

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

О.В. Благова^{1**}, А.В. Недоступ¹, Е.А. Коган¹, В.А. Сулимов¹, Ю.В. Осипова¹,
В.П. Седов¹, А.Г. Куприянова², В.А. Зайденов², 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 имени 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, ср. возраст 45,33±14,84 лет) и 130 с синдромом ДКМП (41 женщина, ср. возраст 46,89±12,50 лет), в контрольную – 51 человек (пациенты с ишемической болезнью сердца, пороками, гипертрофической кардиомиопатии, 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 в 78,9% при ИА и 66,7% при ДКМП, аритмогенная дисплазия правого желудочка – в 5,3% и 4,8%, соответственно. Другие генетические кардиомиопатии, в т.ч. в сочетании с миокардитом, выявлены у остальных пациентов. Частота обнаружения вирусного генома в миокарде при ИА, ДКМП и в контрольной группе составила 17,6%, 66,7% и 77,1%, соответственно. Однако в контрольной группе частота миокардита и титры антикардиальных антител были достоверно ниже, чем в основной группе, в которой отмечена тесная корреляция между выявленным миокардитом и титрами антикардиальных антител. Разработан алгоритм неинвазивной нозологической диагностики, с помощью которого диагноз поставлен 95% больным с ИА и 89% – с ДКМП.

Части пациентов с миокардитом проведена базисная терапия (противовирусные препараты, кортикостероиды, гидроксихлорохин, азатиоприн), в результате которой повысился антиаритмический эффект лечения при ИА, достоверно увеличилась фракция выброса, уменьшились размеры камер сердца и давление в легочной артерии при ДКМП, оказалась меньше потребность в хирургическом лечении (в т.ч., у вирус-позитивных больных).

Заключение. При использовании комплексного клинико-морфологического подхода нозологическая природа ИА и синдрома ДКМП может быть установлена у большинства пациентов, что позволяет проводить эффективное этиотропное и патогенетическое лечение.

Ключевые слова: идиопатические аритмии, дилатационная кардиомиопатия, миокардит, эндомиокардиальная биопсия, антикардиальные антитела, иммуносупрессивная терапия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):195-202

Clinical and morphological approach to diagnosis of "idiopathic" arrhythmias and dilated cardiomyopathy syndrome as a basis for differentiated therapy Part II* (Treatment)

O.V. Blagova^{1**}, A.V. Nedostup¹, E.A. Kogan¹, V.A. Sulimov¹, Yu.V. Osipova¹, V.P. Sedov¹, A.G. Kupriyano², V.A. Zaydenov², A.E. Donnikov³, V.V. Kadochnikova³

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

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

³Company "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% patients with IA and 66.7% patients with DCM, 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 than in the main group, where 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.

The basic therapy (antiviral drugs, corticosteroids, hydroxychloroquine, azathioprine) was performed in some patients with myocarditis. Improving of the antiarrhythmic effect of treatment in patients with IA, a significant increase in ejection fraction, a reducing of the size of the heart chambers and of pulmonary artery pressure in patients with DCM, a reducing of the need in surgical treatment (including in the virus-positive patients) occurred as results of treatment.

Conclusion. Nosological cause of IA and DCM syndrome can be diagnosed in most patients by using an integrated clinical and morphological approach. This allows managing effective etiotropic and pathogenetic treatment.

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

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(2):195-202

* Часть 1 (Диагностика) была опубликована в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» 2014;10(1):62-72 (Part I (Diagnostics)), was published in the journal "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" 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

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 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 эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), многочисленны 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 СРБ и цитокинов в крови не обоснованы. Другой причиной ИА являются генетические заболевания (каналопатии и пр.), клиническая диагностика которых сложна.

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

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.

Лечение миокардита, в т.ч. у больных с ИА и синдромом ДКМП остается наименее изученным аспектом проблемы. На небольшом количестве больных проведены рандомизированные исследования, показавшие эффективность агрессивной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при вирус-негативном лимфоцитарном миокардите [18,19]; делается вывод о нецелесообразности ИСТ у вирус-позитивных больных [17]. Однако в данных исследованиях практически отсутствовали пациенты с вирусно-иммунным вариантом миокардита. При положительном опыте использования аминохинолинов, малых и средних доз кортикостероидов [20,21] показания к их применению в сравнении с большими дозами не разработаны, тем более у пациентов с аритмическим вариантом миокардита.

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

Дизайн исследования, алгоритм диагностики при ИА и синдроме ДКМП подробно изложен в первой части статьи [22].

Напомним, что в основную группу исследования включено 320 больных: 190 с ИА (117 женщин, 73 муж-

чины) и 130 с синдромом ДКМП (41 женщина, 89 мужчин). 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 ЛЖ $> 5,5$ 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; диффузные болезни соединительной ткани; верифицированные саркоидоз, 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.

Применение алгоритма позволило поставить диагноз большинству пациентов (рис. 1).

Лечение назначалось индивидуально в соответствии с поставленным нозологическим диагнозом.

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. 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 лечения

С учетом проведенной нозологической диагностики пациентам с ИА и синдромом ДКМП назначалось базисное и хирургическое лечение, конкретные виды которого перечислены в табл. 1. Срок наблюдения у больных с аритмиями составил в среднем 24,5 мес (медиана 14 мес [6; 36,5]), с ДКМП – 14,7 мес (медиана 12 мес [5; 22]). При наличии признаков активной ви-

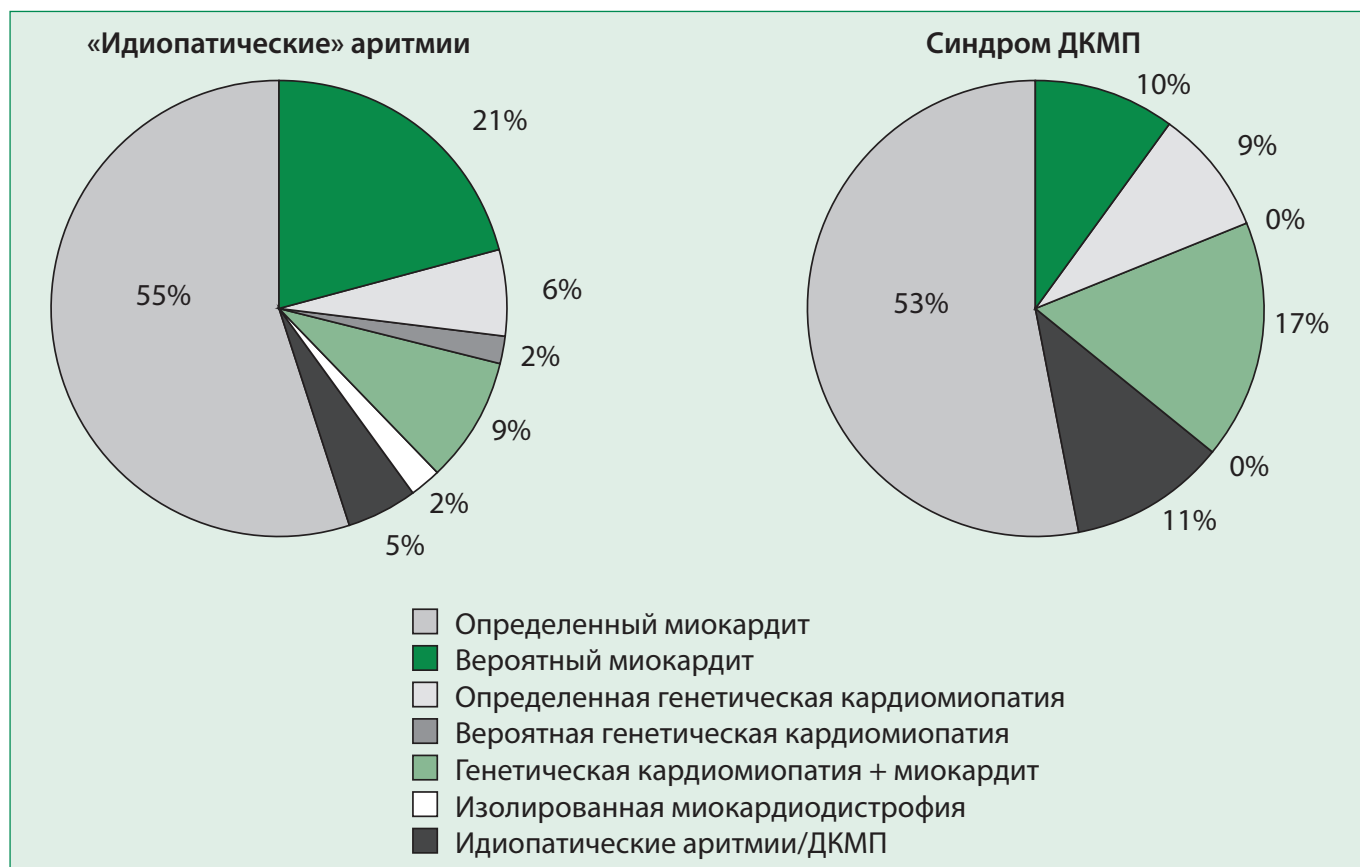


Рисунок 1. Распределение больных с «идиопатическими» аритмиями и синдромом ДКМП по окончательному нозологическому диагнозу

Таблица 1. Базисная терапия миокардита и хирургическое лечение

Вид лечения	ИА	ДКМП
Противовирусная терапия, n (%)	82 (43,2)	54 (41,6)
• ганцикловир в/в 500 мг/сут № 7-14	2 (1,2)	11 (8,5)
• ганцикловир внутрь 450 мг/сут	2 (1,2)	3 (2,3)
• ацикловир в/в 750 мг/сут	8 (4,2)	13 (10)
• валацикловир 2,0 г /ацикловир 1,6-2,0 г/сут	78 (41,1)	43 (33,1)
• глицерризиновая кислота+фосфолипиды/энтекавир	1 (0,5)	0/1 (0,8)
Антибактериальная терапия, n (%)	26 (13,7)	21 (16,2)
Иммуноглобулин человека нормальный в/в 5-20 г, n (%)	2 (1,1)	12 (9,2)
Иммуносупрессивная терапия, n (%)	145 (76,3)	80 (61,5)
• пульс-терапия метилпреднизолоном 500-1000 мг №3	1 (0,5)	3 (2,3)
• метилпреднизолон/преднизолон 1-12 г/сут	61 (32,1)	50 (38,5)
• азатиоприн 75-150 мг/сут	4 (2,1)	6 (4,6)
• гидроксихлорохин 200-400 мг/сут	130 (68,4)	47 (36,2)
НПВП (мелоксикам 15 мг/сут), n (%)	55 (28,9)	8 (6,2%)
Радиочастотная абляция, n (%)	28 (14,7)	6 (4,6%)
Имплантация устройств, n (%)	17 (8,9)	35 (26,9)
• AAI(R)/VVI(R)/DDD(R)	1/4/7 (0,5/2,1/3,7)	0/1/6 (0,8/4,6)
• ИКД/CRT/CRT-D	5/-/-(2,6)	18/2/9 (13,9/1,5/6,9)
• Вспомогательное кровообращение (PulsCath, ECMO)	-	2 (1,5)
Хирургическое лечение (прочие виды), n (%)	-	29 (22,3)
• операция обратного ремоделирования		15 (11,5)
• протезирование митрального/аортального клапана		3/2 (2,3/1,5)
• АКШ, МКШ/коронарное стентирование		2/4 (1,5/3,1)
• трансплантация сердца		4 (3,1)
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; AAI(R)/VVI(R)/DDD(R) – режимы кардиостимуляции [однокамерная предсердная стимуляция по требованию/однокамерная желудочковая стимуляция по требованию/двухкамерная предсердно-желудочковая стимуляция (с частотной адаптацией – R)]; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; CRT – сердечная ресинхронизирующая терапия; CRT-D – сердечная ресинхронизирующая терапия с дефибрилляцией; АКШ – аорто-коронарное шунтирование, МКШ – маммарно-коронарное шунтирование		

русной инфекции (ДНК в крови и/или миокарде, более чем 10-кратное повышение титра противовирусных IgG) лечение начиналось с противовирусной терапии ганцикловиром/ацикловиром, которая была эффективна в большинстве случаев (отрицательная ПЦР крови достигнута у 81,8% больных), особенно у пациентов без генома вируса герпеса 6 типа (его элиминации из крови не удалось добиться у 2/3 больных). Контроль наличия вирусного генома в миокарде не проводился.

Далее индивидуально выбирался один из режимов лечения: 1 – без ИСТ (17,3% и 36,9%), 2 – гидроксихлорохин (Плаквенил; 46,3% и 13,6%), 3 – средние дозы метилпреднизолона (Метипред; 4-28 мг/сут), в т.ч. в сочетании с гидроксихлорохином (24,7% и 15,5%), 4 – метилпреднизолон (32-48 мг/сут), в т.ч. с гидроксихлорохином или азатиоприном (11,7% и 34,0%). При этом основными показаниями к назначению ИСТ были высокая иммунная активность заболевания и/или морфологически верифицированный миокардит, дополнительно учитывались следующие факторы: наличие активности вирусной инфекции и успешность ее подавления, наличие сопутствующей генетической кардиомиопатии, клиническая тяжесть заболевания и его резистентность к стандартному лечению, давность процесса, скорость про-

грессирования, наличие абсолютных и относительных противопоказаний к ИСТ.

Средняя доза гидроксихлорохина составила 200 мг/сут, метилпреднизолона – 16 [16; 32] и 32 [20; 40] мг/сут, азатиоприна – 118,8±37,5 и 108,3±34,2 мг/сут, средняя продолжительность приема кортикостероидов 6 мес [4; 13]. ИСТ обычно проводилась не менее года (поддерживающая доза метилпреднизолона 4-8 мг/сут) и приводила к достоверному снижению титра антикардиальных антител, максимально выраженному в первые полгода и при использовании наиболее агрессивного режима ИСТ.

У больных с воспалительной этиологией аритмий, в т.ч. резистентных к антиаритмикам, ИСТ позволила заметно улучшить эффект лечения. В частности, при оценке по 8-балльной шкале (1 – пароксизмы МА реже, чем раз в полгода, 8 – ежедневные пароксизмы) частота приступов снизилась при использовании мягкой, средней и агрессивной ИСТ с 3,5 до 1, с 6 до 3 и с 8 до 4 баллов. В целом антиаритмический эффект комплексной терапии был лучше при изолированном миокардите, чем при генетических, смешанных и идиопатических формах/миокардиодистрофиях (полный – у 44,4%, 26,7%, 16,7% и 38,5%, соответственно; неполный – у 20,1%, 33,3%, 38,9% и 7,7%, соответ-

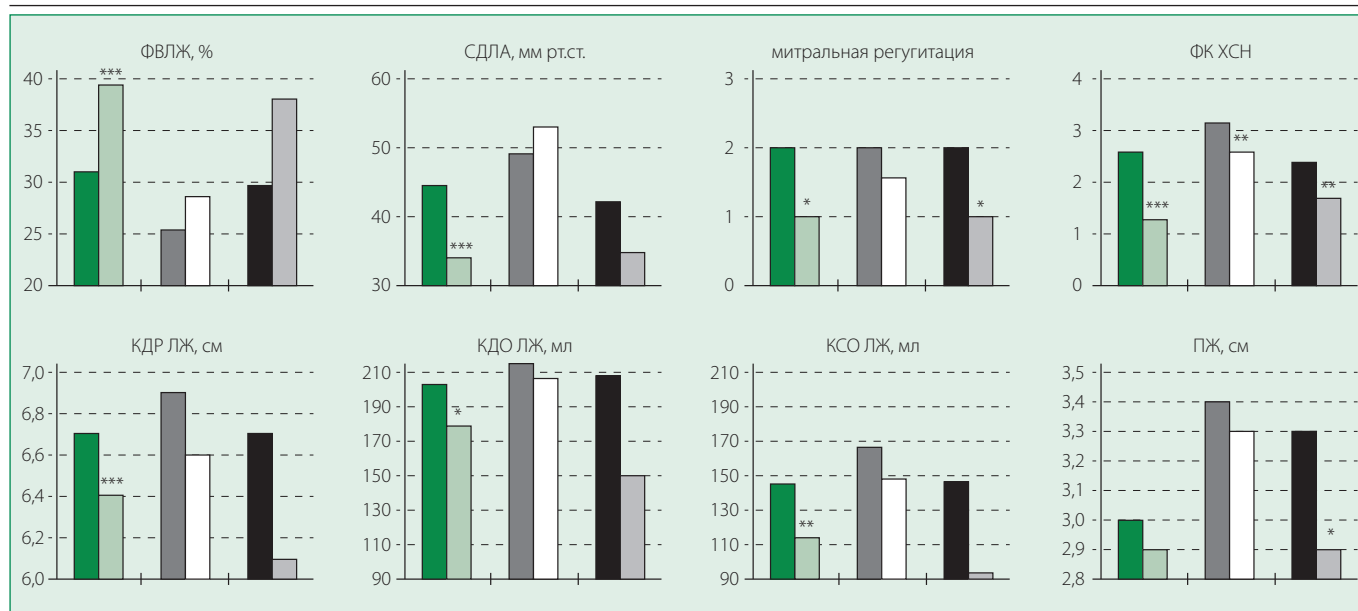


Рисунок 2. Динамика ФК ХСН и параметров ЭхоКГ у больных миокардитом, получавших/не получавших ИСТ, и с невоспалительной ДКМП

Левая пара столбцов – ИСТ миокардита (исходно и после лечения), средняя пара – миокардит без ИСТ (исходно и после лечения), правая пара – невоспалительная ДКМП (исходно и после лечения);

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением в данной подгруппе

ственно; отсутствие эффекта – у 10,4%, 6,7%, 11,1% и 23,1%, соответственно). Отмечена наибольшая частота волнообразного течения аритмий при миокардите (13,2%) в сравнении с остальными группами (0, 5,6% и 7,7%). Потребность в хирургическом лечении (радиочастотная абляция, имплантации различных устройств) составила, соответственно, 16,0%; 53,3%; 27,8%; 53,8%. Только у больных с миокардитом удалось в 16,7% полностью подавить аритмию и отменить антиаритмики. За время наблюдения не отмечалось развития ХСН в исходе аритмического варианта миокардита.

У пациентов с ДКМП только проведение ИСТ сопровождалось достоверным уменьшением как функционального класса (ФК) ХСН, так и объемов ЛЖ, систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и возрастом ФВ (рис. 2). При исходно несколько большем ФК ХСН и меньшей ФВ отмечена значимо более низкая летальность [13,8% и 31,6%; ОР 0,63, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37-1,05; $p = 0,032$] и частота госпитализаций на 1 пациента в год (0,69 и 1,29; $p = 0,001$). Наилучший результат получен в группе кортикостероидной терапии: в сравнении с остальными больными миокардитом была достоверно выше ФВ, значимо ниже потребность в хирургическом лечении (31,4% и 59,6%; ОР 0,74, 95% ДИ 0,54-1,02; $p = 0,004$) и реже достигалась суммарная конечная точка (смерть+все операции на сердце (43,1% и 63,5%; ОР 0,75, 95% ДИ 0,56-1,01; $p = 0,040$) при исходных различиях только по ФК ХСН.

Риск смерти вирус-положительных больных с воспалительной ДКМП был в 1,95 раза выше, чем у вирус-

негативных (95% ДИ 1,36-2,79, летальность 33,3% и 8,3%, $p < 0,01$), несмотря на отсутствие достоверных различий по исходным и конечным значениям ФК ХСН, ФВ ЛЖ, СДЛА и степени иммунной активности. При этом кортикостероидная терапия как у вирус-положительных, так и у вирус-негативных больных приводила к достоверному увеличению ФВ, уменьшению всех размеров ЛЖ, СДЛА и тенденции к уменьшению летальности. Наибольшие различия отмечены между вирус-негативными больными, получавшими ИСТ, и вирус-положительными, не получавшими ее: смертность составила 6,1% и 40,0% (ОР 1,82, 95% ДИ 1,10-3,00; $p = 0,002$), потребность в хирургическом лечении – 24,2% и 64,0% (ОР 1,30, 95% ДИ 0,72-2,34; $p = 0,003$). Наилучшие результаты ИСТ достигнуты у вирус-негативных больных с системными иммунными проявлениями (иммунный вариант миокардита).

Осложнения кортикостероидной терапии прямо зависели от дозы, развились у 30% больных обеих подгрупп (не считая кушингоидного синдрома), и в большинстве случаев потребовали досрочного снижения дозы метилпреднизолона. Весьма характерна (30% при ДКМП) была выраженная периферическая миопатия, которая может указывать на генетическую неполноценность мышечной ткани. В целом ИСТ оказалась одним из наиболее значимых факторов, определявших эффективность лечения (ОР 1,31, 95% ДИ 0,96-1,78 в группе ИА и 1,60, 95% ДИ 1,12-2,29 в группе ДКМП). При меньшем влиянии противовирусной терапии на результат лечения (ОР 1,13, 95% ДИ 0,64-2,01 в группе ИА и 1,40, 95% ДИ 0,84-2,33 в группе

ДКМП) польза от нее состояла в сдерживании прогрессирования болезни (применяя ее в большинстве случаев, мы не имели возможности сравнения).

Эффект ИСТ оказался сопоставим с ингибиторами АПФ (ОР 1,15, 95% ДИ 0,61-2,134 в группе ИА и 1,36, 95% ДИ 1,02-1,79 в группе ДКМП), неназначение которых не только негативно влияло на результат, но и отражало тяжесть исходных расстройств гемодинамики. Блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), митральная и трикуспидальная недостаточность 3 ст. и пр.), как и исходная резистентность аритмии, оказывали наибольшее негативное влияние на лечение. В то же время наличие субстрата для ИСТ (миокардит, системные иммунные проявления, высокая иммунная активность и пр.) имело позитивное значение. Отчетливая смена ремиссий и обострений отмечена среди пациентов с аритмиями в 15,3-22,2%, с воспалительной ДКМП в 21,1-29,2%. Причинами обострений были интеркуррентные инфекции, необоснованная отмена/быстрое снижение доз иммунодепрессантов, амиодарониндуцированный тиреотоксикоз.

Летальных случаев в группе аритмий не было, среди пациентов с ДКМП летальность составила 20,8% (из них у 48,1% отмечена терминальная ХСН, у 11,1% – внезапная аритмическая смерть, у 3,7% – тромбоэмболия легочной артерии; по 7,4% – инсульт, печеночная недостаточность, пневмония; 14,8% больных погибли в ранние сроки после операции). Наряду с известными факторами, с летальностью ассоциировались возраст менее 40 лет (ОР 2,26), связь дебюта заболевания с инфекцией (ОР 1,61), вирусный геном в крови/миокарде (ОР 2,10), геном вируса герпеса б типа в миокарде (ОР 3,61), крупноочаговый кардиосклероз (ОР 2,98), отсутствие специфического АНФ (ОР 1,31), γ -глобулины крови менее 14,0% (ОР 2,39), полная блокада ЛНПГ (ОР 2,41), недостаточное нарастание амплитуды зубца R (ОР 3,43), синдром гипертрофии ЛЖ на ЭКГ (ОР 1,79), $E/A > 2,0$ (ОР 2,26), линейный интеграл кровотока (VTI) < 10 см (ОР 2,35), субэпикардильное/трансмуральное контрастирование при мультиспиральной компьютерной томографии (ОР 2,31), прирост ФВ ЛЖ на лечении < 5% (ОР 3,97).

Обсуждение

Базисная терапия миокардита оказывала достоверное влияние на течение болезни как при ИА, так и при синдроме ДКМП (в последнем случае эффект был более очевиден, что связано с большей степенью исходной дисфункции и более простым учетом). В отношении больных с аритмиями аналогичных работ практически нет: единичные пациенты описаны А. Frustaci и другими авторами [1,8,23]. Впрочем, и попытка лечить малыми дозами метилпреднизолона (16 мг/сут) пациентов с МА неясной этиологии и повышением СРБ

оказалась безуспешной: достоверно реже отмечались рецидивы МА и переход в постоянную форму [24].

В отношении больных с ДКМП считается доказанной целесообразность ИСТ лишь у вирус-негативных больных [17,19]. Вместе с тем, пациенты, у которых не получено эффекта от ИСТ, характеризовались не только присутствием вирусного генома в миокарде, но и отсутствием антикардиальных АТ [18]. Таким образом, речь идет об изолированном вирусном миокардите. В то же время в нашей работе преобладали пациенты со смешанным, вирусно-иммунным вариантом миокардита, при котором одной противовирусной терапии оказалось недостаточно, и лишь последующее проведение ИСТ приводило к достоверному улучшению функциональных показателей (хотя и в меньшей степени, чем в отсутствие вируса). Работы, в которых, несмотря на наличие вируса, показана целесообразность ИСТ миокардита, существуют [25,26], и этот вопрос ни в коей мере не может считаться закрытым.

Следует особо подчеркнуть, что миокардит, лежащий в основе «идиопатических» аритмий и синдрома ДКМП, носит затяжной и рецидивирующий характер, он требует непрерывного и длительного лечения, возможности которого остаются пока ограниченными.

На сегодняшний день принципы назначения базисной терапии миокардита, которые вытекают из результатов настоящего исследования, могут быть сформулированы следующим образом:

1. Всем больным с ИА и синдромом ДКМП должен проводиться диагностический поиск, направленный на исключение или подтверждение диагноза миокардита, генетической кардиомиопатии либо их сочетания.
2. При невозможности подтвердить или исключить наличие миокардита, а также при необходимости уточнить его вид и отсутствии эффекта от стандартной терапии должен решаться вопрос о проведении ЭМБ.
3. При подтверждении миокардита должен ставиться вопрос о проведении базисной терапии, целями которой являются купирование резистентных к стандартной терапии симптомов, подавление прогрессирования болезни, обеспечение стабильного состояния при необходимости выполнения хирургического этапа лечения и улучшение прогноза.
4. При выявлении генома кардиотропных вирусов в крови и/или миокарде, а также IgM к кардиотропным вирусам (в случае острого и подострого миокардита) либо высоких титров IgG лечение миокардита должно начинаться с проведения противовирусной терапии.
5. Достижение полной элиминации вируса из крови либо значительного снижения титра IgG является желательным, но не обязательным условием рассмотрения вопроса о проведении ИСТ.
6. При наличии признаков высокой иммунной активности болезни (в первую очередь, высоких титров

антикардиальных антител) должен решаться вопрос о назначении ИСТ, независимо от наличия или отсутствия вирусов в крови или миокарде.

7. Объем ИСТ выбирается у каждого конкретного больного при наличии предикторов ее эффективности и с таким расчетом, чтобы ожидаемая польза от проведения ИСТ превышала риск развития серьезных побочных эффектов: предпочтение отдается наименее агрессивному из потенциально эффективных режимов терапии.

8. Базисная терапия миокардита должна проводиться непрерывно под наблюдением одного врача, ее длительность определяется исходной активностью болезни, переносимостью и эффективностью лечения, наличием или отсутствием обострений, в большинстве случаев должна быть не меньше года, но при хроническом миокардите и существенно дольше.

9. Показания к проведению различных видов базисной терапии миокардита, а также хирургического лечения должны пересматриваться на каждом этапе болезни в зависимости от эффективности и переносимости проводимого лечения.

10. Мониторирование базисной терапии миокардита должно включать оценку не только непосредственной эффективности и безопасности лечения, но и повторное регулярное определение маркеров кардиотропных вирусов и антикардиальных антител. Следует особо подчеркнуть, что миокардит, лежащий в основе «идиопатических» аритмий и синдромом ДКМП, носит тяжелой и рецидивирующий характер, он требует непрерывного и длительного лечения, возможности которого остаются пока ограниченными.

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 син-

дрома ДКМП в 95% и 89% случаев. Базисная терапия миокардита у больных с воспалительной природой ИА и синдрома ДКМП (в т.ч. вирус-позитивных) позволила заметно повысить эффективность антиаритмического лечения, добиться достоверной положительной динамики ФВ, размеров камер сердца и СДЛА, уменьшения потребности в хирургическом лечении и улучшения прогноза.

Ограничения исследования

Настоящее исследование не являлось рандомизированным плацебо-контролируемым и по своему дизайну должно рассматриваться как проспективный регистр, базирующийся на результатах выполненных ранее рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (Prospective Registry based Randomized Clinical Trials). Этот, относительно новый тип клинических исследований призван оценить научные гипотезы в национальных популяциях больных без специального жесткого отбора. Результаты единственного рандомизированного контролируемого исследования TIMIC, убедительно показавшего эффективность иммуносупрессивной терапии вирус-негативного миокардита и неблагоприятные исходы (смерть и трансплантация) в группе плацебо, делают отказ от подобной терапии неэтичным. Исходя из этого, рандомизации в настоящей работе не было, вопрос о назначении базисной терапии рассматривался у всех больных с диагнозом «миокардит» и решался индивидуально с учетом активности заболевания и наличия противопоказаний. Вместе с тем недостаточно изученным аспектом исследования является эффективность комбинированной (противовирусной и иммуносупрессивной) терапии у больных с вирус-позитивным миокардитом и высокой иммунной активностью. Количество пациентов превышает таковое в исследовании TIMIC и многих других работах по избранной теме и является для данной работы вполне достаточным. Комплексное применение методов вирусологической, иммунологической, инструментальной и морфологической диагностики, разработка алгоритма нозологической диагностики, и основанный на ее результатах выбор лечения позволяют говорить о выработке оригинального клинического подхода.

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

Литература

1. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006; 114(7): e257-354
2. Weijls B., Pisters R., Nieuwlaar R. et al. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort. *Europace* 2012; 14(2): 184-90.
3. Ardashov A.V., Sklyarov T.F., Zhelyakov E.G., 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)
4. Chugh S.S., Kelly K.L., Titus J.L. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation* 2000; 102(6): 649-54
5. Tereshchenko S.N., Alaeva E.N., Narusov O.Yu., 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)
6. Poptsov V.N., Voronina O.V. Early period after orthotopic heart transplantation. In: Gauthier S., editor. *Infection in transplantation*. Moscow: ООО «Триада»; 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)
7. 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
8. Egorov D.F., Andrianov A.V., Malkin E.V. Endomyocardial biopsy of the right chambers in children with progressive disorders of heart rhythm and conduction. St. Petersburg.: Chelovek; 2006. Russian (Егоров 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).
9. Drago F., Mazza A., Gagliardi M.G. et al. Tachycardias in children originating in the right ventricular out-flow tract: lack of clinical features predicting the presence and severity of the histopathological substrate. *Cardiol Young* 1999; 9(3): 273-9
10. Thongtang V., Chiathiraphan 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. Caforio A.L., Calabrese F., Angelini A. et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007; 28(11): 1326-33
16. 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
17. 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
18. Frustaci A., Chimenti C., Calabrese F. et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003; 107(6): 857-63
19. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009; 30(16): 1995-2002
20. Derjugin M.V., Boytsov S.A. Chronic myocarditis. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2005. Russian (Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2005).
21. Paleev N.R., Odinkova V.A., Gurevich M.A., Nayshut G.M. Myocarditis. Moscow: Meditsina; 1982. Russian (Палеев Н.Р., Одиноква В.А., Гуревич М.А., Найшут Г.М. Миокардиты. М.: Медицина; 1982).
22. Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A., et al. Clinical and morphological approach to diagnosis of "idiopathic" arrhythmias and dilated cardiomyopathy syndrome as a basis for differentiated therapy. Part I (Diagnostics). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (1) :62-72. Russian (Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. и др. Клинико-морфологический подход к диагностике «идиопатических» аритмий и синдрома ДКМП как основа дифференцированной терапии. Часть I (Диагностика) Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(1):62-72).
23. Balaji S., Wiles H.B., Sens M.A., Gillette P.C. Immunosuppressive treatment for myocarditis and borderline myocarditis in children with ventricular ectopic rhythm. *Br Heart J* 1994; 72(4): 354-9
24. Dornellis J., Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25(13): 1100-7
25. Baumgratz J.F., Vila J.H., Silva J.P. et al. Cardiogenic shock due to cytomegalovirus myocarditis: successful clinical treatment. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2010; 25(2): 149-53
26. Camargo P.R., Okay T.S., Yamamoto L. et al. Myocarditis in children and detection of viruses in myocardial tissue: Implications for immunosuppressive therapy. *Int J Cardiol* 2011; 148(2): 204-8.

Поступила: 22.01.2014

Принята в печать: 24.01.2014