таблица 7

Значимость отдельных предикторов в стратификации риска у больных ДКМП

Предиктор	AUC	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность	P
ФВ	0,931	17%	98%	78%	<0,05
		26%	80%	90%	<0,05
		35%	46%	100%	<0,05
AC	0,805	-4,3 мсек	89%	62%	<0,05
SDNN	0,790	79,5 мсек	80%	76%	<0,05
DC	0,780	1,4 мсек	76%	77%	<0,05
pNN50	0,773	2,5%	76%	64%	<0,05
TWA _{max 1/82 отв.}	0,753	56 мкВ	89%	55%	<0,05
		62 мкВ	80%	66%	
TWA _{max 1/322 отв.}	0,740	29 мкВ	78%	56%	<0,05
TS	0,681	1,09 мсек/RR	66%	33%	=0,09
ЖТ	0,656	1	87%	44%	>0,05
ЖЭ	0,449	54	60%	33%	>0,05
ТО	0,443	0,005%	48%	44%	>0,05
TWA _{5:00 1/322 отв.}	0,254	5,5 мкВ	36%	33%	<0,05
TWA _{5:00 1/82 отв.}	0,243	13,5 мкВ	36%	44%	<0,05

pNN50, DC, AC), за исключением TPC, были близки — AUC 0,773-0,805. Данные предикторы были сопоставимы с ФВ по чувствительности (а показатель AC даже превосходил ее), но уступали по специфичности (табл. 3). Большей силой характеризовалась модель, использовавшая AC (AUC 0,805). Значение AC более или равное -4,5 мс в 7 раз увеличивало риск неблагоприятного исхода (рис. 1). SDNN несколько уступало по значимости AC (AUC 0,790), но более существенно (в 21 раз) увеличивало риск смерти при снижении менее 80 мс, уступая в этом плане только ФВ <26% (табл. 7, рис. 1), но опережая традиционно используемые в стратификации риска более высокие значения ФВ. Так, для ФВ <30 и <31% ОШ составило 19 (95% ДИ 1,6-126, p=0,004) и 14 (95% ДИ 2,2-173,6, p=0,001), соответственно. При анализе выживаемости по методу Каплана-Мейера наблюдались достоверные различия кривых, отображающих сердечно-сосудистую смертность при использовании в качестве критерия SDNN, pNN50, AC, DC (рис. 2).

В то же время, показатели электрической нестабильности миокарда (mTWA, ЖЭ, нЖТ), а также TPC характеризовались слабым прогностическим значением. Из них лишь наличие нЖТ увеличивало риск неблагоприятного исхода (ОШ =5,2), однако статистическая значимость этого была на грани достоверности (p=0,05). Интересно отметить, что снижение максимальных значений mTWA в течение суток (показатель mTWA_{max} во втором отведении при ФА 1/8 и 1/32) также явилось значимым предиктором фатальных событий в ROC-анализе (правда, с невысокой специфичностью), однако их значение не подтверждено при расчете ОШ и построении кривых выживаемости.

Нами был выполнен анализ влияния **сочетания нескольких наиболее значимых факторов** на риск сердечно-сосудистой смерти. Обнаружено, что комбинации предикторов приводили к увеличению риска смерти, который, однако, был не выше, чем при изолированном снижении ФВ менее 26%. Так, например, наибольшим увеличением риска сердечно-сосудистой смертности характеризовалась комбинация ФВ и AC, при которой ОШ составило 32 (95% ДИ 3,5-289,9), p<0,001) и соответствовало ОШ при изолированном снижении ФВ менее 26% (рис. 3). Комбинации предикторов, не включавшие ФВ, увеличивали риск неблагоприятного исхода в меньшей степени, однако сочетание высоких значений AC и низких SDNN повышало риск смерти по сравнению с ФВ <31% более существенно (ОШ 16,0 против 14,0).

При многофакторном анализе (логистическая регрессия), с включением в модель наиболее значимых предикторов (ФВ, SDNN, pNN50, DC, AC, нЖТ) обнаружено, что только ФВ <26% является независимым предиктором неблагоприятного исхода у больных ДКМП при длительном наблюдении (табл. 8).

Обсуждение

Нами предпринята попытка в рамках одного исследования изучить особенности новых неинвазивных предикторов ВСС (TPC, mTWA, DC/AC) у больных с ДКМП, сопоставить их с уже известными клиническими и электрокардиографическими показателями, используемыми в стратификации риска ВСС. Необходимо отметить, что имеющиеся на эту тему литературные данные весьма противоречивы как с точки зрения результатов, так и целей, для кото-

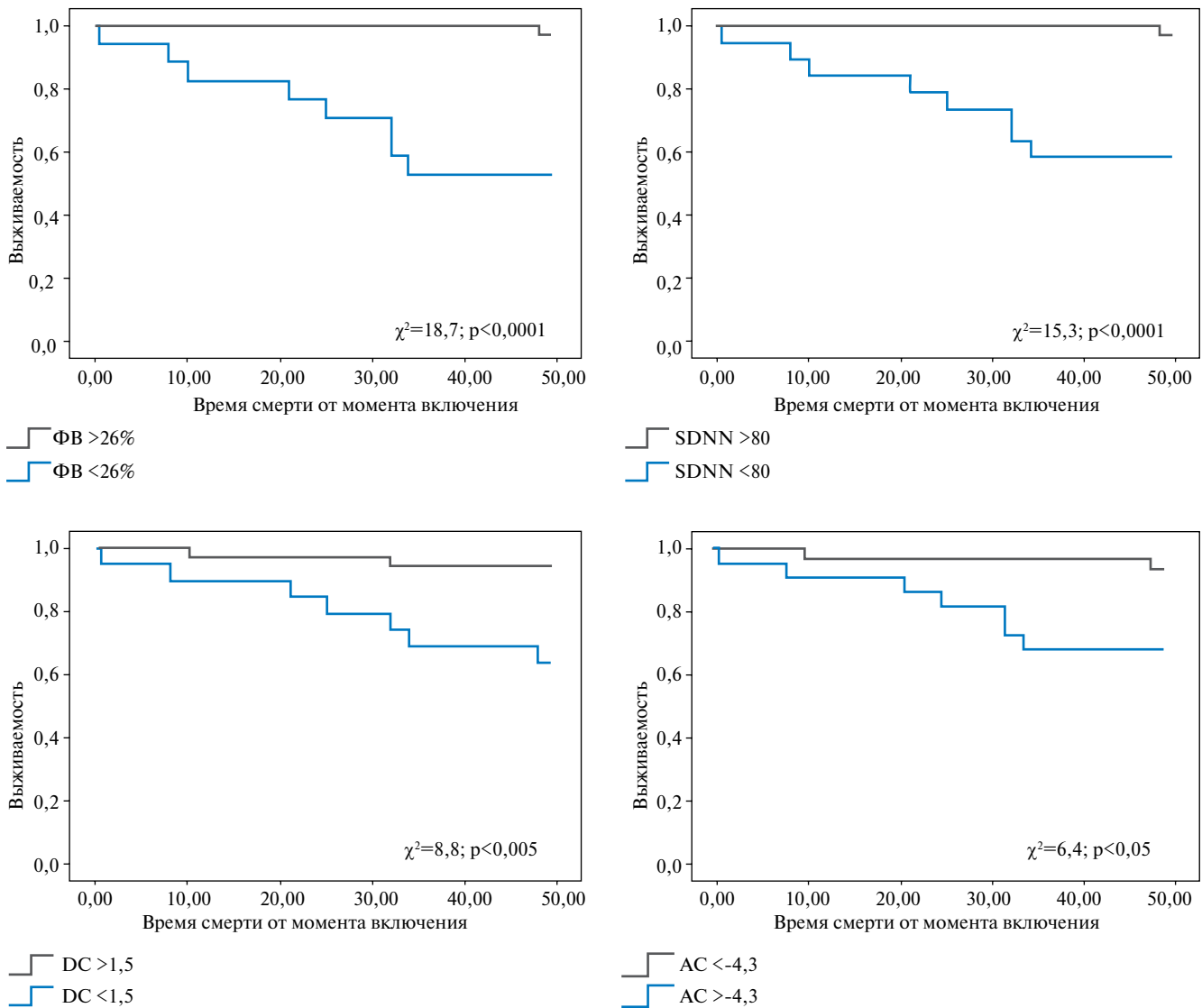


Рис. 2. Кривые выживаемости у больных с ДКМП в зависимости от значений наиболее значимых предикторов.

рых использовались изучаемые предикторы. Так, в исследованиях, изучавших ТРС при ДКМП, отмечается высокое прогностическое значение этого показателя для **фатальных сердечно-сосудистых событий в целом**, сопоставимое с ФВ и функциональным классом ХСН [23, 24] и опережающее показатели ВРС [25]. Однако попытки использовать ТРС и ВРС с целью прогнозирования **аритмических событий** [26], предпринятые в том числе в крупном метаанализе, включавшем более 6000 пациентов [27], не продемонстрировали значимости данных предикторов. В отношении mTWA результаты еще более неоднозначны: одни авторы характеризуют данный показатель как “независимый предиктор ВСС” у больных ДКМП [25, 28], другие отмечают, что его использование не может “достоверно выявлять пациентов с ДКМП, у которых имеется риск развития фатальных аритмий” [26]. Значение DC, хорошо зарекомен-

довавшей себя в прогнозировании исхода у перенесших инфаркт миокарда пациентов, и AC при ДКМП не изучалось. Нами продемонстрировано, что данные показатели при ДКМП свидетельствуют о более выраженной симпатикотонии и снижении вагусной активности по сравнению с контрольной группой, а у пациентов с неблагоприятным прогнозом эти нарушения выражены максимально. Интересно отметить, что снижение DC — у больных ИБС достаточно точный предиктор неблагоприятного исхода — при ДКМП оказалось не столь значимым, уступив свое место увеличению мощности ускорения ритма (AC), которое в ранее опубликованных работах никаким образом не характеризовало высокий риск фатальных событий у постинфарктных пациентов. Причем прогностическая сила последнего предиктора в нашем исследовании уступала лишь ФВ ЛЖ, но опережала ее по чувствительности (для значения

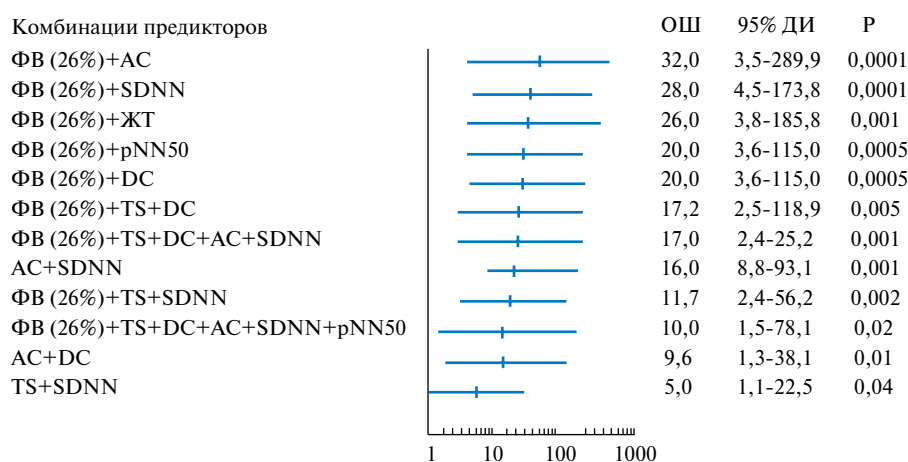


Рис. 3. Относительный риск сердечно-сосудистой смертности при сочетании нескольких предикторов.

Таблица 8

Значимость отдельных предикторов в стратификации риска у больных ДКМП (многофакторный анализ)

Однофакторный анализ				Многофакторный анализ			
Предиктор	ОШ	95% ДИ	р	Предиктор	ОР	95% ДИ	р
ФВ	32	3,5-289	<0,05	ФВ	0,252	1,060-1,561	<0,05
SDNN	21	2,4-196,2	<0,05	SDNN	-0,020	0,928-1,036	>0,05
DC	9	1,7-53,3	<0,05	DC	0,105	0,743-1,661	>0,05
АС	7	1,3-38,1	<0,05	АС	-0,082	0,609-1,393	>0,05
pNN50	6	1,3-29,3	<0,05	pNN50	0,113	0,688-1,821	>0,05
ЖТ	5,2	1,0-25,0	=0,05	ЖТ	1,838	0,460-85,955	>0,05

более -4,3 мс). ВСР при ДКМП продемонстрировала схожие с АС результаты как в отношении сравнения с контрольной группой, так и при сопоставлении умерших и выживших пациентов, причем снижение SDNN менее 80 мс из всех электрокардиографических предикторов в максимальной степени увеличивало риск неблагоприятного исхода. Что касается ТРС, то нам не удалось подтвердить ее прогностической значимости: показатели при ДКМП были достоверно хуже, чем в группе контроля, но их отличие у умерших и выживших пациентов было недостоверным. Возможно, здесь сыграло роль ограниченное число наблюдений в нашей работе, однако, как мы отмечали выше, и в ряде более крупных исследований получены аналогичные результаты.

Наши данные в отношении mTWA отличаются крайней противоречивостью. Здесь мы пытались применить методику, ранее опробованную нами у перенесших инфаркт миокарда пациентов и при гипертрофической кардиомиопатии [31, 38]. Она заключается в некоторой стандартизации условий оценки показателя в ходе холтеровского мониторирования: по времени и условиям регистрации (оценка в ранние утренние часы в состоянии сна- mTWA_{05:00}) и по ЧСС (mTWA₁₀₀). При этом сохранялся и тради-

ционный подход с определением максимальных значений mTWA за сутки. Полученные нами ранее данные у больных с ИБС показали перспективность такого метода анализа [31]. Интересно отметить, что именно значения mTWA в утренние часы, которые при ИБС продемонстрировали свою эффективность в стратификации риска ВСС, у пациентов с ДКМП и неблагоприятным прогнозом были достоверно выше, чем у выживших больных. Вместе с тем, mTWA не продемонстрировала свое прогностическое значение при ДКМП: сила математической модели, чувствительность и специфичность этого метода оказались низкими. Неясна также причина более низких значений ряда других показателей mTWA при ДКМП по сравнению с контролем. В любом случае, необходимо отметить, что mTWA, в отличие, например, от ФВ ЛЖ, на наш взгляд, не является универсальным предиктором неблагоприятного исхода. Ее применение и интерпретация полученных данных обязательно требует учета основного заболевания (например, при ДКМП нет смысла оценивать mTWA₁₀₀). Кроме того, по нашим данным [39], показатели mTWA хороши для прогнозирования на относительно небольшие сроки (1 год), а при наблюдении до 5 лет их значение утрачивается.

В нашем исследовании 4-х летняя смертность у пациентов с ДКМП составила 17%, причем лишь 2 события (4%) могут быть отнесены к аритмическим. Обращает на себя внимание невысокий процент имплантаций ИКД больным после включения в исследование по сравнению с зарубежными данными, что, видимо, отражает реалии оказания помощи подобным пациентам в начале 2010-х годов. Среди наших пациентов показания к имплантации ИКД имели 33 человека (61%), однако оперативное лечение по тем или иным причинам проведено лишь 10 пациентам (менее трети). Один из пациентов, отказавшись от имплантации, умер внезапно, еще одна пациентка скончалась от прогрессирующей ХСН, находясь в листе ожидания на имплантацию ИКД.

Превалирование в качестве причин смерти терминальной ХСН не могло не вывести на первое место по прогностическому значению ФВ ЛЖ. Ни один из умерших пациентов в нашем исследовании не имел ФВ более 26%, включая случай ВСС. Лишь у пациента с адекватным шоком ИКД ФВ составила на момент включения в исследование 32%. Критическое значение ФВ (26%) в нашем исследовании оказалось существенно ниже того, которое принято использовать в стратификации риска ВСС. Именно оно по значимости опередило все иные предикторы фатальных событий и явилось единственным независимым маркером высокого риска. Представляется, что несмотря на небольшую силу корреляционных взаимосвязей показателей вегетативного баланса с глобальной сократимостью миокарда в нашем исследовании, именно систолическая дисфункция и ее следствие — ХСН — первичны в возникновении тех вегетативных и прямых электрических сдвигов, отражением которых являются показатели ВРС, ТРС, DC/AC, а также прямые маркеры электрической нестабильности миокарда (mTWA, ЖЭ, нЖТ). Наверное, поэтому использование комбинированной стратификации риска

в нашей работе не позволило улучшить результаты прогнозирования по сравнению с применением только ФВ ЛЖ. Данное заключение подтверждается результатами исследования DANISH [40]. При наблюдении пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ неишемической этиологии, невзирая на имплантацию ИКД и снижение частоты ВСС, общая смертность не изменилась при сравнении с группой, получавшей только консервативное лечение. Таким образом, именно систолическая дисфункция неизбежно приводит к летальному исходу даже в случае проведения профилактики аритмической смерти (авторы отмечают, что положительный результат ИКД-терапии наблюдался лишь у молодых пациентов).

К ограничениям нашего исследования можно отнести небольшое количество наблюдений, исключение больных с постоянной формой ФП, а также с имплантированными антиаритмическими устройствами, оценку показателей на фоне уже проводимой, в том числе антиаритмической, терапии.

Заключение

Больные с ДКМП, по сравнению с лицами без сердечно-сосудистой патологии, характеризуются снижением показателей ВРС и DC, повышением AC, более частым выявлением патологических значений ТРС, повышением mTWA в ранние утренние часы, причем у умерших пациентов эти отклонения более выражены. При однофакторном анализе неинвазивными электрофизиологическими предикторами, ассоциированными с плохим прогнозом при ДКМП, явились AC, SDNN, DC, pNN50, нЖТ. Однако наиболее значимым и единственным независимым предиктором фатальных событий у больных с ДКМП является снижение ФВ. Использование в качестве критерия высокого риска значения ФВ менее 26% способно предсказывать увеличение риска фатальных событий в 32 раза, имеет чувствительность 80%, специфичность 90%.

Литература

- Coughlin SS, Myers L, Michaels RK. What explains black-white differences in survival in idiopathic dilated cardiomyopathy? The Washington, DC, Dilated Cardiomyopathy Study. J Natl Med Assoc 1997; 89: 277-82.
- Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A, Kuller LH. Predictors of mortality from idiopathic dilated cardiomyopathy in 356,222 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 1994; 139: 166-72.
- ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. 2013; 16.
- Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1994; 331: 1564-75.
- Di LA, Secoli G, Perkan A, et al. Changing mortality in dilated cardiomyopathy. The Heart Muscle Disease Study Group. Br Heart J 1994; 72: S46-S51.
- Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. Eur Heart J. 2014; 35(25): 1642-51.
- ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death European Heart Journal. 2015; doi/10.1093/eurheartj/ehv316: 35-7
- Katritsis DG, Josephson ME. Sudden cardiac death and implantable cardioverter defibrillators: two modern epidemics? Europace (2012) 14, 787-94.
- Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1150-7.
- Prinz C, Vogt J, Muntean BG. Incidence of adequate ICD interventions in patients with hypertrophic cardiomyopathy supposed to be at high risk for sudden cardiac death. European Heart Journal. 2009; 30: 551 (P3284).
- Claria F, Vallverdu M, Baranowski R, et al. Heart rate variability analysis based on time-frequency representation and entropies in hypertrophic cardiomyopathy patients. Physiol. Meas 2008; 29(3): 401-16.
- Duray GZ, Schmitt J, Richter S, et al. Arrhythmic death in implantable cardioverter defibrillator patients: a long-term study over a 10 year implantation period. Europace 2009; 11, 1462-8.
- Grimm W, Timmesfeld N, Efimova E. Left ventricular function improvement after prophylactic implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. Europace 2013; 15, 1594-600.
- Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence. J Electrocardiol. 2003; 36(Suppl): 89-93.
- Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: The REFINE Study. J Am Coll of Cardiol. 2007; 50, 24: 2275-84.

16. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, et al. ATRAMI Investigator Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol.* 2002; 15; 89(2): 184-90.
17. Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, et al.; CAST Investigators. Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. *Int J Cardiol.* 2005; 8; 100(1): 37-45.
18. Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, et al. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm.* 2010; 7, 2: 229-35.
19. Mäkilä TH, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction; role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 762-9.
20. Rizas KD, Bauer A. Risk stratification after myocardial infarction: it is time for intervention. *Europace.* 2012; 14: 1684-6.
21. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1999; 353: 1390-6.
22. Sulimov V, Okisheva E, Tsaregorodtsev D. Non-invasive risk stratification for sudden cardiac death by heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction. *Europace* 2012; 14, 12: 1786-92.
23. Grimm W, Schmidt G, Maisch B, et al. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 819-24.
24. Ikeda T, Miwa Y, Abe A, Nakazawa K. Usefulness of heart rate turbulence for predicting cardiac events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2011; 44(6): 669-72.
25. Vaykhanskaya TG, Frolov AV, Melnikova OP, et al. Republican scientific-practical center "Cardiology", Minsk, Belarus, Cardiology in Belarus 2013; 5(30): 59-73. Russian (Вайханская Т.Г., Фролов А.В., Мельникова О.П., и др. Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск, Беларусь, Кардиология в Беларуси. 2013; 5(30): 59-73).
26. Multiple Autonomic and Repolarization Investigation of Sudden Cardiac Death in Dilated Daniel W. Byrne and Herwig Schmidinger Thomas Pezawas, André Diedrich, Robert Winker, David Robertson, Bernhard Richter, Li Wang, Cardiomyopathy and Controls Oct 01, 2014 P. 3-10.
27. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014 May 13; 63(18): 1879-89. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.021. Epub 2014 Jan 18.
28. Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. An individualized risk assessment of sudden cardiac death in dilation cardiomyopathy patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2016; (11): 27-35. Russian (Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курюшко Т.В., и др. Индивидуализированная оценка риска внезапной сердечной смерти у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал.* 2016; (11): 27-35). DOI:10.15829/1560-4071-2016-11-27-35
29. Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 27.
30. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed., *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* NewYork: W B Saunders Publishing Co, 1997: 742-79.
31. Okisheva E, Tsaregorodtsev D, Sulimov V. Heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction; *Vestnik aritmologii*, 2010; 62: 27-31. Russian (Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. показатели турбулентности ритма сердца и микровольтной альтернации зубца Т у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Вестник аритмологии* 2010; 62: 27-31).
32. Barthel P, Schneider R, Bauer A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation.* 2003; 108: 1221-6.
33. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1999: 353: 1390-6.
34. Barthel P, Schmidt G, Schneider R, et al. Heart rate turbulence in patients with and without autonomic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33, Suppl. A: 136A.
35. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet.* 2006; 367: 1674-81.
36. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med.* 1971; 285: 877-83.
37. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russ J Cardiol* 2014, 2 (106), 21-3. Russian (Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал* 2014, 2 (106), 21-3).
38. Tsaregorodtsev DA, Bukia IR, Sulimov VA, et al. Turbulence heart rate and microvolt T-wave alternans as a marker of risk for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy, *Cardiology* 2013; 9: 40-6. Russian (Царегородцев Д.А., Букия И.Р., Сулимов В.А., и др. Турбулентность ритма сердца и микровольтная альтернация зубца Т как маркеры риска внезапной сердечной смерти у больных с гипертрофической кардиомиопатией, *Кардиология* 2013; 9: 40-6).
39. Okisheva E, Tsaregorodtsev D, Sulimov V. Combined ECG-based risk stratification for sudden cardiac death in patients after myocardial infarction: 5-year data. *European Heart Journal* 2015, 36 (Suppl. 1), P808.
40. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016; 375(13): 1221-30.

ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ПОИСК НОВЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Крылова Н. С.^{1,2}, Ковалевская Е. А.^{1,2}, Потешкина Н. Г.^{1,2}, Демкина А. Е.¹, Хашиева Ф. М.¹

Несмотря на разработанные алгоритмы стратификации риска внезапной сердечной смерти (ВСС) среди больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) встречаются случаи ВСС при отсутствии общепризнанных факторов риска. Проблема предупреждения ВСС при данной патологии не теряет своей актуальности.

Цель. Изучить факторы риска ВСС у больных ГКМП.

Материал и методы. На протяжении 14 лет обследовано 198 больных ГКМП (средний возраст — 60,0±13,8 лет, 105 мужчин) с проведением ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ, велоэргометрии. За 14 лет умерло 15 пациентов. ВСС установлена в 7 случаях, у двоих больных — с успешной реанимацией.

Результаты. У больных ГКМП выявлена взаимосвязь между ВСС и следующими клинико-инструментальными параметрами: возрастом ($r=-0,19$, $p=0,015$), обмороками в анамнезе ($r=0,17$, $p=0,03$), высокой скоростью кровотока в выносящем тракте ЛЖ при физической нагрузке (ФН) ($V_{\max}$ ВТЛЖ) ($r=0,3$, $p=0,04$), низкой толерантностью к ФН ($r=-0,34$, $p=0,009$), неадекватной реакцией АД (НРАД) при ФН ($r=0,36$, $p=0,0001$), высокой минимальной ЧСС при ХМ ЭКГ ($r=0,26$, $p=0,01$). При применении бинарной логистической регрессии с включением наиболее значимых предикторов получена модель для прогнозирования ВСС у больных ГКМП:

$VSS = 22,28 \times \text{НРАД} - 6,9 \times \text{Продолжительность ФН} + 12,5 \times V_{\max} \text{ВТЛЖ} + 0,32 \times \text{Мин ЧСС} - 0,4478 \times \text{Возраст} - 14,7$

Если полученный результат больше 0 — у больного имеется высокий риск ВСС. При отрицательном значении — риск ВСС минимален.

Значение χ^2 для предложенной модели составило 19,3 ($p=0,002$).

Заключение. Помимо общепризнанных (возраст, обмороки, выраженность обструкции ВТЛЖ, НРАД при ФН), установлены дополнительные факторы высокого риска ВСС у больных ГКМП: низкая толерантность к ФН и высокие значения минимальной ЧСС при ХМ-ЭКГ. Предложена математическая модель, позволяющая на основании возраста больного, наличия НРАД при ФН, толерантности к ФН, максимальной скорости кровотока в ВТЛЖ при ФН, а также минимальной ЧСС по данным ХМ-ЭКГ выявлять больных с высоким риском ВСС.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 62–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-62-67>

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, факторы риска.

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия.

Крылова Н. С.* — к.м.н., доцент, кафедра общей терапии ФДПО, Ковалевская Е. А. — врач-кардиолог, Потешкина Н. Г. — профессор, зав. кафедрой общей терапии ФДПО, Демкина А. Е. — ассистент кафедры общей терапии ФДПО, Хашиева Ф. М. — аспирант кафедры общей терапии ФДПО.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

krylova_n@list.ru

ACCF/ANA — американское общество кардиологов/американская ассоциация сердца, AUC — area under curve — площадь под кривой, ESC — европейское общество кардиологов, HCM Risk-SCD calculator — калькулятор расчета риска внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией, PGmaxВТЛЖ — максимальный градиент давления в выносящем тракте ЛЖ, VmaxВТЛЖ при ФН — максимальная скорость кровотока в выносящем тракте левого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВЭМ — велоэргометрия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИДЭ — индекс диагностической эффективности, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, МЖП — межжелудочковая перегородка, НРАД — неадекватная реакция артериального давления, ОШ — отношение шансов, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, стрессЭхоКГ — стрессэхокардиография, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФН — физическая нагрузка, ФР — факторы риска, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ.

Рукопись получена 04.01.2017

Рецензия получена 11.01.2017

Принята к публикации 18.01.2017

SUDDEN DEATH IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: SEARCH FOR NEW RISK FACTORS

Krylova N. S.^{1,2}, Kovalevskaya E. A.^{1,2}, Poteshkina N. G.^{1,2}, Demkina A. E.¹, Khashieva F. M.¹

Regardless the developed algorithms for risk stratification in sudden cardiac death (SCD) among patients with hypertrophy cardiomyopathy (HCM) there are SCD cases with no common risk factors. The issue for prediction of SCD in this pathology does not lose its importance.

Aim. To study the risk factors for SCD in HCM patients.

Material and methods. During 14 years, 198 HCM patients studied (mean age — 60,0±13,8 y.o., 105 males) with ECG, EchoCG, Holter ECG, veloergometry done. During 14 years, 15 died. There was 7 SCD cases with 2 successful resuscitations.

Results. In HCM patients there was relation of SCD with the following clinical and instrumental parameters: age ($r=-0,19$, $p=0,015$), syncopes in anamnesis ($r=0,17$, $p=0,03$), high flow velocity in outflow tract of the left ventricle (LV) in exertion (Ex) ($V_{\max}$ LVOT) ($r=0,3$, $p=0,04$), low Ex tolerance ($r=-0,34$, $p=0,009$), abnormal Ex response of blood pressure (ABPR) ($r=0,36$, $p=0,00001$), high minimal heart rate (HR) on Holter ECG ($r=0,26$, $p=0,01$). Applying the binary logistic regression with inclusion of the most significant predictors, the model was formulated for SCD prediction in HCM patients:

$SCD = 22,28 \times \text{ABPR} - 6,9 \times \text{Ex Duration} + 12,5 \times V_{\max} \text{LVOT} + 0,32 \times \text{MinHR} - 0,4478 \times \text{Age} - 14,7$

If the result of equation more than 0 — the patient has high risk of SCD. In negative — SCD risk is minimal.

Value of χ^2 for the proposed equation is 19,3 ($p=0,002$).

Conclusion. Regardless the common (age, syncopes, severity of LVOT obstruction, ABPR in Ex) there are additional SCD risk factors in HCM patients: low Ex tolerance and high minimal HR on Holter ECG. the mathematic model proposed, making to, based on the age of patient and presence of ABPR in Ex, Ex tolerance, maximal flow velocity in LVOT in Ex, as minimal HR by Holter ECG, to reveal patients with high risk of SCD.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 62–67

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-62-67>

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, sudden cardiac death, risk factors.

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow;

²CCH № 52 of Department of Health, Moscow, Russia.

Согласно американской классификации ACCF/АНА гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — это первичная генетически детерминированная кардиомиопатия, связанная с мутациями в генах, кодирующих синтез сократительных белков миокарда [1, 2]. Частота внезапной сердечной смерти (ВСС) при ГКМП составляет 1% в год, но к сожалению, она может быть первым и единственным проявлением данной патологии [2, 3]. В рекомендациях ACCF/АНА от 2011 года выделено 6 основных предикторов ВСС при ГКМП: фибрилляция желудочков или эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) в анамнезе, ВСС близких родственников, рецидивирующая неустойчивая ЖТ при холтеровском мониторировании ЭКГ, высокая степень гипертрофии ЛЖ ≥ 30 мм, обмороки неясной этиологии и неадекватная реакция АД (НРАД) при физической нагрузке (ФН) [2]. В 2014г Европейским обществом кардиологов (ESC) предложена математическая модель, позволяющая рассчитывать 5-летний риск ВСС. При этом НРАД не включена в прогностическую модель, а добавлены размер левого предсердия, возраст пациента и максимальный градиент давления в выносящем тракте ЛЖ (PGmaxВТЛЖ) [3, 4]. Однако в клинической практике встречаются случаи ВСС у больных с ГКМП, не имеющих общепринятых клинических маркеров, и врачи сталкиваются с неопределенностью, используя существующие алгоритмы стратификации риска ВСС в оценке индивидуального прогноза. Данный факт говорит об актуальности дальнейшего поиска дополнительных факторов риска ВСС [2, 5].

Цель исследования — комплексное изучение клинических и кардиогемодинамических данных у больных ГКМП с определением факторов риска ВСС.

Материал и методы

Дизайн представлен проспективным одноцентровым нерандомизированным исследованием. За 14-летний период наблюдения обследовано 198 пациентов (53% мужчин) с ГКМП в возрасте от 16 до 87 лет ($60,0 \pm 13,8$ лет), проходивших лечение в ГКБ № 81 и ГКБ № 52 г. Москвы с 2001 по 2014гг. Методы обследования включали ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), нагрузочные тесты на велоэргометре (ВЭМ). В качестве конечной точки исследования рассматривалась ВСС. Наличие подписанного информированного согласия являлось обязательным условием для включения в исследование. Диагноз ГКМП устанавливался на основании клинико-анамнестических данных, ЭКГ и ЭхоКГ согласно рекомендациям Американского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА) от 2003, 2011гг при обнаружении гипертрофии миокарда ЛЖ с максимальной толщиной стенок ≥ 15 мм без дилатации его полости в отсутствии

других сердечных и системных заболеваний, способных привести к развитию той степени гипертрофии, которая имеется у данного пациента [2]. Критерием ВСС у больных ГКМП являлось непредвиденное смертельное событие, не связанное с травмой, в течение 1 часа с момента появления симптомов (при отсутствии очевидцев — отсутствие жалоб в предшествующие 24 часа), если экстракардиальные причины смерти не выявлены [6].

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программного средства Statistica 6.0. Нормальность распределения признаков оценивалась по критерию Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде $M \pm \sigma$ при нормальном распределении признака и в виде медианы с 25-м и 75-м процентилями при распределении, отличном от нормального. Для сопоставления переменных двух независимых групп использовался критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и критерий Манна-Уитни, при распределении, не соответствующем нормальному. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$ (двусторонний). Для выбора предикторов ВСС и составления математической функции прогноза использовался метод бинарной логистической регрессии. Достоверность предложенной функции оценивалась по критерию χ^2 и точному критерию Фишера. С помощью ROC-анализа рассчитаны пороговые значения предикторов ВСС.

Результаты

За время наблюдения из 198 больных ГКМП умерли 15 человек. У 8 пациентов летальный исход наступил в связи с прогрессированием явлений хронической сердечной недостаточности. ВСС установлена в 7 случаях, двух пациентов удалось спасти в ходе реанимационных мероприятий (табл. 1, пациенты № 1 и 2). Демографическая характеристика больных ГКМП с ВСС представлена в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, у троих пациентов с ВСС применение европейской модели HCM Risk-SCD calculator не позволило установить высокого риска ВСС, что является дополнительным обоснованием к проведению настоящего исследования, т.к. свидетельствует о несовершенстве существующих алгоритмов стратификации.

Анализ клинических данных подгруппы больных ГКМП с ВСС продемонстрировал значимость обструкции ВТЛЖ, которая была выявлена у 6 (85,7%) больных с максимальным градиентом давления от 30 до 131 мм рт.ст., оцениваемым по данным стресс-ЭхоКГ. У одного больного (14%) наблюдалась мидвентрикулярная форма гипертрофии ЛЖ с внутрисердечной обструкцией. В 2 случаях (28,6%) установлена семейная форма заболевания, где ГКМП выявлена у отца и дочери, а также у двух родных братьев. Возраст

Таблица 1

Демографическая характеристика больных ГКМП с обстоятельствами ВСС

№	Пол	Возраст, последний визит, годы	Возраст ВСС, годы	Риск ВСС в течение 5 лет (%) по HCM Risk-SCD (ESC 2014)	Обстоятельства ВСС
1. Больная Д.	Ж	48	27	10,27%, показан ИКД	во время операции кесарева сечения
2. Больной Л.	М	51	49	1,9%, ИКД не показан	в стационаре, эпизод ЖТ
3. Больная Р.	Ж	26	27	8,45%, показан ИКД	во сне, со слов родственников
4. Больной Н.	М	41	42	14,2%, показан ИКД	ходьба по улице
5. Больной К.	М	49	49	6,1%, показан ИКД	дома потеря сознания с судорогами
6. Больной Б.	Ж	71	72	1,7%, ИКД не показан	дома
7. Больной Ш.	М	63	63	2,7% ИКД не показан	не известны, со слов родственников

Таблица 2

Клинико-инструментальные параметры больных ГКМП

Параметры	Больные с ВСС (n=7)	Остальные пациенты (n=191)	p
Обмороки в анамнезе, n (%)	5 (83%)	65 (34%)	0,04*
Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, см	1,9±0,4	2,0±0,3	0,9
Толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в диастолу, см	1,3±0,3	1,2±0,1	0,7
Конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, мл	86,8±31,3	92,2±15,4	0,4
Фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ), %	66,1±8,5	64,4±8,4	0,4
Левое предсердие, см	4,3±0,7	4,7±0,3	0,1
Продолжительность ФН при ВЭМ, мин	5,0±1,3	9,0±3,7	0,03*
Головокружение при ФН как критерий прекращения теста	67%	10%	0,006*
НРАД при ФН, % больных	33%	5%	0,006*
VmaxВТЛЖпри ФН, м/с	4,1 (2,4; 5,7)	1,8 (1,4; 3,5)	0,04*
Минимальная ЧСС при ХМ-ЭКГ, уд./мин	55,0 (53,5; 66,0)	49,0 (45,0; 52,5)	0,01*
Средняя ЧСС при ХМ-ЭКГ, уд./мин	75,5 (75,0; 81,0)	67,0 (62,0; 74,0)	0,02*

Примечание: * — p<0,05.

Таблица 3

Корреляционные связи между ВСС и клинико-инструментальными параметрами больных ГКМП

Показатель	r	P
Возраст, годы	-0,19	0,015*
Обмороки	0,17	0,03*
Vmax в ВТЛЖ в покое, м/с	0,3	0,04*
Vmax в ВТЛЖ при ФН, м/с	0,3	0,04*
Продолжительность ФН при ВЭМ, мин	-0,34	0,009*
НРАД при ФН, головокружение	0,36	0,00001*
Средняя ЧСС за сутки по данным ХМ-ЭКГ	0,27	0,01*
Минимальная ЧСС за сутки по данным ХМ-ЭКГ	0,26	0,01*

Примечание: * — p<0,05.

возникновения первых клинических признаков ГКМП у пациентов с ВСС составил $35,6 \pm 11,3$ лет (от 22 до 43 лет), обращает на себя внимание, что более чем у половины больных заболевание дебютировало обмороками (57% больных против 11% у остальной когорты, p=0,002). Далее данные обследования приведены в сравнительном аспекте больных с ВСС (n=7) и остальной когорты пациентов (n=191) (табл. 2).

Синкопальные состояния существенно чаще регистрировались у больных с ВСС. При сопоставлении параметров ЭхоКГ существенных различий в структурно-функциональных показателях сердца у больных ГКМП с ВСС и без таковой получено не было. У всех наблюдаемых пациентов толщина МЖП в среднем составляла $2,0 \pm 0,4$ см. Среди больных с ВСС толщина МЖП находилась в пределах от 1,5 до 2,3 см, а у остальных — от 1,0 до 3,8 см. Только у 4-х пациентов ГКМП толщина МЖП оказалась равной от 3,0 до 3,8 см, что составило 2% от общего числа больных. Такая степень гипертрофии МЖП является общепризнанным фактором риска ВСС. Низкая частота наблюдений больных с очень высокой степенью гипертрофии ЛЖ в настоящем исследовании не позволила установить истинное прогностическое значение данного признака. При ВЭМ обращала на себя внимание существенно более низкая толерантность к ФН у больных с ВСС (p=0,03), при этом ведущими критериями прекращения ВЭМ явились головокружение и одышка, которая у 2 (33%) больных сочеталась с НРАД, заключающейся в отсутствии прироста или падения САД на 20 и более мм рт.ст. на фоне ФН. У больных с ВСС отмечалась

Таблица 4

Пороговые значения и критерии диагностической эффективности выявленных предикторов ВСС у больных ГКМП

Показатели	Обмороки	НРАД	Возраст <54 лет	Продолжительность ФН <6 мин	МинЧСС >53 в мин	V _{max} ВТЛЖ при ФН >4,0 м/с
Se, %	83%	67%	83%	100%	75%	66%
Sp, %	66%	90%	75%	83%	79%	89%
ОШ	9,8	18	14,5		11,6	17
95% ДИ	1,1-85	1,4-236	1,6-127		1,1-119	1,2-232
p для ОШ	0,039*	0,027*	0,02*		0,04*	0,03*
AUC			0,83	0,92	0,88	0,91

достоверно более высокая скорость кровотока в ВТЛЖ при ФН ($p=0,04$). При ХМ-ЭКГ минимальная ($p=0,01$) и средняя ЧСС ($p=0,02$) у пациентов с ВСС была выше в среднем на 10 уд./мин. По остальным параметрам существенных различий выявить не удалось в связи с малым количеством больных с ВСС.

Корреляционные связи между ВСС и клинико-инструментальными параметрами представлены в таблице 3.

Для наиболее значимых показателей рассчитаны пороговые значения с показателями их диагностической эффективности (табл. 4).

При применении бинарной логистической регрессии с включением наиболее значимых предикторов получена модель для прогнозирования ВСС у больных ГКМП:

$$ВСС = 22,28 * НРАД - 6,9 * Продолжительность ФН + 12,5 * V_{max} ВТЛЖ + 0,32 * МинЧСС - 0,4478 * Возраст - 14,7$$

где НРАД — неадекватная реакция АД при ФН, Продолжительность ФН — продолжительность нагрузки при ВЭМ в мин, V_{max}ВТЛЖ — максимальная скорость кровотока в выносящем тракте ЛЖ при ФН в м/с, МинЧСС — минимальная ЧСС за сутки при ХМ-ЭКГ в уд./мин.

Если полученный результат больше 0, у больного имеется высокий риск ВСС. При отрицательном значении — риск ВСС, обусловленный наличием ГКМП, минимален.

Значение хи-квадрат для предложенной модели составило 19,3 ($p=0,002$).

При применении формулы для 7 пациентов с ВСС, вошедших в настоящее исследование, во всех случаях результат составил >0, что подтверждает высокий риск ВСС у больных с данным исходом.

Анализ наличия ФР ВСС, рекомендованных АНА/АСС в 2011 году у наблюдаемых больных показал: среди больных с ВСС наличие обмороков в клинической картине как монофактора высокого риска ВСС выявлено в 2 случаях. В 3 случаях обнаружено по 2 ФР ВСС: сочетание обмороков с НРАД — 2 пациента и сочетание обмороков с толщиной МЖП более 3,0 см — 1 пациент. У одной больной с ВСС не было обнаружено ни одного из доказанных предикторов

ВСС. Таким образом, применение двух общепризнанных алгоритмов прогнозирования ВСС у больных ГКМП не во всех случаях позволило установить риск развития данного исхода, что говорит о целесообразности представленного исследования и необходимости дальнейшего поиска в данном направлении.

Обсуждение

В структуре ВСС от сердечно-сосудистой патологии ГКМП занимает 3 место после ишемической болезни сердца и нарушений ритма и является ведущей причиной ВСС среди молодых спортсменов [7, 8]. В настоящем исследовании ВСС произошла у 7 (3,7%) больных ГКМП за 14 лет наблюдения. В работе Комиссаровой С. М. и др. ВСС или ее эквиваленты (устойчивая ЖТ или ФЖ) за 6 лет наблюдения констатированы у 11 (6,3%) пациентов [9]. В то же время, Emoto R, et al., наблюдая 80 больных ГКМП в течение 3,9 лет, конце 80-х годов констатировали ВСС у 17 пациентов, что соответствует 21% [10]. Установить истинную частоту данного осложнения при ГКМП достаточно сложно. Более ранние эпидемиологические исследования проводились в специализированных клинических центрах, где, как правило, наблюдались пациенты с развившейся клинической симптоматикой. У таких пациентов частота ВСС могла достигать 4-6%, что привело к формированию представлений о ГКМП как о заболевании с неблагоприятным прогнозом и низкой вероятностью дожить до пожилого возраста. Однако в более поздних исследованиях продемонстрировали, что около 25% больных ГКМП имеют доброкачественный вариант течения ГКМП без каких-либо клинических симптомов заболевания и не имеют факторов риска ВСС. Такие пациенты зачастую не попадают в поле зрения врачей, и продолжительность их жизни не отличается от общей популяции [11]. Учитывая данный факт, по современным эпидемиологическим данным было установлено, что частота ВСС у больных ГКМП не превышает 1% в год [2, 3]. Кроме того, снижение данного показателя по сравнению с 80-ми годами может быть связано с более активной тактикой лечения и профилактикой ВСС у больных, в частности, сво-

временной имплантацией кардиовертера-дефибрилятора (ИКД) [11].

Многолетние исследования ФР ВСС привели к созданию двух алгоритмов стратификации риска данного исхода. Согласно рекомендациям АНА/АСС от 2011г выделяют доказанные (фибрилляция желудочков или эпизоды устойчивой ЖТ в анамнезе, ВСС близких родственников, обмороки, рецидивирующая неустойчивая ЖТ при ХМ-ЭКГ, высокая степень гипертрофии ЛЖ ≥ 30 мм, НРАД при ФН) и потенциальные ФР ВСС (обструкция ВТЛЖ, отсроченное накопление гадолиния при МРТ, аневризмы ЛЖ, “злокачественные” мутации), в зависимости от наличия и сочетания которых устанавливается класс показаний к имплантации ИКД [2]. В рекомендациях ESC от 2014г предложен качественно новый математический подход к прогнозированию ВСС, позволяющий в зависимости от наличия ФР (возраст, максимальная толщина стенок ЛЖ, диаметр ЛП, PG_{max} ВТЛЖ, семейный анамнез ВСС, необъяснимые обмороки, неустойчивая ЖТ) рассчитать 5-летний риск ВСС и установить наличие показаний к имплантации ИКД [3, 4]. Однако, как показало настоящее исследование, применение предложенных алгоритмов стратификации не во всех случаях позволяет предсказать развитие ВСС: у одной больной при использовании американских рекомендаций и у двоих — при использовании европейских рекомендаций не было выявлено ФР ВСС. Таким образом, как подчеркивается в рекомендациях АСС/АНА, в клинической практике встречаются случаи ВСС у больных, не имеющих общепринятых клинических маркеров, и иногда врачи сталкиваются с большой неопределенностью, используя существующие алгоритмы стратификации риска ВСС в оценке индивидуального прогноза [2]. Данный факт говорит об актуальности дальнейшего поиска дополнительных, и, возможно, более чувствительных факторов риска ВСС.

В настоящем исследовании подтверждена роль таких факторов как возраст ($r=-0,19$; $p=0,015$), обмороки ($r=0,17$; $p=0,03$), выраженность обструкции ВТЛЖ ($r=0,3$; $p=0,04$), НРАД при ФН ($r=0,36$; $p=0,00001$) в прогнозировании риска ВСС. Кроме того, выявлены новые факторы, ассоциированные с ВСС — толерантность к ФН, при оценке которой использовалась продолжительность ВЭМ в мин ($r=-0,34$; $p=0,009$) и минимальная ЧСС при ХМ-ЭКГ ($r=0,26$; $p=0,01$). Установлены пороговые значения для данных факторов: 6 минут (ИДЭ-0,84) для ВЭМ при выполнении протокола нагрузки, начиная с 25 Вт с увеличением мощности ФН на 25 Вт каждые 3 минуты, и 53 уд./мин — для минимальной ЧСС при ХМ-ЭКГ (ИДЭ-0,79).

Толерантность к ФН является интегральным показателем, позволяющим оценить адаптацию сердечно-сосудистой системы к ФН. В настоящем исследова-

нии ведущими критериями прекращения нагрузочного теста явились одышка и головокружение при ФН, а у ряда больных — НРАД, что является одним из общепризнанных факторов риска ВСС согласно рекомендациям АСС/АНА [2]. В исследовании Peteiro J, et al. установлена связь между объемом выполняемой нагрузки при ГКМП и риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (ВСС, разряд ИКД, трансплантация сердца, инсульт, инфаркт миокарда) (HR 0,74; 95% CI 0,63-0,88; $p=0,001$) [12].

По данным ряда эпидемиологических и проспективных исследований установлено, что высокая ЧСС покоя один из прогностически неблагоприятных факторов, значимо влияющих на продолжительность жизни как в общей популяции, так и в популяции с наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Принимая во внимание тот факт, что пациенты с ГКМП имеют выраженную диастолическую дисфункцию, усугубляющуюся при тахикардии, а также ишемии миокарда, роль ЧСС как предиктора ССО многократно возрастает. Контроль ЧСС у больных ГКМП имеет важное значение для уменьшения степени клинических проявлений заболевания. У пациентов с высокой ЧСС покоя симптоматика более выражена в сравнении с пациентами с ЧСС не выше 60-70 уд./мин [3, 11]. В работе El-Saiedi, et al. при наблюдении за 128 детьми с ГКМП выявлен худший прогноз у детей с синусовой тахикардией. За 7-летний период исследования скончался 51 пациент, причем в 70,5% случаев смерть наступала у детей в возрасте до 1 года. Посредством логистического регрессионного анализа было доказано, что синусовая тахикардия являлась независимым ФР ВСС наряду с высокой степенью гипертрофии ЛЖ и наджелудочковой тахикардией [13]. Полученные результаты подчеркивают важность назначения препаратов с отрицательным хронотропным эффектом (бета-адреноблокаторов, верапамила), хотя данных о положительном влиянии медикаментозной терапии на профилактику ВСС при ГКМП не получено [2, 3]. В то же время в исследовании Kawasaki T, et al. при проведении ХМ-ЭКГ у 106 больных ГКМП выявлено, что средняя ЧСС за сутки была ниже у пациентов с развитием ССО ($64,7 \pm 11,2$ уд./мин против $73,7 \pm 10,2$ уд./мин, $p=0,001$) по сравнению с больными со стабильным течением заболевания. Авторами сделан вывод, что средняя ЧСС при ХМ-ЭКГ оказалась взаимосвязанной с прогнозом у больных ГКМП, что указывает на необходимость дальнейших многоцентровых исследований [14].

Высокая степень гипертрофии ЛЖ с толщиной стенок ≥ 30 мм является общепризнанным фактором риска ВСС [2, 3]. В настоящем исследовании низкая частота наблюдений больных с такой гипертрофией ЛЖ не позволила установить истинное прогностическое значение данного признака.

Учитывая, что немалое количество больных, имеющих 1 и более ФР не переносят ВСС (в настоящем исследовании среди больных, не переносивших ВСС, сочетание 3 общепризнанных ФР ВСС в выявлено 1,5% случаев и 4 ФР — в 0,5% случаев), простое арифметическое сложение предикторов не дает более точного прогноза, поскольку вес каждого из ФР до конца не определен [2]. Поэтому в настоящем исследовании при применении бинарной логистической регрессии создана математическая модель, позволяющая выявлять пациентов с высоким риском ВСС. В случае, когда по европейским рекомендациям расчетный риск ВСС находится в диапазоне от 4 до 5,9% (средний), предложенной модели с оценкой дополнительно выявленных факторов риск ВСС поможет

принять окончательное решение о необходимости имплантации ИКД.

Заключение

Помимо общепризнанных (возраст, обмороки, выраженность обструкции ВТЛЖ, НРАД при ФН), установлены дополнительные факторы, ассоциированные с высоким риском ВСС у больных ГКМП: низкая толерантность к ФН и высокие значения минимальной ЧСС при ХМ-ЭКГ. Предложена математическая модель, позволяющая на основании возраста больного, наличия НРАД при ФН, толерантности к ФН, максимальной скорости кровотока в ВТЛЖ при ФН, а также минимальной ЧСС по данным ХМ-ЭКГ выявлять больных с высоким риском ВСС.

Литература

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807-16.
2. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 783-831.
3. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2014; 2733-79.
4. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014 Aug 7; 35(30): 2010-20.
5. Dubourg O, Charron P, Sirol M, et al. Risk stratification of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy in 2016. *Presse Med*. 2016 Oct; 45(10): 903-10.
6. 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. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
7. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in High School Athletes in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2016 Nov; 91(11): 1493-502.
8. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: Analysis of 1866 deaths in the U.S., 1980-2006. *Circulation* 119: 1085, 2009.
9. Komissarova SM, Melnikova OP, Gevorkyan TT, et al. Prediction of sudden cardiac death at hypertrophic cardiomyopathy: high risk patients identification. *Journal Heart Failure*. 2013; 14, 6(80): 322-8. Russian (Комиссарова С.М., Мельникова О.П., Геворкян Т.Т. и др. Прогнозирование внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии: идентификация пациентов высокого риска. *Журнал сердечная недостаточность*. 2013; 14, 6(80): 322-8).
10. Emoto R, Yokota Y, Miki T, et al. Prognosis of hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic and postmortem histopathologic study of 30 patients. *J Cardiol*. 1988 Sep; 18(3): 695-703.
11. Belenkov YN, Privalova EV, Kaplunova VY. Hypertrophic cardiomyopathy: guideline for physicians. М.: GEOTAR-Media, 2011. 392 p. Russian (Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 392 с.: ил.).
12. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Fernandez X, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Feb; 25(2): 182-9.
13. El-Saiedi SA, Sellem ZS, Esmail RI. Hypertrophic cardiomyopathy: prognostic factors and survival analysis in 128 Egyptian patients. *Cardiol Young*. 2013 Jul 29: 1-7.
14. Kawasaki T, Sakai C, Harimoto K, et al. Holter monitoring and long-term prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2012; 122(1): 44-54.

КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Благова О. В., Недоступ А. В., Седов В. П., Коган Е. А., Паша С. П., Гагарина Н. В., Алиева И. Н., Седов А. В., Царегородцев Д. А., Куликова В. А., Шепелева Н. Е., Саркисова Н. Д.

При амилоидозе поражение сердца характерно главным образом для AL-типа, при котором белком-предшественником являются легкие цепи иммуноглобулинов, и транстиретинового (TTR) типа, мутантного или дикого (старческого системного). Наиболее типичной клинической формой считается рестриктивная кардиомиопатия (РКМП).

Цель. Рассмотреть возможности диагностики на современном этапе, которые расширились за счет внедрения новых методов.

Материал и методы. 5 пациентам 40-79 лет с различными морфо-функциональными вариантами поражения сердца и типичными изменениями на ЭКГ (низкий вольтаж QRS, комплексы QS, недостаточное нарастание зубцов R, отсутствие признаков гипертрофии левого желудочка, ЛЖ) с целью верификации предполагаемого амилоидоза сердца выполнены ЭхоКГ, иммуногистохимическое исследование крови и мочи на легкие цепи иммуноглобулинов, биопсия подкожного жира и слизистой десны/кишки, МСКТ сердца (n=3), МРТ (n=1), сцинтиграфия с ⁹⁹Tc-пирофосфатом с оценкой через 1 час после введения индикатора (n=1), эндомикардиальная биопсия (n=2), определение титра антикардиальных антител (n=2), ДНК-диагностика (n=1).

Результаты. Диагноз амилоидоза сердца во всех случаях подтвержден. Его морфо-функциональными вариантами были РКМП с гипертрофией ЛЖ, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) без признаков рестрикции, но с прогрессирующим падением фракции выброса (ФВ) ЛЖ, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), выраженная гипертрофия с рестрикцией и низкой ФВ, минимальная гипертрофия без рестрикции и систолической дисфункции. Диагностированы AL-тип (n=2, в одном случае с миопатией, которая имитировала картину "дерматомиозита"), мутантный TTR (n=1, новая мутация Thr40Asn) и дикий TTR (n=2) типы. Ведущими клиническими проявлениями стали бивентрикулярная сердечная недостаточность и предсердные нарушения ритма: устойчивая мерцательная аритмия у 3 больных (одному из них до верификации амилоидоза выполнены РЧ-модификация операции "лабиринт", истмус-блок без стойкого эффекта) и частая наджелудочковая экстрасистолия еще у одной. Больному с мутантным ATTR имплантирован ИКД с последующей заменой на CRT-D, получен прирост ФВ с 24% до 31% (пациент наблюдается 8 лет). В качестве морфологического эквивалента тяжелой систолической дисфункции у него может рассматриваться отложение амилоида в миокардиальных артериях. МСКТ выявила типичное субэндокардиальное отсроченное накопление у 2 из 3 больных, в одном случае одновременно отмечено диффузное накопление ⁹⁹Tc-пирофосфата в миокарде. Антитела к ядрам кардиомиоцитов (специфический АНФ) выявлены у больной с AL-типом и ДКМП, что не позволяло исключить миокардит.

Заключение. Амилоидоз сердца может проявляться любым структурно-функциональным вариантом кардиомиопатии, включая ДКМП. Наиболее специфична диффузная гипертрофия с рестрикцией и снижением ФВ, но без дилатации ЛЖ. Раннее падение сократимости, симптомы ишемии и дилатация ЛЖ могут быть следствием амилоидного поражения мелких артерий. При наличии любых системных проявлений в сочетании с "ГКМП", "РКМП" и "ДКМП" должен исключаться амилоидоз. Сцинтиграфия миокарда

с ⁹⁹Tc-пирофосфатом может использоваться для постановки диагноза ATTR, МСКТ сердца — в диагностике любого типа амилоидоза. Амилоидоз сердца может сопровождаться значимым повышением титра специфического АНФ (вторичная реакция либо сочетание с миокардитом?).

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 68–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-68-79>

Ключевые слова: амилоидоз сердца, рестриктивная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом, мультиспиральная компьютерная томография сердца.

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет (ПМГМУ) им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова лечебного факультета, Паша С. П. — к.м.н., зав. радионуклидным диагностическим отделением, Гагарина Н. В. — к.м.н., врач отделения лучевой диагностики, Алиева И. Н. — врач кардиологического отделения Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Седов А. В. — врач кардиологического отделения Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова, Царегородцев Д. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Куликова В. А. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Шепелева Н. Е. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1, Саркисова Н. Д. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова.

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

АНФ — антинуклеарный фактор, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИГХ — иммуногистохимический (-ое), ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МА — мерцательная аритмия, ПЖ — правый желудочек, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФТК — Факультетская терапевтическая клиника, ХМ — Холтеровское мониторирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 10.01.2017

Рецензия получена 12.01.2017

Принята к публикации 19.01.2017

CLINICAL MASKS OF AMYLOIDOSIS WITH THE HEART INVOLVEMENT: MODERN DIAGNOSTIC ISSUES

Blagova O. V., Nedostup A. V., Sedov V. P., Kogan E. A., Pasha S. P., Gagarina N. V., Alieva I. N., Sedov A. V., Tsaregorodtsev D. A., Kulikova V. A., Shepeleva N. E., Sarkisova N. D.

In amyloidosis AL-type the heart involvement is most common; this type is specific with predecessor proteins of light immunoglobulin chains, transthyretin (TTR), mutant and wild (senile) types. Most common clinical form is restriction cardiomyopathy.

Aim. To assess the recent specifics of diagnostics, due to broader abilities of novel methods.

Material and methods. Five 40-79-year old patients with various morpho-functional variants of heart involvement and typical ECG signs (low QRS voltage, QS, non-sufficient R increase, absence of left ventricle (LV) hypertrophy signs) to verify the suspected amyloidosis, underwent EchoCG, immunohistochemistry of blood and urine for light chains of immunoglobulins, biopsy of subcutaneous fat and mucosa of the gum/gut; MDCT of the heart (n=3), MRI (n=1), scintigraphy with

⁹⁹Tc-pyrophosphate with assessment in 1 hour after indicator injection (n=1), endomyocardial biopsy (n=2), titer of anticardial antibodies assessment (n=2), DNA-diagnostics (n=1).

Results. The diagnosis of amyloidosis was confirmed in all cases. Its morpho-functional types were RSMP with LV hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy (HCM) with no restriction but progressing fall of ejection fraction (EF), dilation cardiomyopathy (DCMP), severe hypertrophy with low EF, minimal hypertrophy with no restriction and systolic dysfunction. There was AL-type diagnosed (n=2, one case with myopathy mimicking "dermatomyositis"), mutant TTR (n=1, novel mutation Thr40Asn) and wild TTR (n=2) types. The leading clinical signs were biventricular heart failure and atrial rhythm disorders: sustained atrial fibrillation in 3 patients (in one, before amyloidosis verification, the RF-modification was done as "labyrinth" surgery, isthmus block with no established efficacy) and frequent supraventricular extrasystole in one another. To the patient with mutant ATTR the ICD was implanted with further replacement by CRT-D, and increase of EF from 24% to 31% was achieved (patient is followed-up for 8 years). As the morphological equivalent of severe systolic dysfunction in this patient the amyloid deposition in myocardial arteries could be suspected. MDCT revealed typical subendocardial delayed deposition in 2 from 3 patients, in one case there was also diffuse deposition of ⁹⁹Tc-pyrophosphate in myocardium. Antibodies to the nuclei of cardiomyocytes (specific ANF) was found in a female patient with AL-type and DCMP, which made not to rule out myocarditis.

Conclusion. Cardiac amyloidosis might present as any structural and functional variant of cardiomyopathy, including DCMP. The most specific is diffuse hypertrophy with restriction and EF decrease, but with no LV dilation. Early fall of contractility, ischemia symptoms and LV dilation might be the result of amyloid lesion of small arteries. In the presence of any systemic presentations together with "HCM", "RCMP", "DCMP" there must be amyloidosis ruled out. Myocardial scintigraphy with ⁹⁹Tc-pyrophosphate is a method of use for the diagnosis of ATTR; MDCT of the heart — for any type of amyloidosis. Cardiac amyloidosis might be followed by significant type of the titer of specific ANF (secondary reaction or concomitance with myocarditis?).

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 68–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-68-79>

Key words: cardiac amyloidosis, restriction cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, dilation cardiomyopathy, pyrophosphate scintigraphy of myocardium, multispiral computed tomography of the heart

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Амилоидоз находится в поле пристального внимания интернистов всех специальностей и остается одной из излюбленных тем клиницистов и морфологов Девичьего поля (как издавна называют клинический городок Первого МГМУ им. И. М. Сеченова). Кардиологам этот диагноз знаком так же хорошо, как и нефрологам, ревматологам, неврологам. Сохраняя постоянную диагностическую настороженность ("не знаешь, что происходит с сердцем — ищи амилоидоз"), мы отметили, что в последние годы не только расширились наши возможности диагностики амилоидоза (в Факультетской терапевтической клинике (ФТК) им. В. Н. Виноградова начато проведение биопсии миокарда), но и его течение видеоизменилось.

Сегодня мы бы не взялись однозначно связать амилоидоз с рестриктивным или гипертрофическим типом поражения миокарда. Вероятно, в первую очередь это связано с более ранней и дифференцированной диагностикой, но также и с разнообразием клинических вариантов амилоидоза. К вариантам с частым поражением сердца сегодня относят AL-амилоидоз (идиопатическая В-клеточная дискразия или миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема), транстретиновый (ATTR, мутантный и дикий типы) и изолированный амилоидоз предсердий (AANF), белком-предшественником при котором является предсердный натрийуретический фактор [1]. Под старческим амилоидозом сердца понимают дикий ATTR (системный) или AANF типы. Поражение сердца возможно также у 5% больных AA-амилоидозом [2].

Клинические проявления амилоидоза сердца могут быть обусловлены поражением любых структур — не только миокарда (рефрактерная хроническая сердечная недостаточность, ХСН, прогрессиру-

ющие нарушения проводимости, любые аритмии, снижение вольтажа QRS и комплексы QS на ЭКГ), но и эндокарда (клапанные пороки), перикарда (экссудативно-констриктивный перикардит), крупных и мелких коронарных артерий (ишемия, инфаркт миокарда). Гипотония может быть связана не только с ХСН, но и с автономной дисфункцией.

Далее мы представим собственные клинические наблюдения, которые иллюстрируют не только все виды амилоидоза сердца, но и различные его морфофункциональные проявления, что потребовало совершенно различной дифференциальной диагностики в каждом случае.

Клинические маски амилоидоза сердца (клинические наблюдения)

1. Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) — считается классическим (наиболее типичным) проявлением амилоидоза сердца, что связано с диффузной инфильтрацией миокарда амилоидными массами. Ее признаки — не только нарушение диастолы по рестриктивному типу, но и увеличение предсердий. Вместе с тем, достаточно рано начинает нарастать гипертрофия ЛЖ, которая отличает амилоидоз от идиопатической РКМП.

Больной Я., 67 лет, поступил в ФТК с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках, отеки нижних конечностей. Из анамнеза: мать умерла в 67 лет от ОНМК, страдала аритмией. В 1970г выполнена правосторонняя верхнедолевая лобэктомия по поводу туберкуломы. В дальнейшем состояние оставалось удовлетворительным. С 2008г — приступы мерцательной аритмии (МА), которые с 2009г заметно участились, сохранялись на фоне насыщения амиодароном, появились также одышка, отеки. Проводилась терапия петлевыми диуретиками (нерегулярно),

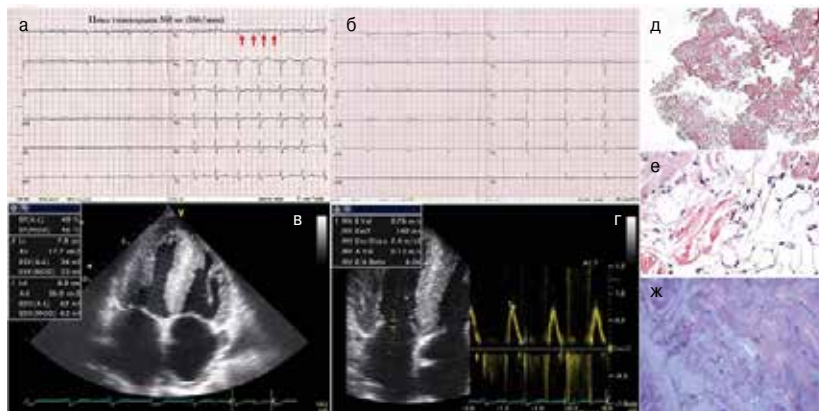


Рис. 1. Результаты обследования больного Я. (TTR? амилоидоз сердца в форме РКМП).

Примечание: а — ЭКГ при поступлении в клинику, б — ЭКГ после восстановления синусового ритма; скорость записи 25 мм/с; в, г — эхокардиограммы, 4-х камерная позиция (левые камеры слева) — определение ФВ ЛЖ (в) и оценка диастолической функции (г); д-ж — биоптаты правого желудочка, д и г — окраска конго красным, малое (д) и большое (е) увеличения, ярко красным цветом прокрашены отложения амилоида в строме, ж — исследование окрашенных препаратов в поляризованном свете (яблочно-зеленое свечение — амилоидные массы).

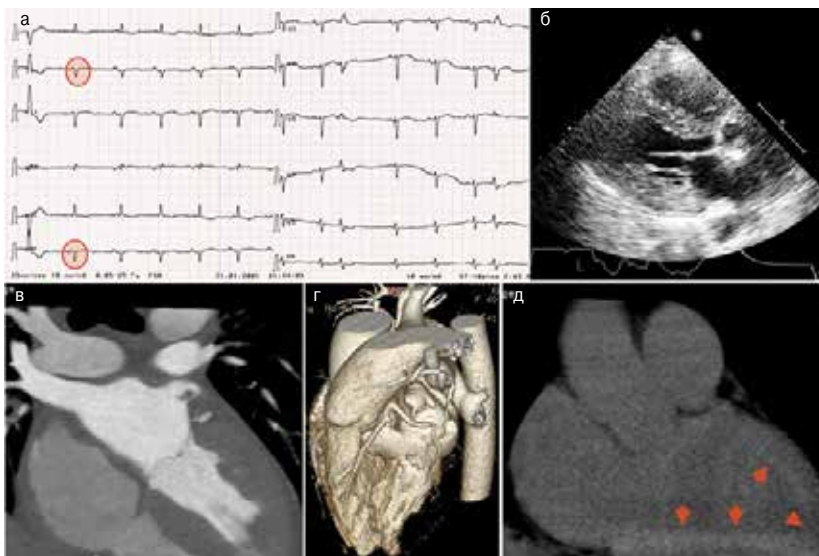


Рис. 2. Результаты обследования больной К. (AL-амилоидоз сердца в форме ГКМП).

Примечание: а — ЭКГ, скорость записи 25 мм/с; б — эхокардиограмма, признаки диффузной гипертрофии ЛЖ без выраженного увеличения размеров предсердий; в — МСКТ сердца в раннюю фазу (диффузное утолщение стенок ЛЖ), г — трехкамерная реконструкция изображений, полученных при МСКТ (неизмененные коронарные артерии), д — отсроченное диффузное накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ всеми слоями, начиная от эндокарда (указано стрелками) при МСКТ.

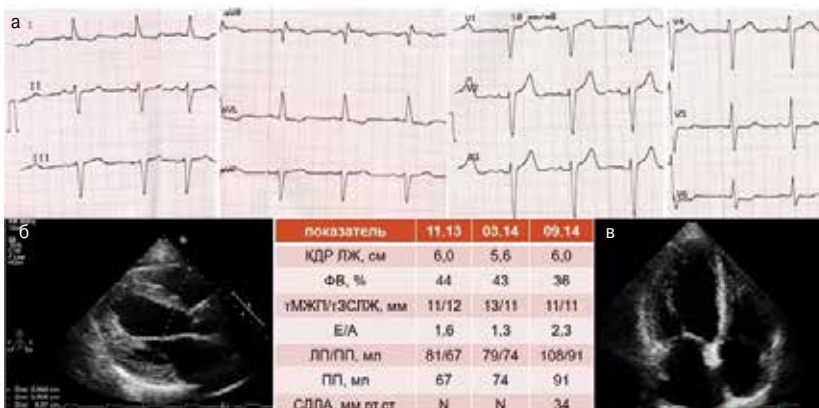


Рис. 3. Результаты обследования больной А. (AL-амилоидоз сердца в форме ДКМП).

Примечание: а — ЭКГ, скорость записи 25 мм/с; б, в — эхокардиограммы от 03.2014г (умеренная дилатация предсердий и ЛЖ без его значимой гипертрофии и признаков рестрикции); в таблице представлена динамика основных эхокардиографических показателей в процессе наблюдения и лечения.

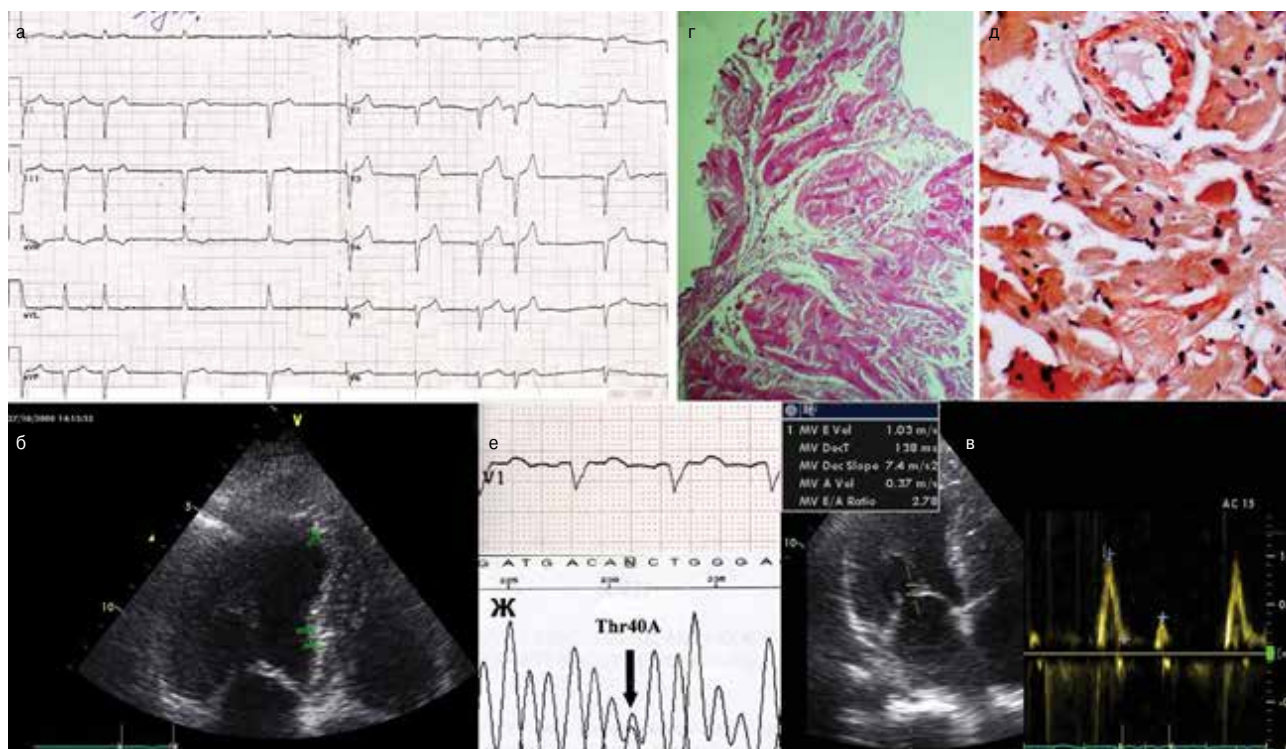


Рис. 4. Результаты обследования больного Ш. (мутантный TTR-амилоидоз сердца в форме сочетания признаков ГКМП, РКМП и систолической дисфункции).

Примечание: а — ЭКГ при первом поступлении в клинику (2008г), е — фрагмент ЭКГ от 2010г (отв. V₁, мерцательная аритмия), скорость записи 25 мм/с; б, в — эхокардиограммы от 2008г (б — зелеными стрелками указаны «светящиеся» участки повышенной плотности миокарда, в — расчет E/A); г, д — биоптаты ПЖ, окраска гематоксилином-эозином, малое увеличение (г — светлая гиалиноподобная ткань (амилоид), плотно окутывающая мышечные волокна), окраска конго красным, большое увеличение (отложения амилоида интенсивно красного цвета, периретикулярно, внутриклеточно); ж — спектрограмма секвенирования фрагментов нуклеотидной последовательности гена TTR (стрелка позиция нуклеотидной замены Thr>Asn в 40-м кодоне).

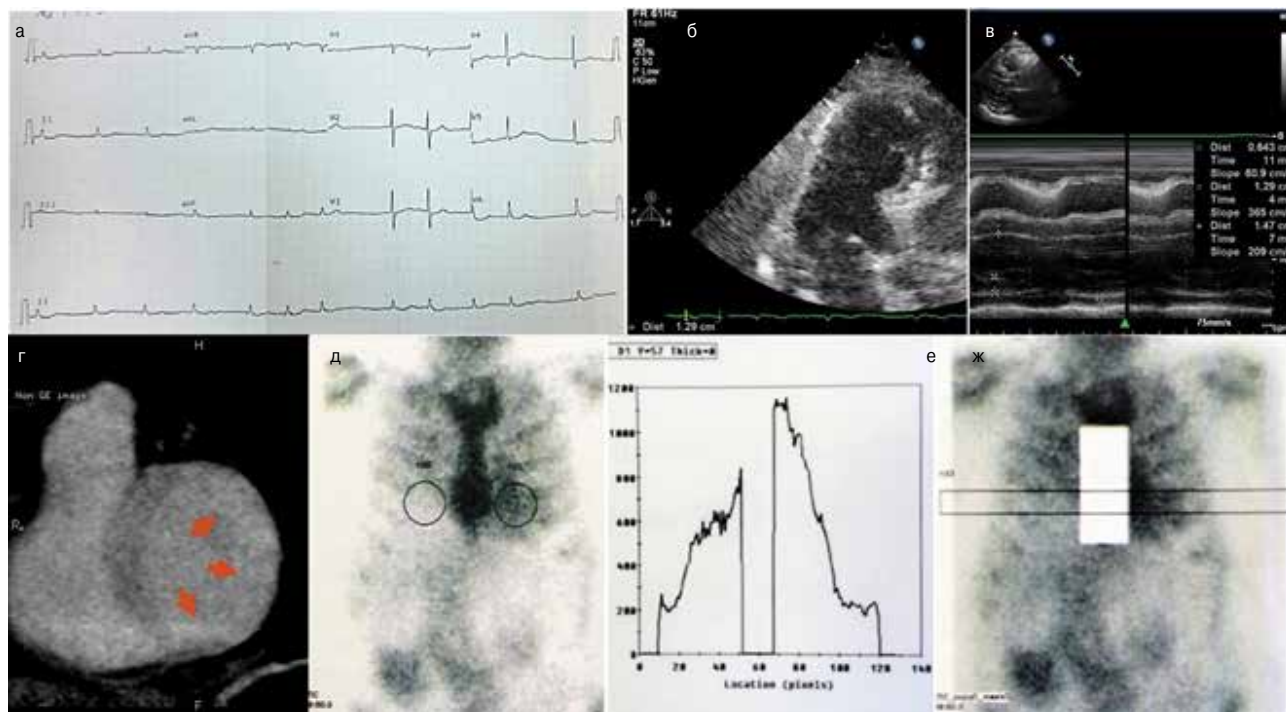


Рис. 5. Результаты обследования больной Г. (TTR-амилоидоз сердца с минимальными структурно-функциональными изменениями).

Примечание: а — ЭКГ от ноября 2016г, скорость записи 25 мм/с; б, в — эхокардиограмма (толщина межжелудочковой перегородки в наиболее измененном сегменте 1,29 см, толщина задней стенки до 1,47 см); г — МСКТ сердца с в/в контрастированием (значительно более выраженная степень гипертрофии ЛЖ, диффузное трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ, красные стрелки); д — результаты скintiграфии с ^{99m}Tc-пирофосфатом (выраженное диффузное накопление препарата в миокарде, сопоставимое с накоплением в костной ткани и в 1,6 раза превышающее контрлатеральное), кривые сравнения (е) и «вычитание» сигнала от грудины на уровне сравнения (ж).

варфарином. В 2011г в связи с развитием устойчивой МА в НЦССХ им А.Н. Бакулева выполнены РЧ-модификация операции “лабиринт”, истмус-блок справа и перевязка ушка левого предсердия (ЛП) в условиях искусственного кровообращения. При ЭхоКГ выявлена гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) до 1,8 см, что расценено как гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП); интраоперационная биопсия миокарда не проводилась. После выписки принимал амиодарон (отменен через год), бисопролол, спиронолактон, торасемид, варфарин, однако одышка и отеки сохранялись, субъективно нарушения ритма не рецидивировали; в 2013г госпитализировался в ГКБ № 7. С осени 2013г отмечалось возобновление признаков застоя, учащение пульса до 90/мин. Госпитализирован в кардиологическое отделение ФТК.

При осмотре выявлены трофические изменения кожи и отеки голеней и стоп; дыхание жесткое, хрипов нет; тоны сердца ритмичны, приглушены. ЧСС 74 в мин, АД 100/70 мм рт.ст.; печень, селезенка не увеличены. В анализах крови — креатинин 1,14 мг/дл, признаки холестаза, фибриноген 4,73 г/л, повышение титра антител к антигенам волокон проводящей системы (1:160). На ЭКГ при поступлении (рис. 1 а) — устойчивая предсердная тахикардия (инцизионная) с проведением 2:1 и ЧСС 166/мин; низкий вольтаж комплексов QRS и полное отсутствие признаков гипертрофии сразу поставили под сомнение диагноз ГКМП. При Холтеровском мониторировании (ХМ) зарегистрировано более 4 тыс желудочковых экстрасистол. При ЭхоКГ подтверждено наличие умеренной гипертрофии ЛЖ без его дилатации и значимой систолической дисфункции (тМЖП 1,4-1,6 см, тЗС 1,3 см, КДР 4,5 см КДО 71 мл, КСО 30 мл, ФВ 49-56%, VTI 12,4 см, dp/dt 941 мм рт.ст./с, рис. 1 в), однако преобладали рестриктивные изменения (ЛП 4,6 см, объем 100 мл, правое 91 мл, правый желудочек, ПЖ, 3 см, Е/А более 6, Е/Е' 22, DecT 140 мс, рис. 1 г). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) составляло 50 мм рт.ст. Обратила на себя внимание выраженная неоднородная гиперэхогенность структуры миокарда. При чреспищеводной ЭхоКГ отмечены признаки реканализации ушка ЛП, тромбоза не выявлено, синусовый ритм восстановлен методом электроимпульсной терапии (рис. 1 б).

Данные анамнеза, ЭКГ и ЭхоКГ требовали в первую очередь исключения амилоидоза. При МСКТ коронарных артерий патологии не выявлено. Отсроченное контрастирование в миокарде не оценивалось. При исследовании крови и мочи легких цепей иммуноглобулинов не выявлено, т.е. AL-амилоидоз исключен. В биоптатах слизистой толстой кишки при окраске конго красным определяются массы амилоида в стенках сосудов подслизистого слоя. В биоптатах кожи и подкожно-жировой клетчатки периваску-

лярно — отложения амилоида в небольшом количестве. Выполнена эндомиокардиальная биопсия ПЖ: неравномерная гипертрофия и дистрофия кардиомиоцитов, перимускулярный и периваскулярный склероз; при окраске конго красным с исследованием в поляризационном свете — периколлагеновый амилоид в строме (рис. 1 д, е, ж).

Таким образом, диагноз амилоидоза сердца подтвержден, наиболее вероятен системный ATTR, однако иммуногистохимическое (ИГХ) типирование и ДНК-диагностику провести не удалось, у пациента развилась тяжелая почечная недостаточность с выраженной декомпенсацией ХСН. Отличием от истинной (идиопатической) РКМП стало наличие гипертрофии ЛЖ, впрочем, весьма умеренной (до 1,6 см) и не приводившей к обструкции выводного тракта ЛЖ.

2. Гипертрофическая кардиомиопатия — является не менее типичным проявлением амилоидоза сердца и может полностью имитировать картину обструктивной асимметричной ГКМП (включая систолическое движение передней створки митрального клапана), провоцируя врачей на назначение дигопирамида [3] или мизектомию [4]. Совершенно нетипичными для истинной ГКМП являются в этих случаях ЭКГ, а также скорость нарастания рестрикции, систолической дисфункции и ХСН.

Большая К., 40 лет, поступила в ФТК с жалобами на общую слабость, выраженную слабость в мышцах ног (невозможность встать, самостоятельного передвижения), одышку при минимальных нагрузках, отеки нижних конечностей, осиплость голоса, затруднение открывания рта, снижение массы тела (на 16 кг в течение 2-х месяцев), затруднение акта глотания.

Из анамнеза: до лета 2013г чувствовала себя удовлетворительно. В 2013г дважды возникли приступы ритмичного сердцебиения (до 140-160 уд./мин), сопровождавшиеся резкой слабостью, потерей сознания. При ЭхоКГ патологии не выявлено, назначен кораксан 7,5 мг/сут. С сентября 2014г отмечено появление и нарастание отеков нижних конечностей, слабости, сухости кожных покровов, затруднение акта глотания, открывания рта; эпизодически принимала 80-120 мг фуросемида. При ЭхоКГ от 10.02.2015: тЗС ЛЖ 20 мм, тМЖП 15 мм, выпот в перикарде до 10 мм, ФВ 51%. Состояние расценено как ГКМП. При фоне приема нолипрела, кораксана, торасемида — тенденция к гипотонии. Ревматологом не исключался дебют склеродермии.

В связи с нарастанием отеков, одышки госпитализирована в Удмуртский республиканский центр, отечный синдром купирован диуретиками. На основании клинической картины, повышения уровней КФК (486 ед./л), ЛДГ (1497 ед./л) и АНФ (1:320), данных электромиографии (первично мышечный тип поражения) состояние расценено как дерматомиозит. Назначен

преднизолон 20 мг/сут., с учетом положительного эффекта доза увеличена до 60 мг, после чего отмечено резкое ухудшение состояния, резкая боль в суставах, доза снижена до 40 мг. В дальнейшем отмечено нарастание отеков, общей и мышечной слабости, снижение массы тела (на 16 кг). В ноябре 2015г госпитализирована в кардиологическое отделение ФТК.

При поступлении: состояние тяжелое. ИМТ 18,87 кг/м². Кушингоидный синдром: кожные покровы сухие, с истончением, шелушением, множественными трофическими изменениями по типу язв (с последующим нагноением); “лунообразное” лицо, атрофия мышц конечностей. Отеки до уровня бедер. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, приглушены. ЧСС 84/мин, АД 115/80 мм рт.ст. Печень, селезенка не увеличены. Из других осложнений стероидной терапии (доза при поступлении 30 мг/сут.) диагностированы сахарный диабет (гликозилированный Hb 12,6%), остеопороз, кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, кандидоз, генерализованная инфекция цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна-Барр и варицелла зостер. В анализах крови выявлялись нейтрофильный лейкоцитоз до 16 тыс, цитолитический, холестатический синдромы, повышение уровня амилазы; КФК 130 ед./л, ЛДГ 1480 ед./л. В общем анализе мочи минимальная лейкоцитурия, суточная протеинурия 45 мг.

Наличие истинной ГКМП вызвало сомнения с учетом данных ЭКГ (рис. 2 а): отсутствия признаков гипертрофии ЛЖ, снижения вольтажа QRS и амплитуды зубцов R, патологических комплексов QS в отв. II, aVF. При ХМ зарегистрировано 13 тыс наджелудочковых экстрасистол и 217 ЖЭ, а также пробежка желудочковой тахикардии (ЖТ) из 6 QRS с ЧСС 130 уд./мин. Данные ЭхоКГ укрепили предположение об амилоидной природе умеренной “гипертрофии” ЛЖ (тМЖП 1,4 см, тЗСЛЖ 1,3 см): утолщение стенок носит диффузный характер (рис. 2 б), при уменьшенных размерах ЛЖ (КДР 3,9 см, КДО 39 мл; КСО 23 мл) его систолическая функция снижена (ФВ 41%, VTI 9,5 см, dp/dt 1010 мм рт.ст.); признаков рестрикции не отмечено (ЛП 3,8 см, 66 мл, правые камеры не увеличены, Е/А=1,6), СДЛА 35 мм рт.ст. Уплотнения и сепарации листков перикарда, значимой регургитации не выявлено. Для верификации амилоидоза сердца выполнена МСКТ (рис. 2 в, г, д): коронарные артерии интактны, миокард желудочков гипертрофирован (ПЖ до 8 мм, ЛЖ до 22 мм), отмечено отсроченное накопление контрастного препарата миокардом ПЖ (наиболее активно, преимущественно субэпикардially, до 115 ед.Н) и ЛЖ (диффузно всеми слоями), ЛП (менее выражено). У стенки и в ушке ЛП выявлены тромбы размерами 9 мм и 5 мм.

Типичный для амилоидоза тип накопления и выраженная гипертрофия обоих желудочков подтверждали диагноз. Признаки системного пораже-

ния, возраст больной и быстрота прогрессирования симптомов заставляли думать об AL-типе. Исходный диагноз дерматомиозита не выглядел убедительным (невысокий уровень КФК, прогрессирование на фоне стероидной терапии). Не выявлено лабораторных маркеров других системных заболеваний (РФ, АНФ, сANCA и рANCA, антитела ЕNA-профиля в пределах нормы). С учетом имеющихся описаний амилоидной миопатии с картиной “дерматомиозита” [5], морфологическими признаками воспаления [6], мы имели основания расценивать все исходные симптомы (поражение сердца, в т.ч. перикардит, миопатия, дисфагия) в рамках системного амилоидоза (в опубликованной позднее работе из клиники Мэйо собран 51 пациент с AL-амилоидной миопатией [7]).

В биоптатах подкожного жира выявлено отложение AL-амилоида периваскулярно и по ходу коллагеновых волокон. При ИГХ исследовании сыворотки и мочи патологических белков не обнаружено, при иммунофиксации в моче отмечена следовая секреция белка Бенс-Джонса λ -типа (следовой уровень расценен как следствие стероидной терапии). Неврологом диагностирована периферическая полинейропатия, которая носит, вероятно, смешанный характер. Планировалось применение быстродействующих схем химиотерапии на основе бортезомиба, однако на момент госпитализации в ФТК лечение было направлено исключительно на купирование симптомов ХСН и многочисленных осложнений стероидной терапии. По месту жительства лечение амилоидоза также не было начато, через 4 месяца пациентка погибла.

3. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — в отличие от предыдущих двух вариантов, как ведущее проявление совершенно не типична для амилоидоза сердца. В литературе нам встретились единичные описания — в частности, больной 68 лет, которая в течение 20 лет страдала “чистой” ДКМП с появлением гипертрофии в финале (на ЭКГ — синдром гипертрофии ЛЖ), и лишь при аутопсии выявлен системный ATTR-амилоидоз [8]; как анамнез, так и ЭКГ вызывают сомнения в том, что с самого начала это был амилоидоз. Описан и быстротечный случай AL-амилоидоза с картиной ДКМП, типичной для амилоидоза ЭКГ и миастений [9]. Причиной столь необычного течения может быть ишемия вследствие поражения мелких артерий [10]. Предполагают также возможность сочетания идиопатической ДКМП и амилоидоза [8]. Для таких больных характерно постепенное изменение фенотипа — присоединение гипертрофии ЛЖ; описана подобная трансформация и при семейной форме ATTR [11].

Больная А., 58 лет, поступила в ФТК в ноябре 2013г с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, тяжесть за грудиной, общую слабость. Из анамнеза: с 2010г — подъемы АД до 170/100 мм

рт.ст., не лечилась. Весной 2012г стала отмечать одышку, загрудинные боли при ходьбе. Состояние расценено как ИБС, назначена терапия моноприлом, нитратами, аспирином с эффектом. В январе 2013г на отдыхе в Израиле госпитализирована в связи с эпизодом потери сознания, ОРВИ. При ЭхоКГ ФВ 30%, начальная гипертрофия ЛЖ. Анализ крови на вирус H1N1-положительный. Проводилась терапия оселтамивиром, диуретиками, β -блокаторами, состояние улучшилось. При ЭхоКГ в Москве (февраль) ФВ 49%. Летом 2013г отметила усиление одышки, дискомфорт за грудиной, отеки. Консультирована в РКНПК: отмечено расширение ЛЖ, ФВ 40%. Несмотря на коррекцию терапии, одышка сохранялась; в этой связи госпитализирована в ФТК.

При поступлении выявлены пастозность голеней и стоп; хрипов нет, тоны сердца ритмичны, ЧСС 70/мин, АД 130/70 рт.ст.; печень, селезенка не увеличены. В анализах крови — легкая гипохромная анемия, гиперлипидемия 2а типа. Вирусов герпетической группы и парвовируса В19 в крови не выявлено. В анализе мочи — уд. вес 1009, кристаллы оксалата кальция. На ЭКГ (рис. 3 а): отклонение ЭОС влево, признаков гипертрофии нет, снижение амплитуды зубцов R в отв. II, III, aVF, V₁-V₄, двухфазный зубец T в отв. I, aVL, V₅-V₆. При ХМ — пробежка ЖТ из 4 QRS, при ЧСС >115/мин усугубление депрессии ST до 0,15 мВ. При ЭхоКГ отмечена умеренная дилатация предсердий и ЛЖ со снижением ФВ до 44% (рис. 3); признаков рестрикции, значимой гипертрофии и регургитации на клапанах не выявлено.

С учетом связи ухудшения состояния и частично обратимой систолической дисфункции с H1N1-инфекцией наиболее вероятной причиной синдрома ДКМП представлялся миокардит. В анализах крови выявлен специфический антинуклеарный фактор (АНФ) 1:320 при нормальных титрах других антикардиальных антител. Начата иммуносупрессивная терапия (метипред с 16 до 4 мг). Улучшения самочувствия не отмечено, при повторной госпитализации в апреле 2014г титр АНФ снизился до 1:160, при ЭхоКГ без существенной динамики (рис. 3); к лечению добавлен азатиоприн 100 мг/сут. Выполнена МСКТ сердца: коронарные артерии интактны, гипертрофия ЛЖ до 13-14 мм, трабекулярность ЛЖ с соотношением слоев 1:1, отсроченного накопления нет.

В последующем сохранялась одышка при умеренных нагрузках, при ЭхоКГ от сентября 2014г (рис. 3) отмечено некоторое снижение ФВ (36%), появление признаков диастолической дисфункции (Е/А 2,3) без нарастания гипертрофии ЛЖ. В РКНПК выполнена МРТ сердца с гадолинием — выявлено типичное для амилоидоза диффузное субэндокардиальное накопление контрастного препарата в ЛЖ. С целью верификации диагноза проведен иммуноэлектрофорез белков крови и мочи — при

иммунофиксации в γ -2 зоне выявлена моноклональная секреция за счет белка β Лл. Для дообследования и проведения химиотерапии больная госпитализирована в ГКБ им. С.П. Боткина, дальнейших сведений, к сожалению, нет.

4. Сочетание признаков гипертрофии, рестрикции и тяжелой систолической дисфункции — типичный фенотип на поздних стадиях амилоидоза сердца. Элементы этой триады присутствовали у всех описанных пациентов — именно такое сочетание следует считать наиболее специфичным для амилоидоза. Следовало бы указывать в диагнозе все компоненты амилоидного поражения (“РКМП с псевдогипертрофией и систолической дисфункцией”, например). В качестве иллюстрации представим историю болезни пациента, которого мы наблюдаем на протяжении 8 лет, имея возможность детально проследить эволюцию поражения сердца.

Больной Ш., 63 лет, впервые поступил в ФТК 23.10.2008г с жалобами на одышку при умеренных нагрузках (подъем на 1-2 этажа), эпизоды неритмичного сердцебиения, перебои в работе сердца, эпизоды сжимающих болей в области сердца с иррадиацией в левую лопатку, общую слабость. Из анамнеза: иногда беспокоили ощущение дискомфорта в области сердца, перебои, легкая одышка. С октября — одышка при небольшой физической нагрузке, сжимающие боли в области сердца с иррадиацией в левую лопатку. На ЭКГ выявлены комплексы QS в III и левых грудных отведениях, при ЭхоКГ изменений не отмечено. Поступил в ФТК.

При осмотре: тоны сердца аритмичны, ЧСС 70 уд./мин, АД 150 и 100 мм рт.ст., других отклонений нет. Тропонин отрицательный, креатинин 1,60 мг/дл, признаки холестаза. На ЭКГ (рис. 4 а): ритм синусовый, частая наджелудочковая экстрасистолия (при ХМ более 13 тыс/сут., с постэкстрасистолической депрессией синусового узла), блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, АВ блокада I степени (PQ 0,22 с), комплексы QS в отв. II, III, aVF, V₁-V₄, в отв. V₅-V₆ амплитуда зубца R резко снижена. Диагноз амилоидоза сердца представлялся наиболее вероятным уже на этом этапе. При ЭхоКГ (рис. 4 б, в) ЛЖ не расширен (КДР 5,2 см, КДО 116 мл, КСО 78 мл), тМЖП 1,7-1,8 см, тЗС 1,8 см, ФВ 34%, нарушений локальной сократимости нет; остальные камеры не увеличены, митральная регургитация II ст., диастолическая дисфункция по рестриктивному типу (Е/А 2,8, DecT 138 мс), выраженная гиперэхогенность миокарда.

Несмотря на высокую вероятность амилоидоза, нельзя было полностью исключить другие инфильтративные заболевания и ГКМП. В биоптатах слизистой десны и прямой кишки амилоида не найдено. Выполнены коронарография (артерии интактны) и эндомиокардиальная биопсия ПЖ (рис. 4 г, д): при окраске конго красным с исследованием в поляриза-

ционном свете обнаружены массы TTR-амилоида в интерстиции и стенках сосудов (что может объяснять симптомы ишемии и выраженное падение ФВ). В гене TTR выявлена ранее не описанная нуклеотидная замена C>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене Thr>Asn в 40 кодоне (рис. 4 ж). Мутация выявлена также у сестры пациента, страдающей нейропатией (синдром запястного канала). Таким образом, амилоидоз идентифицирован как наследственный TTR-амилоидоз.

В 2010г на фоне вирусной инфекции развилась МА (рис. 4 е), после электрической кардиоверсии регистрировался узловой ритм с ЧСС 36/мин с последующим восстановлением синусового ритма с ЧСС 54/мин. В имплантации ЭКС в ГКБ № 4 было отказано. В дальнейшем развилась устойчивая МА, в 2013г в РНЦХ им. Б. В. Петровского имплантирован ИКД, который в связи с нарастанием блокады левой ножки пучка Гиса и искусственной межжелудочковой диссинхронии заменен на CRT-D. К моменту реимплантации (конец 2014г) ФВ составляла 24%, к июню 2015г она выросла до 31%, толщина стенок ЛЖ достигала 2,2 см, ПЖ — 7 мм, дилатации ЛЖ по-прежнему не было. Состояние остается относительно стабильным, срабатываний дефибриллятора не было; периодически отмечается нарастание почечной недостаточности и отека синдрома, что требует увеличения доз петлевых диуретиков. Пациент продолжает работать, от госпитализации в 2016г отказался в связи с удовлетворительным самочувствием.

5. Минимальные структурно-функциональные изменения — одна из возможных масок амилоидоза даже при длительном течении, особенно если ориентироваться только на ЭхоКГ.

Большая Г., 79 лет, армянка, поступила в ФТК в октябре 2016г с жалобами на одышку, чувство нехватки воздуха и тяжести за грудиной при минимальных нагрузках и в покое, повышение АД до 150/90 мм рт.ст., сухость во рту, боли в суставах рук (правый плечевой, лучезапястные, мелкие суставы кистей), онемение пальцев кистей, особенно 4 и 5. Из анамнеза: с 40 лет — подъемы АД до 270/100 мм рт.ст., эпизодически принимала нифедипин. В 1998г перенесла транзиторную ишемическую атаку, начала прием норваска, ренитека с некоторым эффектом (при редких измерениях АД в пределах 160-180/90-100 мм рт.ст.). С 2000г постоянная форма МА, которую переносила удовлетворительно, попыток восстановления синусового ритма не было; назначены β-блокаторы; АД на этом фоне не превышало 150/90 мм рт.ст.

С 2007г отметила появление одышки. Несмотря на депрессию ST до 0,2 мВ по данным ХМ, верификация ИБС не проводилась, ФВ составляла 55%. Назначены варфарин, дигоксин, метопролол, диуретики, мономак; фуросемид регулярно не принимала в связи

с развитием судорог. С 2013г одышка заметно усилилась, стало беспокоить жжение в груди, не связанное с нагрузками. Госпитализирована в ФТК: причина одышки оставалась неясной (не выявлено обструктивных и рестриктивных нарушений дыхания, снижения SatO₂, повышения СДЛА, систолической и диастолической дисфункции). Исключить ТЭЛА не представлялось возможным в связи с выраженным снижением уровня клубочковой фильтрации (29 мл/мин). В результате терапии петлевыми диуретиками одышка несколько уменьшилась, но с осени 2016г на фоне отмены фуросемида и нитратов вновь значительно выросла. Повторно госпитализирована в ФТК.

При поступлении: ИМТ 27,88 кг/м², цианоза нет, отеки голеней и стоп; дыхание жесткое, хрипов нет, SatO₂ 97%, ЧДД 20 в мин в покое и до 28 в мин при ходьбе. Тоны сердца аритмичны, ЧСС 76/мин, АД 130/80 мм рт.ст. Печень, селезенка не увеличены. В анализах крови — небольшой лейкоцитоз (10-11 тыс) без сдвига формулы влево, СОЭ 16-34 мм/час, СРБ 1,42 мг/дл, креатинин 1,04 мг/дл, СКФ (СКД-EPI) 55 мл/мин/1,73 м², РФ и АЦЦП в пределах нормы. При спирометрии выявлены обструктивные нарушения легкой степени, ЖЕЛ 78%. В пользу кардиальной природы одышки свидетельствовало повышение уровня NT-proBNP (1570 пг/мл); не исключался также элемент гипервентиляции.

На ЭКГ обратили на себя внимание низкий вольтаж QRS и отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ (рис. 5 а). Перед специалистом по ЭхоКГ была поставлена задача выявить возможные признаки амилоидоза. Однако отмечена лишь умеренная гипертрофия ЛЖ (1,2-1,4 см) при уменьшенных размерах ЛЖ (КДР 4,8 см, КДО 46 мл, КСО 19 мл), которая могла рассматриваться в рамках гипертонии (рис. 5 б, в), как и увеличение ЛП (88 мл); размеры правых камер не увеличены; не получено данных за серьезную систолическую и диастолическую дисфункцию (ФВ 59%, DecT 173 см, E/E' 10,5), легочную гипертензию, констриктивный перикардит, гиперэхогенность миокарда. С учетом удовлетворительного уровня СКФ больной выполнена МСКТ сердца и легких с в/в контрастированием: признаков хронической ТЭЛА и коронарного атеросклероза в отсутствие кальциноза не выявлено, однако в отсроченную фазу отмечены обширные зоны трансмурального накопления контрастного препарата в гипертрофированном (до 20 мм в области задней стенки) миокарде ЛЖ (рис. 5 г). Диагностирована также грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, которая рассматривается как дополнительная причина одышки.

Для уточнения типа амилоидоза выполнена сцинтиграфия сердца с ⁹⁹Tc-пирофосфатом: на сцинтиграмме грудной клетки в передней прямой проекции, выполненной через 1 час после введения индикатора,

визуализируется диффузное накопление индикатора в костях и слева от грудины в области сердца, превышающее накопление в контралатеральной референсной области в 1,6 раза (среднее накопление $129 \pm 16,3$ имп/пикс и $81 \pm 14,8$ имп/пикс, соответственно, рис. 5 д, е, ж). Отложений амилоида в биоптатах подкожной жировой клетчатки, а также легких цепей иммуноглобулинов при ИГХ исследовании крови и мочи не обнаружено. Результат сцинтиграфии при отсутствии легких цепей иммуноглобулинов позволяет думать об АТТР-амилоидозе; имеются симптомы нейропатии лучевого нерва, однако объективных изменений неврологом не выявлено, планируется проведение нейримиографии, а также поиск мутаций в гене TTR. Клинически более вероятен дикий (старческий) тип амилоидоза. Анамнестических данных в пользу периодической болезни нет. С 2008г высказывалось предположение о развитии ревматоидного артрита, однако убедительных данных в его пользу нами также не получено. Кроме того, поражение сердца для АА-амилоидоза мало характерно. На фоне возобновления ежедневного приема фуросемида и спиронолактона одышка у больной уменьшилась до 2-3 ФК.

Обсуждение

Все представленные случаи имеют как несомненные общие черты, так и целый ряд интересных индивидуальных особенностей. Отметим, что всем пациентам диагноз амилоидоза был поставлен кардиологами, хотя ранее многие из них наблюдались нефрологами, ревматологами, хирургами и другими специалистами. В одном случае больному была даже выполнена операция на открытом сердце по поводу аритмии, однако миокард не был взят на морфологическое исследование, несмотря на выраженную ХСН. Основными ошибочными диагнозами оказались ГКМП и ИБС, хотя были и более сложные ошибки (в т.ч. наши).

Нам представляется, что диффузное поражение сердца при амилоидозе в большинстве случаев настолько характерно, что пропустить его кардиолог просто не имеет права. Почти во всех случаях диагноз амилоидоза сердца рождался совершенно стандартно: 1). ЭКГ — низкий вольтаж QRS и/или комплексы QS, недостаточное нарастание зубцов R; типичен диффузный характер изменений; более выражены они были при АТТР-типе — вероятно, за счет более медленного и длительного течения; однако и совсем недавно, как будто острое появление четких симптомов (как у больного Ш.) не исключало данного типа; 2). при ЭхоКГ — диффузная гипертрофия ЛЖ, а у части больных и ПЖ различной степени (редко более 2 см и совсем нередко — пограничная, на уровне 13-14 мм) при отсутствии признаков гипертрофии на ЭКГ; при этом почти всегда — небольшие (нор-

мальные) размеры ЛЖ, признаки рестрикции и та или иная степень систолической дисфункции; “чистых” вариантов РКМП и ГКМП здесь не бывает! От ГКМП амилоидоз отличают обычно отсутствие асимметричной гипертрофии, от идиопатической РКМП — ранее появление гипертрофии, и от обеих кардиомиопатий — ранняя систолическая дисфункция.

Специфическое свечение, гиперэхогенность, выраженная неоднородность миокарда, который в М-режиме может выглядеть полосатым (в одном из протоколов нам встретился термин “повышенная блескость миокарда”) — признаки, которые, безусловно, делают предположение об амилоидозе сердца более обоснованным, но ни в коей мере не являются обязательными. Оценка их весьма субъективна, и даже опытный специалист не всегда однозначно скажет об их наличии или отсутствии. То же самое относится к МСКТ и МРТ сердца с контрастированием: они могут укрепить предположение об амилоидозе, но отсутствие диффузного субэндокардиального контрастирования не исключает диагноза, а при его наличии диагноз может не подтвердиться при биопсии (как это было у одного из наших пациентов с окончательным диагнозом РКМП).

Полученные нами данные о высокой информативности МСКТ достаточно уникальны — нам встретилось лишь одно пилотное исследование 2015г, в котором метод был успешно применен у 13 больных амилоидозом сердца, получено 2 ложнонегативных и 3 ложнопозитивных результата [12]. МСКТ одновременно позволяет исключить коронарный атеросклероз, но выявление последнего не исключает амилоидоза. Весьма типично (6% среди больных старше 65 лет, [13]) сочетание дикого типа АТТР с дегенеративным аортальным стенозом — об этом приходится думать (особенно перед операцией), когда степень порока не объясняет тяжести поражения миокарда. Авторы одного из первых описаний этого феномена видят объяснение в высокой частоте обоих заболеваний у пожилых [14], но должна быть и общность патогенеза.

Уже на этом этапе диагноз амилоидоза сердца становится одним из самых вероятных, и следующим шагом должно стать его подтверждение. Поскольку вариантов очень немного, алгоритм достаточно прост. Независимо от вероятности AL-амилоидоза (она выше у больных с системными проявлениями, быстрым нарастанием симптомов ХСН), проводится За). ИГХ исследование крови и мочи на легкие цепи иммуноглобулинов: при их отсутствии AL-тип исключается; но TTR-амилоидоз тоже может быть системным (старческий, дикий), поэтому в любом случае оправдана Зб). биопсия подкожного жира, слизистых десны и/или кишки. Биопсия печени на фоне выраженного застоя небез-

опасна. При отсутствии амилоида в периферических тканях проводятся 4а). скintiграфия миокарда с дифосфанатами (в России — с пирофосфатом) — положительный результат при отсутствии легких цепей позволяет ставить диагноз TTR-амилоидоза без морфологической верификации; 4б). эндомиокардиальная биопсия; как и при исследовании тканей, необходимо типирование выявленного амилоида; 4в). поиск мутаций в гене TTR — положительный результат в принципе позволяет отказаться от выполнения скintiграфии и биопсии. При отсутствии мутаций, но положительной скintiграфии и/или биопсии (с результатами типирования) диагностируется дикий тип ATTR. Обеими формами TTR-амилоидоза страдают преимущественно лица старше 60 лет, для мутантного ATTR, в отличие от дикого, системное поражение совсем не характерно, но типично развитие полинейропатии.

Особо необходимо остановиться на возможностях скintiграфии. Первые сообщения о 100% чувствительности и специфичности скintiграфии с ^{99m}Tc -3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой (^{99m}Tc -DPD) в диагностике ATTR амилоидоза сердца в сравнении с AL были сделаны еще в 2005г [15]: через 3 часа после введения препарата его интенсивное накопление в миокарде отмечено у всех больных с ATTR и ни у одного с AL-типом и в группе контроля, причем гистологически степень инфильтрации амилоидом не отличалась; авторы предполагают способность изотопа избирательно связываться с фрагментами ATTR. Использование скintiграфии позволило диагностировать дикий тип ATTR у 13% “банальных” пожилых больных с ХСН и сохранной ФВ; средняя толщина ЛЖ составила 14 мм [16]. Аналогичное исследование 2016г выявило амилоидоз уже у 29% больных [17]. Именно к этой категории относится наша пациентка Г., у которой с успехом применена скintiграфия.

Использованный нами ^{99m}Tc -пирофосфат связывается со многими типами амилоида, но при отсутствии легких цепей иммуноглобулинов его накопление в миокарде свидетельствует о TTR-типе. Совсем недавно диагностические возможности этого хорошо известного изотопа подтверждены при сравнении 121 больного с ATTR (независимо от генотипа) с 50 больными с не-ATTR амилоидозом [18]: чувствительность метода составила 91%, специфичность 92%. Соотношение интенсивности сигнала с контрлатеральной стороной $\geq 1,6$ (как это наблюдалось у больной Г.) одновременно было предиктором неблагоприятного прогноза. В 2016г на основании изучения результатов скintiграфии с ^{99m}Tc -DPD, а также с ^{99m}Tc -пирофосфатом (PYP) и ^{99m}Tc -гидрометилendifосфонатом (HMDP) у 857 больных с подтвержденным амилоидозом предложен новый алгоритм, который позволяет ставить диагноз ATTR без проведения биопсии при

положительной скintiграфии и отсутствии легких цепей [19].

Особого обсуждения заслуживает случай больной А. Именно у нее мы, вероятно, ошиблись с первоначальным диагнозом (миокардит), чему способствовали анамнез (четкая связь с вирусной инфекцией), высокий уровень специфического АНФ, отсутствие характерных для амилоидоза изменений на ЭКГ и при ЭхоКГ, дилатационный тип поражения. Учитывая, что в дальнейшем диагностирован AL-тип, дебют заболевания представляется очень нетипичным, а длительность развития симптоматики (не менее 3-х лет) и полное отсутствие отсроченного накопления по данным МСКТ, выполненной за год до МРТ, заставляют предполагать сочетание двух заболеваний сердца — миокардита и амилоидоза. С другой стороны, предполагаемый миокардит слабо поддавался лечению, и, хотя дозы метипреда были низкими, его одновременное применение с азатиоприном могло просто замедлить развитие амилоидоза.

Гипотеза о сочетании и возможном взаимном влиянии миокардита и AL-амилоидоза не является фантастичной и должна приниматься во внимание у больных с тяжелой систолической дисфункцией и аритмиями. Совсем недавно опубликованы результаты работы из клиники Шарите: при морфологически подтвержденном у 42 больных AL и TTR амилоидозе сердца частота обнаружения ИГХ-признаков воспаления составила 40%, причем прогноз больных с миокардитом оказался достоверно хуже [20]. Описаны случаи обнаружения вирусного генома в миокарде у больных с амилоидозом [21]. Имеются данные о появлении стандартного АНФ при AL-амилоидозе [22] (выявлен у нашей больной К.), однако уровень антикардиальных антител у этих больных не изучался. У нашего пациента с предполагаемым ATTR специфического АНФ не выявлено. Ответить на вопрос о природе болезни у пациентки А. могла бы биопсия миокарда, однако на первых этапах симптомы и дисфункция ЛЖ были умеренными, и мы не настаивали на биопсии, которой пациентка опасалась, а в дальнейшем ее лечение определял амилоидоз.

Данная статья посвящена преимущественно диагностике амилоидоза сердца, однако в завершение кратко отметим некоторые особенности лечения. Двум из наших больных проведено хирургическое лечение. Операция на открытом сердце (до постановки диагноза) по поводу МА не оказала стойкого эффекта. По данным литературы, результаты радиочастотной абляции (26 больных за 20 лет) по поводу МА и наджелудочковых тахикардий не очень утешительны: в течение года аритмия не рецидивировала у 60-75% больных, но 11 из них погибли в разные сроки [23]. Natale A, et al. описали также 2 случая успешной абляции по поводу желудочкового шторма

[24]. Отметим, что для наших больных предсердные аритмии оказались более характерны, чем желудочковые (устойчивая МА у троих больных и наджелудочковая экстрасистолия еще у одной), что можно объяснить выраженной перегрузкой предсердий в рамках рестрикции и собственно амилоидозом предсердий. В литературе частоту МА оценивают на уровне лишь 15-17% [25]. Только один наш больной нуждался в постоянном кардиостимуляторе — возможно, остальные просто не доживали до тяжелых блокад. Во всяком случае, изолированного и раннего поражения проводящей системы мы не наблюдали.

Пациенту с мутантным TTR-амилоидозом имплантирован ИКД с последующей заменой его на CRT-D. Специальных рекомендаций по имплантации этих устройств больным с амилоидозом нет, мы исходили из наличия показаний к стимуляции и выраженного снижения ФВ в рамках генетической кардиомиопатии. По данным некоторых регистров, частота оправданных срабатываний ИКД достигает при амилоидозе (в основном TTR) 27% менее чем за 5 месяцев [26]. Интересно, что в 84% случаев профилактика была первичной, показанием к ней были постановка в лист ожидания на трансплантацию, предположительно аритмогенные обмороки, ФВ <35% и частая желудочковая эктопия с потребностью в стимуляции. Сообщения об имплантации CRT-D при амилоидозе единичны [27]; наш двухлетний опыт можно оценить как положительный, несмотря на МА: пациент ни разу не госпитализировался. На определенном этапе рассматривался вопрос о проведении ему трансплантации сердца и печени, однако присоединение выраженной почечной недостаточности (амилоидной?) сделало его неактуальным. Наши наблюдения подтверждают данные о том, что ATTR сам по себе является фактором более благоприятного прогноза [28], в то время как средняя выживаемость при AL типе составляет 46 месяцев [29].

К сожалению, лишь у одной из наших больных (с AL-типом) оказалось возможно специфическое медикаментозное лечение. Если в терапию AL-амилоидоза внедрены активные схемы на основе мелфалана, бортезомиба, то для TTR-амилоидоза до последнего времени таких препаратов не было. В начале 2017г в России будет зарегистрирован препарат тафамидис, который относят к классу стабилизаторов TTR; показанием к его назначению пока считают амилоидную нейропатию, в отношении сердца эффект можно оценить как частичную стабилизацию [30, 31], однако повышение дозы (с 20 до 60-80 мг/сут.) может привести к усилению эффекта [32]. В Европе активно разрабатываются и проходят испытания другие классы

препаратов: подавляющие синтез предшественников TTR (ревусиран), вызывающие деградацию фибрилл. “Амилоидология” становится отдельной специальностью, с дальнейшим разделением на специалистов по лечению AA, AL, TTR амилоидоза и т.д. Этот процесс вызывает и радость, и грусть. Но первыми специалистами, которые столкнутся с проявлениями амилоидоза сердца, все равно останутся терапевты и кардиологи широкого профиля — для них и написана эта статья.

Заключение

1. Амилоидоз сердца может проявляться любым структурно-функциональным вариантом кардиомиопатии: не только гипертрофическим и рестриктивным, но и дилатационным без четкой гипертрофии, а также сочетанием элементов всех трех типов и минимальными структурно-функциональными изменениями; наиболее специфична диффузная гипертрофия с рестрикцией и снижением ФВ, но без дилатации ЛЖ.

2. При наличии любых системных проявлений в сочетании с “ГКМП”, “РКМП” и “ДКМП” амилоидоз должен исключаться как возможная их причина.

3. При наличии гипертрофии миокарда по данным ЭхоКГ на возможность амилоидоза указывают несоответствие ЭКГ (отсутствие синдрома гипертрофии ЛЖ, снижение вольтажа комплексов QRS, комплексы QS), диффузный характер гипертрофии (не только ЛЖ, но и ПЖ), прогрессирующее снижение систолической функции ЛЖ и нарастающая рестрикция. Раннее падение сократимости, симптомы ишемии и дилатация ЛЖ могут быть следствием амилоидного поражения мелких артерий.

4. Оценка экзогенности миокарда, а также МРТ и МСКТ сердца с контрастированием помогают в постановке диагноза, но не подтверждают и не исключают его. Методами верификации диагноза AL- или TTR-амилоидоза сердца являются выявление легких цепей иммуноглобулинов в крови/моче, амилоидных масс в периферических тканях (слизистые, подкожный жир и пр.) и/или сердце, патогенных мутаций в гене TTR; скintiграфия миокарда с ⁹⁹Tc-пирофосфатом (в отсутствие в России препаратов дифосфонатов) может использоваться для постановки диагноза ATTR. МСКТ сердца с в/в контрастированием может использоваться в диагностике любого типа амилоидоза сердца.

5. Амилоидоз сердца может сопровождаться значимым повышением титра специфического АНФ (вследствие вторичного иммунного ответа на гибель кардиомиоцитов?), хотя возможность сочетания амилоидоза сердца и миокардита тоже необходимо иметь в виду.

Литература

- Zhdanova EA, Rameev VV, Moiseev SV et al. Cardiac amyloidosis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 20(5): 44-50. Russian (Е.А. Жданова, В.В. Рамеев, С.В. Моисеев и др. Амиллоидоз сердца. Клиническая фармакология и терапия, 2011, 20(5): 44-50).
- García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. [Amyloidosis. Also a heart disease]. [Article in Spanish]. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(9):797-808. doi: 10.1016/j.recesp.2011.05.003.
- Philippakis AA, Falk RH. Cardiac amyloidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy with obstruction: treatment with disopyramide. *Circulation*. 2012; 125(14): 1821-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064246.
- Helder MR, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol*. 2014 Nov 1; 114(9): 1396-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.058. Epub 2014 Aug 12.
- Moore S, Symmons DP, DuPlessis D, et al. Amyloid myopathy masquerading as polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(4): 590-1.
- Das A, Mahadevan A, Kishore A, et al. A case of amyloid myopathy masquerading as inflammatory myopathy. *Neurol India*. 2010; 58(2): 325-6. doi: 10.4103/0028-3886.63781.
- Muchtar E, Derudas D, Mauermann M, et al. Systemic Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis-Associated Myopathy: Presentation, Diagnostic Pitfalls, and Outcome. *Mayo Clin Proc*. 2016 Oct; 91(10): 1354-61. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.027.
- Shimada S, Maekura S, Ino H, et al. Unusual Case of Cardiac Amyloidosis Preceded by a Twenty-year History of Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *Intern Med*. 2016; 55(9): 1109-15. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5835.
- Yoshida M, Ishida C, Yanase D, et al. Immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with myasthenic symptoms and echocardiographic features of dilated cardiomyopathy. *Intern Med*. 2006; 45(3): 159-62.
- Clemmensen TS, Mølgård H, Andersen NF, et al. A rare presentation of cardiac amyloid deposits isolated to intramural vessels. *Echocardiography*. 2016 Nov; 33(11): 1777-80. doi: 10.1111/echo.13365.
- Kristen AV, Ehlermann P, Helmke B, et al. Transthyretin valine-94-alanine, a novel variant associated with late-onset systemic amyloidosis with cardiac involvement. *Amyloid*. 2007; 14(4): 283-7.
- Deux JF, Mihalache CI, Legou F, et al. Noninvasive detection of cardiac amyloidosis using delayed enhanced MDCT: a pilot study. *Eur Radiol*. 2015; 25(8): 2291-7. doi: 10.1007/s00330-015-3642-2.
- Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016, 9(8). pii: e005066. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005066.
- Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, et al. Coexistence of Degenerative Aortic Stenosis and Wild-Type Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(3): 325-7. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.04.012.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(6):1076-84. DOI:10.1016/j.jacc.2005.05.073.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015; 36(38): 2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
- Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016; 32(9):1403-13.
- Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(8): 880-9. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2839.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
- Siegmund CS, Lassner D, Kuehl U, et al. Inflammation in cardiac amyloidosis correlates with poor prognosis. *European Heart Journal*, 2016, 37 (Abstract Supplement): 366.
- Tebbe U, Bramlage K, John F, et al. Endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathy of unknown origin: does specialized center experience apply to a tertiary care hospital? *BMC Res Notes*. 2016; 9(1): 459.
- Rao RR, Yong WC, Wasko MC. Systemic Light Chain Amyloidosis Mimicking Rheumatic Disorders. *Case Rep Med*. 2016; 2016: 7649510. doi: 10.1155/2016/7649510.
- Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, et al. Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias in Patients With Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016; 27(10): 1167-73. doi: 10.1111/jce.13046.
- Micocova H, Saliba W, Burkhardt DJ, et al. Catheter ablation of ventricular fibrillation storm in patients with infiltrative amyloidosis of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17(4): 426-30.
- Longhi S, Quarta CC, Milandri A, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid*. 2015; 22(3): 147-55. doi: 10.3109/13506129.2015.1028616.
- Hamon D, Algarrondo V, Gandjbakhch E, et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 562-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.254.
- Zizek D, Cvijic M, Zupan I. Cardiac resynchronization therapy in a patient with amyloid cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2013; 68(3): 335-7.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009; 120(13): 1203-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
- Badar T, Cornelison AM, Shah ND, et al. Outcome of patients with systemic light chain amyloidosis with concurrent renal and cardiac involvement. *Eur J Haematol*. 2016; 97(4): 342-7. doi: 10.1111/ejh.12736.
- Cortese A, Vita G, Luigetti M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *J Neurol*. 2016; 263(5): 916-24. doi: 10.1007/s00415-016-8064-9.
- Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail*. 2015; 8(3): 519-26. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000890.
- Cho Y, Baranczak A, Helmke S, et al. Personalized medicine approach for optimizing the dose of tafamidis to potentially ameliorate wild-type transthyretin amyloidosis (cardiomyopathy). *Amyloid*. 2015; 22(3): 175-80. doi: 10.3109/13506129.2015.1063485.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С ПАТОЛОГИЕЙ АОРТЫ И АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Иртюга О. Б., Мгдесян К. О., Моисеева О. М.

Цель. Проанализировать особенности клинического течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с патологией аортального клапана (АК) и аорты.

Материал и методы. В период с января 2012 по декабрь 2014гг в условиях специализированного перинатального центра ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова в проспективное когортное исследование включено 56 пациенток со структурной патологией аорты и АК. Средний возраст обследованных пациенток составил $29 \pm 4,5$ лет (от 18 до 38 лет). Всем пациенткам проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате Vivid 7 GE по стандартному протоколу. Уровень N-терминального натрийуретического пропептида (NT-proBNP) определяли методом электрохемилюминесценции посредством анализатора Cobas e 411 (Roche, Швейцария) на 34 ± 6 неделе беременности.

Результаты. Наиболее частой патологией в анализируемой группе были аортальный стеноз и коарктация аорты. Основной причиной развития патологии АК явился врожденный порок сердца (ВПС) — двустворчатый АК (БАК). Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы встречались в 9 случаях (16%) и были связаны с появлением желудочковых нарушений ритма высоких градаций и проявлениями сердечной недостаточности потребовавших назначения медикаментозной терапии (10,7%, $n=6$). Уровень NT-proBNP превысил 125 пг/мл у 12 пациенток (21,4%) и в среднем составил $330,3 \pm 54,7$ пг/мл, у пациенток с повышенным NT-proBNP осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы во время беременности встречались в 3 раза чаще. У 25 пациенток (44,6%) зарегистрированы те или иные акушерские осложнения в основном в 3 триместре беременности. Несмотря на клинически значимую кардиальную патологию, пациентки родоразрешены в доношенном сроке $38,6 \pm 1,5$ недели. После родоразрешения не зарегистрированы случаи прогрессирования сердечной недостаточности, либо развитие других осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Для женщин с патологией аорты и АК характерен благоприятный прогноз беременности и родов при условии наблюдения в специализированных центрах.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 80–86

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-80-86>

Ключевые слова: патология аорты и аортального клапана, беременность, бicuspidальный клапан.

ФГБУ Северо-западный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Иртюга О. Б.* — в.н.с., НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Мгдесян К. О. — врач-ординатор, Моисеева О. М. — д.м.н., заместитель директора Института сердца и сосудов, зав. НИО Некоронарогенные заболевания сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

olgir@yandex.ru

АД — артериальное давление, АН — аортальная недостаточность, АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, БАК — двустворчатый аортальный клапан, ВПС — врожденный порок сердца, ДВОА — дилатация восходящего отдела аорты, МАК — моностворчатый АК, СЗРП — синдром развития задержки плода, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-терминальный натрийуретический пропептид.

Рукопись получена 12.01.2017

Рецензия получена 13.01.2017

Принята к публикации 20.01.2017

PREGNANCY AND DELIVERY MANAGEMENT OF WOMEN WITH AORTA AND AORTIC VALVE PATHOLOGY

Irtyuga O. B., Mgdesyan K. O., Moiseeva O. M.

Aim. To analyze the specifics of clinical course of pregnancy, delivery and postnatal period in women with disorders of aortic valve (AV) and aorta.

Material and methods. During the period from January 2012 to December 2014, under conditions of specialized perinatal center of FSBI Almazov Center in Saint-Petersburg, into prospective cohort study, 56 patients included, with structural pathology of aorta and AV. Mean age $29 \pm 4,5$ y.o. (18-38 y.o.). All patients underwent echocardiographic study (EchoCG) on Vivid 7 GE equipment by standard protocol. The level of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was measured by electrochemiluminescent analyzer Cobas e411 (Roche, Swiss) at 34 ± 6 week of pregnancy.

Results. The most common pathology in the analyzed group were aortic stenosis and aortic coarctation. The main cause of AV pathology was inborn defect (IHD) — bicuspid AV (BAV). Complications in cardiovascular functioning developed in 9 cases (16%) and were related to ventricular rhythm disorders of high grades and signs of heart failure with need of medication treatment (10,7%, $n=6$). Level of NT-proBNP was higher than 125 pg/mL in 12 patients (21,4%) and its mean value was

$330,3 \pm 54,7$ pg/mL; in women with increased NT-proBNP complications in cardiovascular system developed 3 times more often. In 25 patients (44,6%) various obstetric complications were found, mostly in the 3rd trimester of pregnancy. Regardless the clinically significant cardiac pathology, women delivered in mature term, $38,6 \pm 1,5$ weeks. After delivery there were no cases of heart failure progression or other cardiovascular complications development.

Conclusion. For women with aortic and AV pathology there is benign prognosis of pregnancy and delivery taken they are managed in specialized centers.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 80–86

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-80-86>

Key words: aorta pathology and aortic valve, pregnancy, bicuspid valve.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Совершенствование кардиохирургической техники, рост числа успешно прооперированных детей с врожденными пороками сердца способствуют росту в последние десятилетия количества беременных

женщин с различной сердечно-сосудистой патологией.

Известно, что физиологическая беременность сопряжена с рядом гемодинамических изменений,

которые у пациенток с сердечно-сосудистой патологией могут повлиять как на состояние матери, так и на исход беременности и состояние плода [1, 2]. В связи с этим, вопросы, касающиеся тактики ведения беременных пациенток со структурной патологией сердца, оценка факторов риска развития осложнений беременности и родов у данной категории пациенток крайне актуальны.

Патология аортального клапана (АК) и аорты занимает особое место в структуре экстрагенитальной патологии и сопровождается высоким риском осложнений, что отражено в модифицированной классификации материнского риска Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [3, 4].

Согласно классификации, к высокому риску осложнений во время беременности, родов и послеродового периода относятся аневризма аорты, тяжелый аортальный стеноз (АС) и непрооперированная коарктация аорты. Более того, при некоторых состояниях беременность у этой категории пациенток противопоказана. Это связано с тем, что в случае наступления беременности у пациенток с врожденным пороком сердца (ВПС) или синдромом Марфана, имеющих аневризматическое расширение аорты более 55 мм, материнская смертность может достигать 8-35%, а тяжелые осложнения регистрируются в 50% случаев [1, 3, 5]. Даже само прерывание беременности у этих больных сопряжено с высоким риском развития осложнений вследствие периферической вазодилатации и уменьшения сократительной способности миокарда на фоне анестезии [1-4]. Вместе с тем, совершенствование медицинской техники и появление новых лекарственных препаратов способствует снижению частоты осложнений, включая летальные исходы. При этом, подходы к тактике ведения беременных пациенток с патологией аорты и АК до сих пор противоречивы, несмотря на существующие рекомендации. Потому актуальным представляется анализ особенностей клинического течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с патологией АК и аорты.

Материал и методы

За период с января 2012 по декабрь 2014 гг в условиях специализированного перинатального центра ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова родоразрешено 7429 пациенток, у 3246 (43,7%) из них выявлены различные заболевания сердечно-сосудистой системы. За указанный период 56 пациенток со структурной патологией аорты и АК были включены в проспективное когортное исследование. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. У всех пациенток перед включением в исследование было взято информированное согласие на участие в исследовании,

одобренное этическим комитетом ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Критерием включения в исследование служило наличие врожденной, либо приобретенной структурной патологии АК и/или аорты во время беременности.

Всем пациенткам проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате Vivid 7 GE по стандартному протоколу согласно рекомендациям [6] не менее 3 раз, до беременности, либо в I триместре, в III триместре беременности и через 3-18 месяцев после родоразрешения.

Уровень N-терминального натрийуретического пропептида (NT-proBNP) определяли методом электрохемилюминесценции посредством анализатора Cobas e 411 (Roche, Швейцария) на 34±6 неделе беременности.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows v.10.0. Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (М), средней арифметической ошибки (m), количества признаков в группе (n) и процентного соотношения. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Для выявления различий взаимосвязей между показателями был использован χ^2 .

Результаты

Средний возраст обследованных пациенток составил 29±4,5 лет (от 18 до 38 лет). Включенные в исследование пациентки разделены на 5 групп в зависимости от патологии сердца: с патологией АК — первая группа пациентки с АС, вторая группа с аортальной недостаточностью (АН), третья — с комбинированным пороком АК: АН+АС, в четвертую группу были включены пациентки с известным заболеванием аорты — с дилатацией восходящего отдела аорты (ДВОА), в пятой группе были беременные с коарктацией аорты.

В таблице 1 представлены демографические и клинические характеристики пациенток. Наиболее частой патологией в анализируемой группе были АС и коарктация аорты. Среди наиболее частых этиологических факторов развития патологии АК следует отметить ВПС — двустворчатый АК (БАК). Всего до наступления беременности прооперировано 22 беременные, из них большинство — с коарктацией аорты. В исследование включено 6 пациенток с протезированием АК (в 5 случаях имплантированы механические протезы, в 1 случае — биологический). В большинстве случаев хирургическое лечение было успешным и наблюдался стойкий положительный эффект. Лишь в 1 случае диагностирована рекоарктация аорты после её баллонной дилатации и в 1 случае

Таблица 1

Клинические и демографические характеристики беременных

Показатель	АС n=19 (33,9%)	АН n=6 (10,7%)	АН+АС n=10 (17,9%)	ДВОА n=4 (7,1%)	Коарктация аорты n=19 (34%)
Средний возраст, лет	28±4,3	30±6,7	30±4,3	31±5	30±3,9
БАК, n (%)	13 (68,4)	4 (66,7)	9 (90)	9 (26,4)	8 (47)
МАК, n (%)	3 (15,8)	0 (0)	1 (10)	0	1 (5,9)
Поражение АК воспалительной этиологии (ХРБС, ИЭ, СКВ), n (%)	1 (5,3)	2 (33,3)	0	0	0
СКВ, n (%)	1 (5,3)	0	0	0	0
Синдром Марфана	0	0	0	1 (25%)	0
Оперативное лечение, n (%)	4 (21,1)	2 (33,3)	2 (20)	1 (25)	13 (76,5)
ПАК, n (%)	3 (15,8)	2 (33,3)	1 (10)	0	0
Первая беременность, n (%)	5 (26,3)	3 (50)	5 (50)	1 (25)	9 (52,9)
Повторная беременность, n (%)	14 (73,7)	3 (50)	5 (50)	3 (75)*	8 (47,1)
Индекс массы тела, кг/м ²	24±4,7	22±5,5	24±2,3	22±2	22±3,4
Прибавка массы во время беременности, кг	12±5,4	15±0,8	12±3,6	13 ±2	12±2,4
Курение до беременности, n (%)	5 (26,3)	1 (16,7)	3 (30)	1 (25)	3 (17,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	2 (10,5)**	1 (16,7)**	2 (20)	2 (50)	10 (58,8)
ХСН, n (%)	5 (26,3)	2 (33,3)	2 (20)	1 (25)	1 (5,9)***
Сахарный диабет, n (%)	0	0	0	0	0
Патология щитовидной железы, n (%)	1 (5,3)	2 (33,3)	4 (40)	0	4 (23,5)
Бронхиальная астма, n (%)	0	0	1 (10)	0	1 (5,9)
ОНМК в анамнезе, n (%)	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,9)
Хронический пиелонефрит, n (%)	2 (10,5)	0	1 (10)	1 (25)	2 (11,8)

Примечание: * — $p=0,04$ vs коарктация аорты, ** — $p=0,01$ vs ДВОА, коарктация аорты, *** — $p=0,004$ vs АН, АС, БАК.

Сокращения: АН — аортальная недостаточность, АС — аортальный стеноз, ДВОА — дилатация восходящего отдела аорты, БАК — двустворчатый аортальный клапан, МАК — моностворчатый аортальный клапана, АК — аортальный клапан, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, СКВ — системная красная волчанка, ПАК — протез аортального клапана, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2

Структура нарушений ритма сердца

Нарушение ритма	n (%)
Желудочковая экстрасистолия III-IV градации по Ryan	9 (41)
Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии	5 (22,7)
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии (гемодинамически незначимые)	4 (18,2)
Синусовая тахикардия	3 (13,6)
Синусовая брадикардия	1 (4,5)

наблюдалось ускорение кровотока на протезе АК более 4м/с с формированием тяжелого артериального стеноза.

В группе с АС практически с равной частотой встречался легкий, умеренный и тяжелый стеноз АК ($n=6$, 6 и 7, соответственно).

Следует отметить, что ВПС моностворчатого АК (МАК) был ассоциирован с более тяжелым поражением АК. Так, из 5 случаев МАК в четырех был диагностирован тяжелый АС и лишь в одном случае имел место умеренный АС.

Тяжелая АН была верифицирована в 3 случаях, в двух из них АН сочеталась с тяжелым АС.

Медикаментозная терапия сопутствующей патологии, в основном антигипертензивная, проводилась у 57,1% пациенток ($n=32$).

В качестве антигипертензивного препарата первой линии назначался агонист центральных α_2 -адренорецепторов метилдопа. Рост числа пациенток, получающих метилдопу, к III триместру беременности обусловлен тенденцией к повышению артериального давления (АД) и развитием гестационной артериальной гипертензии.

Также обращает на себя внимание рост необходимости назначения β -адреноблокаторов во II, III триместре беременности, что обусловлено появлением нарушений ритма сердца. Помимо желудочковых нарушений ритма, требующих медикаментозного лечения, регистрировались и другие нарушения ритма, не нарушающие гемодинамики и не требующие терапии. Структура нарушений ритма представлена в таблице 2.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы встречались в 9 случаях (16%) и были связаны с появлением желудочковых нарушений ритма



Рис. 1. Акушерские осложнения во время беременности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, НМПК — нарушение маточно-плацентарного кровотока.



Рис. 2. Структура осложнений со стороны плода.

Сокращение: СЗРП — синдром задержки развития плода.

высоких градаций, потребовавших назначения медикаментозной терапии (10,7%, $n=6$) и сердечной недостаточности. За время беременности у 3 пациенток (5,4%) отмечено прогрессивное нарастание одышки, снижение толерантности к физической нагрузке и повышение уровня NT-proBNP. Среднее значение NT-proBNP составило $177,7 \pm 36,1$ пг/мл, у 12 пациенток (21,4%) уровень NT-proBNP превысил 125 пг/мл и в среднем составил $330,3 \pm 54,7$ пг/мл. Обращает на себя внимание, что среди беременных с повышенным уровнем NT-proBNP осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы во время беременности встречались в 3 раза чаще по сравнению с пациентками с нормальными значениями данного показателя (42% против 13%). Однако увеличения частоты акушерских осложнений во время беременности у больных с повышенным уровнем NT-proBNP не выявлено.

У 55,4% пациенток ($n=31$) беременность протекала без акушерских осложнений. У 25 пациенток



Рис. 3. Особенности течения и осложнения родов.

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

(44,6%) зарегистрированы те или иные акушерские осложнения (рис. 1), которые в некоторых случаях сочетались с преэклампсией и гестационным сахарным диабетом, либо преэклампсией и маловодием. Большинство осложнений (кроме угрозы прерывания беременности) развивались на III триместре беременности.

Осложнения со стороны плода выявлены в 8 случаях (14,3%). Как видно из рисунка 2, чаще всего наблюдался синдром развития задержки плода (СЗРП) 1 степени. Обращает на себя внимание, что во всех случаях СЗРП пациентки получали медикаментозную терапию по поводу кардиальной патологии и в сопутствующих заболеваниях у всех фигурировала хроническая артериальная гипертензия с максимальным АД в среднем $150/90 \pm 4,1/2,5$ мм рт.ст., течение которой в 3 случаях осложнилось преэклампсией.

У четырех беременных, имевших указания на осложнения со стороны плода, в анамнезе выявлялась хроническая никотиновая интоксикация, из них трое курили и бросили на ранних сроках беременности, 1 продолжала курить, причем из всех включенных пациенток в анамнезе курили 27%.

Несмотря на клинически значимую кардиальную патологию, пациентки родоразрешены в доношенном сроке $38,6 \pm 1,5$ недели.

И только в 3 случаях (5,4%) имело место преждевременное родоразрешение (на 33, 35, 36 неделе гестации) путем кесарева сечения, 2 из них по кардиологическим показаниям (планово), 1 по акушерским (экстренно). В остальных случаях (94,6%) роды были своевременными.

Через естественные родовые пути родоразрешились 20 пациенток (36%), 36 женщинам (64%) было выполнено кесарево сечение. В экстренном порядке кесарево сечение выполнялось 5 пациенткам — во всех случаях по акушерским показаниям.

Патология сердечно-сосудистой системы была основанием для проведения кесарева сечения в 66,7%

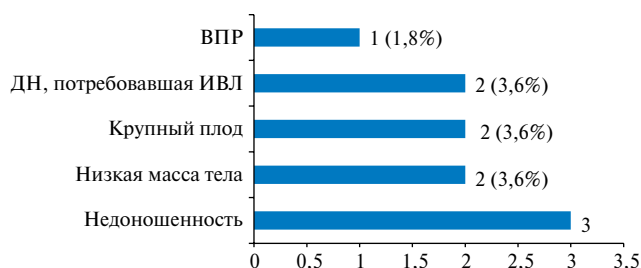
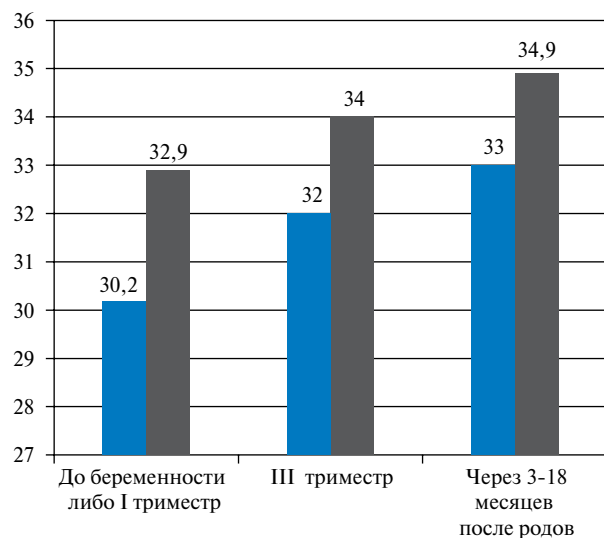


Рис. 4. Структура патологии новорожденных.

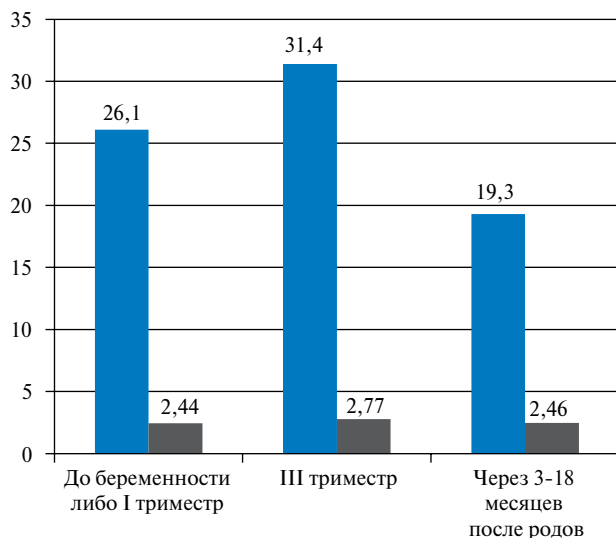
Сокращения: ВПР — врожденные пороки развития, ДН — дыхательная недостаточность, ИВЛ — искусственная вентиляция легких.



■ Ао синусовый отдел (мм)
■ Ао восходящий отдел (мм)

Рис. 5. Динамика диаметра грудного отдела аорты.

Примечание: $p > 0,05$.



■ Средний градиент на АК (мм рт.ст.)
■ Максимальная скорость на АК (м/с)

Рис. 6. Динамика показателей среднего градиента и максимальной скорости на аортальном клапане (АК).

случаев ($n=24$), в 10 случаях (27,8%) по акушерским показаниям и в 2 случаях (5,5%) в связи со значимой сопутствующей патологией.

Обращает на себя внимание преобладание акушерских осложнений родов, тогда как кардиальное осложнение зарегистрировано лишь в 1 случае в виде стойкого повышения АД во время родов и в течение первого дня после родоразрешения (рис. 3).

После родоразрешения не зарегистрированы случаи прогрессирования сердечной недостаточности либо развития других осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Патология новорожденных наблюдалась только в 10 случаях (17,9%) (рис. 4). Врожденный порок развития диагностирован лишь в 1 случае и представлен подковообразной почкой. ВПС новорожденных не зарегистрированы в исследуемой группе. Средний вес новорожденных составил 3308 ± 524 г, рост $51,2 \pm 2,7$ см. Средний балл по шкале Апгар на 1-ой минуте $7,6 \pm 0,7$, на 5-ой минуте — $8,7 \pm 0,6$. В 3 случаях (5,4%) наблюдалась низкая оценка по шкале Апгар: 5/6, 5/7, 5/8 на 1-ой и 5-ой минуте, соответственно.

В исследуемой группе не зарегистрированы случаи материнской либо неонатальной смертности, спонтанные либо медицинские аборт, угрожающие жизни осложнения, такие как сердечная астма или отек легких, диссекция аорты, массивное кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии и т.д.

В течении беременности и после родов отмечалась тенденция к увеличению диаметра синусов Вальсальвы и восходящего отдела аорты (рис. 5). Кроме того, отмечалось нарастание максимальной скорости и среднего градиента на АК с достижением максимума в третьем триместре беременности и с тенденцией к снижению или возвращению к исходным значениям через 3-18 месяцев после родоразрешения (рис. 6), что объясняется гемодинамическими особенностями беременных. В течение беременности и родов, несмотря на прирост градиента на АК, клинического прогрессирования заболевания не зарегистрировано.

Среди женщин с патологией аорты и АК более чем в 2 раза чаще выполнялось кесарево сечение, тогда как частота экстренных оперативных вмешательств у обследованных пациенток было значительно меньше (9% и 16,6%, соответственно) (рис. 7). Также среди включенных в исследование пациенток реже встречались такие осложнения, как отеки беременных, аномалия родовой деятельности. Вместе с тем, отмечена тенденция к увеличению случаев преэклампсии (12,5% и 11%, соответственно).

Обсуждение

При сравнении результатов, полученных в проведенном исследовании с общемировыми данными, может сложиться впечатление, что в нашем исследо-

вании частота осложнений была выше. Так в исследовании Yip SC, et al. (2008), в котором изучался риск развития осложнений при врожденном АС [7] сердечно-сосудистые осложнения зарегистрированы в 9,4% случаев (для сравнения в нашем исследовании у 16% пациенток). Однако в исследовании Yip SC, et al. (2008) у пациенток были более тяжелые и клинически значимые осложнения. В частности, одной пациентке потребовалось выполнение протезирования АК в течение беременности, а в трех случаях отмечалось нарастание степени АС либо АН, что потребовало оперативного лечения после родоразрешения. Кроме того, в одном случае диагностировано транзиторное нарушение мозгового кровообращения. Напротив, в нашем исследовании сопоставимые по тяжести осложнения не зарегистрированы. Не зафиксированы и случаи спонтанного либо медицинского аборта, что, вероятно, связано с тем, что большинство пациенток в исследование включались на II-III триместре беременности.

Ранее показано, что уровень NT-proBNP может рассматриваться как независимый предиктор развития осложнений у беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 9]. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают возможность применения NT-proBNP для оценки риска развития кардиологических осложнений во время беременности у пациенток с патологией аорты и АК.

Структура кардиологических осложнений, выявленных в настоящем исследовании, также была сопоставима с ранее опубликованными данными [10-12]. В частности, преобладали нарушения ритма, среди которых особого внимания заслуживали желудочковые нарушения ритма высоких градаций. Появление нарушений ритма в патологическом количестве часто становится причиной назначения медикаментозной терапии и, в первую очередь, β-адреноблокаторов. С другой стороны, назначение медикаментозной терапии во время беременности сопряжено с повышением риска развития перинатальных и неонатальных осложнений, что показано в нашей работе в отношении β-адреноблокаторов и оральных антикоагулянтов. Полученные данные идентичны имеющимся в литературе [13, 14]. Вместе с тем, отмечена необходимость соблюдать принципы индивидуального подхода к выбору лекарственной терапии с оценкой ожидаемой пользы и рисков развития осложнений, а также мониторировать состояние беременной в случае назначения терапии для оценки безопасности и эффективности проводимого лечения. С учетом повышенной частоты развития СЗРП на фоне медикаментозной терапии требует дальнейшего уточнения необходимость более частого ультразвукового исследования плода у пациенток, получающих лекарственные препараты.



Рис. 7. Сравнительная характеристика частоты осложнений беременности и родов среди общей популяции пациенток перинатального центра и включенных в исследование пациенток за период с 2012 по 2014гг.

По литературным данным, среди пациенток с сердечно-сосудистыми заболеваниями кесарево сечение проводится в 25-51% случаев [15-17]. В ряде исследований частота кесарева сечения при аортопатиях достигает 51% [15]. Однако в нашем исследовании частота выполнения кесарева сечения превзошла даже эту величину (64%). Этот факт, возможно, обусловлен недостаточным опытом ведения родов у пациенток с патологией аорты и АК и существующим мнением, что при оперативном родоразрешении риск кардиологических осложнений в родах меньше, чем при родоразрешении через естественные родовые пути. Однако среди включенных в наше исследование женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути, лишь в одном случае регистрировалось осложнение в виде повышения АД. В связи с этим, следует более строго отбирать пациенток для кесарева сечения с учетом существующих показаний.

Таким образом, по результатам проведенного исследования установлено, что повышение концентрации NT-proBNP выше нормативных значений может использоваться как маркер осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы во время беременности. Следует помнить, что медикаментозная терапия β-адреноблокаторами и антикоагулянтами ассоциирована с повышенным риском перинатальных и неонатальных осложнений. Но она входит в алгоритм ведения пациентов данной категории. Ухудшение гемодинамических показателей во второй половине беременности по результатам эхокардиографического исследования, а именно, увеличение максимальной

скорости и среднего градиента на АК, зарегистрированное в рамках настоящего исследования, обусловлено гемодинамическими изменениями на фоне беременности и имеет тенденцию к возврату к исходным показателям через 3–18 месяцев после родоразрешения.

Заключение

Анализ литературных данных и результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод, что

для женщин с патологией аорты и АК характерен благоприятный прогноз беременности и родов при условии наблюдения в специализированных центрах, группой специалистов (кардиологи, акушеры-гинекологи, анестезиологи-реаниматологи). Однако у данной категории пациенток повышен риск развития как сердечно-сосудистых, так и акушерских осложнений по сравнению со здоровой популяцией, чему необходимо уделять должное внимание.

Литература

1. Stryuk RI, Bakalov SA, Bunin YA, et al. Russian Guidelines on the diagnostic and management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Russ J Cardiol* 2013; 4: 1-102. Russian (Стрюк Р.И., Бакалов С.А., Бунин Ю.А. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал 2013; 4: 1-102).
2. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease *Eur Heart J*. 2010 Sep; 31(17): 2124-32.
3. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32(24): 3147-397. Doi:10.1093/eurheartj/ehr218.
4. van Hagen IM, Boersma E, Johnson MR, et al. Global cardiac risk assessment in the Registry Of Pregnancy And Cardiac disease: results of a registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(5): 523-33. doi: 10.1002/ehf.501.
5. Bons LR, Roos-Hesselink JW. Aortic disease and pregnancy. *Curr Opin Cardiol*. 2016; 31(6): 611-7.
6. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, 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: 1440-63.
7. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, et al. Risk of complications during pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008; 126: 240-6.
8. Tanous D, Siu SC, Mason J, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(15): 1247-53. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.076.
9. Kampman MA, Balci A, van Veldhuisen DJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2014; 35(11): 708-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehu526.
10. Martins LC, Freire CM, Capurcu CA, et al. Risk Prediction of Cardiovascular Complications in Pregnant Women With Heart Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 106(4): 289-96. doi: 10.5935/abc.20160028.
11. Pillutla P, Nguyen T, Markovic D, et al. Cardiovascular and Neonatal Outcomes in Pregnant Women With High-Risk Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2016; 117(10): 1672-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.02.045.
12. Roos-Hesselink JW, Stein JI. Pregnancy and Cardiac Disease. *Rev Esp Cardiol*. 2016. doi: 10.1016/j.rec.2016.08.002.
13. Meidahl Petersen K, Jimenez-Solem E, Andersen JT, et al. Beta-blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide populationbased cohort study. *BMJ Open* (2012) 2.
14. Ertekin E, van Hagen IM, Salam AM, et al. Ventricular tachyarrhythmia during pregnancy in women with heart disease: Data from the ROPAC, a registry from the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol*. 2016; 220: 131-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.061.
15. Beirer M, Banke IJ, Münzel D, et al. Emergency cesarean section due to acute aortic dissection type A (DeBakey I) without Marfan syndrome: a case report and review of the literature. *J Emerg Med*. 2014; 46(1): e13-7.
16. Ladouceur M, Benoit L, Radojevic J, et al. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2016 Aug 10. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310003.
17. Dadlez NM, Brubaker SG, Simpson LL, et al. Impact of change in delivery practice on neonatal and maternal outcomes in cases of significant congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2014; 9(5): 368-72.

ЛОЖНЫЕ СУХОЖИЛИЯ В ЛЕВОМ ЖЕЛУДОЧКЕ

Бляхман Ф. А.^{1,2}, Зиновьева Ю. А.³, Мехдиева К. Р.², Найдич А. М.¹, Соколов С. Ю.^{1,2}, Тимохина В. Э.²

Цель. Установить наличие тесных причинно-следственных связей между топологией ложных сухожилий (ЛС) в левом желудочке (ЛЖ), региональной и глобальной функцией сердца, включая его способность адаптироваться к физическим нагрузкам.

Материал и методы. Группу исследования составили 90 здоровых молодых людей (48 девушек и 42 юноши) в возрасте $20,2 \pm 2,9$ лет, активно занимающихся физической культурой и спортом. Наличие у испытуемых дисплазии соединительной ткани было подтверждено в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани (2012). Было выполнено стандартное эхокардиографическое исследование с последующей цифровой обработкой видеоизображений сердца для построения 3D-модели ЛЖ и оценки региональной функции миокарда. Способность сердца адаптироваться к физическим нагрузкам была определена с помощью нагрузочного тестирования на тредмиле.

Результаты. Описание топологии ЛС в рамках 3D-модели ЛЖ выявило наличие от 1 до 5 сухожилий на один ЛЖ, которые преимущественно были расположены в высоких отделах желудочка, и ориентированы перпендикулярно или под небольшим углом к его длинной оси. Основные показатели глобальной структуры и функции ЛЖ были в пределах нормы, однако у всех лиц была выявлена высокая степень механической асинхронности в покое. Также была обнаружена большая вариабельность значений показателей, характеризующих способность сердца адаптироваться к физическим нагрузкам. Методами корреляционного, однофакторного и многофакторного анализа данных установлено: чем больше ЛС на один ЛЖ, тем выше уровень исходной механической асинхронности и ниже способность сердца адаптироваться к физическим нагрузкам.

Заключение. Здоровые лица молодого возраста с ЛС в ЛЖ, систематически занимающиеся спортом, физической культурой и фитнесом, нуждаются в строго индивидуальном дозировании физических нагрузок. Непосредственно ЛС в ЛЖ затрагивают резервные возможности сердца, поэтому могут теоретически ограничивать потенциальный диапазон компенсаторных механизмов при развитии патологических изменений в миокарде и, следовательно, должны являться предметом пристального внимания кардиологов при диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 87–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-87-91>

Ключевые слова: синдром дисплазии соединительной ткани, левый желудочек, ложные сухожилия, глобальная и региональная функция миокарда, механическая асинхронность, физические нагрузки, функциональный резерв сердца.

¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; ²ФГАУ ВО Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург; ³ГБУЗ СО Свердловская областная больница № 2, Екатеринбург, Россия.

Бляхман Ф. А.* — д.б.н., профессор, зав. кафедрой медицинской физики, информатики и математики, Зиновьева Ю. А. — к.м.н., зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, Мехдиева К. Р. — к.м.н., доцент кафедры сервиса и оздоровительных технологий, зав. научной лабораторией Технологии восстановления и отбора в спорте, Найдич А. М. — к.м.н., с.н.с. отдела биомедицинской физики и инженерии ЦНИЛ, Соколов С. Ю. — к.ф.м.н., доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики, инженер лаборатории биофизики, Тимохина В. Э. — аспирант.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Feliks.Blyakhman@urfu.ru

АД — артериальное давление, ДП — двойное произведение, ДСТ — дисплазия соединительной ткани, КСК — конечно-систолический кадр, ЛЖ — левый желудочек, ЛС — ложные сухожилия, МЖП — межжелудочковая перегородка, МПК — максимальное потребление кислорода, ФРС — функциональный резерв сердца, ЧСС — частота сердечных сокращений, С_v — коэффициент вариации.

Рукопись получена 18.08.2016

Рецензия получена 19.09.2016

Принята к публикации 26.09.2016

FALSE TENDONS IN THE LEFT VENTRICLE

Blyakhman F. A.^{1,2}, Zinovieva Yu. A.³, Mekhdieva K. R.², Naydich A. M.¹, Sokolov S. Yu.^{1,2}, Timokhina V. E.²

Aim. To find out the close mean-end relations of the false tendons (FT) topology in the left ventricle (LV), regional and global heart functioning, including its ability to endure exertion.

Material and methods. Totally, 90 healthy young persons included (48 females), age $20,2 \pm 2,9$ y.o., actively participating in sports. Connective tissue dysplasia was confirmed according to National guidelines on Diagnostics and management of inherited connective tissues disorders (2012). The routine echocardiographic study was done with further digital processing and 3D modelling of the LV with regional myocardium function assessment. The ability of the heart to adapt exertion was measured by exercise test on thread-mill.

Results. Describing of FT topology in 3D-model of LV revealed the presence of 1 to 5 tendons by 1 LV, which mostly were located in upper parts of the ventricle, and oriented perpendicularly or at small angle to its longitudinal axis. Main values of global structure and function of the LV were at normal range, but in all participants, there was high level of mechanical asynchronicity at rest. In addition, there was high variability of parameters related to the ability of the heart to endure exercises.

By methods of correlational, monofactorial and multifactorial analysis, it was revealed that: as many FT by 1 LV, as higher the level of baseline mechanical asynchronicity and lower the heart ability to adapt exertion.

Conclusion. Young healthy persons with FT in LV, participating systematically in sports, physical exercise or fitness, need strictly individualized regimen of exercise.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 87–91

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-87-91>

Key words: connective tissue dysplasy syndrome, left ventricle, false tendons, global and regional myocardial function, mechanic asynchronicity, physical exertion, functional myocardium reserve.

¹Ural State Medical University of the Ministry of Health, Ekaterinburg; ²Ural Federal University after the First Russia President Eltsin B. N., Ekaterinburg; ³Sverdlovskaya Regional Hospital № 2, Ekaterinburg, Russia.

Ложные сухожилия (ЛС), или аномальные хорды, в левом желудочке (ЛЖ) представляют собой дополнительные соединительнотканые образования, соединяющие стенки ЛЖ, и не имеющие точек крепления к клапанному аппарату сердца [1, 2]. Структура ЛС представлена преимущественно клетками коллагена, однако может содержать кардиомиоциты и клетки Пуркинье [3].

Ложные сухожилия являются фенотипическим маркером синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ), генетически детерминированного процесса нарушения синтеза коллагена в эмбриональном и постэмбриональном периоде развития [1]. В последние десятилетия распространенность ДСТ и ЛС в ЛЖ в популяции людей неуклонно возрастает, что связывают с увеличением антропогенной нагрузки на среду обитания [1, 4].

Вопрос о клинической значимости ЛС в ЛЖ для функции сердца является предметом многолетних дебатов кардиологов [1-3]. Согласно результатам многочисленных клинических исследований на эту тему, ЛС в ЛЖ не оказывают выраженного влияния на глобальную функцию сердца в покое, и поэтому рассматриваются как вариант нормы [3]. Вместе с тем, ряд авторов обращает внимание, что у лиц с ЛС в ЛЖ имеют место нарушения функции миокарда и сердца в целом [1, 2].

Недавние исследования в области спортивной кардиологии наглядно демонстрируют, что ЛС в ЛЖ могут являться дополнительным фактором риска внезапной сердечной смерти. По данным аутопсии было обнаружено, что ЛС в ЛЖ имели место в 100% фатальных случаев молодых спортсменов, а также детей и подростков на уроках физической культуры [5]. Это подразумевает, что при прочих равных условиях, ЛС в ЛЖ снижают диапазон адаптации сердца к нагрузкам. Другими словами, функциональный

резерв сердца (ФРС) у лиц с ДСТ и ЛС в ЛЖ изначально меньше, чем у других субъектов.

Механизмы повреждающего действия ЛС на функцию сердца мало изучены. Цель настоящей работы: привлечь внимание широкой кардиологической общности на наличие тесных причинно-следственных связей между топологией ЛС в ЛЖ, региональной и глобальной функцией сердца, включая его способность адаптироваться к физическим нагрузкам.

В работе представлены результаты трансторакальной эхокардиографии и нагрузочного тестирования группы молодых людей с ДСТ и ЛС в ЛЖ, которым по состоянию здоровья не ограничена интенсивность физических нагрузок. Показано, что ЛС определенной локализации в ЛЖ снижают ФРС и увеличивают механическую асинхронность регионов сердечной стенки, и эти явления тесно связаны между собой.

Материал и методы

Группу исследования составили 90 лиц с ДСТ, у которых в ходе скрининговой эхокардиографии (ЭхоКГ) на базе клиник ГБУЗ СО “СОБ № 2” и ООО “Преображенская клиника” (Екатеринбург) были выявлены ЛС в ЛЖ. В группу вошли здоровые молодые люди (48 девушек и 42 юноши) в возрасте от 16 до 30 лет, активно занимающиеся физической культурой и спортом. Наличие ДСТ было подтверждено в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани (2012) [6]. У всех испытуемых было получено письменное согласие на участие в исследовании и дальнейшую обработку полученных данных. Средний возраст волонтеров составил $20,2 \pm 2,9$ лет; рост — $175,0 \pm 13,2$ (152–211,5) см; вес — $68,5 \pm 13,3$ (48–116,7) кг; ИМТ — $22,3 \pm 1,9$ (18,4–27,3) кг/м².

Углубленное ЭхоКГ исследование выполнено на аппаратах Acuson Sequoia 512S (Siemens, Германия) и Philips Ultrasound HD15 (Philips, США), в В- и М-режимах в соответствии со стандартным протоколом [7, 8]. Видеоизображения сердца, синхронизированные с ЭКГ, были оцифрованы для последующей обработки на измерительном комплексе “Dicor”[®] [9]. В результате полуавтоматической трассировки контуров сечений ЛЖ по длинной и короткой осям были получены данные, необходимые для построения 3D-модели камеры и анализа региональной механической функции миокарда. Методические подходы для описания топологии ЛС на основе трехмерной реконструкции ЛЖ, а также движения регионов сердечной стенки были изложены детально в наших ранних публикациях [10–13]. Рисунки 1 и 2 иллюстрируют возможности использованных методов для оценки топологии ЛС и региональной функции ЛЖ.

Способность сердца адаптироваться к физическим нагрузкам, то есть количественная оценка функционального резерва сердца была выполнена



А



Б

Рис. 1 (А, Б). Пример визуализации ложного сухожилия в левом желудочке. **Примечание:** показано срединно-апикальное сухожилие, обнаруженное в сечении по длинной оси ЛЖ из апикальной четырехкамерной позиции сердца (А); то же ложное сухожилие, формализованное в рамках трехмерной модели ЛЖ (Б).

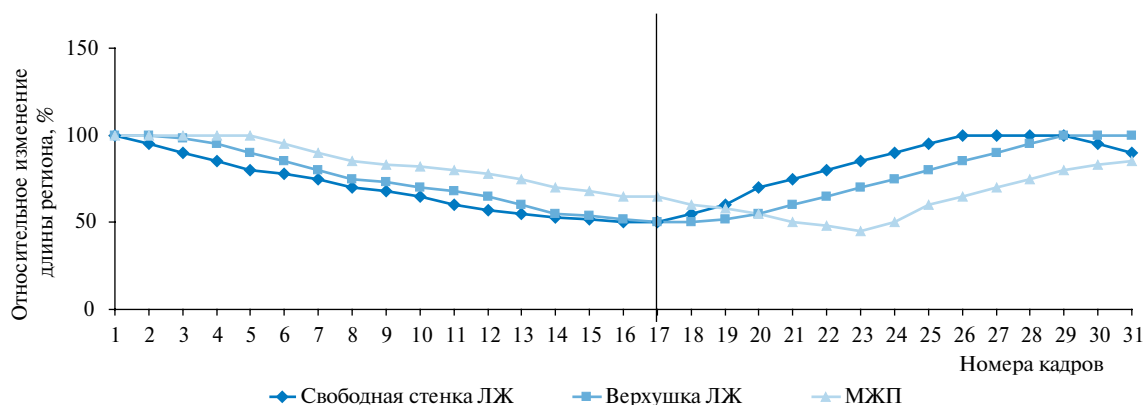


Рис. 2. Пример механического поведения трех регионов стенки ЛЖ.

Примечание: по оси X — номера кадров, расстояние между которыми соответствует 21,7 мс; по оси Y — относительное изменение длины региона; за 100% принята длина региона в конце диастолы ЛЖ; сплошная вертикальная линия отражает момент времени, соответствующий концу систолы ЛЖ в целом.

на базе научной лаборатории “Технологии восстановления и отбора в спорте” УрФУ с использованием стресс-системы AT-104 Schiller AG (Швейцария). Применяли протокол максимального теста тредмилметрии “до отказа” в соответствии с рекомендациями ACC/ANA 2002 guideline update for exercise testing (2006) [14]. Оценивали максимальное потребление кислорода (МПК, мл/кг/мин), двойное произведение (ДП, уд./мин·мм рт.ст.) в покое и при нагрузке, а также прирост ДП (ДП при максимальной нагрузке — ДП в покое).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакетов программ “Excel” (Microsoft) и SPSS Statistics 17.0 (IBM). Были использованы методы непараметрической статистики, а также однофакторный дисперсионный анализ сравнения средних значений и многофакторный дисперсионный анализ методом общей линейной модели (GLM).

Результаты

Количество ЛС у испытуемых варьировало от 1 до 5 единиц на один ЛЖ, в среднем — 2 ± 1 единицы. Апикальные ЛС не принимались в расчет по известным причинам [2, 3]. Топология ЛС в ЛЖ была охарактеризована согласно предложенной ранее классификации [12, 13]. А именно, “срединные поперечные” ЛС составили 22,8% из общего числа визуализированных сухожилий (обнаружены у 39% лиц); “срединные косые” — 18% (30,7% лиц); “базальные поперечные” — 12,9% (27% лиц); “базальные косые” — 9,3% (20% лиц); “срединно-апикальные косые” — 16,6% (38% лиц); “базально-апикальные косые” — 10,8% (24% лиц) и “базально-срединные косые” — 9,6% (19,7% лиц).

Таким образом, группа оказалась представлена лицами с сухожилиями в ЛЖ, преимущественно расположенными в высоких отделах камеры, и ориентированными перпендикулярно или под небольшим углом к длинной оси ЛЖ.

Таблица 1

Значения показателей глобальной структуры и функции ЛЖ

Параметр	Среднее и стандартное отклонение	Норма
КДО, мл	110,94±22,27	67-155 (м); 56-104 (ж)
УО, мл	72,4±13,4	70-80
ФИ, %	66,0±4,65	>55
КДР, мм	47,9±4,6	<65
КСР, мм	30,53±4,08	<37
МЖП, мм	9,06±1,34	<12
ЗСЛЖ, мм	8,85±1,16	<12
ММ, г	150,20±44,73	<200 (м); <150 (ж)
ИММ, г/м ²	84,8±16,3	<102 (м); <88 (ж)
Е/А	1,82±0,34	0,73-2,33

Сокращения: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ — масса миокарда, ИММ — индекс массы миокарда, УО — ударный объем, ФИ — фракция изгнания, Е/А — соотношение максимальной скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ.

В таблице 1 представлены результаты стандартного ЭхоКГ исследования испытуемых. Видно, что все показатели глобальной структуры и функции ЛЖ находятся в пределах условной нормы [8]. Установленный факт хорошо согласуется с уже известными наблюдениями [2, 3]. Вместе с тем, данные анализа региональной функции миокарда выявили значительные отклонения от нормы в механике стенки ЛЖ.

Установлено, что с момента возбуждения ЛЖ регионы МЖП начинали систолическое движение с задержкой по отношению к регионам свободной стенки, которая в среднем составила $50 \pm 7,7$ мс. С момента окончания систолы для всего ЛЖ регионы МЖП демонстрировали систолическое укорочение еще на протяжении 101 ± 62 мс. Важно, что в это время регионы свободной стенки уже удлинялись вследствие растяжения стенки приливающейся

Таблица 2

Результаты однофакторного дисперсионного анализа сравнения средних значений

Фактор	Зависимые переменные	p
Ложные сухожилия в ЛЖ, ед./ЛЖ	CvV, %	0,003
	dT, мс	0,005
	МПК, мл/кг/мин	0,05
	ДП max, уд./мин-мм рт.ст.	0,03
	dДП, уд./мин-мм рт.ст.	0,05

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, CvV — коэффициент вариации средней скорости движения 12 регионов стенки ЛЖ в сечении по длинной оси ЛЖ, dT — среднеквадратичное отклонение для 12 значений длительности задержки между концом систолического укорочения региона и окончанием систолы для ЛЖ в целом, МПК — максимальное потребление кислорода, ДП max — двойное произведение на максимальной нагрузке, dДП — прирост двойного произведения.

кровью в фазу диастолического наполнения ЛЖ. Рисунок 2 качественно иллюстрирует типичную картину обнаруженной закономерности.

При оценке ФРС с помощью нагрузочного тестирования было установлено, что исследуемые лица имели высокий уровень аэробной производительности, эквивалентный в среднем $49,0 \pm 10,5$ мл/кг/мин [14]. Однако индивидуальные значения этого показателя варьировали в широком диапазоне от 30,8 до 63,0 мл/кг/мин. Аналогичное заключение оказалось справедливым и для динамики индекса ДП: $279,4 \pm 39,2$ уд./мин-мм рт.ст., в диапазоне от 153 до 353 уд./мин-мм рт.ст.; и для прироста ДП — $188,4 \pm 43,1$ (64–259) уд./мин-мм рт.ст., следовательно, индивидуальная способность сердца адаптироваться к физическим нагрузкам в группе исследуемых лиц существенно отличалась друг от друга.

Для выяснения влияния ЛХ на региональную функцию миокарда и ФРС был проведен однофакторный дисперсионный анализ сравнения средних значений (табл. 2). В качестве зависимых переменных были выбраны интегральные параметры, характеризующие механическую асинхронность ЛЖ и ФРС, фактором являлся показатель количества ЛС на один ЛЖ. Результаты анализа свидетельствуют, что степень механической асинхронности и ФРС достоверно зависят от количества ЛС на один ЛЖ. Направление зависимостей было определено с помощью корреляционного анализа между числом ЛС на один ЛЖ и используемыми параметрами (зависимыми переменными, табл. 2). Все коэффициенты корреляции имели достоверное и положительное значение. Следовательно, увеличение числа ЛС на один ЛЖ сопряжено с ростом механической асинхронности и снижением ФРС.

Согласно результатам многофакторного анализа (табл. 3) установлено, что наибольший вклад в установленные закономерности оказывают сухожилия, расположенные в высоких регионах ЛЖ, ориентированные перпендикулярно или под небольшим углом к длинной оси ЛЖ и соединяющие МЖП и заднебоковую стенку ЛЖ.

Таблица 3

Результаты одномерного многофакторного дисперсионного анализа методом общей линейной модели (GLM)

Зависимая переменная	Фактор — варианты анатомического расположения сухожилий	p
Прирост ДП, уд./мин-мм рт.ст.	Базальные + срединные + соединяющие МЖП и заднюю стенку	0,022
	Базальные + срединные + косые ЛХ	0,030
	Поперечные + срединные	0,043
МПК, мл/кг/мин	Базальные + срединные	0,020
	Соединяющие МЖП и латеральную стенку + соединяющие МЖП и заднюю стенку	0,050
CvV, %	Соединяющие МЖП и латеральную стенку + соединяющие МЖП и заднюю стенку	0,022
CvVmax, %	Соединяющие МЖП и латеральную стенку + соединяющие МЖП и заднюю стенку	0,05
dT, мс	Соединяющие МЖП и латеральную стенку + соединяющие МЖП и заднюю стенку	0,022

Сокращения: ДП — двойное произведение, МПК — максимальное потребление кислорода, ЛХ — ложные хорды, CvV — коэффициент вариации средней скорости движения 12 регионов стенки ЛЖ в сечении по длинной оси ЛЖ, CvVmax — коэффициент вариации максимальной скорости движения 12 регионов сердечной стенки в сечении по длинной оси ЛЖ, dT — среднеквадратичное отклонение для 12 значений длительности задержки между концом систолического укорочения региона и окончанием систолы для ЛЖ в целом, МЖП — межжелудочковая перегородка.

Обсуждение

В 1987г в классификацию сердечно-сосудистых заболеваний Нью-Йоркской ассоциации кардиологов были внесены изменения, согласно которым малые аномалии сердца, в том числе ЛС в ЛЖ, были выделены в самостоятельную нозологическую форму — синдром диспластического сердца [15]. Известно, что дисплазия соединительной ткани сопряжена с нарушением синтеза коллагена и сопровождается снижением упругости соединительной ткани [1]. С общепатологической точки зрения, возникновение ЛС в полости ЛЖ есть адаптационное явление, направленное на увеличение прочности конструкции полости сердца [1, 3].

В сердце, где элементы конструкции и свойства материала тонко согласованы, появление дополнительных структур в ЛЖ приводит к изменению механики сердечной стенки. Действительно, вклад ЛС в региональную функцию миокарда ассоциируется с увеличением механической асинхронности, которая проявляется десинхронизацией движения участков сердечной стенки (рис. 2, табл. 2). Потенциально данный факт может быть связан с возникновением дополнительных путей проведения возбуждения по ЛС и/или перераспределением нагрузок в участках стенки ЛЖ за счет изменения упругих региональных свойств миокарда.

Вне зависимости от причин влияния ЛС на региональную функцию ЛЖ, увеличение механической

асинхронности снижает эффективность работы сердца [10, 11]. Следовательно, должны быть задействованы резервные возможности сердца для поддержания им адекватной насосной функции. Установить степень вовлечения ФРС у здоровых лиц с ЛС в ЛЖ в покое не представляется возможным. Все испытуемые имели нормальные значения показателей глобальной функции сердца (табл. 1). Однако способность сердца адаптироваться к интенсивной физической нагрузке варьировала в широком диапазоне. Причем, чем больше было ЛС на один ЛЖ, тем выше были уровень исходной десинхронизации и степень вовлечения ФРС (табл. 2). Полученный результат подтверждает заключение, согласно которому механическая асинхронность и ФРС есть тесно связанные между собой явления в нормальном и патологически измененном сердце [10].

Важно отметить, что наибольший вклад в нарушение региональной функции миокарда и в степень вовлечение ФРС вносят ЛС, расположенные в срединных и базальных зонах ЛЖ, соединяющие МЖП и заднебоковую стенку, и ориентированные перпендикулярно или под небольшим углом к длинной оси сердечной камеры (табл. 3).

Таким образом, у здоровых лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани функциональный резерв сердца или же его способность адаптироваться к физическим нагрузкам тем меньше, чем больше ложных сухожилий на один ЛЖ. Следовательно, здоровые лица молодого возраста с ЛС в ЛЖ,

систематически занимающиеся спортом, физической культурой и фитнесом, нуждаются в строго индивидуальном дозировании физических нагрузок.

Заключение

Развитие подавляющего числа заболеваний сердца в общем случае сопряжено с нарушением сократимости миокарда, то есть со снижением способности кардиомиоцитов генерировать механическое напряжение и укорачиваться. При этом запускаются различные компенсаторные механизмы, направленные на поддержание стабильной насосной функции сердца в определенных границах физических нагрузок. Уровень толерантности к физическим нагрузкам больных сердечно-сосудистыми заболеваниями качественно отражает степень вовлечения резервных возможностей сердца для адаптации к сложившейся патологической ситуации [10].

В контексте представленного исследования можно заключить, что ЛС в ЛЖ выступают самостоятельной детерминантой ФРС и, следовательно, сужают потенциальные рамки компенсаторных механизмов при возникновении патологических изменений в сердце.

Именно поэтому мы говорим о необходимости пристального внимания к феномену ложных сухожилий в ЛЖ со стороны кардиологов, врачей функциональной и ультразвуковой диагностики. Нам представляется крайне важным, чтобы оценка функции миокарда и тактика лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выполнялись с учетом рассмотренных в данной работе закономерностей.

Литература

- Kuznetsov VA, Korzhnenkov AA. False tendons in the heart. Diagnostics and clinical significance: guidelines for practitioners. Meditsinskaya kniga, 2011. p. 272. Russian (Кузнецов В.А., Корженков А.А. Ложные сухожилия сердца. Диагностика и клиническое значение: рук. для врачей. Медицинская книга, Тюмень: Академия, 2011. p. 272).
- Zemtsovsky EV, Malev EG. Minor anomalies of the heart and dysplastic phenotypes. St-Pb.: Izdatelstvo IVSEF, 2012: p. 160. Russian (Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: Монография. СПб.: Изд-во "ИВЭСЭП", 2012. p.160).
- Silbiger JJ. Left ventricular false tendons: anatomic, echocardiographic, and pathologic insights. J Am Soc Echocardiogr 2013; 26(6): 582-8.
- Druk IV, Nechaeva GI, Oseeva OV, et al. Personalized Risk Assessment of Adverse Cardiovascular Events in Young Patients With Connective Tissue Dysplasia. Kardiologiya, 2015; 55(3): 75-84. Russian (Друк И.В., Нечаева Г.И., Осеева О.В., и др. Персонализированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. Кардиология 2015, 55(3): 75-84).
- Pigolkin Yul. Sudden cardiac death of young individuals during sports activity. Scientific Discoveries, Proceedings of articles the international scientific conference 2016: 264-70. Russian (Пиголкин Ю.И. Внезапная смерть при занятиях спортом у лиц молодого возраста. Scientific Discoveries, Proceedings of articles the international scientific conference 2016: 264-70).
- Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnostics and treatment: Russian guidelines Russian Guidelines. Developed by Russian cardiology society expert committee. Section Connective tissue dysplasia, Moscow, 2012; Russian Journal of Cardiology 2013; 1(99): Suppl. 1. p. 32. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Разработаны комитетом экспертов Российского кардиологического общества. Секция Дисплазии соединительной ткани, Москва, 2012. Российский кардиологический журнал 2013, 1(99): Приложение 1. 32 с.).
- ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Circulation, 2003; 108: 1146-62.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J. Cardiovascular Imaging 2015; 16: 233-71.
- Sokolov SYu, Ustuzganin SS, Kolchanova SG, et al. A program DICOR for the determination of the regional myocardial contractility. Program for PC, database, IC topology. Patent RU No.2002610607, 2002; 3: 79. Russian (Соколов С.Ю., Устюжанин С.С., Колчанова С.Г., Бляхман Ф.А. Программа DICOR для диагностики региональной сократительной способности миокарда (DICOR). Зарегистрированная программа для ЭВМ, РОСПАТЕНТ № 2002610607, Официальный бюллетень российского агентства по патентам и товарным знакам "Программы для ЭВМ, базы данных, топологии интегральных микросхем". 2002, 3: 79).
- Blyakhman F. Left ventricular inhomogeneity and the heart's functional reserve. Chapter in the book "Cardiac Pumping and Perfusion Engineering". Ed. by Prof. D. Ghista. World Scientific Press, 2007: 17-56.
- Blyakhman FA, Naidich AM, Sokolov SY, et al. Validity of ejection fraction as a measure of myocardial functional state: impact of asynchrony. Eur J Echocardiogr 2009; 10(5): 613-8.
- Mekhdieva K, Timokhina V, Sokolov S, et al. Cardiac regional function of young sportsmen with false tendons in the left ventricle. J Mech Med Biol 2015; 15(2): 1-6.
- Zinovieva Yu, Mekhdieva K, Sokolov S, et al. Mapping of false tendons in the left ventricle based on the heart transthoracic ultrasound visualization. J Med Imaging Health Inf 2015; 5(6): 1217-22.
- ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2006; 48(8): 1731.
- Boudoulas H. Etiology of Valvular Heart Disease in the 21st century. Hellenic J Cardiol 2002; 43: 484-90.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ: ТРОЙНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Остроумова О.Д.^{1,2}, Викентьев В.В.¹, Гусева Т.Ф.¹

В статье представлены современные представления о месте комбинированной антигипертензивной терапии в лечении артериальной гипертензии. Показаны преимущества фиксированных комбинаций. Приведены рациональные комбинации трех антигипертензивных препаратов. Представлены результаты исследований, свидетельствующие о повышении эффективности антигипертензивной терапии при присоединении третьего антигипертензивного лекарственного средства. Рассмотрены антигипертензивная эффективность, безопасность и клинические ситуации назначения комбинации периндоприла/индапамида/амлодипина

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 92–99

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-92-99>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, периндоприл, амлодипин, индапамид.

¹МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва; ²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.

Остроумова О.Д.* — профессор, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Викентьев В.В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Гусева Т.Ф. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней.

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

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, БРА — блокатор рецепто-

ров к ангиотензину II, ГХТЗ — гидрохлортиазид, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РОСА — Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления, ФК — фиксированные комбинации, КОНСТАНТА — Комбинированная терапия артериальной гипертензии ПрестанСом — основа успешного контроля АД и его вариабельности у пациентов с неэффективной предшествующей терапией, ЭКСТРА-2 — Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики), ACCOMPLISH — Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension ADVANCE — the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation trial, ALLHAT — Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ASCOT-BPLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm, CAMELOT — Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, EUROPA — European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease, HOT — the Hypertension Optimal Treatment, HWET — The Hypertension in the Very Elderly Trial, OPTIMAX II — OPTIMiser le tAuX de normalization tensionnelle grace a la pluritherapie de premiere intention, PAINTE — Perindopril-Amlodipine plus Indapamide combination for controlled hypertension Nonintervention Trial, PATS — Post-stroke Antihypertensive Treatment Study PIANIST — Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in High Risk Hypertensive Patients, PRAISE — Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation study, PREVENT — Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial, PROGRESS — Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study, TOMHS — Treatment of Mild Hypertension Study, VALUE — Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

Рукопись получена 05.01.2017

Рецензия получена 09.01.2017

Принята к публикации 16.01.2017

COMBINATION ANTIHYPERTENSION THERAPY: TRIPLE FIXED COMBINATION OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

Ostroumova O. D.^{1,2}, Vikentiev V. V.¹, Guseva T. F.¹

The article presents modern view on the role of combination antihypertension therapy in treatment of arterial hypertension. The benefits of fixed combinations are shown, rational combinations described for three antihypertensive medications. The results of investigations provided witnessing the increase of efficacy of antihypertension therapy with addition of a third drug. The antihypertension efficacy is studied, as safety, and clinical situations on prescription of perindopril/indapamide/amlodipine combination.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 92–99

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-92-99>

Key words: arterial hypertension, combination antihypertension therapy, fixed combinations, perindopril, amlodipine, indapamide.

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Согласно современным представлениям, основной задачей антигипертензивной терапии является не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и улучшение прогноза — снижение смертности и защита органов-мишеней (сердца, мозга, почек) [1]. Как показали крупные клинические исследования, для решения данной задачи большинству пациентов с арте-

риальной гипертензией (АГ) требовалось применение комбинации из двух и более препаратов [2]. В настоящее время комбинированная антигипертензивная терапия стала основным направлением в терапии АГ. При этом, приоритет отдается применению фиксированных комбинаций (ФК), содержащих в одной таблетке два (или более) антигипертензивных препарата (АГП) [1].

Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых АГП, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопротекции и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений [3-5]. Однако необходимо помнить, что комбинированная терапия — это прием как минимум 2 лекарственных препаратов, кратность назначения которых может быть различной. Следовательно, применение препаратов в виде комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям: они должны иметь взаимодополняющее действие; должно достигаться улучшение результата при их совместном применении; препараты должны иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций. Комбинации АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [6]. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП.

Согласно рекомендациям по лечению АГ, предпочтение должно отдаваться ФК АГП, содержащим 2 (и более) препарата в одной таблетке [1]. Отказаться от назначения ФК АГП можно только при абсолютной невозможности ее использования, так как ФК АГП [1]:

- всегда будет рациональной;
- является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД;
- обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению.

Вопрос комбинирования 3-х препаратов и более еще недостаточно изучен, поскольку нет результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших тройную ФК АГП. Таким образом, АГП в данных комбинациях объединены вместе на теоретической основе. Однако у многих пациентов, в том числе у больных с рефрактерной АГ, только с помощью 3-х и более компонентной АГТ можно достичь целевого уровня АД [1, 5]. К рекомендуемым комбинациям трех АГП относятся: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) + дигидропиридиновый антагонист кальция (АК) + β-блокатор; блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА) + дигидропиридиновый АК + β-блокатор; иАПФ + АК + диуретик; БРА + АК + диуретик;

иАПФ + диуретик + β-блокатор; БРА + диуретик + β-блокатор; дигидропиридиновый АК + диуретик + β-блокатор [1]. Необходимо отметить, что впервые рациональные комбинации из трех АГП были прописаны в 2008г в третьей редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [7]. А в 2009г, то есть на год позже, они появились в соответствующем документе Европейского общества по АГ [8]. В этом документе говорится, что “не менее чем у 15-20% пациентов с АГ контроль АД не может быть достигнут комбинацией 2-х препаратов” [8]. Другими словами, не менее 15-20% больных АГ нуждаются в назначении 3 и более АГП. В случае необходимости назначения трех препаратов наиболее рациональной является комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (например, иАПФ), АК и диуретика [8].

Даже если мы обратимся к данным клинических исследований, а не реальной практики, то обнаружим, что для достижения контроля систолического АД менее 140 мм рт.ст. большинству из пациентов потребовалось назначение 3 и более АГП [9-12]. Следует подчеркнуть, что при наличии сопутствующей патологии (например, заболевания почек, сахарного диабета) потребность в количестве АГП возрастает.

Потому представляет интерес исследование ACCOMPLISH, в котором приняли участие более 11 тысяч больных. В этом исследовании сравнивали эффективность и безопасность лечения двумя фиксированными комбинациями: блокатора РААС и диуретика гидрохлортиазида (ГХТЗ) с комбинацией блокатора РААС и АК амлодипина [12]. Исследование ACCOMPLISH стало первым проспективным рандомизированным исследованием с изучением жестких конечных точек, изучившим эффективность двух фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Исследуемая популяция состояла из пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска ≥ 60 лет и систолическим АД ≥ 160 мм рт.ст., либо получающих антигипертензивную терапию, с признаками поражения сердечно-сосудистой системы или почек или других органов-мишеней. Также участвовали пациенты в возрасте от 55 до 59 лет при систолическом АД ≥ 160 мм рт.ст. и наличии двух и более признаков поражения сердечно-сосудистой системы или почек или других органов-мишеней. В исследование включено примерно поровну мужчин и женщин (около 60% — мужчины, 40% — женщины), $\frac{2}{3}$ больных были в возрасте 65 лет и старше. Обращает на себя внимание тот факт, что около 60% пациентов, включенных в исследование, страдали сахарным диабетом, 50% имели ожирение, у 23% был инфаркт миокарда в анамнезе, у 13% — инсульт и около 36% пациентов, включенных в исследование, перенесли ранее процедуру реваскуляризации коронарных артерий. Исходное АД составило 145/80 мм рт.ст. и боль-

шинство пациентов (97%) уже получали антигипертензивную терапию, а 75% пациентов получали терапию свободными комбинациями 2 и более препаратов. Следовательно, состав участников исследования ACCOMPLISH соответствовал реальной клинической практике, в том числе и российской. Пациенты наблюдались в течение 6 месяцев от начала исследования и далее с промежутками в полгода в течение 3–5 лет.

По завершению исследования ACCOMPLISH был отмечен отличный контроль АД при применении обеих фиксированных комбинаций препаратов с численным преимуществом в группе блокатор РААС/амлодипин: 75% пациентов достигли целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. по сравнению с 72% в группе блокатор РААС/диуретик ГХТЗ [12]. Среднее АД после завершения титрования доз препаратов составило 131,6/73,3 мм рт.ст. в группе блокатор РААС/амлодипин и 132,5/74,4 мм рт.ст. в группе блокатор РААС/диуретик ГХТЗ. Однако почти не замеченным остался тот факт, что уже через год после начала наблюдения 32,3% (то есть практически каждый третий) пациентов в обеих группах сравнения получали дополнительные антигипертензивные препараты (бета-адреноблокаторы, альфа-адреноблокаторы, клонидин и петлевые диуретики) в дополнение к исследуемой терапии [12].

Еще одно исследование, которое имеет важное значение для оценки необходимости тройной комбинации АГП, — это российское наблюдательное исследование ЭКСТРА-2 [13]. Всего в исследовании приняли участие 2824 пациента с АГ в возрасте 24–84 лет (средний возраст составил $55,7 \pm 10,1$ лет). На момент назначения им ФК блокатора РААС и амлодипина уровень АД у них был 160/100 мм рт.ст. и более, а средний уровень АД составлял $167,5 \pm 16,2/100,1 \pm 9,2$ мм рт.ст.

Представленные результаты антигипертензивного эффекта ФК блокатор РААС/амлодипин впечатляют: у пациентов с исходной 1-й степенью повышения АД через 12 недель лечения оно снизилось на $25,3/15,9$ мм рт.ст., у больных с исходным уровнем повышения АД, соответствующим 2-й степени АГ, среднее снижение АД составило $36,8/19,2$ мм рт.ст., с исходно 3-й степенью (180/110 мм рт.ст. и выше) — $55,9/23,9$ мм рт.ст.

Однако, необходимо обратить внимание, что 20,4% пациентов в исследовании ЭКСТРА-2 получали β-адреноблокаторы и 13,2% — диуретики в качестве сопутствующей терапии [13]. Авторы провели дополнительный анализ антигипертензивной эффективности у 95 пациентов, которым в течение исследования врач дополнительно назначал диуретик. Исходный уровень АД у них составил $176,0/102,7$ мм рт.ст., и АД достоверно снизилось на $45,1/22,0$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) в течение 12 нед. лечения (для сравне-

ния — в группе двойной антигипертензивной терапии, без диуретика, — $39/20$ мм рт.ст., соответственно). При этом, целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) достигли 85,3% пациентов [13].

В свете вышеизложенного представляют особый интерес результаты программы ФОРТИССИМО, в которую были включены 2120 пациентов, из них 1969 (93%) завершили программу в соответствии с протоколом [14]. Назначение ФК периндоприла аргинина и индапамида в дозах 10 мг и 2,5 мг, соответственно, у больных с плохо контролируемой АГ вместо свободных или ФК иАПФ или БРА с диуретиком ГХТЗ привело к значительному снижению АД и достижению целевого уровня АД у 84% больных. АД в среднем снизилось с $171/99$ до $130/80$ мм рт.ст. в течение 3 мес., причем значительное снижение до $149/89$ мм рт.ст. было отмечено уже через 2 нед. лечения. Но при этом в соответствии с протоколом больные продолжали принимать АК, β-адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов в период участия в программе. АК принимали 20,87% больных на В0 и 26,92% на В4, β-адреноблокаторы — 52,56% и 52,11% на В0 и В4; агонисты имидазолиновых рецепторов — 2,29 и 2,74%, соответственно. Таким образом, необходимость тройной комбинации АГП в реальной практике крайне велика.

Кому из пациентов с АГ особенно показано назначение тройной комбинации АГП? Прежде всего, это пациенты с исходно высокими цифрами АД — 3 степени (180/110 мм рт.ст. и выше). Так, например, в программу КОНСТАНТА включались пациенты с эссенциальной АГ в возрасте 18 лет и старше без противопоказаний для назначения иАПФ и АК [15]. Для включения в исследование средний уровень АД по данным трех измерений в положении сидя должен был составлять САД >160 и/или ДАД >90 мм рт.ст. у нелеченных больных, САД >150 мм рт.ст. и/или ДАД >95 мм рт.ст. у пациентов, получающих монотерапию, САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. у пациентов, получающих комбинированную терапию. Программа КОНСТАНТА позволила констатировать быстрый и мощный антигипертензивный эффект ФК периндоприла аргинина с амлодипином: уже через 2 недели после начала терапии было отмечено достоверное снижение АД в положении сидя и стоя [15]: абсолютное снижение САД/ДАД в положении сидя составило $18,3 \pm 12,7/9,0 \pm 7,4$ мм рт.ст., через 1 мес. $27,0 \pm 14,1/13,2 \pm 8,6$ мм рт.ст., через 2 мес. $32,5 \pm 14,2/15,8 \pm 9,1$ мм рт.ст., через 3 мес. $36,0 \pm 14,1/17,2 \pm 9,4$ мм рт.ст. [15]. При этом, уже через 2 недели после начала лечения АР периндоприл аргинин/амлодипин целевого АД достигла почти четверть пациентов, через 1 мес. — половина, а в конце периода наблюдения частота достижения целевого АД превысила 80% [15]. Цифра впечатляющая, однако частота достижения целевого АД очень сильно коле-

ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН

3 ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ

ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ АГ



Представительство АО «Лаборатории Сервье»:
115054, Москва, Павелецкая пл., 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-07-00, факс: (495) 937-07-01.



балась в зависимости от исходной степени его повышения. Так, через 3 мес. лечения целевого АД достигли 95% с исходной 1-ой степенью повышения АД, 87% — со 2-ой и только 69% — с третьей. Частота достижения целевого АД также была ниже (76%) среди больных с сахарным диабетом [15].

Особая подгруппа пациентов, которым в силу многообразия патогенеза АГ чаще требуется тройная антигипертензивная терапия, это больные с сопутствующим сахарным диабетом и/или метаболическим синдромом [1, 2]. Мы уже упомянули выше о более низкой частоте достижения целевого АД на фоне лечения ФК периндоприл аргинин/амлодипин у больных с сахарным диабетом в программе КОНСТАНТА. Сходные результаты были получены и в отношении пациентов с метаболическим синдромом [16]. Так, в ходе исследования OPTIMAX II (OPTIMiser le tAuX de normalization tensionnelle grace a la pluritherapie de premiere intention) было изучено влияние метаболического синдрома (по критериям NCEP АТРИИ) на контроль АД у больных АГ, получающих низкодозовую ФК периндоприла и индапамида 2 мг и 0,625 мг, соответственно [16]. В это проспективное наблюдение длительностью 6 мес. были включены 24 069 больных (среднее АД при включении составило 162/93 мм рт.ст.). Частота нормализации АД составила от 64 до 70% в зависимости от режима назначения ФК периндоприла и индапамида 2 мг и 0,625 мг, соответственно, — как начальная терапия, замена или дополнительная терапия. Также преимущества тройной комбинации АГП (ФК периндоприл/индапамид плюс амлодипин) в снижении сердечно-сосудистого риска у больных с сахарным диабетом были продемонстрированы в субанализе исследования ADVANCE (the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation trial), в которое было включено 11 140 пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа. В одной группе пациенты получали ФК периндоприла/индапамида, больным второй группы к ней добавляли амлодипин. По результатам субанализа выявлено значительно более выраженное снижение общей смертности (на 28%) и частоты макрососудистых событий (на 12%) в группе пациентов, получавших тройную антигипертензивную терапию, по сравнению с 5% и 6%, соответственно, в группе без добавления амлодипина [17].

Наконец, тройная антигипертензивная терапия, прежде всего ФК, может быть назначена больным, не достигшим контроля АД (то есть АД менее 140/90 мм рт.ст.) на любой двухкомпонентной антигипертензивной терапии, в том числе на ФК. Кроме того, это могут быть пациенты, которые получают трехкомпонентную схему (все три препарата

по отдельности или какой-либо ФК АГП плюс третий антигипертензивный препарат).

Очень важен с практической точки зрения вопрос о необходимости приоритета именно ФК трех АГП. И эта необходимость во многом вытекает из низкой приверженности больных к антигипертензивной терапии. В узком смысле при лечении АГ под приверженностью подразумевают корректный прием назначенных АГП (не менее 80% должного) [18, 19]. Прием некорректной дозы АГП или их прием в некорректное время, пропуски в приеме и/или отказ от лечения представляют собой различные формы нарушения приверженности [18]. Как правило, наиболее частым вариантом плохой комплаентности является прием недостаточных доз лекарств и пропуски приема в течение 1-3 дней [18, 19].

Между тем, связь между успехом в лечении АГ и приверженностью больного к терапии абсолютно очевидна и не может вызывать сомнений [18, 20]. Вероятность успешной нормализации АД напрямую зависит от регулярности приема АГП. Однако, несмотря на осознание важности соблюдения режима лечения и врачами, и пациентами, проблема приверженности к терапии остается нерешенной [18]. В настоящее время приходится констатировать, что около половины назначенных лекарственных препаратов при хронических заболеваниях, в том числе и при АГ, реально не принимаются пациентами [21]. Так, для пациентов с АГ приверженность к терапии составляет не более 50-60% [22]. Отсутствие приверженности к терапии, естественно, ассоциируется с повышением риска потери контроля АД (на 41%), с увеличением риска инфаркта миокарда (на 15%) и инсульта (на 22%) [23, 24]. За счет этих осложнений стоимость ведения пациента увеличивается на 43,7% [25]. Кроме того, в случае приверженности к антигипертензивной терапии менее 50% по сравнению с приверженностью более 80% в 1,4 раза увеличиваются смертность и частота госпитализаций [26].

Существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и комплаентностью. Это связано с тремя основными причинами: 1) большей стоимостью многокомпонентной терапии, 2) сложностью режима приема и соответственно большей вероятностью отклонений и 3) субъективным неприятием больного, включая страх, большого количества препаратов и соответственно некорректный их прием [18, 27].

Имеется достаточно доказательств того, что прием препаратов однократно в сутки сопровождается лучшей приверженностью, чем двукратный прием, и тем более, чем многократный. Так, доля больных, которые реально принимают препараты, назначенные дважды в сутки, в течение 4 нед. составляет 45%, при аналогичном показателе 70% при однократном приеме [18].

Поэтому применение ФК помогает преодолеть целый ряд факторов риска низкой приверженности, связанные с лечением, такие как сложный режим дозирования, некорректируемые побочные эффекты и в ряде случаев стоимость лечения. Преимущества ФК АГП над произвольными продемонстрированы в ряде мета-анализов [28, 29]. Так, в одном из них, который объединял 15 исследований с участием 31 331 пациента было установлено, что использование комбинированных препаратов с фиксированной дозой вместо назначения препаратов по отдельности приводит к заметному улучшению приверженности к лечению и влияет на снижение АД без увеличения частоты побочных эффектов [28]. В мета-анализе Bangalore S, et al. [29] было выявлено, что применение ФК для лечения пациентов с АГ повышает приверженность к терапии на 24%. Особенно важным представляется использование ФК в случае необходимости назначения трех АГП. Поэтому очевидна необходимость наличия такой ФК в распоряжении врача. В РФ тройных ФК АГП пока совсем мало, и особое внимание хотелось бы обратить на ФК периндоприл/индапамид/амлодипин, включающую 3 компонента, каждый из которых может с полным основанием считаться лидером своего класса.

Периндоприл, один из компонентов этой ФК, — это препарат, который, по данным мета-анализа исследований с применением препаратов, блокирующих РААС, у больных с высоким риском без сердечной недостаточности во многом обеспечил иАПФ первенство в снижении риска общей смертности. При этом, в двух из трех исследований, в которых было достигнуто снижение общей смертности, использовалась фиксированная или свободная комбинация периндоприла с индапамидом [30]. Высокий коэффициент липофильности среди всех иАПФ, характерный для периндоприла, обуславливает ингибирование тканевого отдела РААС и, тем самым, обеспечивает не только значительный антигипертензивный эффект препарата, но и антиишемический эффект, а также выраженные органопротективные свойства [31]. Периндоприл обладает очень большой доказательной базой: исследования EUROPA, PROGRESS, ADVANCE [32–34]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EUROPA, включавшем 12 218 пациентов с ишемической болезнью сердца, в группе периндоприла обнаружено независимое от антигипертензивного эффекта снижение сердечно-сосудистой смертности за счет уменьшения риска развития инфаркта миокарда на 22% и внезапной смерти на 46% [32]. В исследовании PROGRESS выявлены уникальные для иАПФ церебропротективные свойства: снижение риска повторных инсультов на 43% [33, 34]. Также в этом исследовании обнаружено снижение сердечно-сосудистых осложнений — на 35%, госпитали-

заций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности — на 34% [33, 34]. В цитируемом выше исследовании ADVANCE применение ФК периндоприла с индапамидом привело к снижению риска общей и сердечно-сосудистой смертности на 14 и 18%, соответственно, к снижению риска развития поражения почек на 21% [35].

Индапамид — тиазидоподобный диуретик, обладающий двойным механизмом действия [1, 2]. Метаболическая нейтральность, а также выраженные кардио- и нефропротекторные свойства отличают индапамид от других диуретиков и способствуют широкому применению препарата в реальной практике, в том числе в качестве компонента комбинированной терапии АГ [36, 37]. В рандомизированном двойном слепом исследовании HYVET, включавшем 3845 пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше, отмечено снижение риска смерти от инсульта на 39%, общей смертности — на 21%, сердечной недостаточности с летальным и нелетальным исходом — на 64%, риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний — на 34% при терапии индапамидом (в том числе в комбинации с периндоприлом) по сравнению с группой плацебо [38]. Церебропротективные свойства индапамида продемонстрированы также в исследованиях PATS [39] и PROGRESS (в комбинации с периндоприлом) [33, 34]. Так, в исследовании PATS, включившем 5665 больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, показано, что лечение индапамидом в течение 2-х лет статистически значимо снижает частоту повторного инсульта на 29% [39].

Амлодипин является наиболее изученным и наиболее назначаемым дигидропиридиновым АК, количество исследований с амлодипином исчисляется десятками, а количество больных, принявших в них участие — сотнями тысяч [2]. Способность амлодипина снижать сердечно-сосудистый риск выявлена в целом ряде крупнейших рандомизированных клинических исследований: TOMHS [40], VALUE [41], PREVENT [42], CAMELOT [43], PRAISE [44], ALLHAT [45], ACCOMPLISH [12]. В исследовании ASCOT-BPLA [10], включавшем 19 257 пациентов, было выявлено снижение общей смертности на 11% и сердечно-сосудистой смертности на 24%, а также снижение риска инсульта на 23% на фоне лечения амлодипином/периндоприлом по сравнению с комбинацией бета-блокатор/диуретик.

Исходя из вышеизложенного, появление тройной ФК периндоприл/индапамид/амлодипин является несомненным прорывом в лечении АГ.

Для оценки антигипертензивной эффективности тройной комбинации (периндоприл, индапамид, амлодипин) было специально проведено открытое наблюдательное многоцентровое исследование PIANIST продолжительностью четыре месяца, посвя-

ценное изучению эффективности комбинации периндоприл/индапамид + амлодипин для лечения АГ у пациентов высокого риска [46]. Целью исследования была оценка эффективности лечения тремя АГП для достижения целевого АД у пациентов с неконтролируемой АГ. В исследование был включен 4731 пациент высокого или очень высокого риска с неконтролируемым АД, несмотря на принимаемую антигипертензивную терапию. Обследование включало три визита пациентов (начальный, через 1 и 4 мес.). Среднее исходное офисное АД составило $160,5 \pm 13,3/93,8 \pm 8,7$ мм рт.ст., средняя продолжительность АГ — $11,9 \pm 8,2$ года. Основное количество больных (75,1%) до включения в исследование принимали два или более АГП (75,1%). Через четыре месяца терапии среднее офисное АД снизилось на $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$ до $132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). В подгруппе из 104 пациентов, которым выполняли суточное мониторирование АД, среднесуточное АД на протяжении четырех месяцев лечения снизилось с $147,4 \pm 13,8/82,1 \pm 11,9$ до $122,6 \pm 9,1/72,8 \pm 7,4$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$). Целевое суточное АД было достигнуто в 72,1% случаев.

В данном исследовании в условиях повседневной практики у пациентов с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском после четырех месяцев лечения тройной комбинацией 10 мг периндоприла, 2,5 мг индапамида и 5 или 10 мг амлодипина было продемонстрировано значительное улучшение контроля АД. Несмотря на трудности, связанные с лечением пациентов группы высокого риска, значительное снижение АД было отмечено уже через один месяц после перехода на комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина. Скорость ответа на лечение через 1 месяц позволяет прогнозировать благоприятное влияние на долгосрочные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и выживаемость. Это свидетельствует о том, что данная тройная комбинация может приводить к значительным долгосрочным преимуществам лечения.

В исследовании PIANIST выявлена также отличная переносимость тройной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин. Так, было отмечено небольшое количество отеков (0,2%), невыраженный кашель (0,08%), головокружение (0,08%), артериаль-

ная гипотония (0,1%) и отсутствие изменений концентрации калия [46]. Сходные данные выявлены в проспективном многоцентровом исследовании PAINT [47]. Целью данного исследования была оценка антигипертензивной эффективности тройной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла. В него были включены 6088 пациентов с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей антигипертензивной терапии, длительность наблюдения составила 4 месяца. В нем также оценивали изменение метаболических параметров (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, глюкоза) в ходе лечения. Комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл значительно и достоверно ($p < 0,0001$) снизила АД (систолическое/диастолическое) — на $-10,2/6,0$, $-13,2/7,8$ и $-19,6/7,2$ мм рт.ст., соответственно, для пациентов с исходно первой, второй и третьей степенью АГ. В исследовании PAINT установлена также метаболическая нейтральность данной тройной комбинации [47].

Таким образом, значительная часть пациентов с АГ требует лечения тремя и более АГП. Одной из наиболее рациональных является комбинация иАПФ (периндоприл) + диуретик (индапамид) + АК (амлодипин). Данная комбинация доказала свою эффективность в снижении и контроле АД, а также в улучшении прогноза. Трипликсам® (Лаборатории Сервье, Франция) — фиксированная комбинация перечисленных препаратов в одной таблетке с широким спектром доз, может быть эффективно использован у пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Прежде всего, это пациенты, у которых невозможно достигнуть целевого уровня АД на фоне приема комбинации двух препаратов, например, исходно с третьей степенью повышения АД, с резистентной АГ и плохой приверженностью к лечению. Тройная ФК периндоприл/индапамид/амлодипин (Трипликсам®) показан также пациентам с АГ и коморбидными состояниями, при сочетании АГ и сахарным диабетом, АГ с метаболическим синдромом и др. Широкое применение тройной ФК Трипликсам® поможет избежать полипрагмазии, увеличить приверженность пациентов к лечению, эффективно контролировать АД и, следовательно, снизить сердечно-сосудистый риск.

Литература

1. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. National recommendations (fourth revision). Russian medical society on arterial hypertension. Russian scientific society of cardiology. Systemic hypertension, 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Журнал "Системные гипертензии" 2010; 3: 5-26).
2. Manual of arterial hypertension. Ed. by E. I. Chazov, I. E. Chasova. M.: Media Medica, 2005: 655-77. Russian (Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005: 655-77).
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
4. Chazova IE, Martynyuk TV, Kolos IP. The first results of the Russian program STRATEGY in patients with arterial hypertension: evaluation of the effectiveness Noliprel in insufficient blood pressure control. Cons. med. 2007; 9 (5): 5-10. Russian (Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Колос И. П. Первые результаты Российской программы СТРАТЕГИЯ у пациентов с артериальной гипертензией: оценка эффективности Нолипрела при недостаточном контроле артериального давления. Cons. med. 2007; 9(5): 5-10).
5. Chazova IE, Belenkov YuN, Ratova LG, et al. From idea to clinical practice. The first results of the national study of optimal reduction in blood pressure (ROSA). Systemic hypertension, 2004; 2: 18-23. (Чазова И. Е., Беленков Ю. Н., Ратова Л. Г. и др. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). Системные гипертензии, 2004; 2: 18-23).

6. Chazova IE, Ratova LG. Combination therapy in patients with hypertension. Systemic hypertension 2010; 2: 6-10. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии 2010; 2: 6-10).
7. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. National recommendations 2008 (third revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6): 3-32. Suppl. 2. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г. (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6): 3-32, Приложение 2).
8. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. J Hypertens 2009; 27 (11): 2121-58.
9. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. Am J Med 2004; 116(5A): 30S-8.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
11. Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al. ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. Blood Press 2007; 16: 80-6.
12. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417-28.
13. Karpov Yu, Chazova IE, Vyhdorchyk AV on behalf of the research team. The efficacy and safety of fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of arterial hypertension in real clinical practice: results of the Russian observational study EXTRA-2. Systemic hypertension, 2010; 10: 14-21. Russian (Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии, 2010; 10: 14-21).
14. Karpov YuA on behalf of program participants FORTISSIMO. The program FORTISSIMO: benefits fixed combination of perindopril arginine and indapamide in the treatment of poorly controlled hypertension. Kardiologiya, 2013; 3: 37-43. Russian (Карпов Ю.А. от имени участников программы ФОРТИССИМО. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнотдозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии. Кардиология, 2013; 3, 37-43).
15. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Lukyanova EA on behalf of physicians-participants of the program CONSTANT. Combination therapy of arterial hypertension with a fixed combination of perindopril A/amlodipine in clinical practice: organization and main results of the program CONSTANT. Kardiologiya, 2013; 6: 25-34. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприл А/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология 2013; 6: 25-34).
16. Mourad JJ, Lameira D, Guillausseau PJ. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. Vasc Health Risk Manag 2008; 4 (2): 443-51.
17. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. Hypertension, 2014; 63: 259-64.
18. Konradi AO, Polunichev EV. Inadequate adherence to treatment of arterial hypertension: causes and ways of correction. Arterial Hypertension, 2004; 10(3): 137-43. Russian (Конради А.О., Полуничев Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. Артериальная гипертензия, 2004; 10(3): 137-43).
19. Corrao G, Rea F, Ghirardi A, et al. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. Hypertension. 2015 Oct; 66(4): 742-9.
20. Arshad AR. Frequency of Poor Adherence to Antihypertensive Treatment and an Analysis of Clinico-demographic Correlates. J Coll Physicians Surg Pak. 2015; 25(12): 911-3.
21. Kim S, Shin DW, Yun JM, et al. Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization Among Patients With Newly Prescribed Antihypertensive Medications. Hypertension. 2016; 67(3): 506-12.
22. Oshchepkova EV, Isaeva LG. Low adherence of hypertension patients to treatment: approaches to its improvement. Atmosphere. Kardiologiya: journal for clinicians, 2003; 3: 33-36. Russian (Ощепкова Е.В., Исаева Л.Г. Низкая приверженность больных артериальной гипертензией к лечению: подходы к ее улучшению. Атмосфера. Кардиология: журнал для практикующих врачей, 2003; 3: 33-36).
23. Hohlov AL, Lisenkov LA, Rakov AA. Analysis of the determinants of adherence to antihypertensive therapy. Good clinical practice, 2003; 4: 59-66. Russian (Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика, 2003; 4: 59-66).
24. Tsiantou V, Pantzou P, Pavi E, et al. Factors affecting adherence to antihypertensive medication in Greece: results from a qualitative study. Patient Prefer Adherence. 2010; Sep 7; 4: 335-43.
25. Dragomir A, Côté R, Roy L, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. Med. Care, 2010; 48 (5): 418-25.
26. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ, 2006; 333: 15.
27. Calleja Rivero JL, Zerpa F, Rivera L. Fixed-dose versus separate drug combinations for antihypertensive treatment: literature review. Medwave. 2016 Sep 27; 16(8): e6549. doi: 10.5867/medwave.2016.08.6549.
28. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension, 2010; 55: 399-407.
29. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am. J. Med., 2007; 120: 713-9.
30. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012; 33: 2088-97.
31. Ranade SA, Chen AX, Serajuddin AT. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pharm. Res., 1992; 9: 1480-86.
32. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet, 2003; 362: 782-8.
33. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet, 2001; 358: 1033-41.
34. PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. PROGRESS Collaborative Group. Eur. Heart J., 2003; 24: 475-84.
35. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet, 2007; 370: 829-40.
36. Molyneux LM, Willey KA, Yue DK. Indapamide is as effective as captopril in the control of microalbuminuria in diabetes. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1996; 27: 424-7.
37. Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, et al. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. Am. J. Cardiol., 1996; 77: 17-19.
38. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N. Engl. J. Med., 2008; 358: 1887-98.
39. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. Chin Med J 1995; 108: 710-7.
40. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA, 1993; 270(6): 713-24.
41. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet, 2004; 363 (9426): 2022-31.
42. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). Circulation 2000; 102: 1503-10.
43. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Nov 10; 292(18): 2217-25.
44. Packer M, O'Connor C, Ghali J, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE) Study Group. N Engl J Med, 1996; 335: 1107-14.
45. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2988-97.
46. Tóth K, on behalf of PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). Am. J. Cardiovasc. Drugs., 2014; 14: 137-45.
47. Pál D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin. Drug Investig., 2014; 34: 701-8. 2

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ И МИОКАРДИАЛЬНАЯ КРИПТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Фролова Ю. В.¹, Дымова О. В.¹, Заклязьминская Е. В.¹, Поляк М. Е.¹, Мершина Е. А.², Синицин В. Е.², Дземешкевич С. Л.¹

Впервые миокардиальные клефты были описаны более 20 лет назад при аутопсии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП): “расщелина” вдоль мышечных волокон межжелудочковой перегородки. На сегодняшний день точная диагностическая и практическая значимость выявления этой патологии не определена. Какой диагностический и практический вклад такая информация вносит в определение тактики лечения пациентов? Ранее мы уже сообщали о неожиданном обнаружении миокардиальной расщелины в сочетании с синдромом Барлоу. В данной работе мы хотим продолжить анализ накопленного собственного опыта клинической работы и сообщить еще о 2 пациентах с диффузно-генерализованной формой ГКМП и внутримыокардиальной криптой.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 100–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-100-102>

Ключевые слова: миокардиальная крипта (расщелина), диффузно-генерализованная форма ГКМП, расширенная миоектомия, галектин-3, MYBPC3, MYH7.

¹ФГБУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва; ²ФГБУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва, Россия.

Фролова Ю. В.* — д.м.н., в.н.с., кардиолог, Дымова О. В. — к.м.н., руководитель лаборатории клинической биохимии, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории медицинской генетики, Поляк М. Е. — аспирант лаборатории медицинской генетики, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением центра лучевой диагностики, Синицин В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель центра лучевой диагностики, Дземешкевич С. Л. — д.м.н., профессор, руководитель отделения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): julrab@rambler.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КД — кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 05.01.2017
 Рецензия получена 09.01.2017
 Принята к публикации 16.01.2017

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND MYOCARDIAL CRYPT OF THE LEFT VENTRICLE

Frolova Yu. V.¹, Dymova O. V.¹, Zaklyazminskaya E. V.¹, Polyak M. E.¹, Merzhina E. A.², Sinitsyn V. E.², Dzemeshevich S. L.¹

First time, myocardial clefts were described more than 20 years ago in autopsy of patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM): the “fissure” along muscle fibers in interventricular septum. Currently, the precise diagnostic and practical value of this pathology unknown. What sort of diagnostic and practical impact such information brings into the management evaluation of patients? Previously, we reported on unexpected finding of myocardial fissure together with Barlow syndrome. This article continues analysis of the experience of clinical work and includes reports on 2 patients with diffuse-generalized form of HCM and intramyocardial crypt.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 100–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-100-102>

Key words: myocardial crypt, diffuse-generalized HCM, extended myectomy, galectin-3, MYBPC3, MYH7.

¹V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; ²Treatment-Rehabilitation Center of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Впервые миокардиальные клефты были описаны более 20 лет назад при аутопсии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП): “расщелина” вдоль мышечных волокон межжелудочковой перегородки [1]. Затем эти малые доброкачественные сердечные аномалии, представляющие собой несквозной, заполняющийся кровью V-или U-образный дефект в миокарде без признаков нарушений его перфузии исследователи обнаружили с помощью МРТ у 81% пациентов с генетически подтвержденной ГКМП [2, 3].

На сегодняшний день, точная диагностическая и практическая значимость выявления этой патологии не определена. Какой диагностический и практический вклад такая информация вносит в определение тактики лечения пациентов?

Ранее мы уже сообщали о неожиданном обнаружении миокардиальной расщелины в сочетании с синдромом Барлоу [4]. В данной работе мы хотим

продолжить анализ накопленного собственного опыта клинической работы и сообщить еще о 2 пациентах с ГКМП и внутримыокардиальной криптой.

Описание наблюдений

Пациент Б., 29 лет, поступил в РНЦХ с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, эпизоды предобморочных состояний. Из анамнеза — впервые в возрасте 18-ти лет выявили шум в области сердца, тогда же по месту жительства выставлен диагноз ГКМП с признаками обструкции выходного тракта левого желудочка (ЛЖ). При обследовании на ЭКГ — синусовый ритм, 73 уд./мин, PQ 0,18”, QRS 0,12”, QRST 0,40”, признаки перегрузки левого предсердия (ЛП), гипертрофии ЛЖ. На ЭКГ по Холтеру не зарегистрированы пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии, пароксизмы фибрилляции предсердий. Рассчитанный риск внезапной сердечной смерти (ВСС)

в ближайшие 5 лет составил 4,14, в связи с чем КД не был имплантирован. По данным ЭхоКГ ЛП 4,6 см, КДО ЛЖ 86 мл, КСО ЛЖ 16 мл, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 2,2 см, толщина ЗСЛЖ 1,5 см, ФВ 81%. В полости ЛЖ визуализируется несколько аномально расположенных гипертрофированных папиллярных мышц, прикрепляющихся в области апикального сегмента боковой стенки, в систолу происходит облитерация полости ЛЖ, гипертрофированная папиллярная мышца соприкасается с МЖП и боковой стенкой ЛЖ, градиент давления в выносящем тракте ЛЖ (ВТЛЖ) 81 мм рт.ст., створки митрального клапана избыточны, отмечается глубокая коаптация (2 см от уровня фиброзного кольца митрального клапана) створок в полости ЛЖ, передняя створка в систолу соприкасается с базальным сегментом МЖП с формированием митральной недостаточности 3 ст., диастолическая дисфункция ЛЖ 2 типа. По данным МРТ сердца с в/в контрастированием — симметричное утолщение миокарда ЛЖ до 21–22 мм, в систолу полость ЛЖ щелевидной формы, КДО ЛЖ 142 см³, КСО ЛЖ 24 см³, ФВ 83%, в базальном сегменте определяются интрамиокардиальные крипты (рис. 1). В анализах крови — NT-proBNP 37706 (норма <450 пг/мл), галектин-3 — 5,01 (норма <2,28). Больному рекомендован поиск мутаций в генах, ответственных за наиболее частые формы ГКМП, согласно рекомендациям ESC по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии [5]. В результате проведенного обследования был установлен диагноз — ГКМП (диффузно-генерализованная форма) с обструкцией ВТЛЖ, митральная недостаточность III ст., НК III ФК (NYHA).

Седьмого июля 2016г в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиopleгии пациенту была выполнена операция расширенной миоектомии МЖП, резекции гипертрофированных папиллярных мышц ЛЖ, универсальное хордосохраняющее протезирование митрального клапана механическим протезом Carbomedics Optifirm № 29.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Важно отметить, что в послеоперационном периоде отмечено уменьшение градиента в ВТЛЖ с 81 до 12 мм рт.ст., а также улучшение клинического ФК сердечной недостаточности (по данным 6-минутного теста) с III до II.

При гистологическом исследовании иссеченных папиллярных мышц выявлены признаки гиперплазии и гипертрофии кардиомиоцитов — ядра неравномерно крупные, в отдельных участках с перинуклеарными пустотами, феномен “disarray”. При морфологическом исследовании удаленного митрального клапана выявлены признаки соединительнотканной дисплазии — значительное расширение среднего слоя, выраженный дефицит эластических волокон с их неровностью и образованием вакуолей, коллагеновые волокна сформированы неправильно.



Рис. 1. МСКТ сердца пациента Б., 29 лет, с диффузно-генерализованной формой ГКМП до операции расширенной миоектомии; стрелкой указаны миокардиальные крипты.

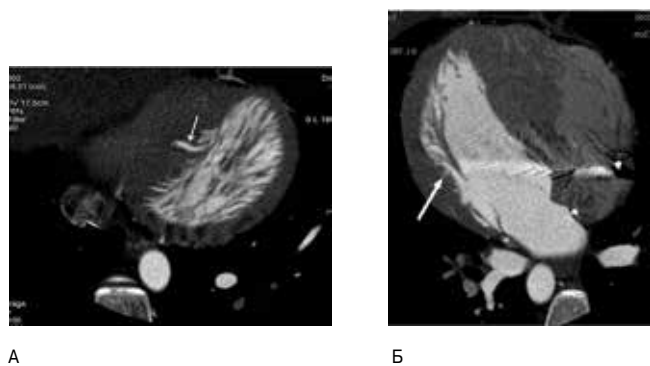


Рис. 2 (А, Б). МСКТ сердца пациента С., 18 лет с асимметричной формой ГКМП после имплантации КД; стрелкой указаны миокардиальные крипты.

Второй клинический пример — пациент С., 18 лет, обратившийся в мае 2015г в поликлинику РНЦХ с жалобами на перебои в работе сердца, быструю утомляемость и общую слабость после умеренных физических нагрузок. С 2008г наблюдается в НИКИ Педиатрии им. академика Ю.В. Вельтищева с диагнозом асимметричная форма ГКМП без обструкции ВТЛЖ. На серии ЭхоКГ, выполненных с 2008 по 2015гг, отмечено увеличение толщины МЖП с 20 мм до 41 мм с максимальным градиентом давления в ВТЛЖ 25 мм рт.ст. По данным МРТ сердца от 23.06.2015г — КДР ЛЖ 4,6 см, КСР ЛЖ 2,5 см, ЛП 2,8 см. По данным МСКТ сердца с контрастированием выявлен в проксимальной трети передней нисходящей артерии протяженный (около 2 см) миокардиальный мостик с деформацией артерии. МЖП в среднем и верхушечном сегментах толщиной до 40 мм, в базальном сегменте определяются интрамиокардиальные крипты (рис. 2). В передне-средних и передне-боковых сегментах толщина миокарда 20–24 мм. Определяется сужение выносящего тракта ЛЖ до 12 мм. В отсроченную фазу контрастирования в гипертрофированных участках миокарда определяются множественные интрамуральные участки пятнистого накопления контрастного препарата, которые отражают наличие интрамиокардиального фиброза. Отмечена выраженная гипертрофия МЖП максимально до 36 мм в среднем сегменте. МЖП имеет

неровные контуры, неоднородность МР-сигнала. Толщина ЗСЛЖ не превышает 1 см. Признаков обструкции ЛЖ и ПЖ не выявлено. В анализах крови BNP — 290,4 (норма 3–59,8 пг/мл), NT-pro BNP — 1850 (норма <450 пг/мл), галектин-3 — 5,89 (норма 0–2,28). 13.07.2015г пациенту для первичной профилактики ВСС (рассчитанный риск ВСС составил 5,35%) был имплантирован кардиовертер-дефибрилятор (КД) Protecta XT DR. С момента имплантации отмечен однократный кратковременный эпизод желудочковой тахикардии, не вызвавший срабатывания имплантируемого КД. Больному был выполнен поиск мутаций в 10 генах (*MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYH7*, *TNNI3* и *TNNT2*), кодирующих саркомерные белки миокарда. Были выявлены две независимые мутации (обе в гетерозиготном состоянии): p.R502Q в гене *MYBPC3* и p.N1327K в гене *MYH7*. Обе замены были ранее описаны как причины ГКМП и их патогенность установлена. В рамках каскадного семейного скрининга планируется генетическое исследование для родственников больного. Важно отметить, что наличие двух мутаций в генах, ответственных за ГКМП, в настоящее время рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор, как увеличивающий риск ВСС, так и свидетельствующий в пользу быстрого прогрессирования гипертрофии миокарда [5].

Обсуждение

По данным ряда авторов, встречаемость миокардиальных крипт при проведении МРТ/МСКТ сердца составляет от 2,2% до 6,7%. Чаще всего они диагностируются в 15,6% случаев у пациентов с гипертоническим сердцем, в 15,4% случаев — с миокардитом и в 13,6% — с ГКМП (причем частота выявления выше при подтвержденных генетических мутациях, чем без них) [3, 6]. Кроме того, отмечено, что в 3,6% случаев миокардиальные крипты диагностируются и среди здоровой популяции [6].

ГКМП на сегодняшний день является одним из самых распространенных генетически детерминированных заболеваний миокарда с частотой встречаемости в популяции 1:200 [7]. В приведенных нами клинических наблюдениях мы показали особый морфологический вариант ГКМП, обозначенный как диффузно-генерализованная форма ГКМП [8].

Основной задачей хирургического лечения данного варианта патологии является устранение как внутрижелудочковых перепадов давления, так и увеличение диастолического объема ЛЖ. Как дополнение к реконструктивной операции таким пациентам при высоких рисках развития ВСС имплантируется КД (выбор этапности лечения зависит как от степени риска ВСС, так и от наличия и степени выраженности внутрижелудочковых градиентов давления).

Возможные генетические мутации и патогенез миокардиальных крипт при ГКМП на сегодняшний день изучены не полностью. В то же время, Maron M, et al. в 61% случаев генетически подтвержденной ГКМП диагностировали одномоментное наличие миокардиальных крипт — это позволило им предположить наличие генетической связи между данными патологиями [9]. В пользу этой гипотезы служит и выявление двух мутаций в генах саркомерных белков миокарда у одного из наших пациентов.

Два диагноза, которые вынесены в название статьи, на первый взгляд, могут представляться весьма далекими друг от друга. Вместе с тем, уровень современной высокотехнологической диагностики позволяет все чаще выявлять среди пациентов обе нозологии. На сегодняшний день МРТ/МСКТ сердца позволяет нам безошибочно дифференцировать глубокие миокардиальные крипты от некомпактного миокарда, аневризмы или дивертикула желудочка.

Child N, et al. показали, что выявление миокардиальных крипт возможно среди здоровых людей и рассматривается на сегодняшний день как нормальное физиологическое изменение миокарда и не требует агрессивного оперативного лечения [6].

Для окончательных выводов и более точного определения прогноза у пациентов с наличием миокардиальных крипт необходимо накопление коллективного опыта. Задача настоящей публикации состоит в том, чтобы еще раз обратить внимание практикующих кардиологов на такую проблему как миокардиальные крипты, проблему, которая пока носит только диагностический характер.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Гранта РНФ № 16-15-10421.

Литература

1. Kuribayashi T, Roberts WC. Myocardial disarray at junction of ventricular septum and left and right ventricular free walls in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 1333-40.
2. Deikina DG, Merzhina EA, Sinitsyn VE. The prevalence and significance of crypts (clefs) of the myocardium revealed by MSCT-coronary angiography. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2013; 2(4): 52-3. Russian (Д.Г. Дейкина, Е.А. Мершина, В.Е. Синицын. Распространенность и значение расщелин (клефты) миокарда, выявленных при МСКТ-коронарографии. Лучевая диагностика и терапия. 2013; 2(4): 52-3).
3. Petryka J, Baksi A, Prasad S, et al. Prevalence of Inferobasal Myocardial Crypts Among Patients Referred for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging;* March 2014; 259-64.
4. Dzemeshevich SL, Sinitsyn VE, Frolova YV, et al. The myocardial crypt of the left ventricle in combination with the Barlow syndrome. *Kardiologiya.* 2016; 11: 101-3. Russian (Дземешиевич С.Л., Синицын В.Е., Фролова Ю.В., и др. Миокардиальная крипта левого желудочка в сочетании с синдромом Барлоу. *Кардиология.* 2016; 11: 101-3).
5. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal.* doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
6. Child N, Muhr T, Sammut E, et al. Prevalence of myocardial crypts in a large retrospective cohort study by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014; 16(1): 66.
7. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of Hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 1249-54.
8. Dzemeshevich SL, Zaklyazminskaya EV, Frolova YV. Syndrome of left ventricular hypertrophy. *Russ J Cardiol* 2014; 9: 6-10. Russian (Дземешиевич С.Л., Заклязьминская Е.В., Фролова Ю.В. Синдром левожелудочковой гипертрофии. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 9: 6-10).
9. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(4): 441-7.

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО АМИЛОИДОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА И ПЕРИКАРДА В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА

Демко И. В.¹, Пелиновская Л. И.¹, Мосина В. А.¹, Крапошина А. Ю.¹, Гордеева Н. В.¹, Соловьева И. А.¹, Рязанов А. Е.²

В статье описан клинический случай первичного амилоидоза с поражением сердца и перикарда, проявляющийся тяжелой, резистентной к лечению, сердечной недостаточностью. Демонстрация данного клинического случая свидетельствует о том, что диагностика амилоидоза и ведение пациентов, страдающих этим заболеванием, представляет собой непростую задачу в практике кардиолога. Связано это с его редкой распространенностью, отсутствием патогномичных симптомов в клинической картине и при поздней диагностике отсутствием должного эффекта от проводимого современного лечения.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 103–105
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-103-105>

Ключевые слова: амилоидоз, сердце, кардиомиопатия, перикардит, гипертрофия миокарда, сердечная недостаточность.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия.

Демко И. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Пелиновская Л. И. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Мосина В. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Крапошина А. Ю.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Гордеева Н. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Соловьева И. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Рязанов А. Е. — зав. кардиологическим отделением № 1.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
angelina-maria@inbox.ru

ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 12.01.2017
 Рецензия получена 13.01.2017
 Принята к публикации 20.01.2017

CASE OF PRIMARY AMYLOIDOSIS WITH INVOLVEMENT OF THE HEART AND PERICARDIUM IN CARDIOLOGY PRACTICE

Demko I. V.¹, Pelinovskaya L. I.¹, Mosina V. A.¹, Kraposhina A. Yu.¹, Gordeeva N. V.¹, Solovyova I. A.¹, Ryazanov A. E.²

In the article, a case presented of primary amyloidosis of the heart and pericardium, with severe resistant heart failure. That kind of case witnesses that diagnostics and management of patients with this disease, is a complicated issue in cardiology practice. That is related to its rarity, absence of key symptoms in clinical practice and delayed diagnostics with lack of expected efficacy of modern treatment.

Russ J Cardiol, 2 (142): 103–105
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-103-105>

Key words: amyloidosis, heart, cardiomyopathy, pericarditis, myocardial hypertrophy, heart failure.

¹V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;
²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia.

Амилоидоз — это группа заболеваний, общим признаком которых является внеклеточное отложение в органах и тканях особого белка β -фибриллярной структуры — амилоида. При системном амилоидозе сердце является доминирующим органом-мишенью, также встречается изолированное поражение сердца при локальных формах заболевания [1, 2]. Существуют конкретные типы амилоида, обладающие специфичностью к сердцу: амилоидоз легких цепей (AL), сенильный системный амилоидоз (SSA) и семейный амилоидоз (FAP) [3].

В настоящее время в связи с внедрением высокочувствительных методов лабораторной диагностики (иммунофиксация, определение свободных легких цепей) амилоидоз сердца выявляется чаще [4, 5]. Однако, учитывая неспецифичность симптомов заболевания, малую настороженность среди врачей в отношении амилоидоза и полиорганность поражения, системный амилоидоз и амилоидоз сердца, в частности, продолжает относиться к трудно диагностируемым заболеваниям [4–7]. Поэтому при неясной и резистент-

ной к лечению хронической сердечной недостаточности в схему дифференциального диагноза следует включать и амилоидное поражение сердца [4]. К сожалению, при поздней диагностике общая тяжесть состояния этих пациентов не позволяет проводить им современное эффективное лечение (интенсивная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток, трансплантация органов: сердца, печени или почек) [5].

В связи с вышесказанным представляется интересным клинический случай прижизненной диагностики первичного амилоидоза с поражением сердца и перикарда.

Больная О., 1961г рождения поступала в течение 2016г в отделение кардиологии трижды. Причиной госпитализации, как часто бывает при первичном амилоидозе сердца, была картина сердечной недостаточности, протекающая в основном с признаками правожелудочковой недостаточности. Основными жалобами больной были одышка, чувство распирания в правом подреберье, отеки ног, колющего характера боли в перикардиальной области, не связанные с нагрузкой, и голо-



Рис. 1. Эхокардиография больной О. Парастернальное сечение по длинной оси. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Дилатация левого предсердия.

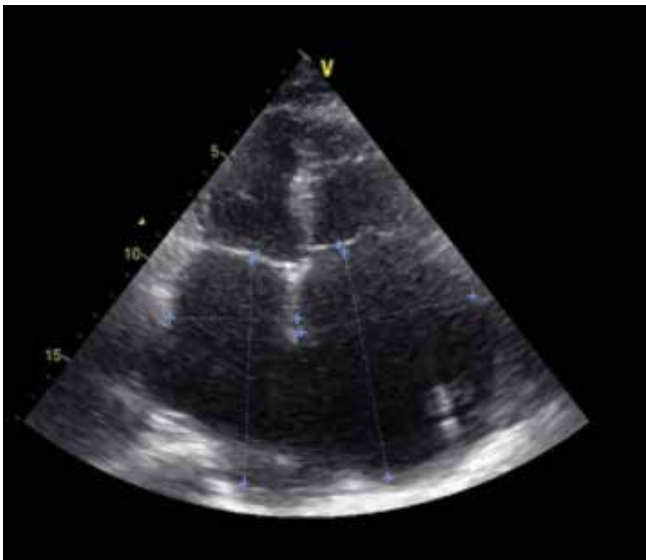


Рис. 2. Апикальная четырехкамерная позиция. Выявляется резкая дилатация обоих предсердий, гипертрофия межжелудочковой перегородки.

вокружение, которое возникало при эпизодах частого снижения артериального давления до 90-85/60 мм рт.ст. Из анамнеза известно, что на протяжении предыдущего года у больной рецидивировала клиника экссудативного перикардита, по поводу которого была проведена субтотальная резекция перикарда в конце 2015г. Перед операцией больной была проведена диагностическая коронарография, позволившая исключить ишемическую болезнь сердца. Во время операции хирурги обратили внимание и описали значительное уменьшение в размерах полостей правого и особенно левого желудочков и увеличение размеров правого предсердия. Аналогичные изменения фиксировались двукратно при описании ЭхоКГ до операции: дилатация левого предсердия в “М” режиме — 5,6 см, в “В” режиме 5,5*7,9 см, правого предсердия в “М” режиме 5,8 см, в “В” режиме 6,0*9,2 см. Полости левого и правого желудочка не рас-

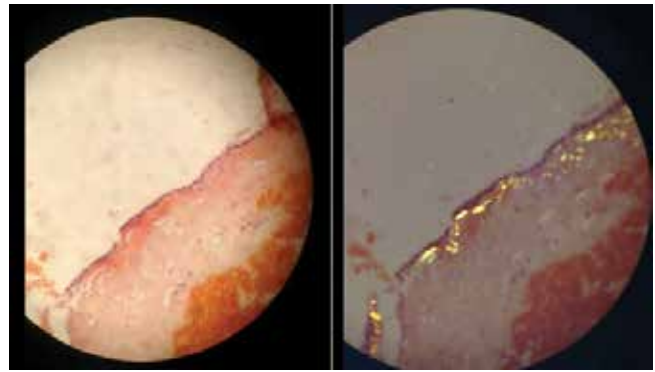


Рис. 3 (А, Б). А. Фрагменты биоптата перикарда. Окраска конго-красным. Б. Фрагменты биоптата перикарда. Окраска конго-красным в поляризованном свете при поляризующей микроскопии.

ширены. Сократимость левого желудочка удовлетворительная. Выявлены утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, неравномерное утолщение перикарда за счет плотного наложения фибрина. Систolicеское давление в легочной артерии 35 мм рт.ст. Сделано заключение о диагностике рестриктивной кардиомиопатии и экссудативного перикардита. Результат патогистологического исследования перикарда после операции был кратким: данных за опухолевой процесс, специфическое воспаление перикарда не выявлено. Этиологическая причина рестриктивной кардиомиопатии в период госпитализации в 2015г не обсуждалась, перикардит расценен как проявление хронической сердечной недостаточности, по поводу которой больная получала стандартное лечение.

Фибрилляция предсердий у больной диагностирована за 8 лет до появления клиники амилоидоза и носит семейный характер. Ей страдает мать больной, брат и сестра. В 2009г больной проведена имплантация ЭКС Philos SR, последние два года больная получает варфарин.

В период второй госпитализации в апреле 2016г больная предъявляла жалобы на выраженную одышку, массивные отеки ног, слабость. Состояние больной было тяжелым. При осмотре — кожа чистая, обычной окраски, отеки ног до уровня колен, периферические лимфатические узлы не увеличены, определялся умеренно выраженный асцит. Артериальное давление 90/60 мм — 84/58 мм рт.ст. Тоны сердца ритмичные с частотой 76-82 в минуту, шумы не выслушивались. Частота дыхания в положении сидя — 24 в минуту. Притупление перкуторного звука над нижними отделами легких с обеих сторон, здесь же ослабление везикулярного дыхания. Пальпировалась печень, выступая на 5-6 см ниже края реберной дуги, плотно-эластической консистенции. Селезенка не пальпировалась. По результатам неврологического осмотра данных за периферическую нейропатию не получено. СОЭ — 8 мм/час, лейкоциты — $4,88 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $4,41 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb 130 г/л. Анализы мочи без

патологии, показатели азотистого обмена не изменены. ЭКГ — ритм кардиостимулятора. На протяжении всего периода холтеровского мониторирования регистрировался ритм электрокардиостимулятора с частотой 69–85 уд./мин., средняя частота — 70 уд./мин. Эхокардиография повторно зафиксировала выраженную дилатацию обоих предсердий, гипертрофию межжелудочковой перегородки, впервые описана неоднородная “зернистая структура” миокарда (рис. 1, 2). УЗИ внутренних органов выявило увеличение в размерах печени, наличие небольшого количества жидкости в плевральных полостях и брюшной полости, спленомегалия не описана.

Были проведены исследования, позволившие исключить такие причины рестриктивной кардиомиопатии как гемохроматоз (нормальный уровень сывороточного железа, ферритина, отсутствие специфических изменений кожи, печени), саркоидоз (отсутствие лимфоаденопатии), болезнь Леффлера (отсутствие гиперэозинофильного синдрома), склеродермия. Было решено обратиться в патологоанатомическое бюро с просьбой поднять из архива оставленные после операции 4 микропрепарата и провести целенаправленно исследования для подтверждения амилоидоза. Микроскопическое исследование проводилось после дополнительной селективной окраски препаратов конго красным в поляризованном свете. Заключение: “Препараты хорошего качества. В представленных стеклах серийные срезы ткани перикарда с выраженными расстройствами кровообращения, умеренными склеротическими изменениями. Под мезотелием отмечается отложение гомогенных безъядерных эозинофильных масс, при окраске конго рот выявлено окрашивание данных масс в кирпично-красный цвет. При исследовании тех же участков в поляризованном свете описанные отложения демонстрируют свечение яблочно-зеленого света. Заключение: положительные результаты дополнительных исследований позволяют высказаться в пользу диагностики амилоидоза” (рис. 3). Отсутствие хронического воспалительного процесса, опухолевого процесса, признаков миеломной болезни (при цитологии костного мозга плазматочной инфильтрации не выявлено) позволили исключить вторичный амилоидоз и миеломную болезнь и остановиться на диагно-

стике первичного амилоидоза, как причины рестриктивной кардиомиопатии и поражения перикарда. Но и само клиническое течение болезни, протекающее изолированно с поражением сердца и перикарда, было типичным для первичного амилоидоза. Заключительный диагноз был сформулирован следующим образом: системный первичный амилоидоз с поражением сердца по типу рестриктивной кардиомиопатии, перикарда с клиникой рецидивирующего экссудативного перикардита. Фон болезни — идиопатическая фибрилляция предсердий, постоянная форма. Осложнение — сердечная недостаточность, стадия 2Б (NYHA, III ФК).

Начато проведение курса полихимиотерапии по самой распространенной схеме лечения первичного амилоидоза: программа МР (мелфалан в дозе 9 мг/м² (алкеран 0,002 по 2 таблетки 3 раза в день), с 1-го по 4-й дни курса лечения + преднизолон 100 мг внутрь (или дексаметазон 20 мг в/в капельно)) — 1 раз в 4 недели. Больная перенесла хорошо 2 курса лечения и была выписана с рекомендацией оценки эффекта терапии после 3-го и 4-го курсов терапии в амбулаторных условиях. Однако улучшения в течении заболевания не произошло и после 4 курса лечения сердечная недостаточность неуклонно прогрессирует. Больная была вновь госпитализирована для проведения терапии сердечной недостаточности с включением в лечение активной терапии диуретиками.

В заключение подчеркнем, что первичный амилоидоз с поражением сердца является тяжелой патологией с высоким уровнем летальности. Его очень трудно диагностировать и лечить. Наиболее ценным и объективным методом диагностики является биопсия и исследование гистологического материала органов и тканей с окраской конго красным с последующим исследованием в поляризованном свете. Следует помнить, что все пациенты с кардиальной патологией, протекающей с клиникой сердечной недостаточности неясной этиологии, требуют проведения полноценной дифференциальной диагностики с включением в план обследования при необходимости и столь редкой патологии как амилоидоз сердца, подробного обследования с применением современных наиболее доказательных для диагностики амилоидоза методов исследования.

Литература

- Shchadnaya SI, Parkhomenko YuV, Belozertseva LV, et al. Amyloidosis masks. Sovremennye problemy revmatologii 2012; 4(4): 32-42. Russian (Щадная СИ, Пархоменко ЮВ, Белозерцева ЛВ и др. Маски амилоидоза. Современные проблемы ревматологии 2012; 4(4): 32-42).
- Zhdanova EA, Gudkova KV, Rameev VV, et al. Sovremennye predstavleniya ob amiloidoze serdca. Kardiologiya 2013; 12: 70-8. Russian (Жданова ЕА, Гудкова КВ, Рамеев ВВ и др. Современные представления об амилоидозе сердца. Кардиология 2013; 12: 70-8).
- Volkova EN, Posnenkova OM, Popova YuV, et al. Clinical case of the advanced form of primary amyloidosis with a heart lesion. Byulleten' meditsinskih internet-konferentsiy 2014; 4(9): 1038-41. Russian (Волкова ЕН, Посненкова ОМ, Попова ЮВ и др. Клинический случай запущенной формы первичного амилоидоза с поражением сердца. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2014; 4(9): 1038-41).
- Novikova ON, Rudenko EA, Alekseeva NV, et al. Difficulties of diagnostics of an amyloid cardiopathy. A case from practice. Klinicheskaya praktika 2014; 1(17): 38-43. Russian (Новикова ОН, Руденко ЕА, Алексеева НВ и др. Сложности диагностики амилоидной кардиопатии. Случай из практики. Клиническая практика 2014; 1(17): 38-43).
- Uholkina GB, Kuchin GA, Bychkova OP, et al. Amyloidosis of the heart in clinical practice. Zhurnal serdechnaya nedostatochnost' 2016; 1: 57-68. Russian (Ухолкина ГБ, Кучин ГА, Бычкова ОП и др. Амилоидоз сердца в клинической практике. Журнал сердечная недостаточность 2016; 1: 57-68).
- Gillmore JD, Wechale A, Bird J, et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. Br J Haematol 2015; 168(2): 207-18.
- Tereshchenko YuA, Panchenko TL, Matveeva IV. Primary amyloidosis: the difficulties of diagnosis. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie 2010; 5(65): 73-6. Russian (Терещенко ЮА, Панченко ТЛ, Матвеева ИВ. Первичный амилоидоз: трудности диагноза. Сибирское медицинское обозрение 2010; (65): 73-6).

НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: СИМПТОМ, СИНДРОМ ИЛИ ВАРИАНТ РАЗВИТИЯ?

Поляк М. Е.¹, Мершина Е. А.², Заклязьминская Е. В.^{1,3}

Синдром некомпактного миокарда левого желудочка — относительно новый диагноз, вошедший в клиническую практику с усовершенствованием методов визуализации сердца. Проводится большое количество исследований, посвященных генетическому разнообразию синдрома некомпактного миокарда и его вкладу в течение различных ассоциированных кардиомиопатий. Однако единого мнения о патогенезе некомпактности миокарда нет, как нет и единых диагностических критериев, и руководства по лечению и динамическому наблюдению пациентов с СНМЛЖ. В настоящем обзоре мы обобщаем данные о природе этого состояния, его генетических причинах, о диагностике и лечении.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 106–113
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-106-113>

Ключевые слова: синдром некомпактного миокарда левого желудочка, кардиомиопатия.

¹ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва; ²ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Поляк М. Е.* — врач-генетик, лаборатория медицинской генетики, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделом томографии Центра лучевой диагностики, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., зав. лабораторией медицинской генетики, доцент кафедры молекулярной и клеточной генетики медико-биологического факультета.

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

ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СНМЛЖ — синдром некомпактного миокарда левого желудочка, СССР — синдром слабости синусового узла, ЭхоКГ — эхокардиография

Рукопись получена 14.01.2017
 Рецензия получена 16.01.2017
 Принята к публикации 23.01.2017

NON-COMPACTION LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM: A SYMPTOM, SYNDROME OR DEVELOPMENT VARIATION?

Polyak M. E.¹, Merzhina E. A.², Zaklyazminskaya E. V.^{1,3}

The left ventricle non-compaction myocardium syndrome is relatively new diagnosis entered clinical practice with improvement of the heart visualization methods. There is plenty of studies on genetic heterogeneity of non-compaction myocardium syndrome and its impact on a variety of associated cardiomyopathies. However, there is no single opinion on pathogenesis of non-compaction, as there are no unified diagnostic criteria and no guideline on treatment and management of patients with this syndrome. Current review provides a summary of data on this pathology nature, its genetics, diagnostics and treatment.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 106–113
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-106-113>

Key words: non-compaction left ventricle myocardium syndrome, cardiomyopathy.

¹V.B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; ²Treatment-Rehabilitation Center of the Ministry of Health, Moscow; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Впервые феномен некомпактного миокарда был описан в 1926г [1]. Впоследствии несколько работ, основанных на результатах патоморфологического исследования и/или вентрикулографии, подтвердили существование “губчатого” миокарда [2]. Целенаправленное изучение некомпактного миокарда стало возможным после внедрения эхокардиографии (ЭхоКГ) в клиническую практику, и изолированный некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) был описан в 1984г [2]. Диагноз “синдром некомпактного миокарда левого желудочка” (СНМЛЖ) вошел в клиническую практику относительно недавно — первые диагностические критерии были предложены в 1990-х годах [3].

Сейчас феномен “некомпактности” миокарда хорошо описан морфологически. Миокард пораженного левого желудочка (ЛЖ) состоит из двух слоев — из тонкого компактизированного эпикардального

слоя и утолщенного эндокардиального слоя с выраженными трабекулами и полостями, не связанными с коронарным кровотоком (рис. 1). Некомпактный миокард обнаруживается в основном в верхушке ЛЖ, латеральной стенке и, реже, в межжелудочковой перегородке, описаны и бивентрикулярные формы [4, 5].

СНМЛЖ проявляется явлениями сердечной недостаточности и нарушениями ритма сердца. По мнению некоторых авторов, клиническая триада симптомов сердечной недостаточности, желудочковых аритмий и системной эмболии — классическая клиническая картина СНМЛЖ [6]. По определению, синдром является устойчивым сочетанием симптомов с едиными этиологией и патогенезом. Однако патогенез клинических проявлений при наличии некомпактного миокарда неизвестен. Учитывая эту неопределенность, многие авторы ставят вопрос

о правомерности термина “синдром” применительно к НМЛЖ. Кроме того, описаны бессимптомные пациенты с НМЛЖ [5]. Однако сроки динамического наблюдения за такими пациентами ограничены, и нет данных, как долго они остаются бессимптомными после постановки диагноза, есть ли изменения в качестве и продолжительности жизни. В настоящем обзоре мы суммируем сложившиеся фундаментальные и клинические представления о СНМЛЖ, а также обсуждаем спорные и нерешенные вопросы, касающиеся этого состояния.

Эпидемиология СНМЛЖ

Несмотря на прогресс, достигнутый в визуализации и диагностике СНМЛЖ, его распространённость не определена. По данным нескольких ЭхоКГ-исследований взрослой популяции, частота СНМЛЖ колеблется в пределах 0,014–1,3% [7]. Среди пациентов с сердечной недостаточностью частота СНМЛЖ выше и составляет около 3% [8]. Такие разные оценки частоты СНМЛЖ связаны, скорее всего, с различными подходами к диагностике и разными методами визуализации. Самая высокая частота СНМЛЖ была обнаружена среди пациентов детского возраста — 9% от всех случаев кардиомиопатии (КМП) у детей [9]. Таким образом, по данным нескольких ретроспективных ЭхоКГ исследований, СНМЛЖ является третьей по частоте КМП детского возраста после дилатационной (ДКМП) (58,6%) и гипертрофической (ГКМП) (25,5%). Природа высокой частоты СНМЛЖ у детей неясна. Предполагается, что у части пациентов детского возраста наблюдается “волнообразный” фенотип с восстановлением систолической функции на некоторый период времени, в результате чего развернутая клиническая картина наблюдается уже во взрослом возрасте.

Гипотезы возникновения НМЛЖ

Существует две гипотезы возникновения феномена НМЛЖ — эмбриональная и “неэмбриональная” (или гипотеза стадии КМП).

Согласно эмбриональной гипотезе, НМЛЖ — следствие нарушения компактизации миокарда в период эмбрионального развития. Камеры обоих желудочков сердца развиваются в результате выпячивания наружной кривизны миокарда бульбовентрикулярной складки [10]. Этот процесс происходит параллельно с формированием трабекул, ориентированных снаружи (компактный эндокардиальный слой) кнутри, в направлении бесклеточного внеклеточного матрикса (кардиального геля) и первичной полости желудочков [10]. Рост миокарда тесно коррелирует с увеличением трабекулярности и формированием “губчатого” миокарда. К концу первого триместра внутриутробного развития в человеческом сердце наблюдаются желудочковые трабекулы в виде

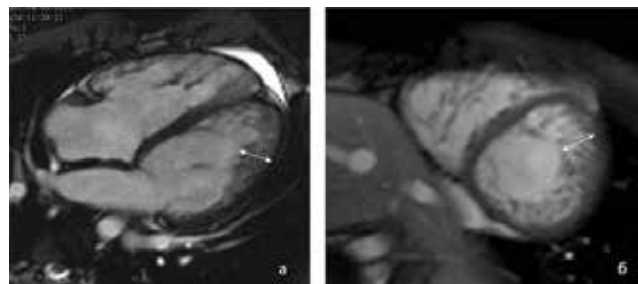


Рис. 1. Случай некомпактного миокарда ЛЖ: фрагмент МРТ пациента П., 23 года. Стрелками отмечен некомпактный слой миокарда.

эндокардиальных выступов. Функциональное значение трабекулярности в эмбриональном сердце изучено недостаточно. Возможно, за счет них обеспечивается возможность наращивания массы миокарда и осуществляется внутрисердечный кровоток до развития коронарных артерий [11]. Начиная с 8 недели внутриутробного развития, трабекулярный слой компактизируется, и к 4 месяцу (по некоторым данным [12] — к 18-ой неделе) гестации компактизированный миокард уже составляет большую часть сердца эмбриона. Компактизация трабекулярного слоя происходит по направлению от основания сердца к верхушке и снаружи вовнутрь — от эпикарда к эндокарду. Процесс завершается формированием спиральной структуры волокон миокарда, ответственной за “скручивание” миокарда во время сокращения [2]. В пользу гипотезы нарушения эмбрионального развития говорят несколько фактов. Во-первых, верхушка сердца всегда вовлечена в патологический процесс при СНМЛЖ, а именно на верхушке заканчивается процесс компактизации. Во-вторых, слой некомпактного миокарда располагается всегда эндокардиально, что соответствует направлению компактизации “снаружи вовнутрь”. В-третьих, многочисленные описания диагностики СНМЛЖ внутриутробно и у новорожденных не позволяют предположить развитие НМЛЖ вследствие длительно текущей кардиомиопатии [13–16].

Известно большое число генов, контролирующих эмбриогенез сердца, однако их точная роль в процессах компактизации миокарда в эмбриональном периоде изучена недостаточно. Также обсуждается роль генов, кодирующих саркомерные белки миокарда, в нормальном эмбриогенезе сердца [17]. Однако эта гипотеза всё ещё нуждается в экспериментальном и клиническом подтверждении.

“Не-эмбриональная” гипотеза рассматривает некомпактный миокард как проявление функциональной дезадаптации, возможный этап в развитии кардиомиопатии. Эта гипотеза подкрепляется фактами обнаружения НМЛЖ у взрослых пациентов, у которых в ходе предыдущих ЭхоКГ исследований структурных аномалий миокарда выявлено не было.

Таблица 1

Гены, мутации в которых обнаруживаются при СНМЛЖ, и ассоциированные с ними заболевания

№	Название гена	Название белка	Ассоциированные заболевания	Ссылка
1	<i>MYH7</i>	Тяжелая цепь бета-миозина	ГКМП, ДКМП, СНМЛЖ, дистальная миопатия с ранним началом	15, 22, 24, 25
2	<i>MYBPC3</i>	Миозин-связывающий белок С	ГКМП, ДКМП, СНМЛЖ	15, 22, 24, 25
3	<i>ACTC1</i>	α -актин	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ	15, 22, 24, 25
4	<i>TNNI2</i>	Тропонин Т	ГКМП, ДКМП, РКМП, СНМЛЖ	15, 22, 24, 25
5	<i>TPM1</i>	α -1 цепь тропомиозина	ГКМП, ДКМП, СНМЛЖ	15, 22, 24, 25
6	<i>LDB3</i>	СМ-домен связывающий белок 3	ДКМП, СНМЛЖ, миофибриллярная миопатия	22, 24
7	<i>TAZ</i>	Тафазин	Синдром Барта	15, 25
8	<i>TNNC1</i>	Тропонин С	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ	22
9	<i>TNNI3</i>	Тропонин I	ГКМП, РКМП, ДКМП, СНМЛЖ	15, 22
10	<i>MYL2</i>	Регуляторная легкая цепь миозина-2	ГКМП, СНМЛЖ	22
11	<i>MYL3</i>	Легкая цепь миозина-3	ГКМП, СНМЛЖ	22
12	<i>CSRP3</i>	Цистеин- и глицин-обогащенный белок 3	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ	22
13	<i>TCAP</i>	Телетонин	ГКМП, СНМЛЖ, поясно-конечностная миодистрофия 2G	22
14	<i>CASQ2</i>	Кальсеквестрин-2	СНМЛЖ, калехоламинергическая желудочковая тахикардия	24
15	<i>CALR3</i>	Кальретикулин-3	ГКМП, СНМЛЖ	22
16	<i>PLN</i>	Фосфоламбан	ДКМП, ГКМП, СНМЛЖ	22
17	<i>LMNA</i>	Ламин А/С	Миодистрофия Эмери-Дрейфуса, ДКМП, липодистрофия, поясно-конечностная мышечная дистрофия 1В, ДКМП с гипогонадизмом, СНМЛЖ и др.	15, 24, 25
18	<i>DTNA</i>	Дистробревин	СНМЛЖ, наследственные пороки сердца	24
19	<i>mtDNA</i>		Митохондриальные болезни	15, 25
20	<i>DMD</i>	Дистрофин	Миодистрофия Дюшена-Беккера	12
21	<i>GLA</i>	α -галактозидаза	Болезнь Фабри	24
22	<i>SCN5A</i>	α -субъединица $Na_v1.5$ натриевого канала	LQT3, синдром Бругада, ДКМП, СНМЛЖ, CCCU и др.	15

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СНМЛЖ — синдром некомпактного миокарда левого желудочка, CCCU — синдром слабости синусового узла.

Также, по данным Arbustini E, et al. [12], транзиторная повышенная трабекулярность миокарда обнаруживается более чем у 25% беременных женщин, что позволяет рассматривать ее как вариант физиологической адаптации к увеличенной нагрузке на ЛЖ. Авторы приводят свидетельства наличия некомпактного миокарда у молодых спортсменов и у пациентов с серповидно-клеточной анемией. Описаны случаи “регресса” ЭхоКГ-признаков НМЛЖ после ресинхронизирующей терапии [18], что также более вероятно в случае вторичного характера процесса.

НМЛЖ часто обнаруживается при врожденных заболеваниях различной генетической природы: митохондриальных болезнях, моногенной синдромальной патологии (синдромы Альпорта, Нунан), хромосомных нарушениях (синдром делеции 1p36 и др.), при врожденных пороках сердца [5]. Представляется маловероятным, чтобы у заболеваний с такой разнообразной генетической природой и различными молекулярными механизмами реализации была единая дискретная причина нарушения развития миокарда. Скорее можно предположить, что

феномен некомпактности миокарда является вариантом универсального ответа на рассогласование молекулярных сигналов в эмбриогенезе, расстройства метаболизма, функциональную перегрузку или несостоятельность саркомерных или структурных белков миокарда.

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

Клиническая и молекулярная генетика НМЛЖ

Несмотря на отсутствие единой точки зрения на этиологию и патогенез НМЛЖ, высокая доля наследственных случаев НМЛЖ отмечается во многих исследованиях. В исследовании Probst S, et al. [19] по результатам обследования 63 семей наследственный характер СНМЛЖ был установлен в 25% слу-

чаев. По данным Ichida F, et al. [20], у 44% обследованных пациентов наблюдался семейный характер заболевания, с аутосомно-доминантным наследованием в 70% случаев и Х-сцепленным рецессивным в 30%. Наиболее полное в этом отношении исследование было опубликовано Hoedemaekers Y, et al. [21] в 2010г. Было обследовано 56 пробандов, молекулярно-генетическое исследование включало в себя секвенирование 17 генов. Семейный характер заболевания прослеживался в 67% случаев, однако генетический дефект удалось обнаружить в 50% подтвержденных инструментально случаях НМЛЖ. Увеличение доли семейных случаев НМЛЖ по сравнению с исследованием Ichida F, et al. связано, скорее всего, с более детальным обследованием родственников пробандов.

Во всех приведенных исследованиях аутосомно-доминантный тип наследования описан как наиболее частый при СНМЛЖ. Сочетание НМЛЖ и врожденных пороков сердца, по данным Towbin JA [22], также в большей части случаев наследуется аутосомно-доминантно с вариабельной экспрессивностью порока в семье. Второй по частоте тип наследования СНМЛЖ — Х-сцепленный рецессивный (например, в рамках синдрома Барта), реже встречаются случаи аутосомно-рецессивного и митохондриального наследования. Клиническая и генетическая гетерогенность НМЛЖ диктует необходимость детального клинического обследования родственников пробанда, т.к. в этом случае возможно определение типа наследования и установление диагноза даже в отсутствие выявленной мутации. К настоящему времени известно не менее 20 генов, в которых обнаруживаются мутации у больных с СНМЛЖ (табл. 1).

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

СНМЛЖ был описан у нескольких пациентов с нервно-мышечными заболеваниями: дистрофиями (миодистрофия Дюшена, Беккера), ламинариями, миотонической дистрофией 2 типа (мутации в гене *ZFP9*), болезни Шарко-Мари-Тут, тип 1А (мутации в гене *PMP22*) [4]. Также НМЛЖ обнаруживается при некоторых хромосомных абберациях. Так, НМЛЖ является частью фенотипа при синдроме микроделеции 1p36. Единичные описания НМЛЖ встречаются при синдромах Шерешевского-Тернера, Отахара, делеции 1q43, дистальной делеции 5q, мозаичной форме трисомии 22, микроделеционных синдромах Ди Джорджи и Корнелии де Ланге. Довольно часто, особенно у детей, НМЛЖ ассоциирован с митохондриальными заболеваниями. В настоящее время описано не менее 40 пациентов с сочетанием митохондриальной патологии и НМЛЖ [23].

Одним из первых синдромов, для которых было описано сочетание с НМЛЖ, был синдром Барта, обусловленный мутациями в гене *TAZ*. Ген *TAZ*, расположенный на Х-хромосоме, кодирует белок таффазин, вовлеченный в метаболизм фосфолипидов. Клинические проявления синдрома Барта включают в себя низкий рост, легкие когнитивные расстройства, ДКМП, митохондриальную миопатию и гематологические нарушения [24]. Синдром Барта наследуется Х-сцепленно рецессивно, поражая практически исключительно мальчиков; возраст манифестации колеблется от младенческого до среднего (от 1 до 49 лет [23]), однако, как правило, развернутая клиническая картина наблюдается в подростковом возрасте. К настоящему времени ассоциация синдрома Барта с НМЛЖ описана в нескольких исследованиях [23].

По результатам исследований мутаций генов саркомерных белков показано, что на долю генов *MYH7* и *MYBPC3* приходится около 20% мутаций, выявленных при СНМЛЖ [11]. Для сравнения, при ГКМП мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3* составляют около 40% от всех выявленных мутаций. Эти данные могут свидетельствовать об универсальной роли генов *MYH7* и *MYBPC3* в генезе различных КМП. Однако в случае обнаружения мутации в генах саркомерных белков возникает следующий вопрос: является ли выявленный генетический дефект причиной феномена НМЛЖ или причиной развития КМП, приведшей к феномену НМЛЖ? Ответ на этот вопрос может быть получен в ходе исследований с большим количеством пациентов, с выполнением детального фенотипирования и изучением корреляций между генотипом и фенотипом. В настоящее время данных о таких корреляциях недостаточно.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2011г [25], ДНК-диагностика при СНМЛЖ может быть полезна для пациента с установленным кардиологическим диагнозом “СНМЛЖ”. Родственникам пробанда ДНК-диагностика рекомендована в случае выявления мутации у пробанда.

В 2000г авторами Bowles N, Bowles K и Towbin J была предложена “гипотеза общего патогенеза” КМП. Согласно предложенной гипотезе, структурно-функциональные сходства белков, повреждаемых из-за мутаций кодирующих их генов, являются причиной общности фенотипа для группы заболеваний [26, 27]. В “общий патологический путь” включаются не только белки, непосредственно повреждающиеся в результате мутаций кодирующих их генов, но и белки, взаимодействие с которыми нарушается в результате повреждения сайтов связывания. Однако такой гипотетический “общий патологический путь” пока не выявлен и эта концепция нуждается в дальнейшей разработке.

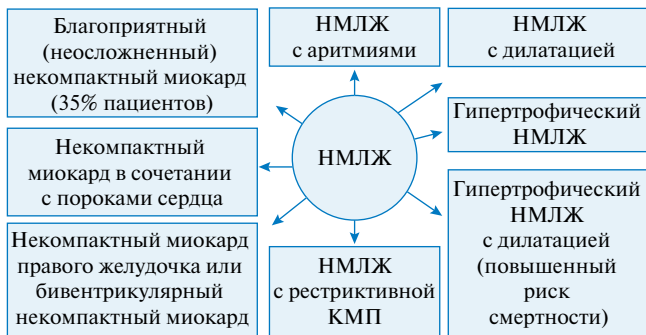


Рис. 2. Схема классификации СНМЛЖ Towbin J, et al. (2015).

Клинико-диагностические аспекты СНМЛЖ

С момента описания феномена некомпактного миокарда было разработано 3 группы диагностических критериев: Chin T, et al. [28], Jenni R, et al. [29], и Stollberger C, et al. [30]. В клинической практике наиболее часто применяются ЭхоКГ-критерии Jenni R (2001):

1. при наличии признаков НМЛЖ — отсутствие сопутствующей сердечной патологии;
2. выраженная гипертрофия стенки ЛЖ, состоящей из двух слоев: тонкого компактизированного эпикардального слоя и утолщенного эндокардиального слоя с выраженными трабекулами и полостями;
3. в конце систолы максимальное отношение толщины некомпактного слоя миокарда к компактному >2 ;
4. по результатам цветной доплерографии — наличие кровотока в глубоких межтрабекулярных пространствах.

Необходимо отметить, что основное ограничение всех исследований, по результатам которых были предложены ЭхоКГ критерии, состоит в малых размерах обследованных выборок. В результате предложенные критерии могут оказаться неспецифичными. Действительно, согласно Ikeda F, et al. [6], при обследовании здоровой популяции у 8,3% лиц выполняется как минимум один ЭхоКГ диагностический критерий. Возможно, принятые в настоящее время ЭхоКГ-критерии излишне чувствительны и недостаточно специфичны.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца может применяться для уточнения диагноза после проведения ЭхоКГ, также МРТ сердца позволяет диагностировать СНМЛЖ в случае затруднения визуализации верхушки сердца. Было предложено два подхода к диагностике НМЛЖ методом МРТ: критерии Peterson S, et al. [31] и критерии Jacquier A, et al. [32]. Согласно критериям Jacquier A, et al., масса некомпактного миокарда оценивается как разница между общей массой и массой компактного миокарда, измерения проводятся в конце диастолы. Диагностически значимой считается масса некомпактного миокарда,

составляющая $>20\%$ от общей массы миокарда. Однако, в клинической практике чаще применяются диагностические критерии, оценивающие соотношение толщины некомпактного и компактного слоев (критерии Peterson S, et al.). Согласно критериям Peterson S, et al., диагностически значимым считается отношение некомпактного слоя миокарда к компактному, превышающее 2.3 (измерение толщины слоев проводится в диастолу). Несмотря на высокую диагностическую ценность МРТ, у нее есть определенные ограничения, в основном обусловленные невозможностью выполнения исследования пациентам с имплантированными устройствами.

Также диагностика НМЛЖ возможна с помощью метода компьютерной томографии [27].

Некоторые авторы отмечают, что увеличение частоты постановки диагноза “СНМЛЖ” обусловлено не только повышением информированности врачей, но и совершенствованием методик визуализации. При этом, возрастает частота обнаружения феномена некомпактного миокарда. Оправданность постановки диагноза “СНМЛЖ” у бессимптомных пациентов с “губчатым” миокардом в настоящее время дискуссионна. Из-за отсутствия длительного периода динамического наблюдения за такими пациентами прогнозирование исхода и оценка риска внезапной сердечной смерти (ВСС) в настоящее время невозможны.

Согласно классификации Американской ассоциации сердца (АНА, 2006), СНМЛЖ является самостоятельной формой генетически детерминированных КМП [23]. Однако классификация Европейского кардиологического общества (ЕКС, 2008) относит СНМЛЖ к “неклассифицированным” КМП с последующим делением на “семейную” и “несемейную” формы. Первую попытку классифицировать собственно НМЛЖ предпринял Towbin JA, et al. [5] в своем исследовании 2015г. В его довольно обширной классификации учитывалось наличие сопутствующей кардиальной патологии; классификация в виде блок-схемы представлена на рис. 2.

Прогностическое значение феномена некомпактного миокарда, обнаруживаемого при различных КМП, остается спорным, и, возможно, различно в разных возрастных группах. Как было представлено выше в классификации подтипов НМЛЖ Towbin JA, et al., прогноз заболевания у взрослых определяется степенью выраженности КМП, а не фактом обнаружения некомпактного миокарда, хотя отмечено, что наличие некомпактного миокарда может увеличивать послеоперационные риски у пациентов с клапанной патологией. Такой подход к прогнозу тяжести КМП в сочетании с НМЛЖ подкрепляется результатами исследования Amzulescu M.-S, et al. [33], в котором оценивается вклад повышенной трабекулярности или некомпактного миокарда в исход заболевания

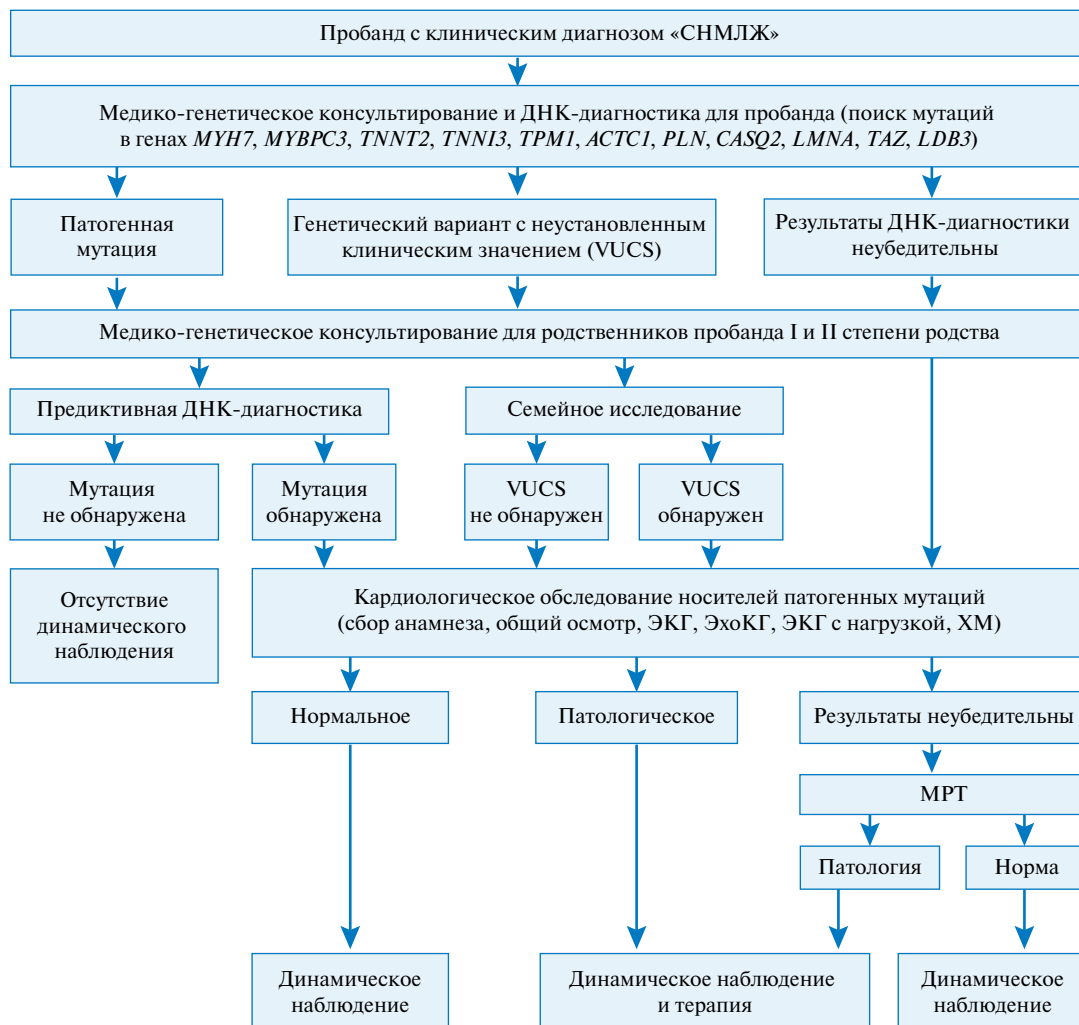


Рис. 3. Схема клинического и генетического обследования пробанда и родственников.

у взрослых пациентов с неишемической ДКМП. По результатам исследования, включавшего анализ исходов ДКМП у 162 пациентов, было установлено, что наличие и объем НМЛЖ не коррелирует с тяжестью заболевания и не является предиктором сердечно-сосудистой смертности. Тяжесть клинической картины заболевания была обусловлена степенью ремоделирования желудочков и систолической дисфункцией, но не фактом наличия НМЛЖ. Также было показано, что некомпактность миокарда является частой находкой у взрослых пациентов с ДКМП — 36% и 44%, по результатам применения различных диагностических критериев. Зачастую такие пациенты отвечают критериям диагностики СНМЛЖ.

Noedemaekers Y, et al. [21] была предложена схема клинического и генетического обследования пробанда и родственников (рис. 3). Как видно из приведенной схемы, убедительно исключить СНМЛЖ у родственников пробанда возможно только при отсутствии выявленной ранее патогенной мутации.

Во всех остальных случаях под наблюдением кардиолога оказывается не только пробанд, но и родственники I и II степени родства. На данный момент руководство по динамическому наблюдению и терапии СНМЛЖ не разработано, что во многом обусловлено отсутствием клинических исследований с достаточным количеством пациентов. Проведенные исследования охватывают только отдельные аспекты терапии, такие как назначение бета-блокаторов [34], антикоагулянтной терапии, имплантации имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Было показано, что в группе пациентов с НМЛЖ наблюдается высокая частота развития сердечной недостаточности (NYHA III-IV) и ВСС [26, 35].

Выявление СНМЛЖ на стадии внутриутробного развития и у новорожденных является, по-видимому, прогностически неблагоприятной находкой, и ассоциировано с высоким риском развития хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболий и ВСС [16].

Широкомасштабных исследований исходов заболевания у пациентов с сочетанием кардиомиопатии

и НМЛЖ в настоящее время мало. По результатам исследования пациентов с ДКМП и НМЛЖ было показано, что наличие НМЛЖ не коррелирует с тяжестью заболевания у пациентов с ДКМП [25]. На этом основании было предложено не применять более агрессивную тактику терапии у пациентов с ДКМП и НМЛЖ.

В целом, у взрослых больных рекомендуется экстраполировать руководство по терапии кардиомиопатий на терапию пациентов с НМЛЖ [36], при наличии сниженной фракции выброса ЛЖ рекомендуется применять стандарт лечения ДКМП. Однако некоторые аспекты терапии являются уникальными для СНМЛЖ. Вопросы о назначении антикоагулянтной терапии и об имплантации ИКД стоит рассмотреть особо.

В ретроспективном исследовании Stollberger C, et al. риск тромбоэмболии у пациентов с НМЛЖ оценивался по шкале CHADS₂/CHA₂DS₂-Vasc [37]. Было показано, что у пациентов с НМЛЖ и тромбоэмболией или инсультом в анамнезе баллы по шкале CHADS₂/CHA₂DS₂-Vasc были существенно выше. Таким образом, шкала CHADS₂/CHA₂DS₂-Vasc может служить дополнительным инструментом при принятии решения о назначении антикоагулянтной терапии у пациентов с НМЛЖ. При наличии тромба ЛЖ или документированной фибрилляции предсердий антикоагулянтную терапию следует назначать независимо от баллов по шкале CHADS₂/CHA₂DS₂-Vasc [26].

Один из наиболее сложных аспектов терапии СНМЛЖ — решение об имплантации ИКД. Известно, что один из подтипов СНМЛЖ — неосложненный НСЛЖ без нарушений ритма сердца и с благоприятным прогнозом. Поскольку ВСС может быть первым симптомом заболевания при кардиомиопатиях, оценку риска ВСС необходимо проводить даже у пациентов, бессимптомных на момент обнаружения НМЛЖ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по терапии желудочковых нарушений ритма сердца и профилактике ВСС [38], решение об имплантации ИКД у пациентов с НМЛЖ стоит принимать на основании тяжести диастолической дисфункции и наличия устойчивых желудочковых аритмий с использованием критериев для ДКМП. Для дополнительной оценки риска ВСС у пациентов с сохранной фракцией выброса ЛЖ Bennet, et al. предлагают холтеровское мониторирование с целью исключения пароксизмальной формы желудочковой тахикардии. Также в качестве дополнительных факторов риска могут рассматриваться случаи ВСС в семье и/или наличие синкопе в анамнезе.

Вклад выявляемых генетических нарушений в развитие собственно некомпактного миокарда требует дополнительных исследований [23]. В ходе клинического обследования пациента с СНМЛЖ необходимо

исключать синдромальную патологию, нервно-мышечные и митохондриальные заболевания. Учитывая значимый процент наследственных случаев СНМЛЖ и широкий спектр ассоциированной наследственной патологии, клиническое обследование и медико-генетическое консультирование необходимо проводить не только пациенту, но и родственникам I степени родства.

Хирургическое лечение некомпактного миокарда

Хирургическая тактика при НМЛЖ определяется тяжестью сердечной недостаточности и наличием жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Имеющиеся публикации по вопросам хирургического лечения, в основном, касаются трансплантации сердца при НМЛЖ, имплантации ИКД и лечению клапанной патологии, и представлены описаниями отдельных клинических случаев. Как и по остальным аспектам НМЛЖ, основная проблема — отсутствие широкомасштабных исследований, посвященных динамическому наблюдению за достаточным количеством пациентов с НМЛЖ. Oechslin E, et al. [7] наблюдали 34 взрослых пациента с НМЛЖ на протяжении 44±40 месяцев. За этот период времени пересадка сердца была выполнена 4 пациентам (12%). В ряде случаев в качестве промежуточной терапии перед трансплантацией сердца пациентам с СНМЛЖ выполнялась имплантация искусственного ЛЖ. В нескольких сообщениях был указан высокий риск обструкции вводной канюли имплантированных устройств вследствие специфической губчатой структуры миокарда [39, 40].

Необходимо отметить публикацию Gan C, et al. [41], посвященную хирургическому удалению некомпактного слоя миокарда у пациента 16 лет. Пациенту с сердечной недостаточностью IV функционального класса (NYHA) была выполнена частичная резекция трабекулярного слоя миокарда на верхушке сердца, нижней и боковых стенках желудочка и замена митрального клапана на механический протез. В послеоперационном периоде отмечено улучшение состояния до II функционального класса (NYHA), этот результат сохранялся на протяжении двух лет динамического наблюдения. По нашим данным, сведений о других подобных операциях в литературе нет. Безусловно, данная операция, концептуально напоминающая операции ремоделирования при КМП, представляет большой интерес. Однако необходим детальный анализ проведенного вмешательства и оценка возможности его выполнения у других пациентов с НМЛЖ.

Заключение

Известно, что в патологии нет ничего такого, что принципиально бы отсутствовало в норме. Некомпактность (“губчатость”) миокарда является необхо-

димой стадией эмбрионального развития сердца, хотя роль повышенной трабекулярности на этой стадии развития окончательно не ясна. Этиология и патогенез пост-эмбриональной НМЛЖ также остаются недостаточно изученными.

Представляется вероятным предположение, что НМЛЖ — не самостоятельная КМП, а некий общий

фенотип, характерный для различного генетического контекста. Детальное изучение генетических каскадов, контролирующих эмбриогенез сердца, а также развитие разных вариантов КМП, могло бы прояснить патогенез НМЛЖ, его клиническое значение и оптимизировать подходы к лечению и динамическому наблюдению.

Литература

- Grant RT. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart* 1926; 13:273–83.
- Bennett CE, Freudenberger R. The Current Approach to Diagnosis and Management of Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy: Review of the Literature., *Cardiology Research and Practice*, 2016; (5172308): 2090-8016.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990; 82(2): 507–13.
- Finsterer J. Cardiogenetics, Neurogenetics, and Pathogenetics of Left Ventricular Hypertrabeculation/Noncompaction, *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 659–81.
- Towbin J, Lorts A, Jefferies J. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *The Lancet*, 2015; 386: 813–25.
- Ikeda U, Minamisawa M, Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *Journal of Cardiology*, 2015; 65: 91–7.
- Oechslin E, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(2): 493–500.
- Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, et al. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. *Cardiology* 2009; 112(2): 158–64.
- Nugent A, Daubeney P, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1639–46.
- Kirby M. *Cardiac Development*. Oxford University Press, 2007: 104–5.
- Captur G, Nihoyannopoulos P. Left ventricular non-compaction: Genetic heterogeneity, diagnosis and clinical course. *International Journal of Cardiology*, 2010; 140: 145–53.
- Jeffrey J, Towbin A. Inherited Cardiomyopathies, *Circ* 2014; 78(10): 2347–56.
- Ng D, Bouhalil Y, Ursell P, et al. Monoamniotic Monochorionic Twins Discordant for Noncompaction Cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. 2013 June; 161(6): 1339–44.
- Nomura Y, Momoi N, Hirono K, et al. A novel MYH7 gene mutation in a fetus with left ventricular noncompaction. *Can J Cardiol*. 2015; 31(1): 103.
- Vinograd CA, Srivastava S, Panesar LE. Fetal diagnosis of left-ventricular noncompaction cardiomyopathy in identical twins with discordant congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34(6): 1503–7.
- Arunamata A, Punn R, Cuneo B, et al. Echocardiographic diagnosis and prognosis of fetal left ventricular noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25(1): 112–20.
- McNally E, Dellefave L. Sarcomere mutations in cardiogenesis and ventricular noncompaction. *Trends Cardiovasc Med*. 2009; 19(1): 17–21.
- Bertini M, Ziacchi M, Biffi M, et al. Effects of cardiac resynchronisation therapy on dilated cardiomyopathy with isolated ventricular noncompaction. *Heart* 2011; 97(4): 295–300.
- Probst S, Oechslin E, Schuler P, et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet.*, 2011; 4(4): 367–74.
- Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: hemodynamic properties and genetic background: long-term clinical course. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1233–40.
- Hoedemaekers Y, Caliskan K, Michels M, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3: 232–9.
- Towbin J. Left Ventricular Noncompaction: A New Form of Heart Failure, *Heart Failure Clin* 6, 2010; 6(4): 453–69.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. AHA SCIENTIFIC STATEMENT Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology, *Circulation*. 2006 Apr 11; 113(14): 1807–16.
- Barth P, Valianpour F, Bowen V, et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update. *Am J Med Genet*, 2004; 126A(4): 349–54.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA), Ackerman MJ et al., *Europace*, 2011; 13(8): 1077–109.
- Bowles N, Bowles K, Towbin J, et al. The "final common pathway" hypothesis and inherited cardiovascular disease. The role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz*, 2000; 25(3): 168–75.
- Benjamin M, Khetan R, Kowal R, et al. Diagnosis of left ventricular noncompaction by computed tomography, *Baylor University Medical Center Proceedings*, 2012; 25(4): 354–6.
- Chin T, Perloff J, Williams R, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990; 82(2): 507–13.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular noncompaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86(6): 666–71.
- Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol* 2002; 90(8): 899–902.
- Peterson S, Selvanayagam J, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(1): 101–5.
- 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. *Eur Heart J* 2010; 31(9): 1098–104.
- Amzulescu M.-S, Rousseau M, Ahn S, et al. Prognostic Impact of Hypertrabeculation and Noncompaction Phenotype in Dilated Cardiomyopathy. A CMR Study., *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2015; 8(8): 934–46.
- Li J, Franke J, Pribe-Wolferts R, et al. Effects of beta-blocker therapy on electrocardiographic and echocardiographic characteristics of left ventricular noncompaction, *Clinical Research in Cardiology*, 2016; 2016: 5172308.
- Tian T, Liu Y, Gao L, et al. Isolated left ventricular noncompaction: clinical profile and prognosis in 106 adult patients. *Heart Vessels*. 2014; 29(5): 645–52.
- Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013; 128: 240–327.
- Stöcklberger C, Wegner C, Finsterer J. CHADS₂- and CHA₂DS₂-VASc scores and embolic risk in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2013; 22(6): 709–12.
- 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). *European Heart Journal* (2015), 36(41): 2793–867.
- Kumar N, Troianos C, Baisden J, et al., Left Ventricular Assist Device Insertion in a Patient With Biventricular Noncompaction Cardiomyopathy, Ebstein Anomaly, and a Left Atrial Mass: A Case Report. *A Case Rep*. 2016; 7 (12), 251–5.
- Kornberger A, Stock U, Risteski P, et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy and left ventricular assist device: a word of caution. *J Cardiothorac Surg.*, 2016; 11: 108.
- Gan C, Hu J, Luo S, et al. Surgical Restoration of Left Ventricular Diastolic Function: Possible Treatment for Noncompaction Cardiomyopathy, *J Card Surg*. 2014; 29(6): 827–8.

РОЛЬ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МИОКАРДИТА

Frustaci A.^{1,2}, Chimenti C.^{1,2,3}, Тарадин Г.Г.^{4,5}

Несмотря на всеобщий достигнутый консенсус в отношении благоприятного воздействия иммуносупрессии при эозинофильном, гранулематозном, гигантоклеточном миокардите и лимфоцитарном миокардите, ассоциирующимся с системными заболеваниями соединительной ткани, а также при реакции отторжения трансплантированного сердца, терапевтическая роль иммуносупрессивной терапии (ИСТ) в лечении лимфоцитарной воспалительной кардиомиопатии продолжает быть предметом дискуссий. Предыдущие ретроспективные исследования выявили клиническое улучшение у 90% больных с вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией и отсутствие ответа либо ухудшение функции сердца у 85% больных с вирус-позитивной воспалительной кардиомиопатией после проведения иммуносупрессии. Другие исследования идентифицировали повышенную экспрессию HLA в кардиомиоцитах в качестве дополнительного индикатора чувствительности воспалительной кардиомиопатии к ИСТ. Недавно было проведено одноцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое исследование с применением преднизолона и азатиоприна в качестве дополнения к поддерживающей терапии у 85 больных вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией. Результаты исследования показали существенное улучшение фракции выброса левого желудочка и уменьшение размеров левого желудочка у 88% больных из 43 пролеченных по сравнению с 42 пациентами, получавших плацебо и продемонстрировавших ухудшение работы сердца в 83% случаев (исследование TIMIC).

Эти данные подтверждают эффективность иммуносупрессии при вирус-негативной воспалительной кардиомиопатии. Недостаточность ответа в 12% случаев предполагает наличие невыявленных вирусов или механизмов повреждения и воспаления, нечувствительных к иммуносупрессии. Восстановление кардиальной функции у пациентов, позитивно ответивших на иммуносупрессию, было обусловлено ингибированием гибели кардиомиоцитов и увеличением клеточной пролиферации с вновь синтезированным контрактильным материалом.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 114–118

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-114-118>

Ключевые слова: сердечная недостаточность, воспалительная кардиомиопатия, иммуносупрессивная терапия, миокардит, лечение, восстановление функции, вирусы.

¹Университет Ля Сapiенца, Рим, Италия (La Sapienza University); ²Научно-исследовательский клинический институт Л. Спалланцани, Рим, Италия (IRCCS L. Spallanzani); ³Научно-исследовательский клинический институт Сан Раффаэле Ля Пизана, Рим, Италия (IRCCS San Raffaele La Pisana); ⁴Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина; ⁵Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Донецк, Украина.

Frustaci A.* — врач-кардиолог, отделение сердечно-сосудистой, нефрологической, гериатрической и анестезиологической наук, Chimenti C. — врач-кардиолог, Тарадин Г.Г. — врач-кардиолог, кафедра госпитальной терапии, отдел неотложной кардиологии и кардиохирургии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
biocard@inmi.it

ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ЛЖ — левый желудочек, МНС — тяжелая цепь миозина, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ФВ ЛЖ — фракции выброса левого желудочка.

Рукопись получена 29.06.2016
Рецензия получена 18.07.2016
Принята к публикации 25.07.2016

THE ROLE OF IMMUNITY SUPPRESSION IN TREATMENT OF MYOCARDITIS

Frustaci A.^{1,2}, Chimenti C.^{1,2,3}, Taradin G. G.^{4,5}

Regardless the common consensus on the benefits of immunity suppression in eosinophilic, granulomatous, giant cell and lymphocyte myocarditis, associated with systemic connective tissue diseases, and in rejection of transplanted heart, role of immune suppression therapy (IST) in treatment of lymphocyte inflammatory cardiomyopathy remains controversial. Previous retrospective studies revealed clinical improvement in 90% of patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy and absence of response or worsening of heart function in 85% of virus-positive inflammatory cardiomyopathy after immunity suppression. Other studies identified the enhanced expression of HLA in cardiomyocytes as an additional indicator of sensitivity of inflammatory cardiomyopathy to IST. Recently, the single-center randomized study was performed with double blind application of prednisone and azathioprine as addition to maintenance therapy in 85 patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy. The results of the study showed significant improvement of the left ventricle ejection fraction and decrease of the left ventricle dimensions in 88% patients among 43 of treated comparing to 42 patients on placebo demonstrated worsening of cardiac functioning in 83% cases (the TIMIC study). This data confirms the efficacy of immunity suppression in virus-negative inflammatory cardiomyopathy. Insufficiency of response in 12% cases undermines

existence of non-revealed viruses and mechanisms of damage and inflammation, non-sensitive to immunity suppression. Restoring of cardiac function in patients actively responded to immunity suppression, was determined by inhibition of cardiomyocytes death and increase of cells proliferation with ad novo synthesized contractile material.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 114–118

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-114-118>

Key words: heart failure, inflammatory cardiomyopathy, immunity suppression therapy, myocarditis, treatment, function restoring, viruses.

¹La Sapienza University, Rome; ²IRCCS L. Spallanzani, Rome; ³IRCCS San Raffaele La Pisana, Rome, Italy; ⁴Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky, Donetsk; ⁵V.K.Gusak Institute of Emergent and Reparative Surgery, Donetsk, Ukraine.

Миокардит представляет воспалительное заболевание сердца, вызванное вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией, системными заболеваниями, аутоиммунной дисрегуляцией, лекарственными

препаратами и токсинами. С клинической точки зрения миокардит варьирует от субклинических форм со скудной симптоматикой до жизнеугрожающих аритмий, кардиогенного шока и внезапной смерти.

Хотя около 40% случаев острого миокардита могут спонтанно разрешаться [1], у оставшихся пациентов он переходит в хроническую фазу как следствие патологического иммунного ответа с дилатацией желудочков, снижением сократительной способности миокарда и клиническим прогрессированием в сердечную недостаточность [2, 3]. Несмотря на достижения диагностических технологий в определении этиологии миокардита, специфическая стандартизированная терапия все еще не разработана. Это, главным образом, связано со все еще не известными механизмами, регулируемыми нормальный и измененный иммунный ответ организма, что приводит либо к элиминации вируса и спонтанному разрешению воспалительного процесса, либо к иммуно-опосредованному повреждению, сохраняющемуся с или без элиминации вируса [4–6]. Более того, тип инфекционного агента и его преобладающий механизм клеточного повреждения (прямое цитотоксическое или иммуно-опосредованное) может также влиять на эволюцию миокардиального воспаления.

В частности, применение иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при лимфоцитарном миокардите является до сих пор противоречивым [7] как у детей [8, 9], так и у взрослых [10, 11], проявляясь либо аритмиями [12], либо сердечной недостаточностью [13]. На основании данных мета-анализа, выполненного Chen HS, et al. [14], не обнаружено благоприятного эффекта глюкокортикоидов при лечении вирусного миокардита по показателям смертности, как и изменения класса NYHA в группе больных, получавших стероиды, по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты.

В действительности, при отсутствии специфических маркеров, подтверждающих целесообразность ИСТ, крупное исследование, выполненное в 1995г Mason JW, et al. [11], ошибочно привело к результатам, демонстрирующим отсутствие явного улучшения по выживаемости больных с миокардитом, пролеченных иммуносупрессивными препаратами, по сравнению с плацебо. В связи с этим, применение ИСТ ограничивается пока в лечении эозинофильного [15, 16], гранулематозного [17] и гигантоклеточного миокардита [18–21], так же как лимфоцитарного миокардита, сочетающегося с системными заболеваниями соединительной ткани [22, 23] или с реакцией отторжения трансплантата сердца. В 2001г Wojnicz R, et al. [24] на основании результатов рандомизированного плацебо-контролируемого исследования предположили, что усиление экспрессии антигенов HLA в миокардиальной ткани больных с лимфоцитарным миокардитом может указывать на гомогенную подгруппу воспалительной дилатационной кардиомиопатии, поддерживаемой аутоиммунными механизмами повреждения, и может выступать в качестве маркера восприимчивости к терапии. Однако в этом

исследовании определение вирусного генома в миокарде не проводилось.

Наша группа в ретроспективном и проспективном исследованиях определяла характеристики больных, ответивших на ИСТ, а также клеточные и молекулярные механизмы восстановления сердца после иммуносупрессии.

Ретроспективное исследование

В ретроспективном исследовании были проанализированы вирусологические и иммунологические профили пациентов с активным лимфоцитарным миокардитом и хронической сердечной недостаточностью, ответившие или нет на проведенную ИСТ [25]. Был изучен 41 больной с гистологическим диагнозом “активный миокардит” и характеризовавшийся прогрессирующей сердечной недостаточностью с фракцией выброса (ФВ) менее чем 40% на протяжении >6 мес., несмотря на проведение традиционной поддерживающей терапии. Все пациенты были сравнимы по срокам длительности и выраженности кардиальной патологии, гистологическим признакам, а также демонстрировали низкую эффективность в ответ на проведение полной поддерживающей терапии. Больные получали ИСТ, которая включала 1 мг/кг массы тела/сутки преднизолона в течение 4 нед., а затем переход его на режим 0,33 мг/кг массы тела/сутки на протяжении 5 мес. и азатиоприн в режиме 2 мг/кг массы тела/сутки в течение 6 мес. Пациенты расценивались как “ответившие”, если у них отмечалось снижение выраженности сердечной недостаточности по NYHA, по крайней мере, на один класс, и улучшение ФВ $\geq 10\%$ по сравнению с исходными данными. Больные классифицировались как “неответившие”, если не отмечалось улучшения со стороны класса сердечной недостаточности по NYHA или ФВ либо наблюдалось ухудшение, либо регистрировались серьезные события, такие как кардиогенный шок, необходимость в трансплантации сердца или кардиальная смерть. Среди 41 больного 21 ответил быстрым улучшением ФВ и признаками излеченного миокардита по результатам контрольной биопсии. В свою очередь, 20 пациентов не смогли ответить, из числа которых 12 оставались на стабильном уровне, 3 перенесли трансплантацию сердца, а 5 умерли с морфологическими признаками гистологической эволюции заболевания в дилатационную кардиомиопатию.

Ретроспективный анализ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) замороженных эндомиокардиальных образцов и оценка циркулирующих кардиальных аутоантител в сыворотке больных показали, что неответившие имели более высокую распространенность вирусных геномов в миокарде (85%) и отсутствие аутоантител в сыворотке, в то время как у 90% ответивших были позитивные результаты

на аутоантитела и лишь у 3 больных (15%) выявлялись вирусные геномы при анализе с помощью ПЦР. Среди тех, кто не ответил на ИСТ, персистирование в миокарде энтеровирусов, аденовирусов или их сочетание ассоциировалось с худшим клиническим прогнозом. Эти данные означают, что отсутствие кардиальных вирусных геномов является предварительным условием для иммуносупрессии, в то время как у больных с вирус-позитивной воспалительной кардиомиопатией возможно эффективное воздействие на патологический процесс благодаря антивирусным агентам. Интересно, что серологическое исследование на определение кардиотропных вирусов не позволило предсказать наличие вирусного генома в миокарде. Этот результат был также подтвержден в исследовании Mahfoud F, et al. [26], тем самым предполагая, что при диагностике миокардита серологический метод не может быть использован в качестве альтернативного ПЦР эндомиокардиальной ткани.

Проспективное исследование

Для подтверждения этих результатов в проспективном варианте мы выполнили одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с включением больных миокардитом и с хронической сердечной недостаточностью, без признаков миокардиальной вирусной инфекции по данным ПЦР перед ИСТ [27]. Восемьдесят пять больных, разделенные на две группы, получали преднизолон из расчета 1 мг/1 кг массы тела/сутки на протяжении 4 нед., с последовавшим изменением режима на 0,33 мг/1 кг массы тела/сутки в течение 5 мес. и азатиоприн 2 мг/кг массы тела/сутки в течение 6 мес. (43 больных, Группа 1) или плацебо (42 больных, Группа 2) в дополнение к традиционной терапии сердечной недостаточности. Основным результатом считалось достижение улучшения функции левого желудочка (ЛЖ). В Группе 1 было отмечено существенное улучшение фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и значительное уменьшение его размеров и объемов по сравнению с первоначальными показателями. Примечательно, что 38 из 43 больных первой группы на фоне ИСТ (88%) продемонстрировали улучшение функции и размеров сердца. У оставшихся пяти пациентов продолжали сохраняться стабильная клиническая картина и параметры функции сердца. Следует отметить, что даже у больных с крайне тяжелым заболеванием (конечно-диастолический размер ЛЖ ≤ 90 мм и ФВ ЛЖ 20%) было отмечено существенное улучшение до степени, позволяющей больным приступить к выполнению своей предыдущей работы. Период длительности сердечной недостаточности не коррелировал со степенью восстановления кардиальной функции. Ни у одного больного из Группы 2 к шестимесячному периоду наблюдения не отмечено улучшения ФВ ЛЖ, а даже наоборот, выявлено существенное ухудше-

ние по сравнению с исходными показателями. В частности, у 35 из 42 больных Группы 2 было обнаружено последующее ухудшение функции сердца, в то время как у оставшихся 7 больных показатели оставались стабильными. Ни в одном случае не было отмечено серьезных побочных реакций как результата проведенной иммуносупрессии. Гистологический анализ показал активный миокардит с диффузными воспалительными инфильтратами, ассоциирующимися с фокальным некрозом близлежащих миоцитов (совпадающий с Далласскими критериями) с интерстициальным и фокальным замещением фиброзной тканью в большинстве образцов правого и ЛЖ, полученных у всех пациентов. Инфильтраты включали, в основном, активированные Т-клетки (CD45R+, CD3+) с умеренным количеством цитотоксических лимфоцитов (CD8+) и макрофагов (CD68+).

Морфометрический анализ не выявил разницы относительно обширности фиброза и количества воспалительных клеток между пациентами Групп 1 и 2. Контрольное гистологическое исследование, выполненное на 1-ый и 6-ой месяцы, показало, что в Группе 1 38 больных, у которых отмечено улучшение на фоне иммуносупрессии, излеченный миокардит характеризовался исчезновением воспалительных инфильтратов и ассоциировался с интерстициальным и фокальным заместительным фиброзом. У пяти больных Группы 1, без улучшения на фоне иммуносупрессии, воспаление миокарда уменьшилось или исчезло в контрольных образцах, но наблюдались некоторые дегенеративные изменения кардиомиоцитов.

У больных Группы 2 контрольные анализы биоптатов были не отличимыми от исходных, свидетельствуя о персистировании миокардита наряду с разрастанием интерстициального и заместительного фиброза.

Результаты этого исследования подтвердили позитивное воздействие иммуносупрессии на процесс восстановления функции ЛЖ в большинстве случаев (88%) у больных с вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией. Примечательно, что поразительное улучшение изучаемых параметров наблюдалось даже у больных с выраженной дилатацией и дисфункцией ЛЖ. В этой группе пациентов воспаление миокарда было, по всей вероятности, результатом иммуно-опосредованного повреждения, направленного на сегрегированные (миозиновые) или новые антигены, имевшие сходство с компонентами вируса (по типу антигенной мимикрии).

Эффективность ИСТ у больных миокардитом была подтверждена в недавнем мета-анализе [28] результатов рандомизированных клинических исследований, посвященных этой теме. В выбранных 9 сообщениях с 1966 по 2013гг проанализировано 342 больных, находившихся на ИСТ и 267 — на традиционной терапии. В группе больных, получавших ИСТ,

отмечено существенное улучшение ФВ ЛЖ в краткосрочном (<3 мес.) и долгосрочном периоде наблюдения.

Наконец, недавние положения Европейского общества кардиологов [29], Совместной Рабочей группы JSC [30] и Российской Рабочей группы [31] все рекомендуют применение иммуносупрессии только после исключения активной инфекции по результатам ПЦР эндомикардиальных биоптатов, а также при доказанной аутоиммунной природе миокардитов.

В нашем исследовании неспособность ответа в 12% случаев вероятно обусловлена наличием не выявленных вирусов или механизмов повреждения/воспаления, не чувствительных к иммуносупрессии. Учитывая наличие не выявленных вирусных геномов, перспективным представляется использование метагеномного анализа миокардиального виroma (уникальной вирусной среды), включая экстракцию ДНК и РНК из ПЦР-негативных эндомикардиальных биоптатов, и использование платформы GS-FLX, что может идентифицировать новые инфекционные агенты и предоставить показания для более избирательного назначения ИСТ.

Клеточные механизмы восстановления сердца

У получавших иммуносупрессию больных с воспалительной кардиомиопатией были также проанализированы клеточные механизмы восстановления сердца, включая клеточную смерть, активацию клеточной пролиферации и реконструкцию содержания клеточных миофибрилл [32], для уточнения эффекта клеточного восстановления по сравнению с пролиферацией клеток или возможного участия ингибирования клеточной смерти.

Для анализа клеточных событий, сочетающихся с противоположными клиническими исходами, ретроспективно были изучены следующие категории больных: 10 ответивших пациентов с обнаруженными циркулирующими аутоантителами и отсутствием вирусного генома в миокарде по данным ПЦР-анализа и 10 неответивших больных, характеризовавшихся нарастанием дисфункции ЛЖ, отсутствием циркулирующих кардиальных аутоантител и наличием миокардиального вирусного генома [25].

Исследования трансмиссионной электронной микроскопии показали у всех пациентов до лечения крупные цитоплазматические зоны явно опустошенные или наполненные мелкозернистым материалом как результат уменьшения миофибриллярного содержимого (миофибриллолизис). После 6 мес. ИСТ у ответивших больных миофибриллярные образования и архитектура восстановились, в то время как в миоцитах у неответивших больных было обнаружено дальнейшее уменьшение миофибриллярного содержимого.

Более того, обнаружены очередные доказательства мощной активации синтеза сократительных белков у ответивших больных по данным изучения молекулярной биологии α - и β -изоформ тяжелой цепи миозина (МНС). Увеличенная экспрессия α -МНС и ингибирование синтеза β -МНС с увеличенным соотношением α/β МНС после эффективной терапии дает веские основания полагать активацию генов изоформ фетального протеина, что обычно отмечается в процессе восстановления клеток.

Клеточная гибель кардиомиоцитов по апоптозному или некротическому пути была более выражена в исходных биоптатах ответивших и не ответивших лиц, чем в контрольных образцах, демонстрируя тем самым, что гибель миоцитов является важным механизмом миокардиального повреждения при миокардите с кардиальной дисфункцией.

Важно отметить, после 6 мес. эффективной ИСТ апоптоз и некроз снизились на 85% и 62%, соответственно. Эти процессы усилились в дальнейшем у неответивших больных на 42% и 46%, соответственно, по анализу биоптатов. Количество митотически активных миоцитов в исходной миокардиальной ткани как у ответивших, так и не ответивших больных, было большим, чем у лиц контроля, и существенно возросло после иммуносупрессии в обеих группах, предполагая, что при хроническом миокардите, как и при любой другой форме сердечной недостаточности, происходит активация регенерации миоцитов в качестве способа компенсации утраченных клеток.

Таким образом, наше исследование предполагает, что восстановление кардиальной функции у больных с миокардитом, отвечающих на иммуносупрессию, ассоциируется со значимыми клеточными событиями, включая мощное подавление гибели и дегенерации клеток, активацию клеточной пролиферации и, в основном, появление вновь синтезированных контрактных элементов.

Заключение

ИСТ является важным ресурсом в ведении больных хронической вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией. Неспособность идентифицировать новые или нетрадиционные вирусные агенты остается главным ограничением этого терапевтического подхода, что объясняется небольшой группой больных, не ответивших на терапию. Дальнейшие перспективы предусматривают разработку молекулярных программ (в частности, метагеномное определение миокардиального виroma), способных выявить трудно определяемые геномные последовательности.

Благодарности. Это исследование было поддержано грантами RF-2009-1511346 и RBFR081CCS от Министерства Здравоохранения Италии.

Литература

- Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985; 312: 885-90.
- Miyagawa M, Yokoyama R, Nishiyama Y, et al. Positron emission tomography-computed tomography for imaging of inflammatory cardiovascular diseases. *Circ J* 2014; 78: 1302-10.
- Kawai S, Shimada T. Inflammation in takotsubo cardiomyopathy? Inquiry from "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS 2009)". *J Cardiol*. 2014; 63: 247-9. doi: 10.1016/j.jicc.2013.11.002.
- Moiseeva OM. The outstanding issues of myocarditis treatment. *Serdtsse (Heart)*. 2013; 12(1): 57-64. Russian: (Моисеева О.М. Спорные вопросы лечения миокардитов. Сердце. 2013; 12(1): 57-64).
- Amoah BP, Yang H, Zhang P, et al. Immunopathogenesis of myocarditis: the interplay between cardiac fibroblast cells, dendritic cells, macrophages and CD4+ T cells. *Scand J Immunol*. 2015; 82(1): 1-9. doi: 10.1111/sji.12298.
- Jensen LD, Marchant DJ. Emerging pharmacologic targets and treatments for myocarditis. *Pharmacol Ther*. 2016; 161: 40-51. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.006
- Nakamura H, Kunitzugu I, Fukuda K, et al. Diverse stage-dependent effects of glucocorticoids in a murine model of viral myocarditis. *J Cardiol*. 2013; 61: 237-42.
- Matitiau A, Perez-Atayde A, Sanders SP, et al. Infantile dilated cardiomyopathy. Relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics, and histology at the time of presentation. *Circulation* 1994; 90: 1310-8.
- Lee KJ, McCrindle BW, Bohn DJ, et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart* 1999; 82: 226-33.
- Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1061-8.
- 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: 269-75.
- Chimenti C, Calabrese F, Thiene G, et al. Inflammatory left ventricular microaneurysms as a cause of apparently idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 2001; 104: 168-73.
- Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388-98.
- Chen HS, Wang W, Wu SN, et al. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (10): CD004471. doi: 10.1002/14651858.CD004471.pub3.
- Frustaci A, Gentiloni N, Chimenti C, et al. Necrotizing myocardial vasculitis in Churg-Strauss syndrome: clinicohistologic evaluation of steroids and immunosuppressive therapy. *Chest*. 1998; 114: 1484-9.
- Fozing T, Zouri N, Tost A, et al. Management of a patient with eosinophilic myocarditis and normal peripheral eosinophil count. *Circ Heart Fail*. 2014; 7: 692-4. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001130.
- Badorff C, Schwimmbeck PL, Kühl U, et al. [Cardiac sarcoidosis: diagnostic validation by endomyocardial biopsy and therapy with corticosteroids]. *Z Kardiol*. 1997; 86: 9-14.
- Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis — natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1860-6.
- 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: 15-22. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969261
- Steinhaus D, Gelfand E, VanderLaan PA, et al. Recovery of giant-cell myocarditis using combined cytolytic immunosuppression and mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transpl*. 2014; 33(7): 769-71. doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.018
- Chaudhry MA, Correa A, Lee C, et al. Modern day management of giant cell myocarditis. *Int J Cardiol*. 2015; 178: 82-4. doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.131.
- Frustaci A, Gentiloni N, Caldarulo M. Acute myocarditis and left ventricular aneurysm as presentations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 1996; 109: 282-4.
- Fairley SL, Herron B, Wilson CM, et al. Acute fulminant necrotising lymphocytic myocarditis in a patient with mixed connective tissue disease: a rapid clinical response to immunosuppression. *Ulster Med J*. 2014; 83(2): 119-20.
- Wojnicz R, Nowalany-Kozłowska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104: 39-45.
- Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003; 107: 857-63.
- Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011; 32: 897-903.
- 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: 1995-2002.
- Lu C, Qin F, Yan Y, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014 July 4, doi:10.2459/JCM.0000000000000134.
- 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: 2636-48, 2648a-48d.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): Digest version. *Circ J* 2011; 75: 734-43.
- Tereschenko SN, Arutyunov GP, Gilyarevskii SR, et al. The Clinical Guidelines on Myocarditis Diagnostics and Treatment. *Evrasiiskii kardiologicheskii zhurnal (Eurasian J Cardiology)*. 2015; 3: 5-17. Russian: (Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Гиляревский С.Р., и др. Диагностика и лечение миокардитов: клинические рекомендации. Евразийский кардиологический журнал. 2015; 3: 5-17).
- Frustaci A, Chimenti C, Pieroni M, et al. Cell death, proliferation and repair in human myocarditis responding to immunosuppressive therapy. *Mod Pathol*. 2006; 19: 755-65.

АНТИИШЕМИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ МОДУЛЯТОР ТРИМЕТАЗИДИН В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Лупанов В. П.

Данные мета-анализа показывают, что добавление к стандартной терапии триметазидина (ТМЗ) значительно увеличивает толерантность к нагрузке у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС, также улучшается состояние при приеме ТМЗ. Отсутствуют четкие доказательства, что ТМЗ особенно эффективен у больных ИБС при сопутствующем сахарном диабете. ТМЗ обладает выраженным антиангинальным эффектом в комбинации с другими лекарственными средствами, что, несомненно, улучшает качество жизни пациентов.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 119–124

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-119-124>

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, триметазидин, толерантность к нагрузке, хроническая сердечная недостаточность, чрескожные коронарные вмешательства, мета-анализ.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Лупанов В. П. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТМЗ — триметазидин, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БАБ — бета-адреноблокаторы, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 05.01.2017

Рецензия получена 09.01.2017

Принята к публикации 16.01.2017

ANTIISCHEMIC METABOLIC MODULATOR TRIMETAZIDINE IN TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

Lupanov V. P.

Meta-analytic data shows that addition of trimetazidine (TMZ) to standard therapy increases significantly exercise tolerance in ischemic heart disease (IHD) patients. In heart failure due to IHD, condition improves as well, administering TMZ. There is no strict evidence that TMZ is especially effective in people with comorbid diabetes. TMZ shows significant antianginal effect in combination with other medications that is, certainly, improves life quality of patients.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 119–124

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-119-124>

Key words: chronic ischemic heart disease, antianginal therapy, trimetazidine, exercise tolerance, chronic heart failure, percutaneous coronary interventions, meta-analysis.

Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Лечение при хронической стенокардии должно быть направлено на облегчение симптомов и улучшение выживаемости: то есть, больной должен чувствовать себя лучше и жить дольше. Традиционные подходы к терапии ишемической болезни сердца (ИБС) основаны на предположении, что увеличение притока кислорода с нитратами и дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) и снижение потребления кислорода с β -адреноблокаторами (БАБ) и урежающими пульс БКК, а также ликвидация коронарного стеноза с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования (АКШ) должны улучшать симптомы стенокардии. Однако данные клинических испытаний подтверждают, что около одной трети пациентов продолжают иметь стенокардию, несмотря на успешную процедуру ЧКВ и оптимальную медикаментозную терапию [1–3].

В нескольких исследованиях по терапии хронической стабильной стенокардии не удалось пока-

зать выгоды с точки зрения первичного исхода (выживаемость, сердечно-сосудистая смертность, все причины смертности), а также облегчения симптомов или улучшения эхокардиографических показателей у больных с тяжелой стенокардией. Некоторые препараты были протестированы с неудовлетворительными результатами. Кроме того, реваскуляризация миокарда (ЧКВ либо АКШ) по существу является паллиативным вмешательством, как и все известные другие методы лечения ИБС, так как они не обеспечивают постоянного освобождения ни от симптомов, ни от фатального коронарного события.

Микроциркуляторная дисфункция и метаболические расстройства возникают как важные сопутствующие патогенетические механизмы при ИБС. К тому же, ограниченное воздействие процедур реваскуляризации на прогноз пациента, а также сохраняющаяся стенокардия у большого числа больных после ликвидации стенозирующих атеросклеро-

тических бляшек в коронарных артериях поддерживают эту гипотезу [4, 5].

Поэтому у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией необходим комбинированный терапевтический подход, включающий в себя и метаболические агенты (такие как триметазидин, ТМЗ) в дополнение к стандартной терапии [6-8].

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препараты метаболического действия улучшают эффективность производства энергии, снижают кислородный долг и защищают клетки миокарда от последствий ишемии. Эти эффекты предполагают особое преимущество у тех пациентов, у которых традиционное лечение уже оказалось недостаточным, или у тех, у которых обычные гемодинамические агенты вызывают такие осложнения, как симптоматическую гипотонию, брадикардию, появление или усугубление сердечной недостаточности. Интерес врачей к метаболической защите миокарда (так называемой кардиоцитопротекции) не ослабевает по сей день. На протяжении последних нескольких лет получены новые данные о влиянии миокардиальных цитопротекторов на течение стабильной стенокардии и качество жизни пациентов с этой патологией [9, 10].

Принимая во внимание взаимосвязь между окислением жирных кислот и окислением глюкозы, метаболическая терапия с оптимизацией использования энергии субстрата утилизации может быть достигнута ингибированием окисления жирных кислот, либо путем стимулирования окисления глюкозы. Эта цель может быть достигнута посредством трех главных стратегий: 1) непосредственно путем усиления окисления глюкозы, 2) снижение уровня циркулирующих жирных кислот, и/или их поглощения кардиомиоцитами или митохондриями, 3) непосредственное ингибирование ферментов, которые участвуют в окислении жирных кислот [11].

ТМЗ — метаболический сердечный модулятор — был первым и, на протяжении многих лет, единственным зарегистрированным препаратом в этом классе с антиангинальными свойствами. Установлено благоприятное влияние ТМЗ в качестве антиангинального препарата еще до открытия его механизма действия (препарат действует посредством частичного ингибирования окисления жирных кислот в миокарде) [12].

Первоначальные доклинические исследования показали, что ТМЗ обладает цитопротективным эффектом в нескольких моделях ишемии миокарда и реперфузии. Лишь в последнее время Kantor P, et al. [13] показали, что ТМЗ специфически ингибирует длинноцепочечную активность фермента ацетил-КоА-С-ацилтрансферазы. Этот фермент обычно называют “3-КАТ”, он катализирует терминальную реакцию β -окисления жирных кислот, с использова-

нием длинноцепочечных 3-кетоацил-КоА в качестве субстрата, чтобы произвести ацетил-КоА.

ТМЗ уменьшает ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот. Кроме того, препарат улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, при этом, данный эффект коррелирует как со снижением плазменных концентраций малонилальдегида и гидропероксидов, так и с улучшением функциональных возможностей пациента.

Таким образом, эффект ТМЗ при ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза заключается в следующем [14]:

- тормозит β -окисление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на уровне 4-го фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ);
- снижает образование ацетил КоА и тем самым увеличивает активность пируватдегидрогеназы, восстанавливает сопряжение между гликолизом и окислением пирувата в митохондриях;
- уменьшает внутриклеточный ацидоз, в также снижает содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах;
- восстанавливает градиент ионов Ca^{2+} и Na^{+} , увеличивает образование АТФ в митохондриях, улучшает сократительную функцию миокарда;
- улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии, а также повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям;
- удаляет из цитоплазмы ацил-КоА в результате его встраивания в фосфолипиды мембран;
- способен усиливать прекондиционирование, т.е. адаптацию к ишемии, которая позволяет улучшить прогноз при инфаркте миокарда;
- уменьшает образование свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена.

ТМЗ (Предуктал МВ — медленного освобождения) применяется внутрь в дозе 35 мг 2 раза в день. На данный момент ожидается выход Предуктала ОД 80 мг для однократного приема — лекарственная форма уже зарегистрирована в РФ.

Место в терапии. Клинические исследования

Несколько исследований показало, что по отдельности или в дополнение к блокаторам кальциевых каналов (БКК) ТМЗ является эффективной стратегией лечения у пациентов с хронической стабильной стенокардией, а также с ишемической кардиомиопатией в добавление к обычному лечению. Кроме того, клинические испытания доказали эффективность этого метаболического агента при рефрактерной стенокардии и подтверждают высокую пользу, связанную с добавлением этого метаболического модулятора к классическим гемодинамическим препаратам, таким как БАБ или пролонгированные нитраты.

В исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [15] было показано, что добавление пролонгированного нитрата (изосорбида динитрата) эффективно и более выражено в первые 4 недели лечения; эффективность ТМЗ нарастает к 12-й неделе и достоверно превосходит эффект нитратов по снижению частоты приступов стенокардии и в дальнейшей потребности в приеме нитратов короткого действия, что напрямую повлияло на улучшение качества жизни пациентов.

В исследовании TRIMPOL II (рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое) на 426 пациентах со стабильной стенокардией, добавление ТМЗ (20 мг х 3 раза в день) или плацебо в дополнение к приему метопролола, привело к увеличению времени до появления депрессии сегмента ST при нагрузочном тестировании, толерантности к физической нагрузке, общей рабочей нагрузки, снижению среднего потребления нитратов и частоты приступов стенокардии, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [16].

Аналогичная эффективность наблюдалась в подгруппе пациентов с рецидивом стенокардии. Время до появления при нагрузке депрессии сегмента ST на 1 мм было увеличено при приеме ТМЗ и оказалось значительно больше, чем в группе плацебо ($p < 0,01$). Время работы до появления стенокардии было значительно больше в группе, принимавшей ТМЗ по сравнению с плацебо ($p = 0,031$). Общая продолжительность пробы с нагрузкой была значительно больше, чем у пациентов, принимающих плацебо плюс метопролол ($p = 0,048$). Столь же значительное наблюдение было сделано в отношении рабочей нагрузки ($10,1 \pm 2,4$ против $9 \pm 2,4$ МЕТ, $p = 0,035$). Максимальная депрессия сегмента ST на пике нагрузки была значительно меньше в группе ТМЗ, чем в группе плацебо ($p < 0,01$). ТМЗ снижает также приступы стенокардии в неделю, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p < 0,01$) [17].

Эффективность и переносимость ТМЗ в сочетании с гемодинамическими препаратами (БАБ или нитраты длительного действия) была оценена в исследовании TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) [18]. В это рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование было включено 177 пациентов со стабильной стенокардией, устойчивой к лечению нитратами или БАБ. После недельного периода отбора пациенты, которые имели разницу $< 10\%$ в продолжительности нагрузки в период между 2 положительными пробами, определяемую как депрессия ST-сегмента на 1 мм на ЭКГ, при измерении после 80 мс от точки J со стенокардией, или ишемическая депрессия на 1,5 мм без стенокардии, были случайным образом отобраны в группу ТМЗ (20 мг три раза в сутки, $n = 90$) или плацебо ($n = 87$). Заключительная проба с физической нагрузкой выполнялась после 12 недель лечения. Эффективность лечения оценивали по продолжительности нагрузки, времени

до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, времени до начала стенокардии, среднему числу приступов стенокардии, среднему потреблению короткодействующих нитратов и величине "двойного произведения" (ЧСС макс. х АД сист.) при нагрузке. Через 12 недель терапии продолжительность нагрузки была значительно выше в группе ТМЗ; также у них увеличивалось время до появления депрессии ST на 1 мм и время начала стенокардии. Последовательно при лечении уменьшилось среднее число приступов стенокардии в неделю в группе ТМЗ и среднее значение потребления нитратов короткого действия в неделю. При добавлении ТМЗ к БАБ или нитратам пролонгированного действия параметры нагрузочного теста и симптомы стенокардии значительно улучшились по сравнению с группой плацебо.

В другом рандомизированном, двойном слепом, контролируемом исследовании у больных стенокардией с сохраняющейся симптоматикой, несмотря на прием пропранолола, Michaelides A, et al. [19] было показано, что добавление ТМЗ значительно уменьшило среднее число приступов стенокардии (-63%), т.е. в два раза чаще, чем при монотерапии изосорбида моонитратом (-31%).

Аналогичные результаты получены также в исследовании VASCO-angina study [20], рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором оценивали с использованием тестовых нагрузок антиангинальную эффективность и безопасность стандартной и высокой дозы ТМЗ модифицированного высвобождения (70 мг/сут. и 140 мг/сут.) у симптоматических и бессимптомных пациентов с хронической ИБС, получавших дополнительно атиенолол 50 мг/сут. Это исследование подтвердило эффективность и хорошую переносимость стандартной и высокой доз ТМЗ в улучшении индуцированной нагрузкой ишемии миокарда и функциональной способности у пациентов с хронической стабильной стенокардией, получающих дополнительно бета-блокаторы.

Кроме того, другие исследования и мета-анализы поддерживают использование ТМЗ для улучшения симптомов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, получающих максимальную антиишемическую терапию.

По данным Кокрановского мета-анализа [21], который включал в себя 23 клинических исследования, 1378 пациентов с ИБС, ТМЗ показал значительное снижение числа еженедельных приступов стенокардии, улучшение времени физической нагрузки до появления на ЭКГ депрессии сегмента на 1 мм и более по сравнению с плацебо.

Целью исследования Zhao Y, et al. [22] являлась оценка влияния ТМЗ в дополнение к стандартной лекарственной терапии на толерантность к физической нагрузке у больных с ИБС. С помощью система-

Таблица 1
Триметазидин у больных с хронической ИБС

Механизм действия	Ингибирует частичное окисление жирных кислот в миокарде. Препарат реализует свое действие на клеточном уровне, воздействуя непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты.
Результаты	Снижает ацидоз ткани. Уменьшает внутриклеточную перегрузку кальцием. Уменьшает продукцию свободных радикалов. Улучшает симптомы стенокардии. Хорошо переносится в комбинации с другими лекарственными средствами. Улучшает качество жизни пациентов.
Основные рандомизированные клинические исследования	TRIMPOL [16] TACT [18] VASCO [20]

тического поиска PubMed, Embase, Cochrane Library, а также базы данных китайских исследований (China Biological Medicine Database) с января 1978г по январь 2015г проводили извлечение данных, синтез и статистический анализ с помощью стандартных методов мета-анализа. Случайные модели или фиксированные эффекты были использованы для оценки совокупной средней разницы в общей продолжительности физической нагрузки (total exercise duration (TED), пика потребления кислорода (pVO_2), метаболическом эквиваленте системы (METS) и 6-минутного теста ходьбы (6-MWT). Всего было проанализировано 16 рандомизированных контролируемых испытаний, включающих 2004 пациента. Обобщенные данные показали, что лечение ТМЗ значительно улучшило TED (WMD (weighted mean differences — средне-взвешенная величина): 37,35, 95% доверительный интервал (CI): 25,58-49,13, $p<0,00001$); pVO_2 (WMD: 2,41, 95% CI: 1,76-3,06, $p<0,00001$); METS (WMD 1,33, 95% CI: 0,38-2,28, $p=0,006$); и 6-MWT: 62,46, 95% CI: 35,86-89,05, $p<0,001$) у всех пациентов с ИБС. Анализ в подгруппах показал, что ТМЗ значительно увеличивал TED у пациентов без диабета (WMD: 34,77, 95% CI: 22,28-47,25, $p<0,001$); но не у больных с сопутствующим сахарным диабетом (WMD: 40,36, 95% CI: 18,76-99,48, $p=0,18$).

Анализ в подгруппах TED по продолжительности лечения показал, что не существует статистической разницы между 3-месячным и 6-месячным периодами лечения (WMD: 35,47, 95% CI: 18,35-52,60, $p<0,0001$ и WMD: 49,94, 95% CI: 44,60-55,19, $P<0,00001$). Кроме того, ТМЗ улучшает TED (WMD: 50,01, 95% CI: 44,77-55,25 и WMD: 24,20, 95% CI: 12,72-35,68) у больных ИБС как с сердечной недостаточностью, так и, соответственно, без нее. Сделан вывод: добавление ТМЗ к стандартной терапии значительно улучшает толерантность к физической

нагрузке у больных с ИБС и больных с сердечной недостаточностью, где возможно еще большее преимущество. Тем не менее, не было получено достаточных доказательств благоприятного влияния ТМЗ на больных ИБС с сахарным диабетом.

Таким образом, в совокупности, после хронического введения ТМЗ наблюдалось уменьшение среднего количества приступов стенокардии в неделю, эпизодов безболевого ишемии миокарда, снижение среднего еженедельного потребления нитратов короткого действия и улучшение качества жизни [23]. В ряде работ показано, что у больных ИБС, принимавших ТМЗ, улучшалась миокардиальная перфузия и повышалась сократимость миокарда [24, 25]. Подобная эффективность ТМЗ была продемонстрирована у мужчин и женщин, что позволяет рекомендовать этот метаболический агент для пациентов с ишемической болезнью сердца, независимо от пола, а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом и периферическим атеросклерозом [26-31].

Следует отметить, что разовая доза 60 мг ТМЗ (нормальная кумулятивная суточная доза) улучшает способность переносить физическую нагрузку при стенокардии, о чем свидетельствует увеличение продолжительности упражнений, общей выполненной работы, а также снижение ЭКГ-признаков ишемии. Все перечисленные эффекты происходят без каких-либо обнаруживаемых хронотропных или вазомоторных влияний (изменений АД, ЧСС). Интересно, что в краткосрочной и долгосрочной перспективе введение ТМЗ доказало свою эффективность в улучшении клинических параметров и выживаемости у пациентов с ХСН различной этиологии [32, 33] и у пожилых людей. ТМЗ может улучшить функцию левого желудочка, толерантность к физической нагрузке, класс ХСН по NYHA и эндотелий-зависимую дилатацию у больных с ХСН.

В дополнение к этим результатам, в мета-анализе, проведенном Gao D, et al. [34], было показано, что ТМЗ обладает значительным протективным эффектом для всех причин смертности, сердечно-сосудистых осложнений и частоты госпитализации.

Таким образом, подтверждая ту роль, которую играют метаболические нарушения при ишемии миокарда, использование ТМЗ было связано с улучшением перфузии миокарда и сократительной функции у больных с хронической дисфункцией миокарда и ишемической кардиомиопатией [35, 36].

В дополнение ко всем этим свидетельствам, было найдено, что ТМЗ обладает некоторыми противовоспалительными свойствами, поскольку он может ослабить активацию нейтрофилов, тем самым защищая постишемическое сердце от опосредованных повреждений нейтрофилами, что указывает на роль этого препарата в пре- и пост- кондиционировании [37, 38]. В естественных условиях было показано, что

ТМЗ может быть применен для кардиопротекции у пациентов, подвергающихся коронарной реваскуляризации с помощью ЧКВ и АКШ [39, 40], при нестабильной стенокардии [41]. Тем не менее, следует признать, что данные, основанные на жестких конечных точках (показатели смертности), до сих пор отсутствуют.

Заключение

ТМЗ улучшает метаболизм и энергообеспечение миокарда, уменьшает гипоксию миокарда, не оказывая влияние на показатели гемодинамики (табл. 1).

У пациентов с ИБС добавление ТМЗ уменьшает приступы стенокардии и частоту бессимптомных эпизодов ишемии; сокращает потребность в быстродействующих нитратах, а также улучшает качество жизни. Все эти результаты сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке. При приеме ТМЗ была продемонстрирована одинаковая эффективность как у мужчин и женщин, а также у больных с диабетом и без него. У больных с ХСН, ТМЗ улучшает отрицательное ремоделирование ЛЖ, повышает его функциональную способность, снижает смертность и улучшает выживаемость без коронарных событий. Кроме того, было продемонстрировано, что прием ТМЗ можно рекомендовать для кардиопротекции при травмах (повреждениях) — ишемии-реперфузии, после процедур реваскуляризации миокарда, что особенно актуально у пациентов со стабильной стенокар-

дией, которые испытывают краткие и множественные эпизоды ишемии. ТМЗ может назначаться с любыми другими антиангинальными препаратами.

Недавно были внесены ограничения по назначению препарата при двигательных расстройствах (болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мышечная ригидность и синдром беспокойных ног).

ТМЗ используется в клинической практике на протяжении нескольких лет, но не во всех странах. ТМЗ — препарат метаболического действия, может быть использован в качестве дополнения к стандартным средствам (БАБ, БКК, нитратам и др.) или в качестве альтернативы их при плохой переносимости. При стабильной стенокардии показанием к назначению ТМЗ является профилактика приступов стенокардии при длительном лечении. Препарат может быть назначен на любом этапе ведения больного со стабильной стенокардией для усиления антиангинальной эффективности других препаратов.

В последнее время препарат ТМЗ был включен к качестве вспомогательной терапии (метаболического действия) Европейским обществом кардиологов в новые Европейские рекомендации по лечению хронической ИБС (с рекомендацией класса IIb, уровнем доказанности В) для лечения хронической стабильной стенокардии у этих пациентов [1], что подтверждает актуальность дальнейшего его изучения у различных групп больных. Препарат также включен в рекомендации по лечению ХСН.

Литература

1. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology (Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S., et al.) Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.
2. Ohman EM, Alexander KP. The challenges with chronic angina. N Engl J Med 2014; 71: 1152-3.
3. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. Circulation 2014; 130: 1749-67.
4. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. Curr Med Res Opin 2003; 19: 661-72.
5. Lupanov VP. Medicines affecting the metabolism of the myocardium. In the book. Rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases. Ed. Chazov EI, Karpov Yu A. M., Littera, 2015: 298-300. Russian (Лупанов В.П. Лекарственные средства, влияющие на метаболизм миокарда. В кн. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова, 2 изд., М., Литтерра 2015: 298-300).
6. Cesar LA, Gowdak LH, Mansur AP. The metabolic treatment of patients with coronary artery disease: effects on quality of life and effort angina. Curr Pharm Des 2009; 15(8): 841-9.
7. Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol 2014; 177: 780-5.
8. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2012; 59(10): 913-20.
9. Guarini G, Huqi A, Morrone D, et al. Pharmacological agents targeting myocardial metabolism for the management of chronic stable angina: an update. Cardiovasc Drugs Ther 2016; 30(4): 379-1.
10. Paranj P, Singh B, Arora R. Metabolic modulators for chronic cardiac ischemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2005; dec, 10(4): 217-23.
11. Teng Y. Effect of trimetazidine in the treatment of stable angina pectoris. Clin J Mod Drug Appl 2011; 11: 187-8.
12. Bucci M, Borra R, Nagren K, et al. Trimetazidine reduces endogenous free fatty acid oxidation and improves myocardial efficiency in obese humans. Cardiovasc Ther 2012; 30: 333-41.
13. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-retoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86(5): 580-8.
14. Dezi CA. Trimetazidine in practice review of the clinical and experimental evidence. Am J Ther 2016; 23(3): e871-e9.
15. Oganov RG, Glezer MG, Deev AD. Results of the Russian study PARALLEL. The program identifies patients with ineffective therapy with beta-blockers and evaluating the effectiveness of adding the therapy of Trimetazidine MV or isosorbide dinitrate in stable angina. Kardiologija 2007; 3: 4-13. Russian (Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев Ф.В. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ. Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007; 3: 4-14).
16. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. Eur Heart J 2001; 22: 2267-74.
17. Szwed H. Clinical benefits of trimetazidine in patients with recurrent angina. Coron Artery Dis 2004; 15(Suppl. 1): 17-21.
18. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy: the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patient with stable angina pectoris in randomized, placebo-controlled, multicenter study. Am J Ther 2005; 12(1): 35-42.
19. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. Clin Drug Invest 1997; 13: 8-14.
20. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina — the VASCO-angina study. Int J Cardiol 2013; 168 (2): 1078-81.
21. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev (2005) CD 003614.
22. Zhao Y, Peng L, Luo Y, et al. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease. A meta-analysis. Herz 2016; 41(6): 514-22.

23. Hu B, Li W, Xu T, et al. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta analysis of randomized, controlled trials. *Clin Cardiol* 2011; 34: 395-400.
24. Orlova EM, Mironova Ilu, Matveeva MA, et al. Assessment antianginal and antiischemic effect of trimetazidine and its effects on myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease and stable angina. *Kardiologija* 2004; 44(9): 23-8. Russian (Орлова Е.М., Миронова И.Ю., Матвеева М.А., и др. Оценка антиангинального и антиишемического эффекта триметазидина и его влияния на миокардиальную перфузию у больных ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией. *Кардиология* 2004; 44(9): 23-8).
25. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response on chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 271-8.
26. Lupanov VP. The metabolic myocardial cytoprotector trimetazidine in the treatment of patients with coronary heart disease and related illnesses. *Consilium medicum* 2014; 16, 5: 37-43. Russian (Лупанов В.П. Метаболический миокардиальный цитопротектор триметазидин в лечении больных ишемической болезнью сердца и сопутствующих заболеваний (обзор). *Consilium medicum* 2014; 16, 5: 37-43).
27. Hanania G, Haiat R, Olive T, et al. Coronary artery disease observed in general hospitals: ETTIC study. Comparison between trimetazidine and mononitrate isosorbide for patients receiving beta-blockers. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2002; 51: 268-74.
28. Marzilli M, Affinito S. Meeting the challenge of chronic ischaemic heart disease with trimetazidine. *Coron Artery Dis* 2005; 16 (Suppl. 1): S23-7.
29. Rodriguez Padial L, Maicas Bellido C, Velazquez Martin M, et al. A prospective study on trimetazidine effectiveness and tolerability in diabetic patients in association to the previous treatment of their coronary disease. *DIETRIC study. Rev Clin Esp* 2005; 205: 57-62.
30. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, et al. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007; 120: 79-84.
31. Chrusciel P, Rysz J, Banach M. Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights of its role in heart failure and peripheral artery disease. *Drugs* 2014; 74(9): 871-80.
32. Lopatin YM, Rosano GM, Fragasso G, et al. Rationale and benefits of trimetazidine by acting on cardiac metabolism in heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 203: 909-15.
33. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 992-8.
34. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97(4): 278-86.
35. Danchin N. Clinical benefits of a metabolic approach with trimetazidine in revascularized patients with angina. *Am J Cardiol* 2006; 98: 8J-13J.
36. Zhang Y, Ma X-j, Shi D-z. Effect of Trimetazidine in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *PLOS One* 2015, 10(9); e0137775.
37. Lupanov VP, Maksimenko AV. Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (1): 96-103. Russian (Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда (обзор). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011, 10(1): 96-103).
38. D'Ascenzo F, Moretti C, Omede P, et al. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis randomised clinical trials. *Eurointervention* 2014; 9: 1463-71.
39. Polonski L, Dec I, Wojnar R, et al. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischemia during percutaneous coronary angioplasty. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 389-96.
40. Zhang N, Lei JY, Liu Q, et al. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology* 2015; 131: 86-96.
41. Hui D. Trimetazidine treatment of unstable angina pectoris, clinical observation of 50 cases. *Clin J Cardiovasc. Rehabil Med* 2006; 15(6): 581-3.