

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.	11
Предисловие.	14
Глава 1. Общие представления о некоронарогенных заболеваниях миокарда на современном этапе	18
1.1. История терминов и современные классификации некоронарогенных заболеваний миокарда	18
1.2. Классификация миокардита (этиологические и патогенетические аспекты) и его отдельные клинические формы.	27
1.3. Методы и критерии диагностики миокардита	37
1.3.1. Рутинная клинико-лабораторная диагностика миокардита. . .	37
1.3.2. Эндомиокардиальная биопсия в диагностике миокардита. . .	38
1.3.3. Иммуногистохимическое исследование миокарда в диагностике миокардита.	44
1.3.4. Идентификация вирусного генома в миокарде	45
1.3.5. Серологические маркеры кардиотропных вирусов в диагностике миокардита.	46
1.3.6. Значение определения антикардиальных антител в диагностике миокардита.	48
1.3.7. Неинвазивные инструментальные методики в диагностике миокардита.	52
1.3.8. Методы магнитно-резонансной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием в диагностике миокардита . . .	54
1.3.9. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике миокардита	57
1.4. Современные представления о лечении миокардита.	58
1.4.1. Этиотропная (противовирусная) терапия миокардитов.	58
1.4.2. Противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия миокардитов.	60
1.4.3. Иммуномодулирующая терапия миокардитов.	68
1.4.4. Алгоритмы базисного лечения воспалительной (дилатационной) кардиомиопатии и прочие виды лечения	71
Глава 2. Генетическая диагностика некоронарогенных заболеваний миокарда (Е.В. Заклязьминская)	76
2.1. Генетическая диагностика и медико-генетическое консультирование при первичных кардиомиопатиях	76
2.1.1. Основные затруднения, возникающие при ДНК-диагностике кардиомиопатий	77
2.2. Генетическое разнообразие причин гипертрофии миокарда	79
2.2.1. Генетическое разнообразие фенокопий гипертрофической кардиомиопатии.	83
2.3. Генетические основы синдрома некомпактного миокарда левого желудочка и подходы к ДНК-диагностике	85
2.4. Генетическое разнообразие аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и подходы к ДНК-диагностике	91

2.5. Генетическое разнообразие дилатационной кардиомиопатии	93
2.6. Тестирование на носительство генетической предрасположенности к частым сердечно-сосудистым заболеваниям	94
Глава 3. Синдром нарушений ритма и проводимости сердца («идиопатические» аритмии)	99
3.1. Нозологический спектр «идиопатических» аритмий (данные литературы)	99
3.1.1. Понятие об идиопатических аритмиях и их эпидемиология.	99
3.1.2. Латентный миокардит как причина «идиопатических» аритмий.	100
3.1.3. Генетические причины «идиопатических» аритмий.	105
3.1.4. Миокардиодистрофия как причина «идиопатических» аритмий.	114
3.1.5. Клинические варианты основных «идиопатических» аритмий.	115
3.1.6. Условия и факторы, предрасполагающие к развитию «идиопатических» аритмий (как мерцательной аритмии, так и желудочковых нарушений ритма)	116
3.1.7. Концепция предсердной кардиомиопатии: представление на 2016 г.	120
3.2. Результаты биопсии миокарда у пациентов с «идиопатическими» аритмиями: клинко-морфологические параллели	122
3.3. Алгоритм нозологической диагностики и правило его применения	146
3.4. Результаты комплексной нозологической диагностики у пациентов с «идиопатическими» аритмиями	150
3.5. Лечение миокардита у пациентов с «идиопатическими» аритмиями и результаты комплексной терапии	181
3.5.1. Базисное лечение миокардита у пациентов с «идиопатическими» аритмиями	181
3.5.2. Результаты комплексного медикаментозного и интервенционного лечения у больных с «идиопатическими» аритмиями различной этиологии	213
3.5.3. Прединдикторы эффективности и неэффективности базисной терапии миокардита с точки зрения конечного антиаритмического эффекта	222
Глава 4. Синдром дилатации камер сердца (синдром дилатационной кардиомиопатии)	230
4.1. Нозологический спектр при синдроме ДКМП (данные литературы)	230
4.1.1. Понятие о синдроме ДКМП	230
4.1.2. Основные причины синдрома ДКМП (воспалительные и генетические)	233
4.1.3. Результаты эндомикардиальной биопсии у пациентов с синдромом ДКМП и роль отдельных вирусов в его этиологии	239

4.2. Результаты клинического и лабораторно-инструментального исследований у пациентов с синдромом ДКМП	249
4.3. Результаты биопсии миокарда у пациентов с синдромом ДКМП	270
4.4. Результаты комплексной нозологической диагностики у пациентов с синдромом ДКМП	305
4.5. Принципы и объем базисной терапии миокардита у пациентов с воспалительной природой синдрома ДКМП	326
4.6. Результаты базисной терапии миокардита и комплексной терапии у пациентов с синдромом ДКМП в различных подгруппах	333
4.6.1. Результаты комплексной терапии у вирусопозитивных и вируснегативных пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом миокардита	334
4.6.2. Результаты комплексной терапии у вирусопозитивных и вируснегативных больных (в целом)	341
4.6.3. Эффективность и безопасность различных режимов иммуносупрессивной терапии у пациентов с воспалительной природой синдрома ДКМП	349
4.6.4. Результаты комплексной терапии у пациентов с синдромом ДКМП в зависимости от его этиологии	371
4.7. Результаты хирургического лечения у пациентов с синдромом ДКМП	377
4.7.1. Эффективность дефибрилляторов в профилактике внезапной смерти и снижении общей летальности: дифференцированный алгоритм отбора на ИКД-терапию	378
4.7.2. Результаты ресинхронизирующей терапии у пациентов с синдромом ДКМП	392
4.7.3. Другие виды интервенционного и оперативного лечения пациентов с синдромом ДКМП	398
4.8. Исходы синдрома ДКМП, предикторы эффективности и неэффективности комплексного лечения	402
4.8.1. Прогностические факторы при синдроме ДКМП (данные литературы)	402
4.8.2. Предикторы эффективности и неэффективности комплексного лечения при синдроме ДКМП (собственные данные)	406
4.8.3. Летальность у пациентов с синдромом ДКМП и факторы, с ней ассоциированные	414
4.8.4. Новые (гистологические, иммуногистохимические) предикторы прогноза и эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов с воспалительной ДКМП	424
Глава 5. Неинвазивные диагностические критерии миокардита, установленные при сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда	444
5.1. Алгоритмы и критерии диагностики миокардита (данные литературы)	444
5.2. Диагностическая значимость различных неинвазивных маркеров миокардита	448

5.3. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии сердца с внутривенным контрастированием в диагностике миокардита и определении прогноза	462
5.4. Критерии миокардита и диагностическое правило	474
5.5. Показания к эндомикардиальной биопсии миокарда и возможность ее не делать	475
Глава 6. Другие формы (современные клинические маски) и особенности течения миокардита	481
6.1. Острый инфарктоподобный миокардит: две формы с различным прогнозом	481
6.2. Сочетания миокардита и ишемической болезни сердца (ишемии, истинного инфаркта миокарда)	493
6.3. Микроваскулярный (ишемический) вариант миокардита.	503
6.4. Миокардит без основных миокардиальных симптомов (ишемии, нарушений ритма и систолической дисфункции)	506
6.5. Миокардит у пациентов с вирусными гепатитами В и С	508
6.6. Миокардит при системных иммунных заболеваниях.	515
6.7. Миокардит в рамках латентных (мягких) форм «больших» системных болезней.	525
6.8. Миокардит при саркоидозе сердца	527
6.9. Паранеопластический миокардит	545
6.10. «Необъяснимая» декомпенсация при генетических кардиомиопатиях	549
6.11. Общие закономерности течения и лечения инфекционно-иммунного миокардита	556
Глава 7. Наиболее частые формы генетических кардиомиопатий у пациентов с «идиопатическими» аритмиями и синдромом ДКМП	561
7.1. Аритмогенная дисплазия правого желудочка	561
7.1.1. Общая характеристика пациентов с диагнозом «аритмогенная дисплазия правого желудочка различной вероятности» и результаты ДНК-диагностики.	563
7.1.2. Клинические варианты (формы) аритмогенной дисплазии правого желудочка	570
7.1.3. Роль миокардита в развитии, полиморфизме и течении аритмогенной дисплазии правого желудочка	589
7.1.4. Клиническая классификация аритмогенной дисплазии правого желудочка с учетом наличия/отсутствия миокардита	592
7.1.5. Подходы к лечению аритмогенной дисплазии правого желудочка и его результаты в собственной группе больных.	593
7.1.6. Другие генетически детерминированные кардиомиопатии с преимущественным поражением правых отделов сердца	598
7.2. Синдром некомпактного миокарда левого желудочка	603
7.2.1. Общие представления о некомпактном миокарде и методы его диагностики.	604
7.2.2. Клинические маски некомпактного миокарда (сценарии диагностики).	612
7.2.3. Инфаркт (некроз) миокарда как типичное проявление некомпактной кардиомиопатии.	638

7.2.4. Результаты генетической диагностики при некомпактном миокарде и генофенотипические корреляции	654
7.2.5. Частота и значение миокардита у пациентов с некомпактным миокардом	656
7.2.6. Жизнеугрожающие осложнения некомпактного миокарда (аритмии, тромбоэмболии, инфекционный эндокардит)	662
7.2.7. Лечение и исходы у пациентов с некомпактным миокардом	670
7.2.8. Классификация синдрома некомпактного миокарда у взрослых	676
7.3. Первичные системные миодистрофии (миопатии)	683
Глава 8. Синдром первичной гипертрофии миокарда и рестриктивные кардиомиопатии	706
8.1. Синдром первичной гипертрофии миокарда (истинная гипертрофическая кардиомиопатия и другие причины)	706
8.1.1. Дифференциальная диагностика первичной гипертрофии миокарда с гипертоническим и спортивным сердцем	706
8.1.2. Современные критерии диагностики и спектр генетических причин гипертрофической кардиомиопатии	714
8.1.3. Результаты нозологической диагностики у пациентов с синдромом первичной гипертрофии с применением биопсии миокарда и молекулярно-генетического исследования	717
8.1.4. Истинная гипертрофическая кардиомиопатия (саркомерная кардиомиопатия)	719
8.1.5. Гипертрофическая кардиомиопатия в сочетании с некомпактным миокардом левого желудочка	727
8.1.6. Болезнь Фабри	735
8.1.7. Болезнь Данона	738
8.1.8. Атаксия Фридрейха	741
8.1.9. Синдром LEOPARD	744
8.2. Дифференциальная диагностика истинной гипертрофической кардиомиопатии и других генетически детерминированных причин синдрома первичной гипертрофии миокарда	746
8.3. Амилоидоз с поражением сердца	753
8.3.1. Рестриктивная кардиомиопатия	756
8.3.2. Гипертрофическая кардиомиопатия	759
8.3.3. Дилатационная кардиомиопатия	761
8.3.4. Сочетание признаков гипертрофии, рестрикции и тяжелой систолической дисфункции	764
8.3.5. Минимальные структурно-функциональные изменения	765
8.3.6. Алгоритм диагностики амилоидоза сердца	767
8.4. Дифференциальная диагностика рестриктивных кардиомиопатий	772
8.4.1. Классификации рестриктивных кардиомиопатий	773
8.4.2. Некоторые вторичные рестриктивные кардиомиопатии	774
8.4.3. Поражение сердца при первичных, метастатических опухолях и гемобластозах	789
8.4.4. Первичная (идиопатическая) рестриктивная кардиомиопатия	799

Глава 9. Дифференциальная диагностика перикардитов	
и подходы к лечению	805
9.1. Современные представления о причинах, диагностике	
и лечении перикардитов (данные литературы)	806
9.1.1. Классификация и диагностика перикардитов	
(болезней перикарда)	806
9.1.2. Методы и результаты этиологической диагностики	
при различных формах перикардитов	810
9.1.3. Современные рекомендации по лечению перикардитов	816
9.2. Результаты дифференциальной нозологической диагностики	
и лечения в собственном регистре перикардитов	819
9.2.1. Общий нозологический спектр у пациентов	
с перикардитами	819
9.2.2. Туберкулезный перикардит	822
9.2.3. Инфекционно-иммунный (вирусно-иммунный	
и вируснегативный) перикардит	831
9.2.4. Перикардит при системных иммунных заболеваниях	836
9.2.5. Перикардит, ассоциированный с гипертрофической	
кардиомиопатией.	841
9.2.6. Перикардит, ассоциированный с ишемической	
болезнью сердца.	844
9.2.7. Другие формы перикардита.	847
9.2.8. Развитие констриктивного перикардита и другие исходы	
лечения.	849
9.3. Алгоритм обследования больных перикардитом	
в условиях терапевтической клиники	852
Глава 10. Нозологическая классификация некоронарогенных	
заболеваний миокарда: от синдромов к диагнозу	857
P.S. О постановке редких и трудных диагнозов	880
Благодарности	883

Электронное приложение

<http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970447437-PRIL.html>

Вместо послесловия: о создании Центра по болезням
миокарда и перикарда в Факультетской терапевтической
клинике им. В.Н. Виноградова

Список литературы



НЕИНВАЗИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МИОКАРДИТА, УСТАНОВЛЕННЫЕ ПРИ СОПОСТАВЛЕНИИ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ МИОКАРДА

5.1. Алгоритмы и критерии диагностики миокардита (данные литературы)

Несмотря на значительное совершенствование лабораторных и визуализирующих методик, абсолютного метода в неинвазивной диагностике миокардита по-прежнему нет: миокардит остается сложным диагнозом, особенно при латентном, хроническом и не очень тяжелом течении. Диагноз всегда строится на комплексе признаков, для оценки значимости которых предложен целый ряд диагностических алгоритмов.

«Единых, общепринятых критериев диагноза “миокардит” нет», — констатировал В.А. Максимов в 1979 г., и с тех пор в этом плане ничего не изменилось. Предложены разные критерии и алгоритмы, во многом дополняющие друг друга. Более ранние из них опирались больше на клинические данные, и в этом их особая привлекательность. Сохраняет значение триада: увеличение размеров сердца, появление аритмий и признаков недостаточности кровообращения [7], хоть она и недостаточно специфична.

Очень детально описывают картину доброкачественного хронического миокардита (диагностика которого особенно трудна) критерии В.А. Насоновой и соавт. (1978), включающие, помимо связи с инфекцией, наличие аллергических заболеваний в анамнезе, преимущественно средний возраст, постепенное развитие без признаков лабораторной активности, отсутствие артрита и перикардита, быструю астенизацию (уход в болезнь), медленный эффект противовоспалительной терапии [7].

Критерии NYHA (1964, 1973) не сильно изменились и включают связь с инфекцией, доказанную клинически и лабораторно (выделение возбудителя, результаты реакции нейтрализации, реакции связывания комплемента, реакции гемагглютинации, увеличение СОЭ, появление СРБ) и признаки поражения миокарда (большие: аритмии, повышение уровня КФК, КФК-МВ, ЛДГ, тропонина Т, увеличение размеров сердца по данным рентгенографии или ЭхоКГ, застойную сердечную недостаточность, кардиогенный шок; малые: тахикардию, иногда брадикардию, ослабление I тона, ритм галопа).

Диагноз миокардита ставится при сочетании предшествующей инфекции с одним большим и двумя малыми признаками. Однако очевидно, что эти

критерии хороши в диагностике острого, тяжелого миокардита и малочувствительны в выявлении латентного и хронического. Далласские критерии определили значимость биопсии как метода, которым завершается диагностика и в сопоставлении с которым оцениваются другие методы, но показания к биопсии определяются на основании клинических данных. И при выборе лечения результаты ЭМБ дополняются целым спектром клинических данных.

В первых международных рекомендациях по проведению ЭМБ (2007) сделана попытка обозначить те ситуации, в которых биопсия представляется оправданной [22]. К ним относятся случаи ХСН неясной этиологии, особенно при небольшой давности симптомов, подозрении на миокардит (в том числе эозинофильный, гигантоклеточный), появлении злокачественных нарушений ритма и проводимости и отсутствии эффекта от стандартной кардиотропной терапии, а также случаи подозрения на определенный вид КМП или опухоль сердца и в меньшей степени аритмии неясной этиологии.

Но это лишь результат анализа доступной экспертам части клинического опыта, который был накоплен к тому моменту: 11 из 14 рекомендаций имеют уровень доказательности С. Опыт расширяется, но в конечном счете только лечащий врач решает вопрос о соотношении возможной пользы и риска биопсии у конкретного больного.

В клинике Марбургского университета используются достаточно простые критерии диагностики перимиокардита, за применением которых обычно следует ЭМБ [38]:

- достоверный перимиокардит — выпот в перикарде/спайки, сегментарные нарушения сократимости или кардиомегалия, связанные с гриппоподобной инфекцией;
- вероятный перимиокардит — перикардит в сочетании с нарушениями ритма или сегментарные нарушения сократимости, связанные с инфекцией;
- возможный миокардит — обратимые нарушения ритма, связанные с инфекцией.

Практически во всех алгоритмах связь дебюта заболевания с инфекцией рассматривается как важнейший признак миокардита. Однако в современных критериях неинвазивной диагностики должны также находить отражение данные вирусологической, иммунологической диагностики, ЭхоКГ, сцинтиграфии, МРТ и МСКТ сердца. Как пример упомянем критерии диагностики постмиокардитического кардиосклероза у пациентов с желудочковыми аритмиями, предложенные М.В. Носковой (2003) [6]:

- I. Большие критерии: связь дебюта аритмии с перенесенной инфекцией, наличие зон фиброзной ткани в миокарде желудочков по данным МРТ, выявление диагностически значимого титра антимииокардиальных АТ (IgG — более 1:200).
- II. Малые критерии: многоуровневое поражение проводящей системы, уплотнение и утолщение листков перикарда, субклиническая митральная регургитация, умеренная дилатация предсердий.

Диагноз ставился при сочетании всех больших или двух больших и двух малых критериев. Латентный миокардит диагностируется при наличии IgM к миокардиальному антигену, признаков отека по данным МРТ, политопных ЖЭ в сочетании с предсердной эктопической активностью, значительной

симпатикотонии, в том числе ночью, сепарации листков перикарда до 3–5 мм. Достоинство критериев в том, что они применимы к аритмическому варианту миокардита, однако они не получили морфологического подтверждения, и говорить об их чувствительности и специфичности не вполне корректно.

Наконец, наиболее современный, по-видимому, вариант критериев миокардита, включающий все достижения неинвазивных методик последних лет (в первую очередь, МРТ), изложен в первых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению миокардита (2013) [18]. Позиция авторов документа состоит в том, что все предлагаемые критерии делают диагноз миокардита лишь более или менее вероятным — за оправданным предположением о миокардите должно в обязательном порядке следовать проведение коронарографии и ЭМБ.

Дословно: «У всех пациентов с предполагаемым диагнозом “миокардит” должен решаться вопрос о проведении коронарографии и эндомикардиальной биопсии. Неинвазивные методы (такие как МРТ) могут быть полезны в постановке диагноза и мониторингировании болезни, однако мы настаиваем на том, что “золотым стандартом” в постановке достоверного (definite) диагноза миокардита остается биопсия миокарда».

Соответственно, авторы не стремятся к максимальному повышению точности неинвазивных критериев, в тексте обсуждается информативность отдельных клинических, лабораторных и инструментальных признаков, однако большинство из них не оценивалось в сопоставлении с биопсией (табл. 5.1). Речь идет даже не о критериях, а, скорее, о наиболее типичных проявлениях миокардита, и никакого определенного алгоритма неинвазивной диагностики в этих рекомендациях не предлагается.

Таблица 5.1

Значение различных клинических, лабораторных и инструментальных признаков в диагностике миокардита (рекомендации Европейского кардиологического общества, 2013)

Группа критериев	Диагностическое значение
Клинические критерии	1. Острый коронарный синдром. 2. Впервые развившаяся или нарастающая сердечная недостаточность при отсутствии ИБС. 3. ХСН при отсутствии ИБС и других известных причин. 4. Угрожающие жизни состояния (аритмии, кардиогенный шок, резкое снижение сократительной функции ЛЖ) при отсутствии ИБС
Общие лабораторные критерии	СРБ — наблюдается часто, но не подтверждает диагноз, нередко повышается при перикардите. Тропонин — более чувствителен в выявлении повреждения кардиомиоцитов, чем КФК, но неспецифичен, его отсутствие не исключает диагноза миокардита. То же относится к другим маркерам воспаления
Антивирусные АТ	Не позволяют подтвердить инфицирование миокарда, присутствие IgG в крови определяется у большого количества людей без вирусного поражения сердца. Рутинное определение не рекомендуется для диагностики миокардита, за исключением АТ к HCV, риккетсиям, боррелиям (болезнь Лайма) в эндемичных зонах

Окончание табл. 5.1

Группа критериев	Диагностическое значение
Антикардиальные АТ	Отсутствуют валидизированные в Европе методы их определения. Определение специфичных для болезни аутоантител имеет значение в оценке риска заболевания у родственников, прогноза, ответа на иммуносорбцию и может быть рекомендовано при наличии у центра соответствующего опыта и возможностей
ЭКГ	Должна выполняться у всех больных с подозрением на миокардит, обычно ненормальна, однако не обладает ни чувствительностью, ни специфичностью. • Q-зубцы и нарушения реполяризации не связаны с выявлением признаков воспаления при биопсии и прогнозом. • Характерны также недостаточное нарастание зубцов R и низкий вольтаж комплекса QRS
ЭхоКГ	Должна проводиться у всех больных. Диагностические признаки миокардита: • нарушение глобальной и локальной сократимости; • нарушение диастолической функции без снижения ФВ; • утолщение миокарда (отек) при фульминантном миокардите; • выпот в полости перикарда при сопутствующем перикардите Роль новых методик (тканевый Допплер, <i>speckle-tracking</i>) неясна
Сцинтиграфия миокарда	Различные методики (в том числе с использованием антимизоиновых АТ) обладают различной чувствительностью и низкой специфичностью. Не должна рутинно использоваться в диагностике миокардита, за исключением подозрения на саркоидоз сердца
MPT сердца	MPT не заменяет ЭМБ и проводится у клинически стабильных пациентов. Оценка данных MPT должна проводиться по Lake-Louise-критериям: • возрастание интенсивности сигнала в режиме T2 (отек); • раннее накопление в миокарде в сравнении с мышцами в режиме T1; • неишемический тип отсроченного накопления в миокарде в режиме T1 (не различает повреждение кардиомиоцитов и фиброз вследствие воспаления). Корреляция этих критериев с биопсией показана у пациентов с положительным тропонином и намного ниже при хроническом течении болезни, чем при остром
Коронарография	Должна обсуждаться у всех пациентов с подозрением на миокардит

Однако для нас очевидно, что: 1) биопсию миокарда невозможно, да и не нужно выполнять всем пациентам с подозрением на миокардит; 2) данные биопсии не должны оцениваться в отрыве от клинической картины; 3) среди неинвазивных критериев могут быть выявлены наиболее диагностически значимые, однако определить эту значимость необходимо в соответствии с «золотым стандартом» — морфологическим исследованием миокарда. Именно такую задачу мы перед собой и поставили, проводя комплексное неинвазивное обследование и биопсию миокарда у пациентов с наиболее трудно диагностируемыми в клинической практике формами миокардита, преимущественно хронического.

5.2. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ НЕИНВАЗИВНЫХ МАРКЕРОВ МИОКАРДИТА

Для решения этой задачи нами (совместно с Ю.В. Осиповой) были отобраны 100 пациентов от 16 лет (35 женщин и 65 мужчин, средний возраст $44,7 \pm 12,5$ года) с «идиопатическими» аритмиями и синдромом ДКМП, которым выполнено морфологическое исследование миокарда: ЭМБ — 71 пациенту, интраоперационная биопсия — 13 (в ходе операции обратного ремоделирования у пациентов с синдромом ДКМП), исследование эксплантированного сердца — 6 и аутопсия — 11 больным с ДКМП. Таким образом, в 89% случаев исследование миокарда проведено прижизненно. Подробная характеристика 20 пациентов с аритмиями приведена в главе 3, в подгруппу ДКМП вошли 80 из тех 84 пациентов, которым выполнена биопсия (см. главу 4, 26 женщин и 54 мужчины, средний возраст $45,1 \pm 12,9$ года). Критерии включения и исключения в данные подгруппы также подробно описаны в предшествующих двух главах.

Кроме того, была набрана группа сравнения в целях оценки диагностической значимости серологических и морфологических маркеров миокардита в сопоставлении с основной группой. Группу сравнения составили 50 больных (по 25 женщин и мужчин, средний возраст $53,7 \pm 11,7$ года) с различными органическими заболеваниями сердца (ИБС, врожденными и приобретенными пороками сердца, правожелудочковой недостаточностью вследствие хронической ТЭЛА, ГКМП) без признаков его существенной дилатации и снижения сократимости (КДР ЛЖ менее 6 см, ФВ более 50%), которым проводились операция на открытом сердце ($n=47$), что позволило получить миокард для морфологического исследования, ЭМБ ($n=2$) либо аутопсия ($n=1$). Исключались пациенты с острыми формами ИБС, инфекционным эндокардитом, активным ревматическим процессом в последние полгода, тиреотоксикозом, саркоидозом, системными воспалительными и лимфопролиферативными заболеваниями.

Морфологическое исследование было золотым стандартом у всех пациентов с аритмиями и ДКМП (у части из них предполагался и был подтвержден диагноз миокардита), остальные исследования были выполнены у части больных (табл. 5.2).

Таблица 5.2

Частота выполнения специальных лабораторно-инструментальных исследований в основной группе и группе сравнения

Метод исследования	Основная группа	Группа сравнения
Морфологическое исследование миокарда	100 (100%)	37 (74%)
Определение уровня антикардиальных АТ в крови	97 (97%)	30 (60%)
Определение вирусного генома в крови	80 (80%)	47 (94%)
Определение вирусного генома в миокарде	92 (92%)	49 (98%)
Коронарография	47 (47%)	—
МСКТ сердца	45 (45%)	—
МРТ сердца	25 (25%)	—
Сцинтиграфия миокарда	26 (26%)	—

По результатам *морфологического исследования миокарда* (рис. 5.1) активный/пограничный миокардит диагностирован у 76 (76%) больных основной группы (75,0% в группе аритмий и 76,3% в группе ДКМП) и у девяти больных группы сравнения (24,3% среди тех, кому выполнено морфологическое исследование); различия оказались достоверными ($p < 0,001$). Сочетания миокардита с различными генетическими КМП (синдромом НКМ, АДПЖ, миопатией и др.) отмечены у 17,5%, что наложило отпечаток как на клиническую картину миокардита, так и на результаты его инструментальной диагностики (в частности, у таких больных затруднена трактовка повышенного титра АТ к антигенам кардиомиоцитов).

Число клеток в инфильтратах от 14 и выше в поле зрения при большом увеличении свидетельствовало о сохраняющем активном воспалительном процессе, в то время как меньшее число клеток в инфильтрате (7–10, не более 13) в сочетании с типичным для миокардита мелкоочаговым кардиосклерозом (перимускулярным, периваскулярным) позволяло ставить нозологический диагноз миокардита низкой степени активности. О сохраняющем активном миокардите свидетельствовали также различные варианты гибели кардиомиоцитов, васкулит, отек интерстиция. У части пациентов отмечено преобладание паренхиматозного компонента миокардита (некроз, отек, тяжелая дистрофия кардиомиоцитов с утратой поперечной исчерченности) над интерстициальным.

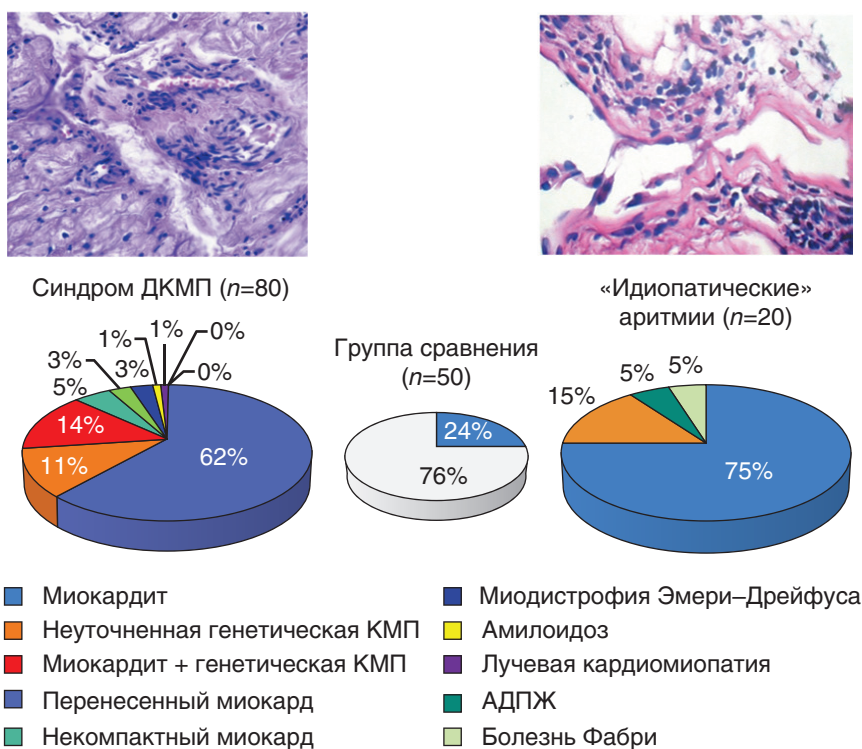


Рис. 5.1. Результаты морфологического исследования миокарда у больных основной группы и группы сравнения

В отдельных случаях признаки активности миокардита (воспалительные инфильтраты) отсутствовали, однако выявление типичных для миокардита вариантов кардиосклероза при отсутствии морфологических маркеров генетических КМП позволяло говорить о воспалительной этиологии «идиопатических» аритмий или синдрома ДКМП (в этих случаях ставился нозологический диагноз «перенесенный миокардит»).

Нам неизвестны другие исследования, в которых результаты морфологического исследования и, в частности, морфологические особенности миокардита напрямую сопоставлялись бы у пациентов с изолированными аритмиями и синдромом ДКМП, поэтому такое сопоставления само по себе представляло для нас интерес. Результаты морфологической диагностики в обеих подгруппах совпали: с очень близкой частотой были диагностированы различные варианты миокардита и генетических КМП. Для пациентов с «идиопатическими» аритмиями оказалось характерно большее разнообразие миокардита (активный люпус-миокардит, эндомиокардит, системный и миокардиальный васкулит). При ДКМП миокардит гораздо чаще имел вирусную природу, сочетался с генетическими КМП.

Однако в целом морфологическая картина миокардита была довольно сходна у пациентов обеих подгрупп: нельзя сказать, чтобы большей тяжести клинического течения (ДКМП) соответствовала существенно более выраженная клеточная инфильтрация. Отличия ДКМП видятся в другом.

- В большей частоте персистенции вирусов. По-видимому, это один из главных факторов, определяющих тяжелое течение миокардита.
- В большей степени повреждения кардиомиоцитов. При сходной частоте активного (с некрозом и миолизом) миокардита для ДКМП была характерна также гидропическая и баллонная дистрофия, ассоциированная с наличием вирусов. У части больных выявлены так называемые вирусные клетки с характерными изменениями ядер (преимущественно при герпетической инфекции).
- В большей выраженности кардиосклероза, в том числе очагового и крупноочагового, который у части больных приводил к образованию соединительнотканых муфт, запаивающих кардиомиоциты, и ячеистой перестройке миокарда.

Субэндокардиальный липоматоз, выявленный в 42%, может рассматриваться не только как характерное морфологическое проявление миокардита, ассоциированное с мелкоочаговым фиброзом и склерозом эндокарда, но и как морфологический маркер устойчивых нарушений ритма (отмечен у 73,3% пациентов с воспалительной природой «идиопатических» аритмий). Возможно, формирование жировой ткани является исходом действия АТ к антигенам эндотелия, титр которых у пациентов с липоматозом был достоверно выше, чем без него.

В норме жировые клетки под эндокардом отсутствуют: возможно, жировые включения представляют собой кардиомиоциты с крайней степенью жировой дистрофии либо на месте погибших миоцитов действительно формируется жировая ткань из стволовых клеток, присутствие которых в миокарде подтверждается данными литературы [34]. Во всяком случае жировая и фиброзная ткань являются стойкой, на сегодня инкурабельной основой аритмий, поскольку создают условия для нарушения локальной проводимости.

У меньшей части пациентов основной группы данных о миокардите различной степени активности как причину «идиопатических» аритмий или синдрома ДКМП не было, в то же время выявлены маркеры генетических КМП, что позволило проводить сравнение не только с контрольной группой, но и с пациентами с миокардитом и без него внутри основной группы.

В группе сравнения морфологические признаки миоэндокардита выявлены, прежде всего, у пациентов с ГКМП ($n=2$), ревматическим пороком сердца ($n=3$) а также у двух пациентов с синдромом мезенхимальной дисплазии и недостаточностью клапанов, пациентов с ИБС и врожденным пороком сердца (частичным аномальным дренажом легочных вен) (рис. 5.2). Таким образом, среди обеих групп морфологические признаки миокардита имелись у 85 пациентов и отсутствовали у 65, что позволило оценить **диагностическую значимость серологических маркеров миокардита** независимо от исходного диагноза.

Вирусный геном в миокарде у больных группы сравнения определялся достоверно чаще, чем в основной (65,0 и 40,2%; $p<0,01$), причем это касается в первую очередь парвовируса В19 (59,2 и 29,8%; $p<0,01$) и HHV6 (36,7 и 15,2%; $p<0,05$). ВЭБ и вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа чаще выявлялись в основной группе (9,8 и 5,4% против 2,0 и 2,0%), а ЦМВ был выявлен исключительно в ней (5,4%). Микст-инфекция диагностирована у 35,1% вирусопозитивных больных основной группы и у 45,5% вирусопозитивных пациентов группы сравнения (рис. 5.3). В группе сравнения вирусного генома не отмечено только у пациентов с дисплазией. Однако при моноинфекции парвовирусом В19 у ревматических больных говорить о вирусном генезе миокардита сложно — более вероятна активность ревматического процесса, клинически не диагностированная (типичные гранулемы выявлены в эндокарде у одной из них).

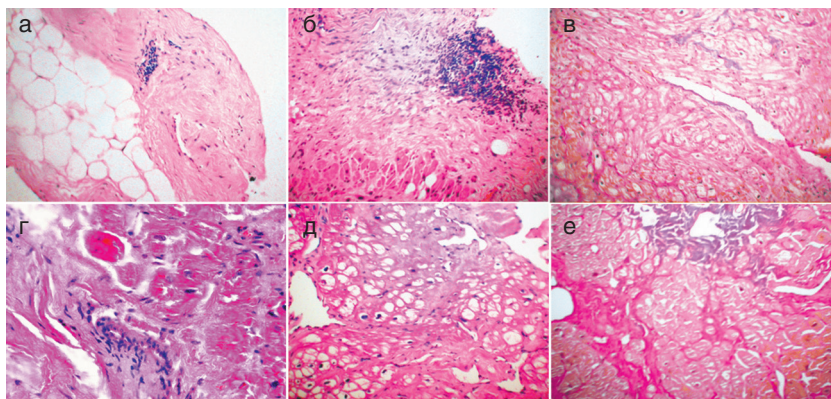


Рис. 5.2. Морфологическое исследование миокарда у больных группы сравнения. Окраска гематоксилин-эозином (а, б, г, д) и по Ван Гизону (в, е), малое (а–в, д, е) и большое (г) увеличение, препараты левого предсердия (а) и желудочка (б–е). Субэпикардальные лимфогистиоцитарные инфильтраты у пациентов с дегенеративным (?) (а) и диспластическим (б) аортальным пороком, выраженный перимускулярный фиброз и отсутствие инфильтратов в миокарде у того же больного (б, в), *disarray* и лимфогистиоцитарный инфильтрат (г), гипертрофия кардиомиоцитов, выраженная аутофагальная дегенерация (д) без признаков воспаления и фиброз (е) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

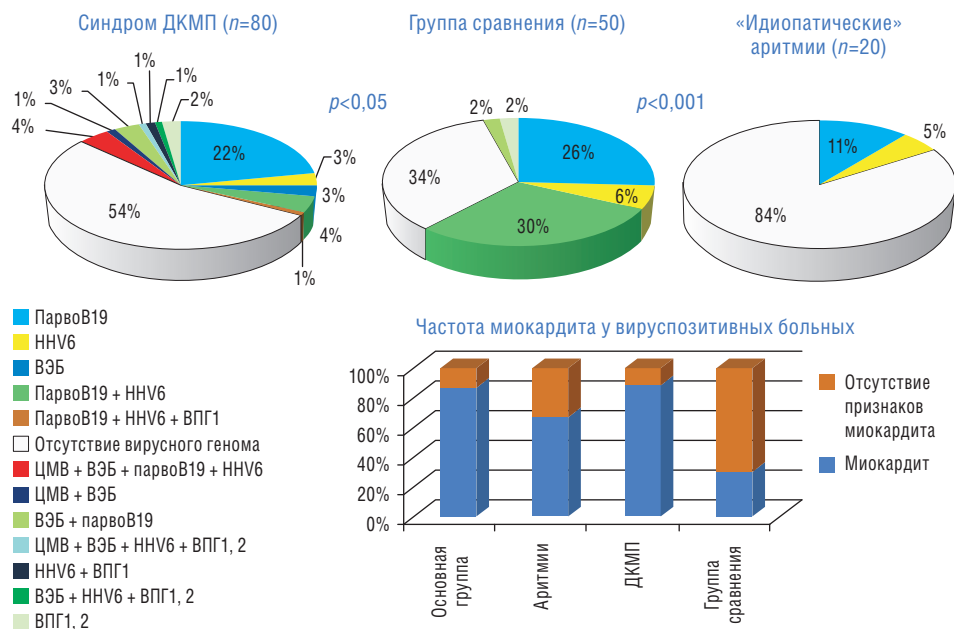


Рис. 5.3. Результаты вирусологического исследования миокарда у больных основной группы и группы сравнения

При сопоставлении группы сравнения с подгруппой пациентов с синдромом ДКМП достоверных различий не было (вирус в последней выявлен у 46,6%), но тенденции сохранялась. Наиболее редко вирусный геном обнаруживался в подгруппе пациентов с «идиопатическими» аритмиями (15,8%). Высокий процент вирусопозитивных больных в группе сравнения может объясняться большим объемом материала (он получен почти исключительно интраоперационно, из левых камер), более старшим возрастом (есть предположения, что парвовирус В19 является лишь «свидетелем» заболевания), недообследованностью пациентов хирургических стационаров, недостаточными возможностями выявления латентного ревмокардита, а также, вероятно, более высокой частотой развития миокардита на фоне генетически детерминированных заболеваний миокарда и клапанов, чем это принято считать.

По данным некоторых авторов, частота обнаружения вирусов у пациентов без ДКМП, оперированных на открытом сердце, достигает 85% [32]. Есть сведения о высокой частоте вирусного миокардита у пациентов с декомпенсированной ГКМП [29]. Складывается также впечатление о повышенной тропности вирусов и особенно HHV6 к генетически неполноценному миокарду. Так, у 11 больных группы сравнения с ГКМП вирусы выявлены в миокарде в 82% случаев (парвовирус В19 — у 63,4%, HHV6 — у 45,5%, ВЭБ — у 9,1%), в 27,3% случаев установлена виремия (ВЭБ и HHV6), что даже больше, чем в основной группе.

Однако частота обнаружения морфологических признаков активного/пограничного миокардита у вирусопозитивных больных основной группы

оказалась достоверно выше, чем в группе сравнения (86,5 и 30,4%; $p<0,001$) (рис. 5.3). Этот факт доказывает определяющую роль макроорганизма в развитии миокардита с дисфункцией сердца и говорит о том, что обнаружение вируса не может являться единственным ориентиром при выборе лечения.

Этим же объясняются достаточно высокая специфичность, положительная предсказательная ценность и чувствительность вирусного генома в диагностике миокардита в основной группе и более низкая — в обеих сразу (табл. 5.3).

Таблица 5.3

Диагностическая значимость обнаружения вирусного генома в крови и миокарде в различных группах

Критерий	Аритмии	ДКМП	Основная группа	Основная + группа сравнения
<i>Вирусный геном в миокарде</i>				
Чувствительность	13,3%	52,6%	44,4%	51,3%
Специфичность	75,0%	75,0%	75,0%	59,6%
Положительная предсказательная ценность	66,7%	88,2%	86,5%	65,0%
Отрицательная предсказательная ценность	18,8%	30,8%	27,3%	45,6%
<i>Вирусный геном в крови</i>				
Чувствительность	11,1%	25,0%	23,1%	21,6%
Специфичность	50,0%	81,3%	77,8%	82,2%
Положительная предсказательная ценность	50,0%	82,4%	78,9%	66,7%
Отрицательная предсказательная ценность	11,1%	23,6%	21,9%	38,9%

Повышение уровня антикардиальных АТ в основной группе выявлено у 92,8% больных. Подгруппа ДКМП достоверно отличалась от подгруппы аритмий только более высокими титрами АТ к антигенам гладкой мускулатуры ($p<0,05$) (рис. 5.4). В группе сравнения реже, чем в основной, выявлялись специфический АНФ, высокие титры АТ к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов ($p<0,01$) и волокон проводящей системы сердца ($p<0,01$).

При сопоставлении группы сравнения с подгруппой аритмий отмечены более низкие титры АТ к антигенам кардиомиоцитов ($p<0,05$), при сопоставлении с подгруппой ДКМП — более низкие титры АТ к антигенам кардиомиоцитов и волокон проводящей системы ($p<0,01$).

Пациенты с миокардитом отличались достоверно более высоким титром АТ к антигенам кардиомиоцитов и проводящей системы сердца. Диагностическая значимость антикардиальных АТ оказалась сходной как в обеих группах суммарно, так и только в основной. АНФ в любом титре обладал наибольшей среди всех АТ специфичностью (80,0–93,8%) и положительной предсказательной ценностью (80,4–97,4%) в диагностике миокардита (табл. 5.4).

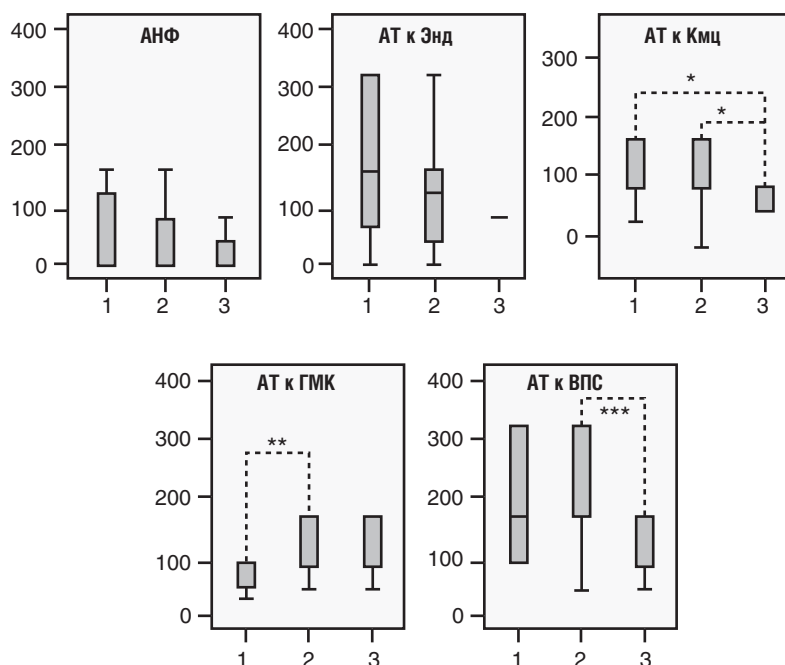


Рис. 5.4. Сравнение титров различных уровней антикардиальных антител у пациентов основной группы (с аритмиями и ДКМП) и группы сравнения: 1 — подгруппа аритмий; 2 — подгруппа дилатационной кардиомиопатии; 3 — группа сравнения. По оси ординат отложена кратность повышения титра антител в размах по отношению к норме (1:40); 2 — 1:80, 3 — 1:160, 4 — 1:320. АНФ — антинуклеарный фактор; АТ — антитела; Энд — эндотелий; Кмц — кардиомиоциты; ГМК — гладкая мускулатура; ВПС — волокна проводящей системы. Достоверность различий: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p = 0,001$

Таблица 5.4

Диагностическая значимость антикардиальных антител в выявлении миокардита в основной группе (левые столбики) / основной группе и группе сравнения (правые столбики)

Показатель	Ч, %		С, %		+, %		-, %	
Специфический АНФ	46,3	45,7	93,8	80,0	97,4	80,4	25,9	45,0
Специфический АНФ 1:160–1:320	25,0	25,9	100	93,3	100	87,5	21,1	42,2
АТ к АГ эндотелия $\geq 1:160$	48,7	50,6	42,9	66,7	75,5	73,2	18,8	42,9
АТ к АГ кардиомиоцитов $\geq 1:160$	48,8	43,2	64,7	73,3	86,7	74,5	21,2	41,8
АТ к АГ гладкой мускулатуры $\geq 1:160$	33,8	34,6	56,3	66,7	79,4	65,1	14,5	36,1
АТ к АГ проводящей системы $\geq 1:160$	80,0	81,5	41,2	51,1	86,5	75,0	30,4	60,5
Кластер 3–8	89,3	88,9	27,3	44,4	80,7	74,2	42,9	69,0

Примечания. Ч — чувствительность; С — специфичность; «+» — положительная предсказательная ценность; «–» — отрицательная предсказательная ценность.