

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ «ИДИОПАТИЧЕСКИХ» АРИТМИЙ И СИНДРОМА ДКМП КАК ОСНОВА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЧАСТЬ I (ДИАГНОСТИКА)

О.В. Благова^{1*}, А.В. Недоступ¹, Е.А. Коган¹, В.А. Сулимов¹, Ю.В. Осипова¹, В.П. Седов¹,
А.Г. Куприянова², В.А. Зайденков², А.Е. Донников³, В.В. Кадочникова³

¹ Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова
123182 Москва, ул. Щукинская, 1

³ Научно-производственная фирма «ДНК-технология»
117587, Москва, Варшавское шоссе, 125Ж, корп. 6

Цель. Разработать комплексный клинико-морфологический подход к нозологической диагностике и лечению «идиопатических» аритмий (ИА) и синдрома дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

Материал и методы. В основную группу включено 320 больных: 190 с ИА (117 женщин, возраст $45,33 \pm 14,84$ лет) и 130 с синдромом ДКМП (41 женщина, возраст $46,89 \pm 12,50$ лет), в контрольную 51 человек (пациенты с ИБС, пороками, гипертрофической кардиомиопатией, которым выполнена операция на открытом сердце, здоровые добровольцы). Помимо стандартных исследований, выполнялись определение уровня антикардиальных антител (185 больных с ИА и 122 с ДКМП), серодиагностика вирусной инфекции (166 и 122), мультиспиральная компьютерная томография (42 и 88), магнитная резонансная томография сердца (41 и 22), коронарография (19 и 54), биопсия/аутопсия миокарда (19/0 и 33/9).

Результаты. По данным морфологического исследования инфекционно-иммунный миокардит выявлен у 78,9% больных с ИА и у 66,7% больных ДКМП, аритмогенная дисплазия правого желудочка – у 5,3% и у 4,8% больных, соответственно. У остальных больных выявлены другие генетические кардиомиопатии, в т.ч. в сочетании с миокардитом. Частота обнаружения вирусного генома в миокарде при ИА, ДКМП и в контрольной группе составила 17,6%, 66,7% и 77,1%, соответственно. Однако в группе контроля достоверно ниже были частота миокардита и титры антикардиальных антител, между которыми отмечена тесная корреляция в основной группе. Разработан алгоритм неинвазивной нозологической диагностики, с помощью которого диагноз поставлен 95% больным с ИА и 89% с ДКМП.

Заключение. При использовании комплексного клинико-морфологического подхода нозологическая природа ИА и синдрома ДКМП может быть установлена у большинства пациентов.

Ключевые слова: идиопатические аритмии, дилатационная кардиомиопатия, миокардит, эндомикардиальная биопсия, антикардиальные антитела.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):62-72

Clinical and morphological approach to diagnosis of "idiopathic" arrhythmias and dilated cardiomyopathy syndrome as a basis for differentiated therapy. Part I (Diagnostics)

O.V. Blagova^{1*}, A.V. Nedostup¹, E.A. Kogan¹, V.A. Sulimov¹, Yu.V. Osipova¹, V.P. Sedov¹, A.G. Kupriyanova², V.A. Zaydenov², A.E. Donnikov³, V.V. Kadochnikova³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Federal Research Center for Transplantology and artificial organs named after academician V.I. Shumakov. Shchukinskaja 1, Moscow, 123182 Russia

³ Company "DNA-Technology" Varshavskoe shosse 125Zh-6, Moscow, 117587 Russia

Aim. To develop a comprehensive clinical and morphological approach to the nosological diagnosis and treatment of "idiopathic" arrhythmias (IA) and the syndrome of dilated cardiomyopathy (DCM).

Material and methods. Patients (n=320) with IA (n=190; 117 women, age 45.3 ± 14.8 years) and DCM (n=130, 41 women, age 46.9 ± 12.5 years) were included in the main group. 51 people (patients with ischemic heart disease; heart valve disease, hypertrophic cardiomyopathy, who underwent open-heart surgery; healthy volunteers) were included in the control group. Along with the standard tests evaluation of the level of anti-heart antibodies (185 patients with IA and 122 with DCM), viral serology (166 and 122), multispiral computed tomography (42 and 88), cardiac magnetic resonance imaging (41 and 22), coronary angiography (19 and 54), myocardial biopsy/autopsy (19/0 and 33/9) were performed.

Results. According to morphological study infectious-immune myocarditis was found in 78.9% of IA and 66.7% of DCM-patients, arrhythmogenic right ventricular dysplasia - in 5.3% and 4.8% of patients, respectively. Other genetic cardiomyopathies, including combination with myocarditis were revealed in other patients. The frequency of the viral genome detection in the myocardium in IA, DCM and the control group was 17.6%, 66.7% and 77.1%, respectively. However in the control group the incidence of myocarditis and anti-heart antibodies titers were significantly lower, while in the main group a strong correlation between myocarditis and anti-heart antibodies titers was found. The algorithm of noninvasive nosological diagnostics was developed; it allowed to verify diagnosis in 95% of IA patients and 89% DCM patients.

Conclusion. Nosological cause of IA and DCM syndrome can be diagnosed in most patients by using an integrated clinical and morphological approach.

Key words: idiopathic arrhythmia, dilated cardiomyopathy, myocarditis, endomyocardial biopsy, anti-heart antibodies.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):62-72

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

Сведения об авторах:

Благова Ольга Владимировна – д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Недоступ Александр Викторович – д.м.н., профессор той же кафедры

Коган Евгения Александровна – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сулимов Виталий Андреевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета, директор Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова и НОКЦ аритмологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Осипова Юлия Валерьевна – аспирант той же кафедры
Седов Всеволод Парисович – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Куприянова Анна Геннадьевна – к.м.н., в.н.с. лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова

Зайденев Владимир Анатольевич – к.м.н., с.н.с. той же лаборатории

Донников Андрей Евгеньевич – к.м.н., с.н.с. НПФ «ДНК-технология»

Кадочникова Владислава Викторовна – к.б.н., с.н.с. той же НПФ

В настоящее время, несмотря на значительное усовершенствование методов лабораторной и инструментальной диагностики, во многих случаях сохраняется синдромный подход к постановке диагноза и лечению. Одними из наиболее часто встречающихся и этиологически наиболее неоднородных синдромов в кардиологии являются так называемые идиопатические (с неустановленной причиной) аритмии (ИА), и не связанная с гипертонией, пороками сердца и ишемической болезнью сердца (ИБС) дилатация камер сердца со снижением его сократимости, которая обычно расценивается как дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Вместе с тем, выяснение этиологии этих синдромов в каждом конкретном случае может иметь решающее значение для выбора тактики медикаментозного и хирургического лечения.

Частота ИА колеблется от 3-17% до 20-45% для мерцательной аритмии (МА) [1,2] и от 5% до 10-30% для желудочковых нарушений ритма [3,4]. Распространенность синдрома ДКМП в России составляет 0,25-31,7% среди больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [5], он является главной причиной, ведущей к пересадке сердца (65%, [6]). Объединение ИА и синдрома ДКМП в рамках настоящего исследования не случайно: при определенной полярности клинических проявлений (от нередко бессимптомных нарушений ритма у больных со структурно неизмененным сердцем до тяжелой дисфункции миокарда) в их основе лежит один и тот же спектр трудно распознаваемых причин, что определяет единство диагностического и терапевтического подходов.

Попытки установления этиологии ИА, особенно с применением эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), немногочисленны и противоречивы: в единичных работах при МА миокардит выявляли в 66% биоптатов предсердий [7], при желудочковых аритмиях частота обнаружения признаков миокардита, кардиомиопатии и нормы колебалась от 0 до 80% [8-10 и др.]. Попытки говорить о воспалительной этиологии ИА только на основании повышения уровня с-реактивного белка (СРБ) и цитокинов в крови не обоснованы. Другой причиной

ИА являются генетические заболевания (каналопатии и пр.), клиническая диагностика которых сложна.

У больных с синдромом ДКМП частота ошибочных диагнозов достигает 30% [11]. При биопсии частота обнаружения миокардита колеблется у них от 0 до 67%, частота выявления вирусного генома от 11,8 до 67,4%, в т.ч. в группах контроля – от 0 до 85% [12-16]. Лишь в июле 2013 г. были опубликованы первые европейские рекомендации по диагностике и лечению миокардита [17], которые являются соглашением ведущих европейских экспертов и не содержат уровней доказательности в связи со скудностью доказательной базы. Исходя из собственного опыта, эксперты настаивают на том, что «золотым стандартом» в диагностике миокардита остается ЭМБ. Однако ее проведение далеко не всегда возможно, а корреляции клинических и морфологических данных изучены недостаточно.

Все это делает настоящее исследование весьма актуальным. Его целью стала разработка комплексного клинико-морфологического подхода к нозологической диагностике и лечению «идиопатических» аритмий и синдрома ДКМП.

Материал и методы

В основную группу исследования включено 320 больных: 190 с ИА (117 женщин) и 130 с синдромом ДКМП (41 женщина). Критериями включения были возраст от 16 лет; все аритмии, кроме изолированных синдромов предвозбуждения и АВ узловой тахикардии, в сочетании с конечным диастолическим размером левого желудочка (КДР ЛЖ) $\leq 5,5$ см и фракцией выброса (ФВ) $\geq 50\%$ для больных с ИА; КДР $> 5,5$ см и ФВ $< 50\%$ для больных с синдромом ДКМП.

Критериями исключения явились инфаркт миокарда или острый коронарный синдром давностью < 6 мес; врожденные и ревматические пороки сердца (кроме ДМПП без значимого сброса); инфекционный эндокардит давностью < 6 мес; тиреотоксическое, гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ > 14 мм); гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП); диффузные болезни соединительной ткани; верифицированные сар-

коидоз, амилоидоз, болезни накопления, системные васкулиты; лимфопролиферативные заболевания; состояние после химиотерапии антрациклиновыми препаратами; операция на сердце давностью <2 мес (включая стентирование и абляцию), отказ больного от участия в исследовании.

Алгоритм диагностики ИА и синдрома ДКМП состоял в выявлении необходимых критериев включения (собственно нарушений ритма и признаков ДКМП по данным ЭхоКГ) и, главным образом, последующего исключения определенных заболеваний, либо структурных изменений сердца, которые могли быть определены как причина аритмий или синдрома ДКМП и отнесены к критериям исключения. Следует подчеркнуть, что наличие стенокардии и гипертонии само по себе не рассматривалось как критерий исключения из исследования, поскольку не объясняло развития аритмии или синдрома ДКМП: отсутствовали анамнестические корреляции, признаки гипертонического сердца и значимая гипертрофия ЛЖ с нарушением диастолической функции; отмечалось несоответствие тяжести ишемии и гипертрофии резистентному характеру аритмии, ее топике и выраженности синдрома ДКМП.

Такое сознательное расширение спектра пациентов, включенных в исследование, до некоторой степени противоречило строгому представлению об идиопатическом характере нарушений ритма и ДКМП, однако в полной мере отражало реальную клиническую ситуацию, в которой коронарный атеросклероз и гипертония, являясь наиболее частыми заболеваниями в практике кардиолога, нередко лишь сопутствуют более трудно диагностируемым причинам нарушений ритма и ДКМП и требуют проведения углубленного диагностического

поиска. Умеренно выраженная сердечная недостаточность у небольшой части пациентов с ИА являлась следствием самой аритмии (в первую очередь, мерцательной): других причин для ее развития выявлено не было.

Контрольная группа была набрана с целью определения диагностической значимости основных серологических и морфологических маркеров миокардита и состояла из двух подгрупп. В первую подгруппу вошли 35 пациентов с невоспалительными заболеваниями сердца (ИБС, пороки сердца, ГКМП), у которых не было признаков ДКМП (КДР<6,0 см, ФВ≥50%) и которым выполнена операция на открытом сердце с забором крови и миокарда. Проводилось определение вирусного генома в крови и миокарде, титров антикардиальных антител в крови (АТ); у 20 пациентов оценивалось также наличие морфологических признаков миокардита. Дополнительно набрана подгруппа из 16 здоровых добровольцев и молодых пациентов гастроэнтерологического профиля без заболеваний сердца, у которых исследовались только вирусы и антикардиальные АТ в крови. Таким образом, проведено сравнение больных основной группы как с кардиохирургическими пациентами, так и с лицами без заболеваний сердца, что повысило информативность контрольной группы.

Помимо стандартных, выполнялись исследования, направленные на уточнение природы заболевания (табл. 1). Серодиагностика вирусной инфекции в лабораториях «МедБиоСпектр», «Центр молекулярной диагностики» (НИИ эпидемиологии), «ДНК-технология» включала определение вирусного генома методом ПЦР и IgM/IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследовались вирусы простого герпеса 1,2 типов, герпеса зостер 6 типа, Эпштейна-Барр, цитомега-

Таблица 1. Дополнительные исследования, выполненные в основной группе

Вид исследования	Подгруппа		Всего
	ИА	ДКМП	
Определение уровня антикардиальных антител в крови, n (%)	185 (97,4)	122 (93,8)	307 (95,9)
Серодиагностика вирусной инфекции, n (%)	166 (87,4)	122 (93,8)	117 (90)
Консультация врача-генетика, n (%)	21 (11,1)	35 (26,9)	56 (17,5)
ДНК-диагностика, n (%)	17 (8,9)	29 (22,3)	46 (14,3)
Тредмилл-тест/стресс ЭхоКГ, n (%)	49/1 (26,3)	10/0 (7,7)	60 (18,8)
Чреспищеводная стимуляция сердца, n (%)	23 (12,1)	5 (3,8)	28 (8,8)
Внутрисердечное ЭФИ, n (%)	19 (10)	4 (3,1)	23 (7,2)
Чреспищеводная ЭхоКГ, n (%)	12 (6,3)	15 (11,5)	27 (8,4)
Сцинтиграфия миокарда с 99mTc-МИБИ, n (%)	52 (27,4)	32 (24,6)	87 (27,2)
МСКТ сердца, n (%)	42 (22,1)	88 (67,7)	130 (40,6)
МРТ сердца, n (%)	41 (21,6)	22 (16,9)	63 (19,7)
Коронароангиография, n (%)	19 (10)	54 (41,5)	73 (22,8)
Морфологическое исследование миокарда, n (%)	19 (10)	42 (32,3)	61 (19,1)
Биопсия других органов, n (%)	2 (1,1)	8 (6,2)	10 (3,1)
Всего исследований на человека, n	3,5	4,5	3,9

ЭФИ – электрофизиологическое исследование; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; МРТ – магнитная резонансная томография

ловирус, парвовирус В19, в отдельных случаях – аде-но/энтеровирусы, а также маркеры гепатитов В и С.

Оценка уровня антикардиальных АТ проводилась в основном в лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова. Определялись АТ к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы (в норме 1:40) и АНФ с антигеном сердца быка (в норме нет) с помощью непрямого метода ИФА с применением антител против IgG человека, меченых ФИТЦ, а также люминесцирующих сывороток против IgG человека.

Морфологическое исследование миокарда выполнялось с помощью ЭМБ правого желудочка биопсийными щипцами Cordis STANDARD 5.5 F 104 FEMORAL с забором 5 участков ($n=35$), интраоперационной биопсии ЛЖ и левого предсердия ($n=16$), а также при аутопсии ($n=9$) и на препаратах эксплантационного сердца ($n=3$). Проводилась ПЦР-диагностика кардиотропных вирусов; использовались окраски гематоксилином-эозином, по Ван Гизону, конго красным и ШИК-реактивом. Консультация генетики и ДНК-диагностика методом прямого секвенирования по Сенгеру осуществлялись преимущественно в лаборатории медицинской генетики РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского.

Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике; пациенты подписывали разработанные информированные согласия, в т.ч. на ЭМБ и различные виды лечения.

Обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 11.5 for Windows. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее $\pm$ одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий использовались критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Наряду с коэффициентами корреляции Пирсона и Спирмена, применялись однофакторный дисперсионный анализ и бинарная логистическая регрессия. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для расчета относительного риска (ОР) использован сайт <http://vassarstats.net>.

Результаты

В подгруппу ИА ($n=190$; средний возраст $45,3 \pm 14,8$ лет) вошли пациенты с наджелудочковой (44,7%) и желудочковой (55,3%) экстрасистолией, МА (38,9%), трепетанием предсердий (11,1%) «пробежками» и устойчивой наджелудочковой (27,9% и 5,8%) и желудочковой тахикардией (15,8% и 3,2%), синдромом слабости синусового узла (14,7%), АВ блокадой I, II, III степени (22,6%, 6,3%, 2,6%), блокадой левой ножки пуч-

ка Гиса (ЛНПГ, 2,6%). Изолированные аритмии отмечены у 27,9%; преобладали разноуровневые нарушения ритма и проводимости (30,5%).

Средний возраст начала аритмии составил $40,5 \pm 14,6$ лет, в т.ч. МА $47,2 \pm 13,2$ лет; давность аритмии к моменту включения в исследование – 30,0 мес [10,0; 84,0], в т.ч. МА – 40,5 мес [14,0; 87,0]; среднее количество антиаритмических препаратов, использованных у каждого больного – 3 (от 1 до 8), в т.ч. – 4 при МА. Стенокардия 1-2 ФК как симптом – у 23,2% больных, ожирение – у 35,3% (в основном 1 ст.), артериальная гипертензия – у 41,6% (в т.ч. у 16,8% – 3 ст. и у 12,1% – 2 ст.) без выраженной (>14 мм) гипертрофии ЛЖ, ХСН (в основном 1ФК) у 14,2% ни в одном случае не могли рассматриваться как ведущая причина аритмии.

Во вторую подгруппу ($n=130$; средний возраст $46,9 \pm 12,5$ лет) вошли пациенты с ЭхоКГ – критериями ДКМП: средний КДР ЛЖ составил $6,6 \pm 0,9$ см, конечный диастолический объем (КДО) – $202,2 \pm 85,1$ мл, конечный систолический объем (КСО) – $122,5$ мл [95,5; 180,0], ФВ – $29,2 \pm 10,7\%$, левое предсердие – $106,7 \pm 48,8$ мл ($4,8 \pm 0,7$ см), правое предсердие – $85,5 \pm 48,0$ мл, правый желудочек – $3,2 \pm 0,8$ см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – $44,8 \pm 16,5$ мм рт.ст., скорость нарастания давления в ЛЖ (dp/dt) – $729,8 \pm 323,3$ мм рт.ст., линейный интеграл кровотока (VTI) – $10,9 \pm 4,5$ см, E/A – $2,0 \pm 1,1$, митральная регургитация – 2 ст. [1; 3], трикуспидальная – 1 ст. [0,5; 2].

Средняя давность появления симптомов ДКМП составила 20,5 мес. [6,0; 61,8]. ХСН имелась у 129 больных (99,2%): I-IIA-IIБ-III стадии – у 5,4%, 40,0%, 49,2% и 4,6%, 1-2-3-4 ФК – у 6,9%, 29,2%, 46,2% и 16,9%; ФВ $<20\%$ отмечена у 20,8%. Стенокардия выявлена у 36,2% больных (1-2-3 ФК у 6,2%, 18,5% и 6,2%), артериальная гипертензия в анамнезе – у 49,2% (2 ст. у 15,4%, 3 ст. у 20,8%). МА имелась у 45,4% больных, желудочковая экстрасистолия – у 73,8%, «пробежки»/устойчивая желудочковая тахикардия – у 53,2%/5,4%, блокада ЛНПГ – у 23,1%.

Средний возраст пациентов контрольной группы составил $56,9 \pm 10,5$ лет, подгруппы из здоровых добровольцев и молодых пациентов гастроэнтерологического профиля без заболеваний сердца – $36,6 \pm 8,7$ лет.

Все изменения, которые были выявлены при клиническом, лабораторном и неинвазивном инструментальном обследовании, сопоставлены с результатами морфологического исследования миокарда у больных с ИА и синдромом ДКМП, а также в контрольной группе, что позволило оценить диагностическую значимость различных неинвазивных маркеров, разработать алгоритм нозологической диагностики и успешно применить его на практике.

Таблица 2. Результаты морфологической диагностики при ИА/синдроме ДКМП

Диагноз по результатам ЭМБ	Подгруппа	
	ИА	ДКМП
Инфекционно-иммунный миокардит, n (%), в т.ч.	15 (78,9)	28 (66,7)
Бактериальный	1	-
Вирус-позитивный	2	19
Активный/пограничный/кардиосклероз	9/6/0	18/8/2
Люпус-миокардит	2	-
Преобладающий над миокардитом эндокардит	1	-
Преобладающий над миокардитом васкулит (в т.ч. системный)	3 (2)	7
АДПЖ, n (%), в т.ч.	1 (5,3)	2 (4,8)
в сочетании с вирусным миокардитом (+НКМ)	0	2 (1)
Некомпактный миокард (с миокардитом/постмиокардитическим склерозом), n (%)	-	5 (11,9%)
Болезнь Фабри, n (%)	1 (5,3%)	-
Неуточненная болезнь накопления (с миокардитом и НКМ), n (%)	-	1 (2,4%)
Амилоидоз, n (%)	-	1 (2,4%)
десминопатия (с миокардитом), n (%)	-	1 (2,4%)
Неуточненная генетическая кардиомиопатия, n (%), в т.ч.	2 (10,5%)	4 (9,5%)
вирус-позитивная	1	2
АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка; НКМ – некомпактный миокард		

Таблица 3. Результаты обследования в основной и контрольной группах

Параметр	ИА (n=190)	ДКМП (n=130)	ИА+ДКМП (n=320)	Контроль (n=51)
Вирус в крови, n (%)	29 из 119 (24,4)***	29 из 108 (26,9)***	58 из 227 (25,6)***	7 из 51 (13,7)
Вирус в миокарде, n (%)	3 из 17 (17,6)***††	26 из 39 (66,7)	29 из 56 (51,8)*	27 из 35 (77,1)
ВЭБ в миокарде, n (%)	0	8 из 39 (20,5)**	-	1 из 35 (2,9)
Вирус в крови и/или миокарде, n (%)	31 из 121 (25,6)***††	47 из 113 (41,6)***	78 из 234 (33,3)***	29 из 51 (56,9)
Морфологические признаки мио/эндокардита, n (%)	15 из 19 (78,9)***	37 из 42 (88,1)***	52 из 61 (85,2)***	5 из 20 (25,0)
Наличие АНФ, n (%)	68 из 164 (41,5)*	47 из 117 (40,2)*	115 из 281 (40,9)***	4 из 36 (11,1)
Специфический АНФ (разы/титр)	1,1/0 [0; 1:180]*	1,0/0 [0; 1:180]*	1,1/0 [0; 1:180]*	0,3/0 [0; 1:180]
АТ к эндотелию (разы/титр)	2,7/ 1:160 [1:80; 1:320]***	2,6/ 1:160 [1:80; 1:320]**	2,7/ 1:160 [1:80; 1:320]***	1,7/ 1:80 [1:40; 1:80]
АТ к кардиомиоцитам (разы/титр)	2,0/ 1:80 [1:40; 1:160]†††	2,3/ 1:80 [1:80; 1:160]**	2,1/ 1:80 [1:40; 1:160]*	1,7/ 1:80 [1:40; 1:80]
АТ к гладкой мускулатуре (разы/титр)	1,9/ 1:80 [1:40; 1:160]	2,1/ 1:80 [1:40; 1:160]	2,0/ 1:80 [1:40; 1:160]	2,2/ 1:80 [1:80; 1:160]
АТ к проводящей системе (разы/титр)	3,2/ 1:160 [1:80; 1:320]***	3,2/ 1:160 [1:80; 1:320]***	3,2/ 1:160 [1:80; 1:320]***	2,3/ 1:80 [1:80; 1:160]
Данные представлены в виде Ме [25%;75%], если не указано иное. * – p<0,05, **p<0,01, *** – p<0,001 – по сравнению с контрольной группой; † – p<0,01, †† – p<0,001 по сравнению с подгруппой ДКМП; ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр; АНФ – антинуклеарный фактор; АТ – антитела				

При морфологическом исследовании миокарда у 19 больных с аритмиями и 42 с ДКМП нормальной гистологической картины не получено ни разу. Наиболее часто в обеих подгруппах выявлялся изолированный миокардит (79% и 67%; табл. 2, рис. 1а), в т.ч. высокоактивный с дифтрофией и некрозом кардиомиоцитов (рис. 1 ж,р), признаками иммунного цитолиза, митозом, периваскулярным луковичным склерозом («люпус-миокардит», рис. 1б-г), бактериальный (n=1), с примесью эозинофилов (рис. 1о), у пациентов с ИБС (рис. 1н), гипертонией и генетическими кардиомиопатиями.

Субэндокардиальный липоматоз (результат дифференцировки стволовых клеток на месте погибших кар-

диомиоцитов?) рассматривается нами как специфический маркер аритмий (рис. 1д). У части больных (в т.ч. со стенокардией ЗФК) выявлено преобладание миокардиального васкулита (рис. 1з,п; у 2 имелись признаки системности, в т.ч. в биоптатах кожи,). Отмечен выраженный эндокардит как при аритмиях (рис. 1е), так и при ДКМП (включая вальвулит, рис. 1л).

У 21% и 33% выявлены признаки генетических кардиомиопатий (фиброзно-жировое замещение, амилоид, некомпактный миокард, PAS-положительная субстанция, хаотичное расположение кардиомиоцитов, аутофагальная дегенерация, рис. 1 и,к,м,с-ф).

В контрольной группе морфологические признаки миокардита были выявлены достоверно реже (у 25%,

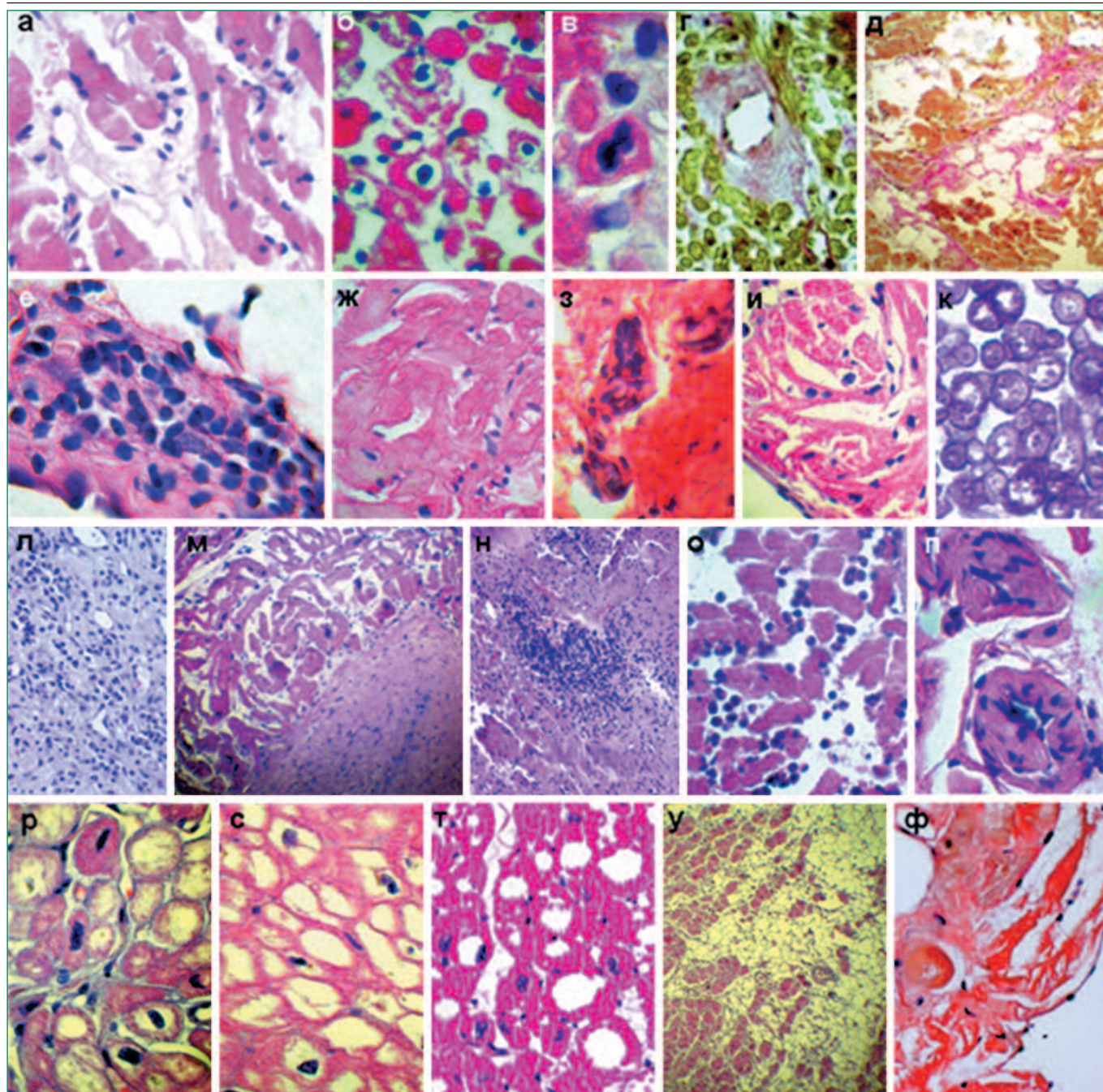


Рисунок 1. Примеры морфологических изменений при ИА и синдроме ДКМП

Окраска гематоксилином-эозином (а-в, е-и, л-у), по Ван Гизону (г, д), PAS (к), конго красным (ф); большое (а-г, е-л, о-т, ф) и малое (д, м, н, у) увеличение. Пояснения в тексте

в т.ч. у пациентов с ревматическим пороком сердца и ГКМП, табл. 3), чем в основной. В то же время частота обнаружения вирусного генома в миокарде в контрольной группе (77%) оказалась сопоставима с подгруппой ДКМП (67%) и была достоверно выше, чем у больных с ИА (18%). Как в основной группе (у больных с ИА и синдромом ДКМП), так и в контрольной наиболее часто выявлялся геном парвовируса В19 (67%, 62% и 93% вирус-позитивных пациентов). При этом вирусемия в контрольной группе определялась достоверно реже, чем в основной (26% и 14%): преобладал вирус Эпштейна-Барр. При исследовании антикардиальных

АТ выявлены достоверно большие титры АТ (кроме АТ к гладкой мускулатуре) в основной группе в сравнении с контрольной и АТ к антигенам кардиомиоцитов при ДКМП в сравнении с аритмиями (табл. 3).

При сопоставлении данных биопсии и неинвазивного обследования наиболее четкая корреляция миокардита и его активности отмечена с титрами антикардиальных АТ (особенно АНФ), которые в совокупности обладали высокой чувствительностью и специфичностью (табл. 4). Установлена также достаточно высокая специфичность, но не чувствительность целого ряда признаков (в т.ч. микроваскулярная стенокардия,

Таблица 4. Чувствительность и специфичность различных клинических, лабораторных и инструментальных признаков в диагностике миокардита и генетических кардиомиопатий

Диагностический признак	Подгруппа							
	ИА				ДКМП			
	Ч	С	+	-	Ч	С	+	-
Значимость в диагностике миокардита								
Анамнестическая триада	16,7%	100%	100%	25%	22,2%	100%	100%	17,6%
Давность анамнеза менее года	21,4%	100%	100%	26,6%	41,7%	83,3%	93,8%	19,2%
Острое начало	64,3%	75%	90%	37,5%	80,6%	33,3%	87,9%	22,2%
Связь дебюта с инфекцией	50%	75%	87,5%	30%	44,3%	83,3%	94,1%	20%
Ангины/тонзиллит в анамнезе	50%	75%	87,5%	30%	25%	83,3%	90%	15,6%
Системные иммунные проявления	35,7%	100%	100%	30,8%	16,7%	100%	100%	16,7%
Микроваск. стенокардия/ишемия	35,7%	100%	100%	30,8%	19,4%	83,3%	87,5%	14,7%
Повышение уровня АСЛО	21,4%	100%	100%	26,4%	32%	66,7%	88,9%	10,5%
Повышение уровня СРБ	14,3%	100%	100%	25%	42,3%	100%	100%	16,7%
Общевоспалительные изменения	35,7%	75%	83,3%	25%	41,7%	83,3%	93,8%	19,2%
Вирусный геном в крови	7,1%	75%	50%	18,8%	31,3%	100%	100%	88%
Специфический АНФ	78,6%	66,7%	91,7%	40%	52,9%	100%	100%	23,8%
АТ к эндотелию ≥1:160	78,6%	66,7%	91,7%	40%	64,7%	40%	88%	14,3%
АТ к кардиомиоцитам ≥1:160	64,3%	100%	100%	37,5%	44,1%	20%	78,9%	5%
АТ к проводящей системе ≥1:160	92,9%	66,7%	92,9%	66,7%	85,3%	100%	100%	50%
Изолированная атриомегалия	64,3%	75%	90%	37,5%	-	-	-	-
Митральная регургитация 1 ст.	35,7%	50%	71,4%	18,2%	-	-	-	-
Локальные гипокинезы (ЭхоКГ)	-	-	-	-	19,4%	100%	100%	17,1%
Выпот в полости перикарда	21,4%	75%	75%	21,4%	13,9%	100%	100%	16,2%
ДНР РФП (сцинтиграфия)	22,2%	0	66,7%	0	100%	-	-	-
Очаговые изменения	33,3%	100%	100%	14,3%	42,9%	-	-	-
Отсроченное накопление (МСКТ)	-	-	-	-	73,7%	100%	100%	16,7%
Значимость в диагностике генетических кардиомиопатий								
Возраст менее 40 лет	75%	57,1%	33,3%	88,9%	57,1%	78,6%	57,1%	78,6%
Изолированные аритмии	75%	71,4%	42,9%	90,9%	-	-	-	-
Отягощенный семейный анамнез	25%	100%	100%	82,4%	28,6%	89,3%	57,1%	71,4%
Возможные генетические маркеры	50%	100%	100%	87,5%	14,3%	96,4%	66,7%	69,2%
Синдром ранней реполяризации	50%	78,6%	40%	84,6%	7,1%	82,1%	16,7%	63,9%
Отсутствие гипертрофии ЛЖ (ЭКГ)	-	-	-	-	71,4%	50%	41,7%	77,8%
Патологический Q/QS	-	-	-	-	42,9%	92,9%	75%	76,5%

Ч – чувствительность; С – специфичность; + и – – положительная и отрицательная предсказательная ценность; АСЛО – антистрептолизин О; СРБ – С-реактивный белок; АНФ – антинуклеарный фактор; АТ – антитела; ДНР – диффузно неравномерное распределение; РФП – радиофармпрепарат; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ЛЖ – левый желудочек

повышение уровня анти-О-стрептолизина и СРБ, отсроченное накопление контрастного препарата при МСКТ и пр.), что делает целесообразным выявление как можно большего их числа.

Этот принцип положен в основу алгоритма неинвазивной диагностики, построенного на оценке базовых признаков (полная анамнестическая триада – острое начало, связь дебюта заболевания с инфекцией, его давность до года; вирусный геном в крови, системные иммунные проявления, в т.ч. наличие бронхиальной астмы; высокие титры антикардиальных АТ, особенно выявление специфического АНФ – для миокардита; периферическая мио/нейропатия, отягощенный семейный анамнез, выявление патогенной мутации – для ге-

нетических форм) и дополнительных признаков, разбитых по разным группам, рис. 2. В зависимости от титров АТ и наличия других базовых признаков в сочетаниях с тем или иным числом дополнительных диагнозов расценивается как определенный или вероятный.

При этом миокардит и генетические кардиомиопатии могут быть диагностированы одновременно, независимо друг от друга. Применение алгоритма позволило поставить диагноз большинству пациентов (рис. 3), причем частота основных заболеваний в обеих подгруппах очень близка; две и более причины (в т.ч. дисгормональная, алкогольная миокардиодистрофии) диагностированы у 25% пациентов с ИА и у 36,2% – с синдромом ДКМП.

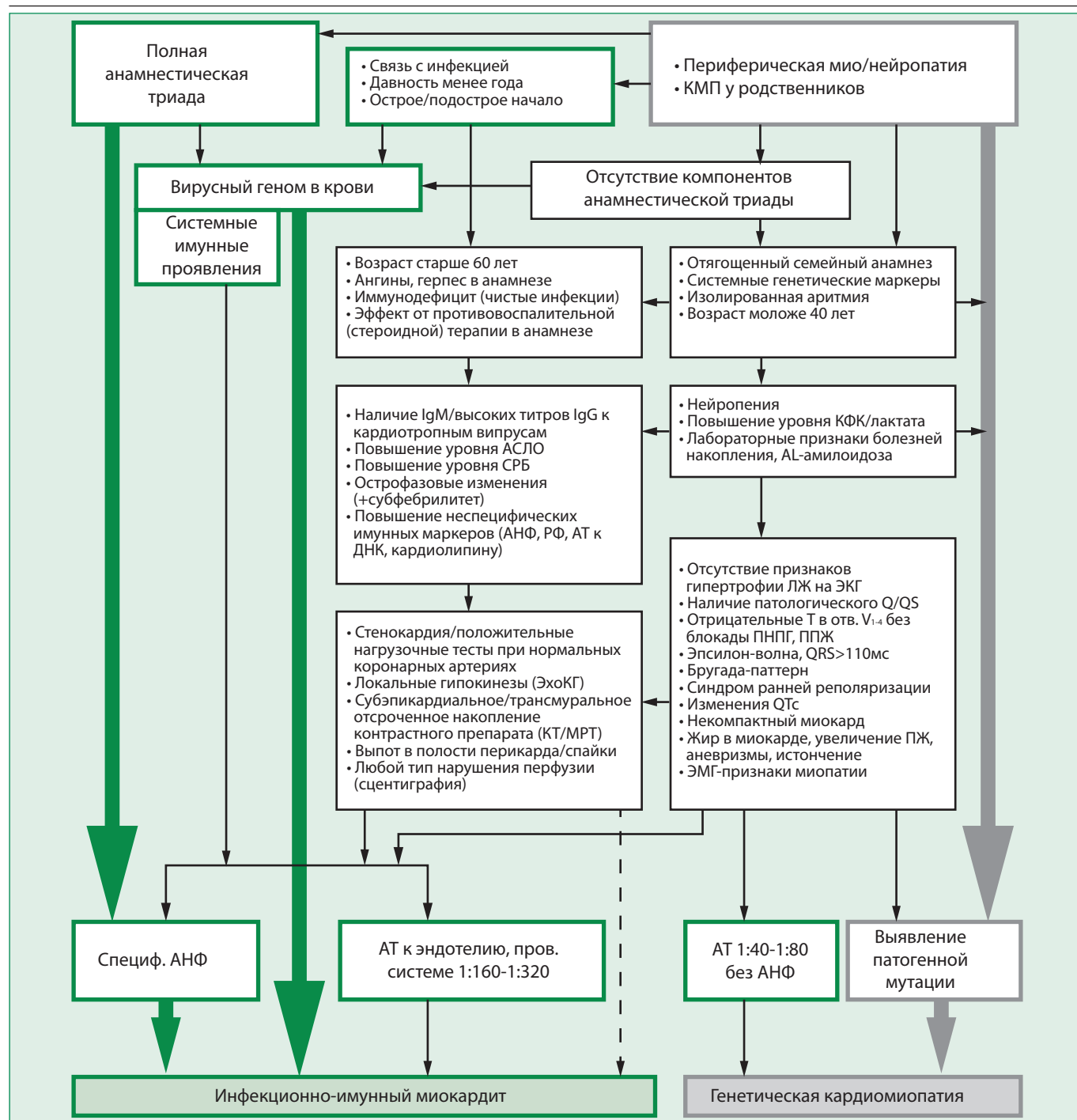


Рисунок 2. Алгоритм нозологической диагностики при «идиопатических» аритмиях и синдроме ДКМП (без учета данных биопсии)

Исследование коронарных артерий (МСКТ, коронарография) выполнено 29,5% больных с аритмиями и у 80,8% – с ДКМП: стенозы $\geq 50\%$ и выше выявлены у 10,7% и 17,1% обследованных. При этом признаки ишемии регистрировались лишь у 20% и 32% из них, стенокардия – у 67% и 60%. Среди больных со стенокардией 2-3 ФК стенозы выявлены лишь у 15,4% и 53,3%, что говорило о микроваскулярном характере стенокардии у остальных пациентов.

Хроническое течение миокардита отмечено при ИА в 57,1% и при ДКМП – в 41,2%. Наличие вирусов коррелировало с достоверно большей иммунной активностью (в т.ч., титром АНФ). Вирусный миокардит диагностирован в 3,1% и 4,9%, вирусно-иммунный – в 15,4% и 39,8%, иммунный – в 81,5% и 55,3%. Титр АНФ достоверно коррелировал с большей тяжестью аритмий (их числом, частотой МА), но с меньшей стадией ХСН при ДКМП.

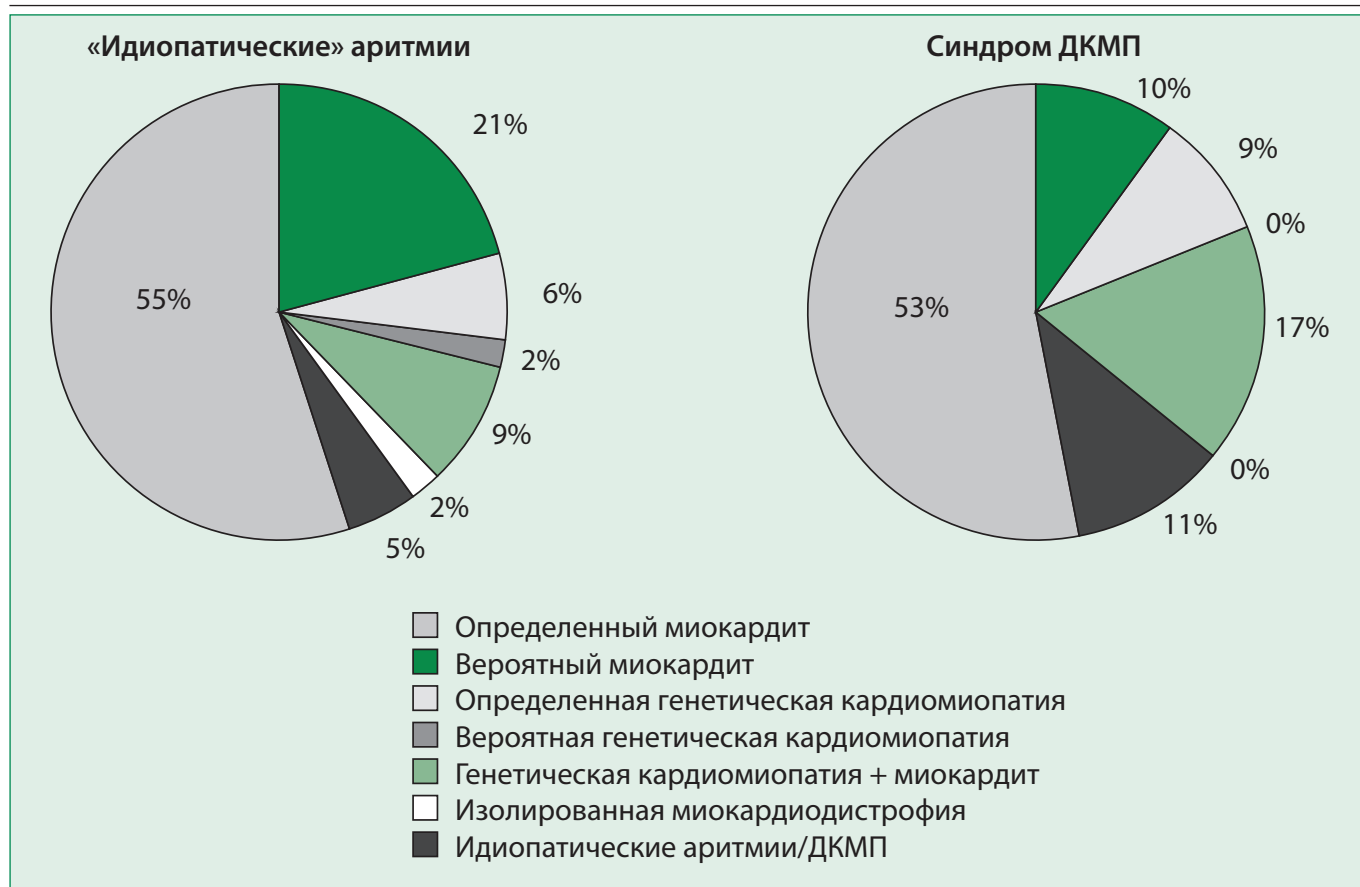


Рисунок 3. Распределение больных с «идиопатическими» аритмиями и синдромом ДКМП по окончательному нозологическому диагнозу

Отмечен выраженный клинический полиморфизм наиболее частых генетических форм (аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда), в т.ч. их сочетание с миокардитом в 57,9% и 61,5% случаев, что существенно утяжеляло течение болезни. ДНК-диагностика к настоящему времени дала положительный результат у 20% обследованных (n=9): генетически верифицированы аритмогенная дисплазия правого желудочка (мутации в генах плакофиллина-2, десмоглеина, десмоплакина), болезнь Фабри, транзитиретиновый амилоидоз, десминопатия; выявлены мутации при синдроме некомпактного миокарда (ген миозинсвязывающего протеина) и собственно первичной ДКМП (ген α -дистобревина). Можно предполагать, что истинная частота патогенных мутаций существенно выше.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования дают, на наш взгляд, материал для подробного обсуждения, выходящего за рамки настоящей публикации, целью которой было, в первую очередь, продемонстрировать ключевые моменты комплексного клинко-морфологического подхода к диагностике и лечению ИА и синдрома ДКМП и показать его эффективность. Тем не ме-

нее, ряд положений заслуживает обсуждения и в данной работе.

Морфологическое исследование миокарда (в большинстве случаев прижизненное) у больных с ИА и синдромом ДКМП оказалось высоко информативным и во многих случаях дало сведения, которые не могли быть получены неинвазивным путем: это касается не только верификации основного диагноза и наличия в миокарде вирусного генома, но и обнаружения необратимых, неблагоприятных для лечения изменений (субэндокардиальный липоматоз у больных с ИА, крупноочаговый кардиосклероз при ДКМП). К непредсказуемым результатам следует отнести высокоактивный эндокардит и «люпус-миокардит» у пациентов с ИА, к ожидаемым, но требовавшим подтверждения – продуктивный васкулит у больных со стресс-индуцированной ишемией и стенокардией при неизмененных коронарных артериях.

Вместе с тем, во многих случаях диагноз миокардита был с высокой вероятностью поставлен еще до проведения биопсии, причем одним из самых значимых тестов явилось определение уровня антикардиальных АТ в ФНЦ трансплантологии. С практической точки зрения – это один из наиболее важных результатов, поскольку идеального неинвазивного метода диагностики

миокардита не существует, а в отношении АТ даже европейские эксперты дают неопределенные рекомендации (пользоваться ими лишь при наличии проверенной методики, [17]) Наибольшие трудности вызвала неинвазивная дифференциальная диагностика первичных кардиомиопатий и миокардита, тем более, их сочетания. Сообщения о сочетаниях генетических и воспалительных форм в литературе единичны [18-20] (лишь при аритмогенной дисплазии этот аспект изучен несколько лучше, [21]), и даже выявленный миокардит обычно не рассматривается как показание к лечению. Наши данные говорят о том, что диагностика и лечение миокардита на фоне генетической патологии могут существенно влиять на течение заболевания.

Из результатов исследования очевидно, что самому факту обнаружения вирусов в миокарде не следует придавать абсолютного значения: в контрольной группе вирусный геном выявлялся так же часто, как при ДКМП. Этому может быть несколько объяснений (интраоперационный забор большего объема миокарда в контрольной группе, абсолютное преобладание в ней парвовируса B19, который нередко рассматривается лишь как наблюдатель, [22], более старший возраст пациентов), однако принципиально важно, что только в основной группе (ИА и ДКМП) обнаружение вируса в миокарде сопровождалось морфологическими признаками миокардита в абсолютном большинстве случаев. То есть ответ миокарда (генетически запрограммиро-

ванный?) на попадание вируса не менее важен для развития болезни (по И.В. Давыдовскому: «Патогенез есть свойство реагирующего субстрата»). Кроме того, у части пациентов вирусы выявлены уже на фоне ИСТ: их отсутствие до начала ИСТ не гарантирует от реакции инфекции в последующем.

Заключение

«Идиопатические» аритмии и ДКМП являются синдромными диагнозами, которые не могут считаться окончательными и подразумевают углубленный диагностический поиск, направленный в первую очередь на верификацию их возможной воспалительной и/или генетической этиологии. По данным биопсии миокарда в основе ИА и синдрома ДКМП чаще всего лежат нераспознанный латентный миокардит (78% и 67%), а также его сочетания с генетическими формами. Применение диагностического алгоритма, созданного на основании сопоставления данных морфологического исследования миокарда и комплексного неинвазивного обследования, позволило с той или иной степенью вероятности установить нозологическую природу ИА и синдрома ДКМП в 95% и 89% случаев.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. Circulation 2006; 114(7): e257-354
- Weijts B., Pisters R., Nieuwlaar R. et al. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. Europace 2012; 14(2): 184-90.
- Ardashov AV, Sklyarov TF, Zhelyakov EG, et al. Noncoronary ventricular heart rhythm disorders: classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment. Cardiology 2007; 47 (11): 62-72. Russian (Ардашев А.В., Склярова Т.Ф., Желяков Е.Г. и соавт. Некоронарогенные желудочковые нарушения ритма сердца: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. Кардиология 2007; 47 (11): 62-72)
- Chugh S.S., Kelly K.L., Titus J.L. Sudden cardiac death with apparently normal heart. Circulation 2000; 102(6): 649-54
- Tereshchenko SN, Alaeva EN, Narusov OYu, et al. Prevalence and diagnosis of dilated cardiomyopathy according to the Russian case. Cardiology 2012; 52 (7): 67-72. Russian (Терещенко С.Н., Алаева Е.Н., Нарусов О.Ю. и соавт. Распространенность и диагностика дилатационной кардиомиопатии по данным Российского регистра. Кардиология 2012; 52 (7): 67-72)
- Poptsov VN, Voronina OV. Early period after orthotopic heart transplantation. In: Gauthier S., editor. Infection in transplantation. Moscow: OOO "Triada"; 2010: 175-214. Russian (Попцов В.Н., Воронина О.В. Ранний период после ортотопической трансплантации сердца. В: Готье С.В., редактор. Инфекции в трансплантологии. М.: ООО «Триада»; 2010: 175-214)
- Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 1997; 96(4): 1180-4
- Egorov DF, Andrianov AV, Malkin EV. Endomyocardial biopsy of the right chambers in children with progressive disorders of heart rhythm and conduction. St. Petersburg.: Chelovek; 2006. Russian (Еропов Д.Ф., Андрианов А.В., Малкина Е.В. Эндомиокардиальная биопсия из правых камер у детей с прогрессирующими нарушениями ритма и проводимости сердца. СПб.: Человек; 2006).
- Drago F, Mazza A., Gagliardi M.G. et al. Tachycardias in children originating in the right ventricular outflow tract: lack of clinical features predicting the presence and severity of the histopathological substrate. Cardiol Young 1999; 9(3): 273-9
- Thongtong V., Chithiraphan S., Ratanarapee S. et al. Prevalence of myocarditis in idiopathic dysrhythmias: role of endomyocardial biopsy and efficacy of steroid therapy. J Med Assoc Thai 1993; 76(7): 368-73
- Luk A., Metawee M., Ahn E. et al. Do clinical diagnoses correlate with pathological diagnoses in cardiac transplant patients? The importance of endomyocardial biopsy. Can J Cardiol 2009; 25(2): e48-54
- Kühl U., Pauschinger M., Noutsias M. et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. Circulation 2005; 111(7): 887-93
- Dec G.W. Jr, Palacios I.F., Fallon J.T. et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. N Engl J Med 1985; 312(14): 885-90
- Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A. et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. Herz 2000; 25(3): 279-85
- Caforio A.L., Calabrese F., Angelini A. et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiological features at diagnosis. Eur Heart J 2007; 28(11): 1326-33
- Kueth F., Lindner J., Matschke K. et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. Clin Infect Dis 2009; 49(11): 1660-6
- Caforio A.L., 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
- Basso C., Corrado D., Rossi L., Thiene G. Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. Circulation 2001; 103(2): 269-75
- Frustaci A., Priori S.G., Pieroni M. et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. Circulation 2005; 112(24): 3680-7
- Mavrogeni S., Papavasiliou A., Spargias K. et al. Myocardial inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. BMC Neurol 2010; 10:33
- Fontaine G. The multiple facets of right ventricular cardiomyopathies. Eur Heart J 2011; 32(9): 1049-51
- Koepsell SA, Anderson DR, Radio SJ. Parvovirus B19 is a bystander in adult myocarditis. Cardiovasc Pathol 2012; 21(6): 476-81

Поступила: 22.01.2014

Принята в печать: 24.01.2014