

Эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее)

Благова О. В., Недоступ А. В., Седов В. П., Зайцев А. Ю., Новосадов В. М., Коган Е. А.
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее).

Материал и методы. В исследование включено 83 больных ≥ 18 лет с тяжелым и среднетяжелым миокардитом (25 женщин и 58 мужчин, средний возраст $45,7 \pm 11,7$ лет), установленным на основании данных биопсии миокарда (группа 1, $n=36$) или алгоритма неинвазивной диагностики (группа 2, $n=47$), по поводу которой проводилась иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Критериями включения были конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) $>5,5$ см; фракция выброса (ФВ) $<50\%$. Проведены эндомиокардиальная ($n=31$) или интраоперационная ($n=5$) биопсия с исследованием вирусного генома, определение уровня антикардиальных антител, коронарография (29%), мультиспиральная компьютерная томография сердца (75%), магнитно-резонансная томография сердца (41%), сцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ (35%). Средний срок наблюдения составил 3 года (36 [12; 65] мес.). Исследование одобрено межвузовским этическим комитетом.

Результаты. Группы были полностью сопоставимы по возрасту, исходным параметрам (функциональный класс сердечной недостаточности III [2,25; 3] и III [2; 3], конечно-диастолический размер ЛЖ $6,7 \pm 0,7$ и $6,4 \pm 0,7$ см, ФВ $29,9 \pm 8,7$ и $31,4 \pm 9,3\%$), объему кардиотропной терапии (за исключением частоты назначения β -адреноблокаторов — 94,4 и 78,7%, $p < 0,05$) и ИСТ — метилпреднизолон у 91,7 и 89,4% больных в средней дозе 24 [16; 32] и 20 [15; 32] мг/сут., азатиоприн у 50,0 и 46,8% больных в средней дозе 150 мг/сут. либо микофенолата мофетил 2,0 г/сут. у 30,6% в группе 1, гидроксихлорохин 0,2 г/сут. у 27,8 и 23,4%. При биопсии в группе 1 выявлен активный/пограничный (61/39%) миокардит, у 8 больных — вирусный генотип в миокарде, в т.ч. парвовирус В19 у 7. В обеих группах отмечено сопоставимое достоверное возрастание ФВ через 6 мес. до $37,6 \pm 8,1$ и $42,6 \pm 11,5\%$ ($p < 0,001$) и через 27 [12; 54] мес. до $43,4 \pm 9,6$ и $45,5 \pm 12,3\%$ ($p < 0,001$), а также достоверное сни-

жение функционального класса до 2 [1; 2] в обеих группах размеров ЛЖ, ФВ объема левого предсердия, степени митральной и трикуспидальной регургитации, систолического давления в легочной артерии (достоверное в группе 1) к концу срока наблюдения. Возрастание ФВ на $\geq 10\%$ зафиксировано у 70 и 72% больных, соответственно. Частота летальных исходов составила 13,9 и 12,8%, с учетом единственной трансплантации в группе 2 конечной точки “смерть + трансплантация” достигли 13,9 и 14,9% больных (без достоверных различий между группами).

Заключение. У больных с миокардитом тяжелого и среднетяжелого течения, диагностированного как с применением биопсии миокарда, так и без нее, эффективность комплексной терапии, включавшей ИСТ, оказалась сопоставима. При невозможности выполнения биопсии комплексная неинвазивная диагностика позволяет ставить диагноз миокардита с различной степенью вероятности и проводить эффективную ИСТ, отказ от которой во многих случаях не является оправданным.

Ключевые слова: миокардит, эндомиокардиальная биопсия, иммуносупрессивная терапия, кортикостероиды, азатиоприн, микофенолата мофетил.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/07-2020

Рецензия получена 20/11-2020

Принята к публикации 29/01-2021



Для цитирования: Благова О. В., Недоступ А. В., Седов В. П., Зайцев А. Ю., Новосадов В. М., Коган Е. А. Эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2637. doi:10.15829/1728-8800-2021-2637

Effectiveness of myocarditis therapy depending on the diagnosis approach (with or without myocardial biopsy)

Blagova O. V., Nedostup A. V., Sedov V. P., Zaitsev A. Yu., Novosadov V. M., Kogan E. A.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of myocarditis therapy depending on the diagnosis approach (with or without myocardial biopsy).

Material and methods. The study included 83 patients ≥ 18 years old with severe and moderate myocarditis (25 women and 58 men; mean

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: blagovao@mail.ru

Тел.: +7 (916) 834-91-69

[Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор, н.с. НИО кардиологии института, ORCID: 0000-0001-9587-6707, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики института, ORCID: 0000-0003-2326-9347, Зайцев А. Ю. — к.м.н., врач рентгенодиагностического отделения ангиографии Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-8935-4950, Новосадов В. М. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института, ORCID: 0000-0003-3753-9328, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова института, ORCID: 0000-0002-1107-3753].

age, 45,7±11,7 years), established by myocardial biopsy (group 1, n=36) or by a non-invasive diagnostic algorithm (group 2, n=47), for which immunosuppressive therapy (IST) was carried out. Inclusion criteria were left ventricular (LV) end-diastolic dimension >5,5 cm and ejection fraction (EF) <50%. An endomyocardial (n=31) or intraoperative (n=5) biopsy with a study of the viral genome and level of anticardiac antibodies were performed. Coronary angiography (29%), cardiac multislice computed tomography (75%), cardiac magnetic resonance imaging (41%), and ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy (35%) were also carried out. The mean follow-up period was 3 years (36 [12; 65] months). The study was approved by the Intercollegiate Ethics Committee.

Results. The groups were completely comparable in age, baseline parameters (class III [2,25; 3] and III [2; 3] heart failure (HF); end-diastolic LV dimension, 6,7±0,7 and 6,4±0,7 cm; EF, 29,9±8,7 and 31,4±9,3%), the extent of cardiac therapy (excluding the administration rate of β -blockers — 94,4 and 78,7%, p<0,05) and IST (methylprednisolone in 91,7 and 89,4% of patients at a mean dose of 24 [16; 32] and 20 [15; 32] mg/day, azathioprine in 50,0 and 46,8% of patients at a mean dose of 150 mg/day or mycophenolate mofetil 2,0 g/day in 30,6% in group 1, hydroxychloroquine 0,2 g/day in 27,8 and 23,4%). Biopsy in group 1 revealed active/borderline (61/39%) myocarditis, in 8 patients — viral genome in the myocardium, including parvovirus B19 in 7 of them. Both groups showed a comparable significant increase in EF after 6 months up to 37,6±8,1 and 42,6±11,5% (p<0,001) and after 27 [12; 54] months up to 43,4±9,6 and 45,5±12,3% (p<0,001), as well as a significant decrease in HF class to 2 [1; 2] in both groups. An increase in EF by \geq 10% was recorded in 70 and 72% of patients, respectively. The mortality rate was 13,9 and 12,8%. Taking into account the only transplantation in group 2, the

death+transplantation endpoints reached 13,9 and 14,9% of patients (without significant differences between the groups).

Conclusion. In patients with severe and moderate myocarditis diagnosed with and without myocardial biopsy, the effectiveness of combined therapy, including IST, was comparable. If it is impossible to perform a biopsy, complex non-invasive strategy makes it possible to diagnose myocarditis with different probability rate and conduct an effective IST, the refusal of which mostly is not justified.

Keywords: myocarditis, endomyocardial biopsy, immunosuppressive therapy, corticosteroids, azathioprine, mycophenolate mofetil.

Relationships and Activities: none.

Blagova O.V.* ORCID: 0000-0002-5253-793X, Nedostup A.V. ORCID: 0000-0001-9587-6707, Sedov V.P. ORCID: 0000-0003-2326-9347, Zaitsev A.Yu. ORCID: 0000-0002-8935-4950, Novosadov V.M. ORCID: 0000-0003-3753-9328, Kogan E.A. ORCID: 0000-0002-1107-3753.

*Corresponding author: blagovao@mail.ru

Received: 04/07-2020

Revision Received: 20/11-2020

Accepted: 29/01-2021

For citation: Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., Zaitsev A.Yu., Novosadov V.M., Kogan E.A. Effectiveness of myocarditis therapy depending on the diagnosis approach (with or without myocardial biopsy). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2637. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2637

ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦМВ — цитомегаловирус, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

В 2019г был создан проект первых российских рекомендаций по диагностике и лечению миокардита, работа над которым продолжается. Целью этих рекомендаций стала не просто трансляция существующего документа Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) [1], опубликованного уже достаточно давно (в 2013г), но и адаптация его к российским условиям, что позволит максимально полно и эффективно использовать мировой, в т.ч. российский опыт.

На сегодняшний день основной проблемой диагностики миокардита является невозможность широкого выполнения эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), которую европейские эксперты считают обязательной во всех случаях подозрения на это заболевание. Американские специалисты подходят к этому вопросу несколько мягче, однако также рекомендуют выполнение ЭМБ при наличии дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) неясного генеза, требующей кардиотропной поддержки или вспомогательного кровообращения, атриовентрикулярной блокады II ст. 2 типа и III ст., устойчивой или симптомной желудочковой тахикардии, а также при отсутствии улучшения в результате стандартной кар-

диотропной терапии в течение 1-2 нед. [2], т.е. во многих и многих случаях подозрения на миокардит.

Вместе с тем, в России, как и во многих странах Европы, ЭМБ с полным комплексом последующих исследований материала (гистологическим, вирусологическим, иммуногистохимическим) может быть выполнена лишь в единичных центрах, до которых абсолютное большинство пациентов с миокардитами не доезжает. Биопсия проводится преимущественно в кардиохирургических стационарах, в т.ч. в учреждениях, выполняющих трансплантацию сердца, где преемственность с терапевтами, призванными проводить длительную базисную терапию миокардита и постоянно (фактически пожизненно) наблюдать таких больных, далеко не всегда обеспечена в должной мере. Вряд ли можно ожидать качественного изменения этой ситуации в ближайшие годы.

Многoletний клинический опыт (в т.ч. российский) говорит о том, что иммуносупрессивная терапия (ИСТ) миокардита часто бывает эффективна и в отсутствие ЭМБ. Однако доказательная база для такого подхода недостаточно разработана. Прямого сопоставления результатов базисного лечения миокардита, диагностированного с примене-

нием биопсии и без нее, насколько удалось установить, никогда не проводилось.

Цель работы — оценить эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее).

Материал и методы

В исследование включено 83 больных ≥ 18 лет с тяжелым и среднетяжелым миокардитом (25 женщин и 58 мужчин, средний возраст $45,7 \pm 11,7$ лет), основным морфофункциональным проявлением которого стал синдром ДКМП.

Критериями включения были установленный на основании данных ЭМБ или алгоритма неинвазивной диагностики диагноз миокардита, по поводу которого проводилась ИСТ в различном объеме, конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) $> 5,5$ см; фракция выброса (ФВ) ЛЖ $< 50\%$.

Критериями не включения были: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром и инфекционный эндокардит в анамнезе, врожденные и ревматические пороки сердца (за исключением дефекта межпредсердной перегородки без значимого сброса), верифицированные первичные (генетически детерминированные) кардиомиопатии, некомпактная кардиомиопатия, амилоидоз, саркоидоз, диффузные болезни соединительной ткани, системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, тиреотоксическое, гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ > 14 мм), терапия антрациклинами, предшествующие операции на сердце, отказ от участия в исследовании.

В группу 1 вошли 36 больных с миокардитом, диагноз которого был верифицирован с помощью биопсии до начала лечения (9 женщин и 27 мужчин, средний возраст $46,2 \pm 11,7$ лет). В большинстве случаев была выполнена ЭМБ правого желудочка ($n=31$), пятерым пациентам биопсия миокарда проведена во время операции обратного ремоделирования ЛЖ, которая входила в спектр лечения синдрома ДКМП (кардиохирург проф. С.Л. Дземешкевич). ЭМБ осуществлялась феморальным доступом биопсийными щипцами Cordis, биоптаты исследовались в световом микроскопе (окраска гематоксилин-эозином, по Ван Гизону) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на геном парвовируса В19, аденовирусов, вируса герпеса 1, 2, 6, 8 типов, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и варицелла-зостер, а также на геном вирусов гепатита В и С у пациентов с положительными маркерами этих инфекций.

В группу 2 вошли 47 больных с миокардитом, диагноз которого был исходно поставлен с применением алгоритма неинвазивной диагностики (16 женщин и 31 мужчина, средний возраст $45,2 \pm 11,8$ лет). В дальнейшем троим больным проведено морфологическое исследование миокарда, полученного при аутопсии, одному — после трансплантации сердца; у всех четверых диагноз миокардита ретроспективно подтвержден.

Методы обследования включали электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, определение уровня антикардиальных антител методом иммуноферментного анализа в лабораториях иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад.

В.И. Шумакова/НИИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтишева, ПЦР-диагностику вирусного генома в крови (герпетические вирусы, парвовирус В19, аденовирусы), коронарографию (29%), мультиспиральную компьютерную томографию сердца (75%), магнитно-резонансную томографию (41%), сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ (35%). Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз (стенозы $> 50\%$) выявлен у 8 больных, что не противоречило диагнозу миокардита.

Алгоритм неинвазивной диагностики включал подсчет больших диагностических критериев (полная анамнестическая триада — острое начало, давность до года, связь дебюта/обострения симптомов с инфекцией; системные иммунные проявления; титры антикардиальных антител 1:160-1:320 и выявление антител к ядрам кардиомиоцитов, по 2 балла) и малых критериев (возраст > 40 лет, отдельные компоненты триады, ангины/тонзиллит, микроваскулярная стенокардия/ишемия, лейкоцитоз, увеличение уровня С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, анти-О-стрептолизина, фибриногена, общие иммунные изменения в крови; вирусный геном в крови, повышение уровня тропонина; патологический Q/комплексы QS на ЭКГ, локальные гипокинезы, выпот в перикарде, диффузные и очаговые нарушения перфузии (сцинтиграфия), субэпикардальное/трансмуральное отсроченное накопление (по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии)), по 1 баллу.

Определялась вероятность миокардита: 1-2 балла (1 большой/2 и менее малых критерия) — низкая; 3-4 (2 больших/1 большой и 1-2 малых/3-4 малых) — средняя; 5-7 (3 больших/2 больших и 1 малый/1 большой и 3-5 малых) — высокая; ≥ 8 (3 больших и 2 малых/2 больших и 4 малых) — очень высокая.

Показания к проведению ЭМБ либо отказ от нее (в т.ч. в связи с временным отсутствием биотомов, повышенным риском осложнений, отказом больного) определялись индивидуально. Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) и нарушений ритма проводилось согласно действующим рекомендациям, базисная терапия миокардита назначалась всем больным с учетом активности и степени тяжести миокардита, наличия или отсутствия вирусного генома, резистентности к стандартной терапии, наличия относительных противопоказаний.

В качестве исходов (конечных точек исследования) оценивались смерть и трансплантация. Средний срок наблюдения в обеих группах составил 3 года (36 [12; 65] мес.).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 23.0. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее \pm одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено межвузовским этическим комитетом. Пациенты подписывали отдельные информированные согласия на проведение различных видов ИСТ.

Результаты

Сравнительная клиническая характеристика больных обеих групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных миокардитом, подтвержденным при биопсии (группа 1) и диагностированным неинвазивными методами (группа 2)

Параметр	Группа 1	Группа 2	Достоверность различий
Количество больных, n	36	47	-
Возраст, лет	45,7±11,7	45,2±11,8	нд
Давность симптомов, мес.	14,5 [6; 36,5]	11 [4; 19]	нд
ФК ХСН	III [2,25; 3]	III [2; 3]	нд
Мерцательная аритмия, %	36,1	48,9	нд
Неустойчивая желудочковая тахикардия, %	55,6	31,9	p<0,05
Устойчивая желудочковая тахикардия, %	0	2,1	нд
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, %	22,2	14,9	нд
КДР ЛЖ, см	6,7±0,7	6,4±0,7	нд
КДО ЛЖ, мл	198,1±76,9	182,5±54,9	нд
КСО ЛЖ, мл	138,8±66,8	124,9±50,9	нд
ФВ ЛЖ, %	29,9±8,7	31,4±9,3	нд
Е/А	1,9 [0,7; 2,5]	1,6 [0,7; 2,5]	нд
Размер ЛП, см	4,9±0,6	4,7±0,6	нд
Объем ЛП, мл	104,0±36,2	99,3±31,6	нд
Объем ПП, мл	83,0±28,9	73,5±25,8	нд
Передне-задний размер ПЖ, см	3,4±0,7	3,1±0,7	нд
Митральная регургитация, степень	2 [1,5; 3]	1,5 [1; 2]	p<0,05
Трикуспидальная регургитация, степень	1,5 [1; 2]	1 [0,5; 2]	нд
СДЛА, мм рт.ст.	46,0±16,3	37,1±12,9	p<0,05
Внутрисердечный тромбоз, %	22,2	14,9	нд
Выпот в перикарде, %	13,9	12,8	нд
Вирусный геном в крови, %	13,9	17,0	нд
Вирусный геном в миокарде, %	22,2	-	-
Кластер антикардиальных антител	5,1±2,0	5,0±1,9	нд

Примечание: нд — недостоверно, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, Е/А — отношение пика Е к пику А; кластер антикардиальных антител определялся согласно предложенной классификации (1-8, от полной нормы до титров 1:160-1:320, включая антитела к ядрам кардиомиоцитов) [5].

Группы были полностью сопоставимы по возрасту, функциональному классу (ФК) ХСН, степени диастолической дисфункции, не отмечено достоверных различий по давности симптомов, степени иммунной активности, размерам всех камер сердца, частоте нарушений ритма и проводимости (за исключением большей частоты изолированной неустойчивой желудочковой тахикардии в группе 1), частоте внутрисердечного тромбоза. Несколько большая исходная тяжесть больных группы 1 отразилась лишь в достоверно более высокой степени митральной регургитации и легочной гипертензии.

При морфологическом исследовании миокарда у больных группы 1 в 100% случаев выявлен лимфоцитарный миокардит (в двух — с заметной примесью эозинофилов), активный и пограничный согласно Далласской классификации у 22 и 14 больных, соответственно (61/39%). У двух пациентов отмечено преобладание миокардиального васкулита. Предшествующее биопсии неинвазивное обследование указывало на высокую вероятность миокардита, однако не во всех случаях позволяло судить о его активно-

сти. Кроме того, ЭМБ позволила идентифицировать вирусный геном у части больных.

Вирусный геном выявлен в миокарде у 8 больных группы 1 (22,2%): в 6 случаях это была моноинфекция парвовирусом В19, в одном случае (операционная биопсия) — его сочетание с вирусом герпеса 6 типа и еще в одном — моноинфекция ВЭБ. В крови пациентов группы 1 были выявлены геном ВЭБ и вируса гепатита В (в одном случае), в группе 2 — ВЭБ и вирус герпеса 8 типа (в одном случае), достоверных различий по этому показателю не было. Совпадение результатов исследования крови и миокарда отмечено лишь у больного с инфекцией ВЭБ.

Медикаментозное и хирургическое лечение, проводившееся в обеих группах, представлено в таблице 2. Достоверных различий между группами практически не было — лишь частота назначения β-адреноблокаторов в группе 2 оказалась достоверно ниже, что было обусловлено более выраженной гипотонией, а также наличием брадикардии, бронхоспазма.

Основой базисной терапии в обеих группах были кортикостероиды в средних дозах 20-24 мг/сут.

Таблица 2

Медикаментозное и хирургическое лечение больных миокардитом, подтвержденным при биопсии (группа 1) и диагностированным неинвазивными методами (группа 2)

Параметр	Группа 1	Группа 2	Достоверность различий
Количество больных	36	47	-
Стандартная кардиотропная терапия			
Ингибиторы АПФ, %	88,9	83,0	нд
β-адреноблокаторы, %	94,4	78,7	p<0,05
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, %	97,2	91,5	нд
Петлевые диуретики, %	97,2	89,4	нд
Дигоксин, %	5,6	6,3	нд
Амиодарон, %	58,3	72,3	нд
Непрямые антикоагулянты, %	58,3	57,4	нд
Базисная терапия миокардита			
Ацикловир, %	22,2%	31,9%	нд
Ганцикловир, %	2,8	4,3	нд
Энтекавир/тенофовир	5,6	-	-
в/в иммуноглобулин, %	8,3	0	-
Кортикостероиды, %	91,7	89,4	нд
Средняя доза (метилпреднизолон), мг/сут.	24 [16; 32]	20 [15; 32]	нд
Азатиоприн, %	50,0	46,8	нд
Средняя дозы азатиоприна, мг/сут.	150 [93,7; 150]	150 [87,5; 150]	нд
Микофенолата мофетил 2 г/сут., %	30,6	0	-
Гидроксихлорохин 0,2/сут., %	27,8	23,4	нд
Плазмаферез, %	5,6	12,8	нд
Хирургическое лечение			
Имплантация ЭКС, %	2,8	-	-
Имплантация ИКД, %	13,9	4,3	-
Имплантация CRTD, %	16,7	6,4	-
Радиочастотная абляция	0	6,4	-
Коронарное стентирование, %	0	4,3	-
Операция обратного ремоделирования, %	13,9	0	-
Трансплантация сердца, %	0	2,1%	-
Всего, %	30,6	17,0	нд

Примечание: в/в — внутривенно, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ЭКС — электрокардиостимулятор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, CRTD — ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, нд — недостоверно.

(в пересчете на метилпреднизолон), в половине случаев к ним присоединяли азатиоприн (отдельные больные получали его в виде монотерапии в связи с наличием противопоказаний к кортикостероидам). Микофенолата мофетил назначался как альтернатива азатиоприну только больным с морфологически подтвержденным миокардитом. Гидроксихлорохин (у ~ четверти больных) чаще служил дополнением к кортикостероидам и лишь в отдельных случаях среднетяжелого миокардита с невысокой иммунной/гистологической активностью назначался в виде монотерапии. При высоких титрах антикардиальных антител дополнительным видом патогенетической терапии был плазмаферез.

Внутривенные вливания иммуноглобулина выполнены трем больным с высокоактивным миокардитом, у которых в миокарде выявлен геном

парвовируса В19 либо (в одном случае) его сочетание с вирусом герпеса 6 типа. Последнему пациенту диагноз миокардита был установлен уже после операции обратного ремоделирования, что потребовало интенсивного лечения (противовирусного, включая ганцикловир, с последующей ИСТ). В остальных случаях парвовирусопозитивного миокардита противовирусная терапия не назначалась, лечение ВЭБ проводилось ацикловиром, реже — ганцикловиром. Наконец, двоим пациентам с вирусным гепатитом В назначалась ИСТ в сочетании с энтекавиром и тенофовиром. Одна больная из группы 2 была успешно излечена от вируса гепатита С до включения в исследование.

Все виды хирургических вмешательств, представленные в таблице, чаще выполнялись в группе 1: закономерно, что все больные после операции об-

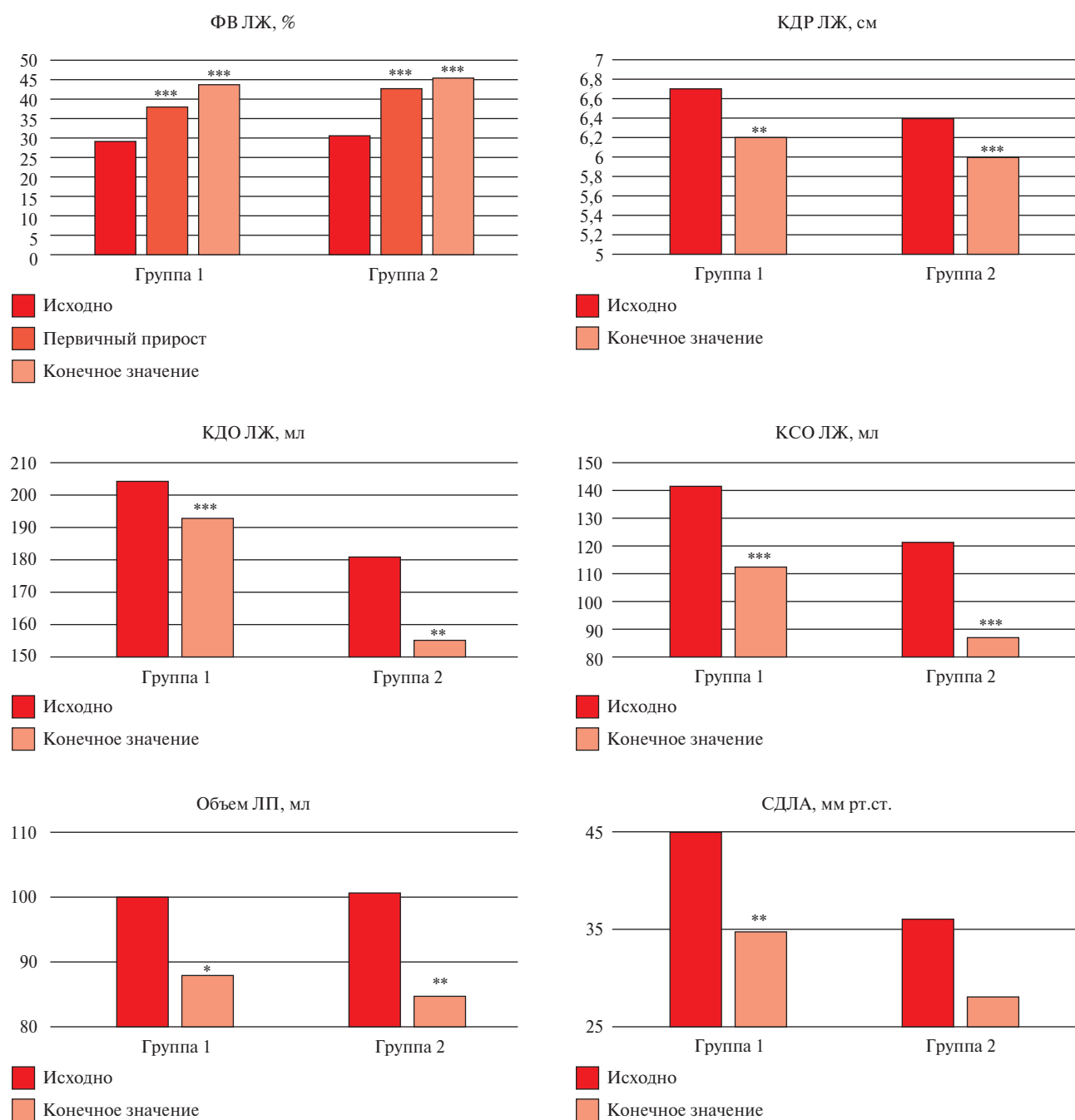


Рис. 1 Динамика основных ЭхоКГ параметров у больных миокардитом, подтвержденным при биопсии (группа 1) и диагностированным неинвазивными методами (группа 2).
Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

ратного ремоделирования попали в эту группу (поскольку она всегда сопровождалась забором биоптатов миокарда). Большая частота имплантаций CRTD (ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора) в группе 1 обусловлена большей частотой блокады левой ножки пучка Гиса. Единственная трансплантация сердца выполнена у больного без исходной морфологической верификации диагноза.

Сопоставление результатов комплексного лечения. В первую очередь было сопоставлено влияние комплексного лечения (в т.ч. ИСТ) на динамику

основных структурно-функциональных параметров в обеих группах. После начала ИСТ первая оценка ФВ проводилась в среднем через полгода, дальнейшая оценка ЭхоКГ — каждые полгода, вплоть до окончания срока наблюдения либо до наступления неблагоприятного исхода (в среднем через 27 [12; 54] мес.). В зависимости от динамики ФВ определялся характер ответа на лечение: отличный — при возрастании ФВ на 10% и более, хороший — при возрастании на 5-9% и плохой — при меньшей степени возрастания либо снижении ФВ.

Сопоставимая высоко достоверная ($p < 0,001$) положительная динамика по ФВ отмечена в обеих группах как на раннем сроке наблюдения, так и к концу исследования (рисунок 1). Общий прирост ФВ в группе 1 составил 14%, в группе 2 — 15% к концу срока наблюдения. При этом отличный ответ на лечение отмечен, соответственно, у 70,0 и 72,0% больных, хороший — у 26,7 и 15,0%, плохой ответ — у 3,3 и 12,5%. В группе 1 можно думать о вкладе более активного хирургического лечения в практически полное отсутствие плохих результатов к концу срока наблюдения. Однако необходимо отметить, что у рано умерших больных отдаленная динамика не оценивалась.

В обеих группах отмечено также одинаковое достоверное ($p < 0,01$) снижение ФК ХСН — в среднем с III (таблица 1) до II [1; 2]. Сходная достоверная положительная динамика получена и в отношении КДР, конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) ЛЖ, объема левого предсердия (ЛП), степени митральной и трикуспидальной регургитации, а также систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в группе 1, где исходно оно было достоверно выше (рисунок 1).

Исходы миокардита у больных обеих групп. В заключение проведено сопоставление основных исходов (конечных точек) у пациентов с миокардитом, диагностированным на основании биопсии и без нее.

Летальность в группе 1 составила 13,9% ($n=5$), в группе 2 — 12,8% ($n=6$), суммарно с единственным случаем трансплантации в группе 2 — 14,9%. Средний срок наступления летального исхода/трансплантации составил один год (12 [4,5; 21,75] мес.) и варьировал от 1 мес. до 5,5 лет. Основными причинами смерти стали терминальная сердечная недостаточность у 5 больных, фатальная пневмония на фоне тяжелой ХСН ($n=3$), печеночноклеточная недостаточность у больного с ЦМВ-гепатитом, развившимся на фоне лечения, и тромбоз эмболия (тромбоз *in situ*?) в коронарную артерию с развитием фатального инфаркта миокарда (несмотря на оптимальную антикоагулянтную терапию); в одном случае развилась внезапная сердечная смерть на фоне интенсивного похудения (электролитные расстройства?). Трансплантация сердца выполнена пациенту с тяжелым миокардитом в плановом порядке, через год после начала ИСТ, приведшей к постепенному возрастанию ФВ до 30%.

Обсуждение

Основным результатом настоящего исследования, имеющим, на наш взгляд, большую практическую значимость, стала полная сопоставимость результатов комплексной (в т.ч. ИСТ) терапии миокардита, диагностированного как с применением

биопсии миокарда, так и без нее. Прямых сопоставлений подобного рода ранее никогда не проводилось. В обеих группах доказан несомненный положительный эффект ИСТ в отношении всех основных структурно-функциональных параметров у больных с тяжелым и среднетяжелым миокардитом (исходная ФВ ~30%): функциональный класс ХСН, ФВ ЛЖ, его размеров, объема ЛП (динамика размеров правых камер также была положительной, но недостоверной), СДЛА, митральной и трикуспидальной регургитации. Оказались полностью сопоставимыми в обеих группах и показатели летальности за 3 года наблюдения.

Эти данные свидетельствуют в первую очередь о том, что предложенный ранее неинвазивный алгоритм может с успехом применяться для диагностики миокардита и во многих случаях позволяет обойтись без биопсии миокарда. Результаты базисного лечения подтвердили правильность поставленного диагноза миокардита, который в большинстве случаев оценивался как высоковероятный. Отметим также, что и в группе биопсии диагноз миокардита в абсолютном большинстве случаев был с высокой вероятностью поставлен еще до выполнения морфологического исследования. Пациенты обеих групп оказались полностью сопоставимы по своим исходным характеристикам, в т.ч. по различным критериям миокардита.

В условиях невозможности широкого и строго выполнения ЭМБ в российских рекомендациях необходимо, на наш взгляд, несколько сместить акценты и дать врачам ориентиры не только для диагностики миокардита неинвазивными методами, но и для проведения его базисной терапии. В рекомендациях ESC к наиболее информативным неинвазивным методикам при подозрении на миокардит отнесены магнитно-резонансная томография сердца, а также выделение типичных клинических сценариев, определение уровня тропонина и ряд других исследований [1]. Представленные данные, верифицированные при сопоставлении с биопсией, свидетельствуют о высокой диагностической значимости определения уровня антикардиальных антител, которое в сочетании с комплексом анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных признаков легло в основу разработанного авторами неинвазивного алгоритма диагностики миокардита [3, 4].

Представляется оправданной постановка диагноза миокардита с той или иной степенью вероятности (достоверный или определенный; вероятный; возможный) на основании комплекса диагностических критериев, как это принято у интернистов и кардиологов для многих заболеваний — системных ревматических болезней, инфекционного эндокардита, аритмогенной дисплазии правого желудочка, саркоидоза и пр. Во многих

случаях диагноз миокардита достаточно очевиден и без выполнения биопсии. Второй проблемой является лечение, агрессивность которого должна зависеть от степени достоверности диагноза. По мнению европейских экспертов, выбор лечения в наибольшей степени определяется наличием вирусного генома в миокарде (что и делает незаменимой ЭМБ), однако и это положение подлежит пересмыслению.

Безусловно, считаем целесообразным выполнение ЭМБ перед назначением базисной терапии, отказываясь от нее лишь по особым причинам (отсутствие биотомов, отказ больного, повышенный риск осложнений и пр.). ЭМБ позволяла не только верифицировать сам факт миокардита, но и определить его морфологический вариант (в данном исследовании — лимфоцитарный, в отдельных случаях с примесью эозинофилов), степень активности и наличие вирусного генома. По мнению европейских экспертов, именно возможность верификации вирусов делает ЭМБ незаменимой при определении показаний к ИСТ, поскольку наличие любых вирусов в миокарде на сегодня считается противопоказанием к такому лечению [1].

Действительно, в немногих европейских регистрах и специально спланированных исследованиях последних 10 лет показана безусловная польза ИСТ у вируснегативных больных лимфоцитарным миокардитом [6-8]. В первом из этой серии, единственном рандомизированном исследовании TIMIC (Tailored Immosuppression in Inflammatory Cardiomyopathy study) установлено также несомненное отрицательное влияние отказа от такой терапии на функциональные показатели и прогноз: в группе плацебо улучшения не было ни у кого (ФВ снизилась с $27,6 \pm 6,6$ до $19,5 \pm 4,8\%$), в контрольных биоптатах сохранялся миокардит. Пациенты наблюдались в течение 10-72 мес.: среди 42 нелеченых больных зафиксировано 2 смерти и 2 трансплантации, в группе ИСТ таких исходов не было [6]. В дальнейшем включение в исследования контрольной группы без ИСТ уже не считалось корректным и необходимым — настолько очевидным было преимущество ИСТ.

Однако и при наличии вирусов доказательных оснований для жесткого отказа от ИСТ совсем немного. Постулат о том, что ИСТ обязательно приведет к активации вирусов в миокарде и “убьет больного”, практически ни разу не был доказан. Положение о бесполезности ИСТ у вирусопозитивных больных вытекает из единственного исследования группы Frustaci A., 2003г, в котором наличие вирусного генома в миокарде, включая энтеро-, аденовирусы, ВЭБ, вирус гриппа А, парвовирус В19 (но не вирус гепатита С), стало предиктором плохого ответа на ИСТ. Помимо разнообразного состава вирусов, особенностью группы нереспондеров из

20 больных (ФВ снизилась с $27,2 \pm 4,1$ до $23,4 \pm 4,6\%$, отмечено 5 смертей и 3 трансплантации) стало полное отсутствие антикардиальных антител, что могло свидетельствовать о малой роли иммунного воспаления [9]. Следует отметить также высокие дозы кортикостероидов (1 мг/кг), которые применялись в данном исследовании и могли способствовать аггравации вирусной инфекции. Однако непосредственных данных о нарастании активности вирусов в работе не представлено.

В то же время в элегантных работах чешской группы авторов неоднократно показано, что проведение необходимой ИСТ у больных с пересаженными сердцами, исходно инфицированными парвовирусом В19, не приводило ни к нарастанию вирусной нагрузки (напротив, она снижалась), ни к миокардиту, ни к клиническому ухудшению. Назначение ИСТ 8 пациентам с вирусопозитивным миокардитом также не привело к нарастанию вирусной нагрузки, как и изолированная стандартная терапия ХСН у больных без ИСТ (в 1 случае из 5 отмечена даже полная элиминация парвовируса В19 из миокарда в группе ИСТ), в целом получено достоверное клиническое улучшение [10].

В отношении значения обнаружения парвовируса В19 в миокарде больных миокардитом позиции европейских экспертов активно пересматриваются, в первую очередь благодаря работе мощной группы исследователей из клиники Шарите. В частности, Tschöpe C, et al. неоднократно представлял на европейских конгрессах результаты недавно опубликованного исследования CAPASITY (Cortisone in PARvovirus inflammatory CardIomyopaThY), в котором ИСТ (преднизолон и азатиоприн) проводилась в течение 6 мес. как вируснегативным, так и парвовирусопозитивным больным: сопоставимое достоверное уменьшение морфологических признаков воспаления и возрастание ФВ отмечено как при наличии, так и при отсутствии ДНК парвовируса В19, причем независимо от степени вирусной нагрузки [11]. Безусловно, подход к лечению таких больных будет меняться.

В настоящей работе вирусный геном был выявлен у 8 пациентов 1 группы, что не послужило поводом для полного отказа от ИСТ. Основанием для такого решения было преимущественное выявление парвовируса В19 в сочетании с высокой степенью морфологической и иммунологической активности. В этой подгруппе положительный результат ИСТ был столь же очевидным, что и в группе 1 в целом. Исключение составляет пациент с активным миокардитом, который был взят на операцию обратного ремоделирования без диагноза — тяжелое течение послеоперационного периода потребовало комплексного лечения миокардита, позитивного по парвовирусу В19 и вирусу герпеса 6 типа, что позволило стабилизировать состояние больно-

го, но не дало существенного и длительного улучшения (от трансплантации он отказался).

Соответственно, у части больных группы 2, которым биопсия не выполнялась (по крайней мере, до начала лечения), также можно предполагать наличие вирусного генома в миокарде. Однако данные всех регистров по биопсии миокарда при ДКМП/миокардите, включая наш собственный, свидетельствуют о том, что среди вирусов, безусловно, преобладает парвовирус В19 (40-69%), частота выявления герпетических и иных вирусов, которые действительно могут оказать отрицательное влияние на течение болезни и эффект ИСТ, очень невысока и несопоставима с тем количеством больных (в т.ч. парвовирусопозитивных), которым ИСТ реально может помочь. Так, частота выявления генома ВЭБ составляет 2-5%, ЦМВ — 0,5-1%, энтеровирусов — 1-5%, вируса герпеса 6 типа — 3-10% [5, 11-13]. Возможна и вторичная активация ЦМВ и ВЭБ на фоне ИСТ, как это наблюдали при аутопсии. В таких случаях выявление вирусного генома имеет принципиальное значение, но эти больные составляют явное меньшинство.

Справедливости ради необходимо отметить, что, безусловно, существуют такие формы миокардита (не только вирусного), при которых выполнение ЭМБ является критически важным для назначения адекватного лечения. Так, если диагноз эозинофильного миокардита, миокардита в рамках системных иммунных болезней, саркоидоза или индуцированного таргетными препаратами, может быть поставлен и без биопсии (и служит безусловным основанием для проведения ИСТ), то при гигантоклеточном миокардите это совершенно невозможно и в лучшем случае приводит к назначению неадекватно мягкой ИСТ. Недавно столкнулись с ситуацией, когда клинический диагноз миокардита послужил основанием для назначения 30 мг преднизолона, что привело к небольшому временному улучшению, однако далее заболевание быстро и неуклонно прогрессировало, и наличие гигантоклеточного миокардита было верифицировано уже при исследовании эксплантированного сердца. Другим примером может служить бактериальный миокардит, с которым встретились однократно. В этих редких случаях отсутствие эффекта от ИСТ должно стать поводом к выполнению биопсии.

Представляется, что результаты представленной работы (количественно подтвердившей значи-

тельный клинический опыт) дают основания для того, чтобы отказаться от поголовно пассивной тактики ведения больных миокардитом, которым по тем или иным причинам не может быть выполнена биопсия миокарда, и не обрекать их на неизбежное ухудшение только из-за отсутствия морфологической и вирусологической верификации диагноза.

Заключение

При отсутствии значимых различий по исходным структурно-функциональным параметрам у больных с миокардитом тяжелого и среднетяжелого течения, диагностированным как на основании биопсии миокарда с вирусологическим исследованием, так и без биопсии на основании предложенного авторами ранее алгоритма неинвазивной диагностики, достигнута достоверная положительная динамика в результате комплексной терапии, в т.ч. иммуносупрессивной. Достоверное и сопоставимое возрастание ФВ, снижение КДР, КДО и КСО ЛЖ, а также объема ЛП, СДЛА и степени митральной и трикуспидальной регургитации при среднем сроке наблюдения 3 года (36 [12; 65] мес.) получено независимо от способа постановки диагноза миокардита. Не выявлено также достоверных различий по летальности и частоте достижения суммарной конечной точки “смерть + трансплантация” — 13,9 и 14,9%, соответственно. Отсутствие информации о наличии вирусного генома в миокарде у больных без морфологической верификации в целом не привело к ухудшению результатов комплексного лечения. При невозможности выполнения биопсии миокарда должна проводиться комплексная неинвазивная диагностика, которая позволяет ставить диагноз миокардита с различной степенью вероятности и проводить эффективную ИСТ, отказ от которой во многих случаях не оправдан. При обоснованном подозрении на тяжелые варианты миокардита (обусловленный герпетическими вирусами, гигантоклеточный и др.), отсутствии эффекта от назначенной эмпирически базисной терапии необходимо направление пациента в центры, владеющие методикой биопсии миокарда.

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

Литература/References

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/ehf210.
2. Bozkurt B, Colvin M, Cook J et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000455.

3. Blagova OV, Osipova YV, Nedostup AV, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. *Ter Arkh.* 2017;89(9):30-40. (In Russ) Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). *Терапевтический архив.* 2017;89(9):30-40. doi:10.17116/terarkh201789930-40.
4. Blagova O, Osipova Y, Nedostup A, et al. Diagnostic Value of Different Noninvasive Criteria of Latent Myocarditis in Comparison with Myocardial Biopsy. *Cardiology.* 2019;142(3):167-74. doi:10.1159/000499865.
5. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA. Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. М., "GEOTAR-Media", 2019/ р. 884. (In Russ) Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. М., "ГЭОТАР-Медиа", 2019. с. 884. ISBN: 978-5-9704-4743-7.
6. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009;30(16):1995-2002. doi:10.1093/eurheartj/ehp249.
7. Escher F, Kühl U, Lassner D, et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clin Res Cardiol.* 2016; 105(12):1011-20. doi:10.1007/s00392-016-1011-z.
8. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018;11(2):e004228. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
9. 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. doi:10.1161/01.cir.0000048147.15962.31.
10. Mlejnek D, Krejci J, Hude P, et al. Viral genome changes and the impact of viral genome persistence in myocardium of patients with inflammatory cardiomyopathy. *Arch Med Sci.* 2018;14(6):1245-53. doi:10.5114/aoms.2018.79002.
11. Tschöpe C, Elsanhoury A, Schlieker S, et al. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1468-9. doi:10.1002/ejhf.1560.
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. doi:10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35.
13. Verdonschot J, Hazebroek M, Merken J, et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(12):1430-41. doi:10.1002/ejhf.665.