

## МИОКАРДИТ КАК ЗАКОНОМЕРНЫЙ ФЕНОМЕН У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ

Благова О. В.<sup>1</sup>, Павленко Е. В.<sup>1</sup>, Вариончик Н. В.<sup>1</sup>, Недоступ А. В.<sup>1</sup>, Седов В. П.<sup>1</sup>, Коган Е. А.<sup>1</sup>, Зайденов В. А.<sup>2</sup>, Куприянова А. Г.<sup>3</sup>, Донников А. Е.<sup>4</sup>, Кадочникова В. В.<sup>4</sup>, Гагарина Н. В.<sup>1</sup>, Мершина Е. А.<sup>5</sup>, Синицын В. Е.<sup>5</sup>, Поляк М. Е.<sup>6</sup>, Заклязьминская Е. В.<sup>6</sup>

**Цель.** Оценить частоту миокардита у взрослых больных с некомпактным миокардом (НКМ) левого желудочка (ЛЖ), его влияние на течение заболевания, результаты лечения и исходы.

**Материал и методы.** В исследование включены 103 взрослых пациента с НКМ, 61 мужчина, средний возраст 45,6±14,9 лет (от 18 до 78). Средний конечный диастолический размер ЛЖ составил 6,0±0,8 см, ФВ ЛЖ 38,8±14,5%. Диагноз НКМ поставлен при помощи эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии (n=81) и магнитно-резонансной томографии (n=39). ДНК-диагностика проводилась по методу NGS с последующим секвенированием по Сенгеру. Патогенные мутации обнаружены у 9% больных в генах *MYH7*, *MyBPC3*, *LAMP2*, *DES*, *DSP*, *TTN*. Обследование включало также определение уровня антикардиальных антител, генома кардиотропных вирусов методом ПЦР, коронарографию (n=26), сцинтиграфию (n=25). Морфологическое исследование миокарда выполнено 19 пациентам (12 эндомикардиальных биопсий (ЭМБ), 1 интраоперационная биопсия, 3 исследования explantированного сердца, в т.ч. два после ЭМБ, и 5 аутопсий). Средний срок наблюдения составил 12 [2; 32] месяцев.

**Результаты.** Миокардит диагностирован в 53,4%, в т.ч. вирус-позитивный у 32,7% из них, с применением морфологического исследования миокарда — у 19 больных (активный у 10, пограничный у 6; с минимальными признаками активности у 3). Вирусный геном в миокарде выявлен у 8 больных (42,1%). Частота миокардита составила 44,4% при аритмическом варианте НКМ, 12,5% при хроническом ишемическом, 57,5% при дилатационной кардиомиопатии 50,0% у больных с НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями. Особыми клиническими формами были острый/подострый миокардит у больных с НКМ (10,7% всех пациентов), острый некроз (инфаркт) миокарда (4,9%). Присоединение миокардита к НКМ привело к достоверно более тяжелой дисфункции ЛЖ (ФК ХСН 2 [1; 3] v 1,75 [0; 2], p<0,01, ФВ 33,8±13,5 v 44,7±13,6%, p<0,001), большей частоте неустойчивой желудочковой тахикардии (67,3% v 29,3%, p<0,01), оправданных срабатываний дефибрилляторов (38,9% v 0, p<0,05), смертей (16,4 и 4,2%, ОШ 5,75, 95% CI 1,21-27,43, p<0,05) и трансплантации (7,3% v 2,1%, p>0,05). Только у больных с миокардитом в результате базисной (противовирусной и иммуносупрессивной) и кардиотропной терапии отмечено достоверное возрастание ФВ (при остром миокардите с 25,4±7,9 до 38,6±9,5%, p<0,01), снижение размеров ЛЖ и СДЛА.

**Заключение.** Миокардит является типичным феноменом, который закономерно развивается у больных с первичным, в т.ч. генетически верифицированным, НКМ. Природа миокардита при НКМ может быть различна (первичный инфекционно-иммунный, вторичный в ответ на генетическое/ишемическое повреждение кардиомиоцитов), однако независимо от этого он приводит к достоверному ухудшению структурно-функциональных показателей, увеличению частоты жизнеугрожающих аритмий, исходов (смерть + трансплантация, оправданные срабатывания дефибрилляторов) и требует активной базисной терапии.

**Ключевые слова:** некомпактный миокард, миокардит, эндомикардиальная биопсия, антикардиальные антитела, вирусы, ДНК-диагностика, иммуносупрессивная терапия, прогноз.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; <sup>2</sup>ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, Москва; <sup>3</sup>Научно-Исследовательский Клинический Институт Педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; <sup>4</sup>НПФ ДНК-технология, Москва; <sup>5</sup>ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва; <sup>6</sup>ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Благова О. В.\* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Павленко Е. В. — аспирант, ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Вариончик Н. В. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова лечебного факультета, Зайденов В. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории иммуногистохимии, Куприянова А. Г. — к.м.н., зав лабораторией патоморфологии и иммунологии, Донников А. Е. — к.м.н., с.н.с., Кадочникова В. В. — к.б.н., с.н.с., Гагарина Н. В. — к.м.н., врач отдела лучевой диагностики, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением томографии центра лучевой диагностики, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель центра лучевой диагностики, Поляк М. Е. — н.с. лаборатории медицинской генетики, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики.

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

АНФ — антинуклеарный фактор, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем. ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МА — мерцательная аритмия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография. НКМ — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, CRTD — сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора.

Рукопись получена 04.01.2018

Рецензия получена 09.01.2018

Принята к публикации 21.01.2018

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 44–52

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-44-52>

## MYOCARDITIS AS A LEGITIMATE PHENOMENON IN NON-COMPACTION MYOCARDIUM: DIAGNOSTICS, MANAGEMENT AND INFLUENCE ON OUTCOMES

Blagova O. V.<sup>1</sup>, Pavlenko E. V.<sup>1</sup>, Varionchik N. V.<sup>1</sup>, Nedostup A. V.<sup>1</sup>, Sedov V. P.<sup>1</sup>, Kogan E. A.<sup>1</sup>, Zaydenov V. A.<sup>2</sup>, Kupriyanova A. G.<sup>3</sup>, Donnikov A. E.<sup>4</sup>, Kadochnikova V. V.<sup>4</sup>, Gagarina N. V.<sup>1</sup>, Mershina E. A.<sup>5</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>5</sup>, Polyak M. E.<sup>6</sup>, Zaklyazminskaya E. V.<sup>6</sup>

**Aim.** To evaluate the prevalence of myocarditis in adult patients with non-compaction myocardium (NCM) of the left ventricle (LV), and its influence on the disease course, results of treatment and outcomes.

**Material and methods.** To the study, 103 adult patients included, with NCM, 61 males, mean age 45,6±14,9 y.o. (from 18 to 78). Mean end diastolic LV size was 6,0±0,8 cm, EF LV 38,8±14,5%. Diagnosis of NCM had been done by

echocardiography, multispiral computed tomography (n=81) and magnetic resonance tomography (n=39). DNA-diagnostics was performed by NGS method with further Sanger sequencing. Pathogenic mutations were found in 9% of patients in the genes *MYH7*, *MyBPC3*, *LAMP2*, *DES*, *DSP*, *TTN*. The investigation also included anticardiac antibodies, genome of cardiotropic viruses by PCR, coronary arteriography (n=26), scintigraphy (n=25). Morphological assessment of the

myocardium was done in 19 patients (12 endomyocardial biopsies), 1 intraoperation biopsy, 3 explanted hearts, incl. 2 after biopsy, and 5 autopsies. Mean follow-up 12 [2; 32] months.

**Results.** Myocarditis was found in 53,4%, incl. virus-positive in 32,7% of those, with morphology done for 19 patients (active myocarditis in 10, borderline in 6; with minimal signs of activeness in 3). Viral genome in myocardium found in 8 patients (42,1%). The prevalence of myocarditis 44,4% in an arrhythmic variant of NCM, 12,5% in chronic ischemic, 57,5% in dilation cardiomyopathy, 50,0% in NCM patients with other cardiomyopathies. Special cases were acute/subacute myocarditis in NCM (10,7% of all), acute necrosis (infarction) in 4,9%. Comorbidity with myocarditis in NCM led to significantly more severe LV dysfunction (CHF FC 2 [1; 3] v 1,75 [0; 2],  $p < 0,01$ , EF  $33,8 \pm 13,5$  v  $44,7 \pm 13,6$ ,  $p < 0,001$ ), more prevalent non-sustained ventricular tachycardia (67,3% v 29,3%,  $p < 0,01$ ), proper shocks (38,9% v 0,  $p < 0,05$ ), deaths (16,4 and 4,2%, OR 5,75, 95% CI 1,21-27,43,  $p < 0,05$ ) and transplantation (7,3% v 2,1%,  $p > 0,05$ ). Only in myocarditis patients, as a result of basis (antiviral, immune suppression) and cardiotropic therapy there was significant increase of EF (in acute myocarditis from  $25,4 \pm 7,9$  to  $38,6 \pm 9,5$ ,  $p < 0,01$ ), decrease of LV size and pulmonary systolic pressure.

**Conclusion.** Myocarditis is typical phenomenon developing in patients with the primary, i.e. genetically verified NCM. The nature of myocarditis in NCM varies (primary infectious-autoimmune, secondary as a response on genetic/ischemic damage of cardiomyocytes), however regardless of this, it leads to significant worsening of structural and functional parameters, increase of the life-threatening arrhythmias rate, and outcomes (death + transplantation, proper shocks), demanding for active basic therapy.

**Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 44–52**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-44-52>

**Key words:** non-compaction myocardium, myocarditis, endomyocardial biopsy, antiscardiac antibodies, viruses, DNA-diagnostics, immune suppression therapy, prognosis.

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; <sup>2</sup>V. I. Shumakov FSC of Transplantology and Artificial Organs, Moscow; <sup>3</sup>SRCI of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>4</sup>SPC DNA-technology, Moscow; <sup>5</sup>Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Health, Moscow; <sup>6</sup>V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia.

Некомпактный миокард (НКМ) является относительно недавно описанным (но известным и ранее) заболеванием, нозологическая природа которого остается до конца не ясной. Результаты многочисленных исследований не оставляют сомнений в том, что у большинства больных наличие НКМ генетически обусловлено — в его основе могут лежать мутации как в саркомерных, так и во многих других генах [1]. Однако уже множественность связанных с развитием НКМ генетических дефектов, а также разнообразие его клинических и структурно-функциональных фенотипов [2], неясность взаимоотношений с другими саркомерными и несаркомерными кардиомиопатиями ставят вопрос о возможной нозологической несамостоятельности, синдромности феномена НКМ.

В русле подобных сомнений делаются попытки выделить вторичные формы НКМ, особенно, у взрослых. Ряд ведущих европейских экспертов считают, что вторичный НКМ может развиваться у спортсменов, беременных, больных талассемией, серповидно-клеточной анемией и некоторыми другими гематологическими заболеваниями, у пациентов с поликистозом почек и хронической почечной недостаточностью [3]. Однако на большой популяции спортсменов (2501 человек) показана низкая частота повышенной трабекулярности (1,4%) и тем более НКМ (0,1%) [4]. В случае наследственных заболеваний более вероятно, что для развития НКМ имеется первичная (генетическая) причина — следствие основной либо сочетанных генетических аномалий.

В ряду возможных имитаторов истинного, первичного, генетически детерминированного НКМ особое место отводят миокардиту. Когда речь заходит о сочетании НКМ и миокардита, НКМ чаще всего рассматривают как вторичный. Ведущая гипотеза состоит в том, что тяжелая систолическая дисфункция в рамках миокардита сама по себе приводит к компенсаторной гипертрофии трабекул левого желудочка (ЛЖ); к тому же улучшается их визуализа-

ция за счет плохой сократимости и выраженной дилатации ЛЖ [5]. Однако фактических данных, подтверждающих эту гипотезу, очень мало.

С другой стороны, работы, в которых миокардит анализировался бы как вторичный или сопутствующий феномен у больных с истинным НКМ, нам не известны. Миокардит не упоминается в работах с большим числом случаев НКМ. По-видимому, имеет место гиподиагностика как НКМ, так и миокардита; при выявлении НКМ (самого по себе редкого заболевания) поиск иных причин симптомов (в т.ч. миокардита) представляется излишним. Существуют лишь единичные описания случаев миокардита (как правило, острого) у больных с НКМ, которые рассматриваются как казуистические [6–10].

Полностью отсутствуют попытки систематического анализа частоты, механизмов миокардита в больших когортах больных с НКМ и его влияния на прогноз, хотя при других первичных (генетически детерминированных) кардиомиопатиях такие исследования выполнялись и показали существенный вклад миокардита в развитие дисфункции миокарда [11]. Тем более не предпринимались попытки систематического лечения миокардита у больных с НКМ. Все вышеизложенное делает безусловно актуальной настоящую работу.

Цель: оценить частоту наличия миокардита у взрослых больных с НКМ, его влияние на течение заболевания, результаты лечения и исходы.

### Материал и методы

В исследование включены 103 взрослых пациента, 61 мужчина и 42 женщины (59,2% и 40,8%), средний возраст которых составил  $45,6 \pm 14,9$  лет (от 18 до 78).

Критериями включения были возраст от 16 лет и наличие общепринятых визуальных критериев НКМ: двуслойный миокард ЛЖ с соотношением некомпактного к компактному от 2:1 (при эхокардиографии, ЭхоКГ) или от 2,3 к 1 (при мультиспиральной компьютерной томографии, МСКТ/магнитно-

резонансной томографии, МРТ); синхронное движение некомпактного и компактного слоев; выявление более 3 трабекул в ЛЖ и наличие межтрабекулярного кровотока в конце диастолы.

Единственным критерием исключения было неподтверждение достоверности НКМ, выявленного при ЭхоКГ, при проведении МСКТ или МРТ.

Методы исследования включали проведение анализов крови на антикардиальные антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфический анти-нуклеарный фактор, АНФ), эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы методом непрямого иммуноферментного анализа (лаборатория иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова и НИИ педиатрии), на ДНК кардио-тропных вирусов (герпетическая группа, парвовирус В19, НПФ “ДНК-технология), электрокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, по показаниям — коронарографию (n=26), скintiграфию (n=25), МРТ (n=39), МСКТ сердца с в/в контрастированием (n=81). Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз выявлен у 9 обследованных (10,6%).

Лишь в 14 случаях (13,6%) диагноз НКМ был поставлен сразу, при первой в жизни больного ЭхоКГ. Процент отрицательных результатов ЭхоКГ у больных с достоверным МР- или КТ-диагнозом составил 22,3% (23 из 103 больных). Иногда ЭхоКГ давала положительный результат повторно, после получения данных МРТ/МСКТ; в отдельных случаях для улучшения визуализации некомпактного слоя использовалась контрастная ЭхоКГ. При МСКТ достоверные признаки НКМ выявлены у 75 (92,6%), в остальных случаях состояние расценено как повышенная трабекулярность ЛЖ. При МРТ признаки НКМ подтверждены у всех пациентов, вошедших в настоящее исследование.

Таким образом, наиболее информативным методом оказалась МРТ, которой лишь незначительно уступала МСКТ. Окончательный диагноз НКМ при расхождении данных разных методов ставился при наличии МРТ- и/или МСКТ-критериев. В результате 2 визуализирующих исследования (ЭхоКГ + МРТ или МСКТ) проведены 74 больным, все 3 исследования — еще 23, т.е. диагноз НКМ поставлен с применением двух или трех методов у 97 (94%) больных. МРТ не выполнялась, главным образом, при наличии у пациентов имплантированных устройств, МСКТ — при тяжелой почечной дисфункции.

Морфологическое исследование миокарда с ПЦР-диагностикой вирусных инфекций выполнено 19 пациентам (12 эндомикардиальных биопсий (ЭМБ) правого желудочка (ПЖ), 1 интраоперационная биопсия ЛЖ, 3 исследования эксплантационного сердца, в т.ч. два после ЭМБ, и 5 аутопсий); еще трем

пациентам выполнена биопсия скелетной мышцы, внутригрудных лимфоузлов, подкожной жировой клетчатки. Большинству проводится ДНК-диагностика в панели генов *MYH7*, *MYBPC3*, *TPM1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *ACTC1*, *TAZ*, *ZASP (LDB3)*, *MYL2*, *MYL3* на платформе Ion Torrent с использованием панели олигопраймеров AmpliSeq и подтверждением выявленных генетических вариантов прямым секвенированием по Сенгеру (дополнительно проводится таргетная диагностика в несаркомерных генах).

Средний срок наблюдения составил 12 [2; 32] месяцев. Большинству пациентов проводилась стандартная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН), больным с верифицированным по результатам морфологического/комплексного обследования миокардитом — базисная терапия (противовирусная, иммуносупрессивная, их сочетание).

Конечные точки исследования включали общую летальность, показатель “смерть + трансплантация”, частоту оправданных срабатываний дефибрилляторов.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21. 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  $p < 0,05$ . Для оценки прогностической значимости использовалось построение кривых дожития по Каплану-Майеру.

## Результаты

### Общая клиническая характеристика больных с НКМ.

Основными клиническими проявлениями синдрома НКМ были ХСН I-III стадии, 1-4 ФК (79,6% больных), желудочковые аритмии (экстрасистолия более 100 в сутки у 63,1%, устойчивая/неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) у 51,5%), мерцательная аритмия (МА) 34,0%, проявления ишемии (стенокардия у 20,4%, некроз миокарда у 9,7%), тромбоэмболии (7,7%), а также АВ блокада II-III степени и синдром слабости синусового узла (по 7,8%). Сочетание НКМ с врожденными пороками сердца (дефект межпредсердной, межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, пороки развития аортального клапана, сосудов) выявлено у 11 больных (10,7%).

В соответствии с предложенной нами классификацией [2] выделены 6 клинических вариантов НКМ: бессимптомный (n=2, 1,9%), аритмический (под маской “идиопатических” нарушений ритма, n=18, 17,5%), ишемический (под маской ИБС, n=8, 7,8%), дилатационный (под маской дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), n=40, 38,8%), НКМ у больных с острым или подострым миокардитом (n=11, 10,7%) и НКМ у пациентов с другими пер-

вичными кардиомиопатиями — гипертрофической, рестриктивной, аритмогенной, миодистрофиями ( $n=24$ , 23,3%). Уже на первом этапе диагностики миокардит был выделен у части больных в качестве ведущего клинического проявления, однако на этом его значение не исчерпывалось.

Среди структурно-функциональных фенотипов преобладал дилатационный с явлениями ХСН. Средние ЭхоКГ параметры составили: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ  $6,0 \pm 0,8$  см, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ  $149,3 \pm 65,1$  (29-501) мл, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ 88 [55; 125] (19-386) мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ  $38,8 \pm 14,5\%$ ,  $dp/dt$   $745,3 \pm 246,6$  мм рт.ст., VTI  $11,7 \pm 3,8$  см, толщина межжелудочковой перегородки  $10,3 \pm 2,8$  мм, левое предсердие (ЛП)  $4,3 \pm 1,1$  см,  $93,9 \pm 38,6$  (25-190) мл, правое предсердие (ПП)  $70,4 \pm 35,2$  (23-255) мл, ПЖ  $2,9 \pm 0,7$  см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)  $35,6 \pm 15,5$  мм рт.ст., E/A 1,4 [1,0; 2,3], митральная регургитация 1,0 [0,875; 2,0] степени, трикуспидальная регургитация 1,0 [0,5; 1,0] степени.

Патогенные мутации выявлены у 9 больных: в гене *MyBPC3* у 3, *MyBPC3* и *MYH7* у 1, *DES* у 2, *TTN*, *DSP* и *LAMP2* — по 1. Общая эффективность ДНК-диагностики составила на сегодня 8,7%, в т.ч. 25,0% у больных с отягощенным семейным анамнезом и у 29,2% больных с другими кардиомиопатиями. Почти в половине случаев (44,4%) мутации выявлены в генах саркомерных белков, в т.ч. в двух генах у одной больной. Таким образом, генетическая природа НКМ доказана у части пациентов и рассматривается как вероятная у абсолютного большинства больных с отрицательными пока результатами ДНК-диагностики.

#### Частота выявления миокардита у больных с НКМ.

Среди всех больных с НКМ миокардит диагностирован в 53,4% случаев (у 55 больных, рис. 1), в т.ч. у 44,4% с аритмическим вариантом НКМ, у 12,5% — с ишемическим вариантом (не считая случаев острого миокардита с некрозом миокарда), у 57,5% с вариантом хронического синдрома ДКМП и у 50,0% больных с другими кардиомиопатиями. Не выявлено миокардита ни у кого из пациентов с бессимптомным течением

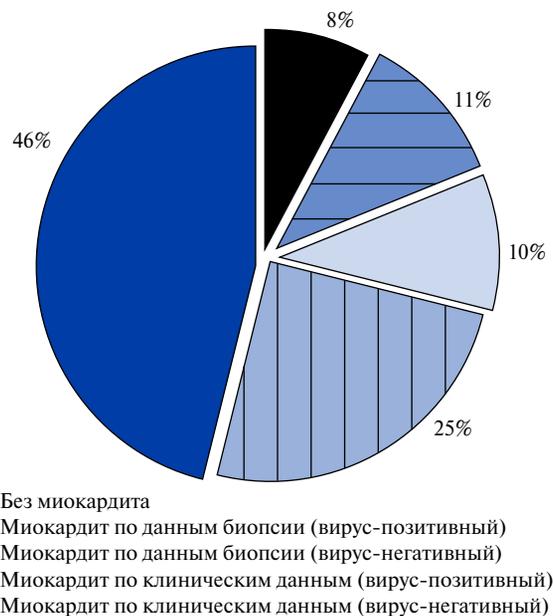


Рис. 1. Частота диагностики миокардита у больных с НКМ.

НКМ, об остром миокардите у больных с НКМ как особом (пятом) клиническом варианте сказано выше.

В 19 случаях диагноз миокардита верифицирован морфологически (подозрение на него стало главным показанием к проведению биопсии), еще в одном генерализованный саркоидоз с поражением сердца диагностирован на основании биопсии внутригрудных лимфоузлов, рисунок 2. Макроскопические признаки НКМ выявлены во всех случаях посмертного/послеоперационного исследования сердца. К микроскопическим признакам НКМ можно отнести склероз и выраженное утолщение эндокарда, а также повышенную трабекулярность в препаратах ЛЖ. Диагноз НКМ генетически верифицирован у 4 больных с морфологическими признаками миокардита (мутации в гене *MyBPC3* у 3 и *DSP* у 1).

По данным морфологического исследования миокардит расценен как активный у 10 больных, пограничный — у 6; в трёх случаях признаки активности были минимальны (у одного из больных при последующем

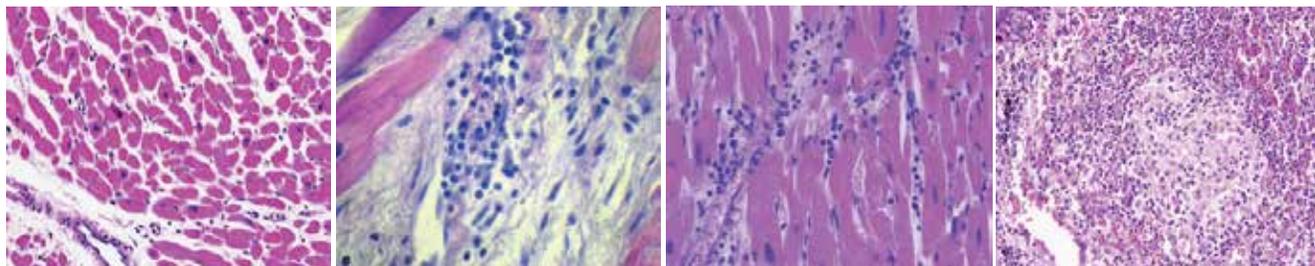


Рис. 2. Примеры морфологической верификации миокардита и саркоидоза у больных с НКМ.

**Примечание:** 1-й фрагмент — микропрепарат ПЖ (ЭМБ), 2-й и 3-й фрагменты — микропрепараты ЛЖ (эксплантованное сердце, аутопсия), 4-й фрагмент — микропрепарат внутригрудного лимфоузла (видеоторакоскопическая биопсия); окраска гематоксилином-эозином, малое (1-й и 4-й) и большое (2-й и 3-й) увеличение; 1-й и 3-й фрагменты — от вирус-положительных больных; признаки активного миокардита (1-3, периваскулярная и межучючная инфильтрация лимфоцитами, некроз), саркоидная гранулема (4-й фрагмент).

Таблица 1

## Сравнение исходных параметров у больных с НКМ в сочетании с миокардитом и без него

Клинический признак	НКМ с миокардитом	НКМ без миокардита	Достоверность различий
Мужчины	58,2%	60,4%	нд
Возраст	43,9±13,4 лет	47,5±16,3 лет	нд
Стадия ХСН	IIA [IIA; IIБ]	I-IIA [0; IIA]	p<0,01
ФК ХСН	2 [1; 3]	1,75 [0; 2]	p<0,01
Летальность	14,5%	4,2%	p=0,077
Смерть + трансплантация	23,4%	6,3%	p<0,05
ЖЭ/сутки	824 [32; 3503]	200 [9; 2690]	нд
Неустойчивая/устойчивая ЖТ	67,3%	29,3%	p<0,01
Оправданные шоки ИКД	38,9%	0	p<0,05
МА (любая форма)	36,4%	27,1%	нд
СССУ	7,3%	8,3%	нд
АВ блокада	14,5%	14,65	нд
Недостаточное нарастание з. R	48,0%	21,6%	p<0,05
Продолжительность QRS	133±12 мс	108±3 мс	p=0,074
Стенокардия (1-3 ФК)	16,4%	25,0%	нд
Эмболии	9,1%	4,2%	нд
Внутрисердечный тромбоз/эмболии	18,2%	14,6%	нд
КДР ЛЖ, см	6,2±0,7	5,8±0,9	p<0,05
КДО ЛЖ, мл	164,5±70,0	131,1±54,0	p<0,01
КСО ЛЖ, мл	97 [67; 141]	76 [42; 102]	p<0,01
ФВ ЛЖ, %	33,8±13,5	44,7±13,6	p<0,001
ФВ менее 35%	60,0%	22,9%	p<0,001
dp/dt	772 [593; 875]	735 [513; 944]	нд
VTI	11,0±3,8	12,9±3,6	нд
Толщина МЖП, мм	9,7±2,2	11,0±3,3	нд
ЛП, см	4,4±0,8	4,3±1,4	нд
ЛП, мл	93,9±33,9	93,9±43,7	нд
ПП, мл	75,6±38,4	64,4±30,4	нд
ПЖ, см	3,0±0,7	2,8±0,6	p<0,05
СДЛА, мм рт.ст.	38,4±16,3	30,5±12,9	p=0,057
Е/А	1,5 [1,1; 2,6]	1,3 [0,7; 2,0]	нд
Митральная регургитация, ст.	1 [1; 2]	1 [0,5; 2]	p=0,05
Трикуспидальная регургитация, ст.	1 [0,5; 2]	0,75 [0,075; 1]	нд
Всего больных	55	48	

исследовании эксплантационного сердца отмечено полное стихание активности). Вирусный геном в миокарде выявлен у 8 пациентов (42,1%): парвовирус В19 у 7, вирус герпеса человека 6 типа у 2, вирус Эпштейна-Барр у 2, вирус простого герпеса 1 типа у 1 и цитомегаловирус у 1, в т.ч. микст-инфекция парвовирусом В19 и герпетическими вирусами у одного пациента (при аутопсии). Вирусный геном в крови выявлен у 4 больных с морфологически подтвержденным миокардитом.

Неинвазивная диагностика миокардита проводилась в соответствии с разработанным нами алгоритмом [12]. Связь заболевания или выраженной декомпенсации с инфекцией, острое начало, давность симптомов менее года, полная триада имелись у 28 больных (50,9%), системные иммунные проявления у 4. Использовались определение в крови вирусного генома (выявлен в 25,5%), антикардиальных антител (повышены в 3-4 раза в 90,9% случаев, специфический АНФ обнаружен в 52,7%), ЭхоКГ (выпот в перикарде), МРТ, МСКТ сердца (субэпикардальное/трансмуральное отсроченное накопле-

ние контрастного препарата), скintiграфия миокарда. Вирус-позитивный по крови/миокарду миокардит диагностирован у 18 больных (32,7%). Изолированное повышение титра антител к антигенам кардиомиоцитов могло отражать вторичную иммунную реакцию на их первичное повреждение. Неинвазивный диагноз миокардита ставился по совокупности признаков.

**Клинические проявления миокардита у больных с НКМ и его влияние на прогноз.** Поскольку клинические проявления миокардита и самого НКМ весьма сходны, оценить вклад миокардита в клиническую картину можно лишь в сопоставлении с больными НКМ без миокардита. Результаты сравнения исходных клинических и структурно-функциональных параметров у пациентов НКМ с миокардитом и без него, а также их динамики в результате лечения (кардиотропного у всех, базисного у больных с миокардитом) представлены в таблице 1.

Отмечены выраженные и достоверные различия: присоединение миокардита к НКМ в любой его форме,

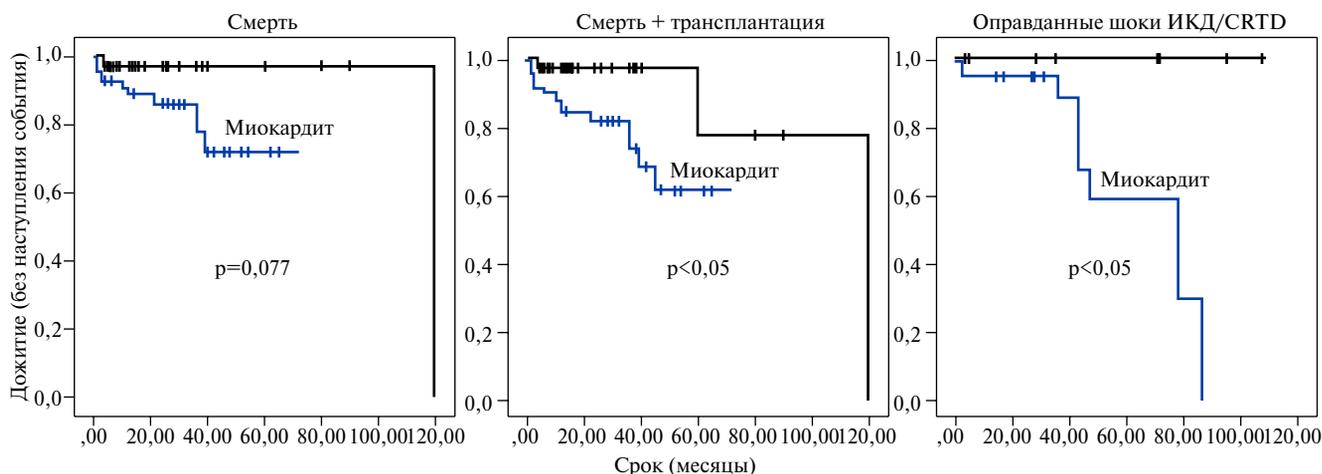


Рис. 3. Влияние миокардита на частоту достижения основных конечных точек у больных с НКМ.

не зависевшее от пола и возраста, сопровождалось: а) значительным усугублением дисфункции ЛЖ — достоверно большими его размерами (КДР, КДО, КСО), достоверно более низкой ФВ (33% в сравнении с 44%) и как следствие более тяжелой митральной недостаточностью и более выраженной легочной гипертензией; б) достоверно более тяжелой ХСН; в) достоверно более частым развитием наиболее опасных желудочковых аритмий (устойчивой и неустойчивой ЖТ) и как следствие более частыми оправданными шоками дефибрилляторов. О более тяжелом поражении миокарда ЛЖ свидетельствовали также достоверно более частое выявление недостаточного нарастания зубцов R на ЭКГ и нарушений внутрижелудочковой проводимости (средняя продолжительность QRS 133 мс в сравнении со 108 мс в группе без миокардита).

Не выявлено достоверных различий по частоте эмболических событий, однако у больных с миокардитом они зарегистрированы в 2 раза чаще, что может быть связано как с большей степенью дисфункции ЛЖ, дилатации ПЖ и большей частотой МА, так и с повышенной тромбогенностью воспаленного эндокарда. Не отмечено также достоверных различий по частоте стенокардии (носившей преимущественно микроваскулярный характер) и по частоте случаев инфаркта (некроза) миокарда. Тем не менее, описанный нами некроз миокарда является одним из самых опасных проявлений миокардита на фоне НКМ, которое развивается в отсутствие коронарного атеросклероза и эмболии в коронарные артерии [13].

Влияние миокардита на частоту достижения основных конечных точек (смерть, смерть + трансплантация и частота оправданных срабатываний кардиовертеров-дефибрилляторов) показано на рисунке 3. Дефибрилляторы были имплантированы 28 больным (27,2%) — 9 CRT-D и 18 кардиовертеров без функции ресинхронизации, в т.ч. 18 больным с миокардитом и 10 без него. Оправданные срабатывания дефибрилляторов по поводу ЖТ/фибрилляции желудочков

были зарегистрированы только у пациентов с миокардитом. Летальность среди всех больных с НКМ при среднем сроке наблюдения 1 год составила 9,7% (10 человек). Из причин смерти у больных с миокардитом на первом месте стояли терминальная ХСН и внезапная аритмическая смерть (в т.ч. на фоне острого некроза миокарда). Две смерти зафиксированы у пациентов без миокардита: вследствие эмболического инфаркта миокарда и инсульта (внутрисердечный тромбоз на фоне МА) и по неустановленному механизму. Трансплантация сердца выполнена 5 больным (4 с миокардитом), четверо из них живы.

**Непосредственные результаты базисной и комплексной кардиотропной терапии у больных с НКМ в зависимости от наличия миокардита.** Задачей заключительной части исследования было оценить вклад базисной терапии миокардита в улучшение структурно-функциональных параметров и исходов заболевания. Всего базисная терапия миокардита проводилась 42 из 55 больных (76,4%) и включала противовирусное лечение (ацикловир, ганцикловир, в/в иммуноглобулин) у 13 (в т.ч. изолированное у 7) и иммуносуппрессию (ИСТ) у 33 пациентов: монотерапию гидроксихлорохином у 14, стероидную терапию у 18, в т.ч. в комбинации с гидроксихлорохином у 2 и с азатиоприном у 7; монотерапия азатиоприном проводилась еще 2 больным. Средние суточные дозы составили: гидроксихлорохина — 200 [200; 350] мг, кортикостероидов в пересчете на преднизолон — 30 [10; 40] мг, азатиоприна — 150 [75; 150] мг.

Наиболее активная ИСТ проводилась больным с острым/подострым миокардитом (сценарий диагностики 5). Имелись также существенные различия по частоте назначения кардиотропных препаратов (табл. 2): больным с миокардитом достоверно чаще назначали ингибиторы АПФ, блокаторы минералокортикоидных рецепторов, амиодарон и непрямые антикоагулянты, что обусловлено большей выраженностью у них ХСН.

Таблица 2

Частота назначения основных кардиотропных препаратов у больных с миокардитом и без него

Препараты	НKM с миокардитом	НKM без миокардита	Достоверность различий
β-блокаторы	74,5%	62,5%	нд
Ингибиторы АПФ	78,2%	37,5%	p<0,001
Спиронолактон/эплеренон	67,3%	39,6%	p<0,01
Амиодарон	76,4%	22,9%	p<0,001
Варфарин/НОАК	58,2%	29,2%	p<0,01
Аспирин	16,4%	18,8%	нд
Всего больных	55	48	

Сокращение: НОАК — новые оральные антикоагулянты.



Рис. 4. Динамика основных ЭхоКГ параметров у части больных с НКМ.

У части пациентов прослежена динамика структурно-функциональных параметров при среднем сроке наблюдения 14 [6; 36] месяцев у больных с миокардитом и 8 [2; 22] месяцев у больных без миокардита. В результате комплексного лечения только у пациентов с миокардитом отмечена достоверная положительная динамика ФВ и более выраженное, чем у больных без миокардита, улучшение по другим параметрам (КДО ЛЖ, СДЛА). Особенно это касалось больных с острым/подострым миокардитом (сценарий диагностики 5), которым проводилась и более активная ИСТ (рис. 4). Несомненно, эти данные нуждаются в дальнейшей проверке на большем количестве больных, однако предварительные результаты говорят о том, что лечение миокардита в дополнение к кардиотропной терапии оправдано при НКМ. Оно открывает реальную перспективу уменьшения летальности вследствие ХСН и аритмий.

**Обсуждение**

Настоящее исследование, выполненное на большой когорте взрослых больных с НКМ (103 человека), впервые показало, что миокардит является у этих больных не казуистикой, но закономерным феноменом (выявлен у половины из них) и приводит к существенному утяжелению течения заболевания (усугублению дисфункции миокарда, желудочковых аритмий) и ухудшению прогноза (увеличению летальности, случаев трансплантации и оправданных шоков дефи-

брилляторов). С другой стороны, миокардит является тем потенциально курабельным звеном, лечение которого позволяет достичь достоверного улучшения структурно-функциональных показателей, в то время как в отсутствие миокардита стандартная кардиотропная терапия приводит лишь к определенной стабилизации состояния. Чем острее и активнее миокардит у больных с НКМ, тем более ощутимы положительные результаты его своевременного лечения.

До сих пор в литературе упоминались лишь отдельные случаи сочетания миокардита и НКМ, которые трактовались авторами неоднозначно и ввиду своей малочисленности не позволяли делать каких-либо обобщающих выводов. Если при аритмогенной дисплазии ПЖ миокардит давно признан частью болезни и выдвигается даже на роль острой фазы данной кардиомиопатии, то при НКМ описания носят порой довольно экзотический характер (в рамках сепсиса, токсоплазмоза, лихорадки Q и пр. [10]), миокардит не рассматривается как частый и закономерный спутник НКМ. Есть описания и более типичных миокардитов при НКМ — острого, диагностированного с помощью МРТ или ЭМБ [8, 14]; острого с развитием устойчивой ЖТ [7], а также вирусного миокардита у детей и взрослых [6, 9]. В недавней работе из Санкт-Петербурга миокардит выявлен у 5 из 7 больных с НКМ при исследовании эксплантированного сердца [15]. Однако нет работ по оценке частоты миокардита

в более существенных выборках больных с НКМ, не изучались частота и значение хронического, латентного миокардита у больных с НКМ и ДКМП, а также с аритмиями, другими типичными проявлениями синдрома. Отметим, что в нашей публикации 2012г не только приведены одни из первых описаний миокардита при НКМ, но и выдвинуто положение о неслучайности такого сочетания [2], подтвержденное в настоящем расширенном исследовании.

Природа выявленного нами с высокой частотой миокардита у больных с НКМ может обсуждаться — наши данные говорят о том, что как минимум у части больных это “банальный” вирусный или вирус-негативный, т.е. в целом инфекционно-иммунный миокардит, который развивается на благоприятной почве НКМ. У какой-то части пациентов это может быть и вторичная воспалительная, аутоиммунная по преимуществу реакция, возникающая в ответ на первичное повреждение кардиомиоцитов с обнажением их антигенов. Это повреждение, в свою очередь, может быть связано как с генетическим дефектом белков кардиомиоцитов, так и с хроническим или острым ишемическим повреждением. Однако каковы бы ни были причины миокардита, он становится важным фактором прогрессирования болезни и требует специального лечения.

Предположение о вторичности самого НКМ в рамках миокардита не нашло подтверждения в нашей работе, ему противоречит целый ряд установленных фактов: 1) миокардит диагностирован почти у 45% больных с аритмическим вариантом НКМ, при котором отсутствует систолическая дисфункция ЛЖ; 2) миокардит диагностирован, в т.ч. с применением биопсии миокарда, у больных с генетически верифицированным диагнозом первичного НКМ, а также у больных с НКМ и другими формами генетически детерминированных кардиомиопатий; 3) лечение миокардита сопровождалось достоверным возрастанием ФВ и сокращением размеров ЛЖ, однако к исчезновению признаков НКМ это не приводило. Таким образом, есть все основания утверждать, что в большинстве случаев именно миокардит является вторичным феноменом, который развивается на почве НКМ.

Далее, установлена несомненная клиническая значимость присоединения миокардита у больных с НКМ. Хорошо известно (и справедливо практически для всех наших пациентов), что, несмотря на генетическую природу, НКМ может долгое время никак не проявляться и оставаться недиагностированным. Вместе с тем, генетически неполноценный миокард является благоприятной почвой для персистенции вирусов и развития воспаления. Присоединение миокардита становится именно тем фактором, который проявляет скрыто существовавшую болезнь, что происходит особенно ярко у больных с тяжелым острым миокардитом, в т.ч. осложненным некрозом (инфарктом) миокарда. Однако, как и в случае изолированного миокардита,

воспаление при НКМ может носить первично хронический характер, имитируя картину ДКМП — в ее развитии очень трудно разделить роль самого НКМ (т.н. некомпактной кардиомиопатии) и миокардита.

В свете высокой частоты миокардита (при фенотипе ДКМП — 57,5%) термин “некомпактная кардиомиопатия” представляется тем более зауженным (не говоря уже о том, что он необоснованно исключает случаи аритмического, ишемического НКМ без дилатации ЛЖ). По сути дела, показатели в правой колонке таблицы 2 (НКМ без миокардита) отражают ту степень функциональных и структурных нарушений, которая свойственна изолированному НКМ: ФВ около 45% (40-50%) и очень умеренная степень дилатации ЛЖ наиболее типичны для НКМ. Однако у 40% этих больных ФВ была ниже 35%, что не позволяет считать умеренность нарушений абсолютным критерием; речь идет именно о средних значениях. Не очень характерны для НКМ в целом и рестриктивные нарушения, о чем свидетельствует нормальное среднее значение отношения Е/А и умеренная дилатация предсердий (в т.ч. и у больных с миокардитом).

Заслуживает особого внимания влияние миокардита на исходы заболевания. Если единственная смерть с установленным механизмом среди больных без миокардита была связана с множественной эмболией (в сосуды мозга и сердца), то летальные исходы у больных с миокардитом развивались вследствие двух главных причин: терминальной ХСН и аритмии (в т.ч. случаи внезапной смерти у больных с воспалительным некрозом миокарда). То же касается и трансплантации — единственный случай у больной без миокардита был связан с неконтролируемой МА и множественным внутрисердечным тромбозом, в то время как все случаи у больных с миокардитом — исключительно с ХСН.

Очевидно, что ранняя диагностика и своевременное лечение миокардита открывают реальную перспективу снижения смертности при НКМ. Весьма ценными представляются также данные, полученные в отношении роли миокардита как предиктора оправданных срабатываний ИКД. С одной стороны, присоединение миокардита должно рассматриваться как серьезный фактор риска внезапной смерти; с другой, имеются перспективы его успешного подавления (как мы наблюдали это у наших больных, в т.ч. с некрозом миокарда) и снижения этого риска. Выбор времени для имплантации ИКД и уточнение показаний к этому вмешательству является одним из непростых вопросов лечения. Вероятно, в большинстве случаев оправдана ранняя имплантация устройства у пациентов с желудочковыми аритмиями, поскольку сочетание двух серьезных их причин может закончиться трагически до получения эффекта от медикаментозной терапии.

Худший прогноз у больных с миокардитом, установленный в нашем исследовании, не означает, что лечение миокардита не дает эффекта и не должно

проводиться у подобных пациентов. Скорее, можно обсуждать недостаточную агрессивность такого лечения. Следует отметить, что наличие генетически неполноценного миокарда до некоторой степени ограничивало нас в назначении высоких доз кортикостероидов; положительный эффект лечения развивался у этих больных несколько позже, чем при изолированном миокардите. По данным литературы, единичные попытки базисной терапии миокардита при НКМ также не отличались агрессивностью (в/в введение дексаметазона в дозе 12 мг/сут., [14]). Однако и примененные нами схемы лечения дали очевидный эффект, который проявился в достоверном возрастании ФВ, снижении объемов ЛЖ, СДЛА: без миокардита такой динамики не было.

Полученные данные говорят также о том, что должны быть оценены и жестко сформулированы показания к назначению стандартной кардиотропной терапии ХСН у больных с НКМ без выраженной исходной дисфункции ЛЖ: учитывая выявленную нами тенденцию к увеличению объема ЛЖ и СДЛА у больных с “чистым” НКМ на фоне невысокой частоты назначения  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов минералокортикоидных рецепторов, мы считаем необходимым поставить вопрос о возможно более раннем назначении хотя бы первых двух классов препаратов у больных с диагнозом НКМ, независимо от выраженности исходных структурно-функциональных нарушений. Задачей-минимум в лечении этих больных является сдержать прогрессирование дисфункции миокарда, однако можно рассчитывать и на некоторое стабильное улучшение. Присоединение миокардита даже при сохранной ФВ делает показания к стандартной терапии ХСН абсолютными.

## Литература

- Polyak ME, Mersina EA, Zakyazminkaya EV. Non-compaction left ventricle myocardium: a symptom, syndrome or development variation? Russian Journal of Cardiology. 2017; 2: 106-13. (In Russ.) Поляк М.Е., Мершина Е.А., Зякязминская Е.В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития. Российский кардиологический журнал. 2017; 2: 106-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
- Blagova OV, Nedostup AV, Sedov VP, et al. Noncompaction myocardium as a primary phenomenon or consequence of myocardial dysfunction: clinical masks of the syndrome. Kardiologiia. 2012; 52 (11): 17-26. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома. Кардиология. 2012; 52 (11): 17-27.
- Arbustini E, Favalli V, Narula N, et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? J Am Coll Cardiol. 2016; 68 (9): 949-66.
- Caselli S, Ferreira D, Kanawati E, et al. Prominent left ventricular trabeculations in competitive athletes: A proposal for risk stratification and management. Int J Cardiol. 2016; 223: 590-5.
- Stöllberger C, Keller H, Finsterer J. Disappearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction after biventricular pacing in a patient with polyneuropathy. J Card Fail. 2007; 13 (3): 211-4.
- Cho HJ, Ma JS. Left ventricular non-compaction progression to dilated cardiomyopathy following acute myocarditis in an early infant twin. Minerva Pediatr. 2015; 67 (2): 199-202.
- Glover BM, Downar E, Hameedullah I, et al. Dual epicardial ventricular tachycardia: a tale of two VTs. Pacing Clin Electrophysiol. 2012; 35 (1): e1-5.
- Karaca O, Cakal B, Cakal SD, et al. Which one is Worse? Acute Myocarditis and Co-existing Non-compaction Cardiomyopathy in the Same Patient. J Clin Diagn Res. 2015; 9 (6): OJ01.
- Patil KG, Salagre SB, Itolikar SM. Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease. J Assoc Physicians India. 2014; 62 (3): 261-3.
- Pfammatter JP, Paul T, Flik J, et al. Q-fever associated myocarditis in a 14-year-old boy. Z Kardiol. 1995; 84 (11): 947-50.
- Frustaci A, Verardo R, Caldarulo M, et al. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. Eur Heart J. 2007; 28 (6): 733-40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl525.
- 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 биопсией миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). Терапевтический архив. 2017; 89 (9): 30-40. DOI: 10.17116/terarkh201789930-40.
- Blagova OV, Nedostup AV, Pavlenko EV, et al. Myocardial infarction as typical presentation of noncompaction cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2016; 10: 80-92. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Павленко Е.В. и др. Инфаркт миокарда как типичное проявление некомпактной кардиомиопатии. Российский кардиологический журнал. 2016; 10: 80-92. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-80-92.
- Brodskiy AV, Nadzhafova KN, Kovalev IuR, et al. A clinical case of diagnosis of left ventricular noncompaction myocardium in a patient with infectious myocarditis. Ter Arkh. 2014; 86 (4): 75-9. (In Russ.) Бродский А.В., Наджафова К.Н., Ковалев Ю.Р. и др. Клинический случай диагностики некомпактного миокарда левого желудочка у больного инфекционным миокардитом. Терапевтический архив. 2014; 86 (4): 75-9.
- Mitrofanova LB, Moiseeva OM, Khashchevskaya DA, et al. Left ventricular noncompaction: A clinical and morphological study. Arkh Patol. 2016; 78 (2): 29-35. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Моисеева О.М., Хашчевская Д.А. и др. Некомпактный миокард левого желудочка. Клинико-морфологическое исследование. Архив патологии, 2016, 78 (2): 29-35. DOI: 10.17116/patol201678229-35.

## Заключение

Миокардит является типичным феноменом, который закономерно развивается у больных с первичным, в т.ч. генетически верифицированным, НКМ: среди 103 взрослых пациентов он диагностирован в 53,4%, в т.ч. вирус-позитивный у 32,7% из них, с применением морфологического исследования миокарда — у 19 больных. Частота миокардита отличается при разных клинических вариантах НКМ и составляет 44,4% при аритмическом, 12,5% при хроническом ишемическом варианте, 57,5% при ДКМП и 50,0% у больных с НКМ в сочетании с другими кардиомиопатиями; при бессимптомном варианте миокардит не встречался. Особыми клиническими формами являются острый/подострый миокардит у больных с НКМ, как правило, ранее не диагностированным (10,7% всех пациентов), а также острый некроз (инфаркт) миокарда (4,9%). Природа миокардита при НКМ может быть различна (первичный инфекционно-иммунный, вторичный в ответ на генетическое/ишемическое повреждение кардиомиоцитов), однако независимо от этого миокардит приводит к достоверному ухудшению структурно-функциональных показателей, увеличению частоты жизнеугрожающих аритмий, исходов (смерть + трансплантация, оправданные срабатывания дефибрилляторов) и требует активной базисной терапии. Только у больных с миокардитом в результате комплексной (базисной и кардиотропной) терапии отмечена достоверная положительная динамика ФВ, КДО ЛЖ и СДЛА. Имеются также основания для более раннего назначения терапии ХСН у больных с НКМ без миокардита и выраженной дисфункции миокарда на момент постановки диагноза.