

# Отдаленные результаты медикаментозного и интервенционного лечения у пациентов с морфологически верифицированной природой идиопатических аритмий

Благова О.В.\* , Недоступ А.В., Коган Е.А.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Цель.** Изучить отдаленные результаты медикаментозного и интервенционного лечения у больных с морфологически верифицированной природой идиопатических аритмий.

**Материал и методы.** В проспективное исследование включены 20 больных (средний возраст  $43,1 \pm 11,3$  лет, 10 женщин) с фибрилляцией предсердий (ФП), наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией, наджелудочковой и желудочковой тахикардией, нарушениями проводимости без структурных изменений сердца. Дополнительно к стандартному обследованию исходно проведены определение уровня антикардиальных антител, эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) правого желудочка с исследованием на вирусный геном методом полимеразной цепной реакции; по показаниям выполнены ДНК-диагностика (n=4), коронарография (n=6), биопсия кожи (n=1). С учетом верифицированной природы аритмий назначена дифференцированная терапия, эффективность комплексного лечения оценена в отдаленные сроки. Медиана длительности наблюдения составила 134 [128; 138] мес.

**Результаты:** При ЭМБ в рамках исходного обследования были диагностированы: активный (n=8)/пограничный (n=3) инфекционно-иммунный миокардит; парвовирус-позитивный эндомикардит (n=1); недифференцированный васкулит (n=2); миокардиальный васкулит (n=1); болезнь Фабри (n=1); аритмогенная дисплазия правого желудочка (n=1); неуточненная кардиомиопатия (n=2). Наибольшей значимостью в диагностике миокардита обладали антикардиальные антитела, динамика которых отслеживалась в процессе терапии. Всем больным с миокардитом/васкулитом (n=15) проводилась базисная терапия: ацикловир (n=10), внутривенный иммуноглобулин 10-12,5 г (n=2), гидроксихлорохин 200 мг/сут (n=15), глюкокортикоиды (n=14), азатиоприн 150 мг/сут (n=2). Отдаленные результаты прослежены у всех больных с миокардитом. Исходно у 62,5% отмечалась резистентность ФП к антиаритмическим средствам, на фоне лечения средняя частота пароксизмов ФП снизилась с 8 [5; 8] до 3 [1,25; 7,75] баллов. К окончанию срока наблюдения радиочастотная абляция (РЧА) по поводу ФП выполнена 6 больным, полный эффект достигнут однократно. У всех больных без РЧА сохраняется ФП, частично или полностью устойчивая к антиаритмическим средствам. Два пациента (без РЧА) умерли от ишемического инсульта/тромбоэмболии легочной артерии.

**Заключение.** С помощью ЭМБ в качестве причины идиопатических аритмий (преимущественно, ФП) диагностированы иммунно-воспалительные заболевания у 75% и генетические – у 25% пациентов. В целом бремя аритмии в результате комплексного лечения уменьшилось, однако наличие миокардита и первичных кардиомиопатий, не приводя к снижению сократимости и дилатации полостей сердца, не позволило достичь стойкого аритмического эффекта. Летальность за 11 лет составила 10%, и была обусловлена тромбоэмболическими осложнениями.

**Ключевые слова:** идиопатические аритмии, фибрилляция предсердий, экстрасистолия, эндомикардиальная биопсия, миокардит, иммуносупрессивная терапия, радиочастотная абляция.

**Для цитирования:** Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Отдаленные результаты медикаментозного и интервенционного лечения у пациентов с морфологически верифицированной природой идиопатических аритмий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):729-737. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-18.

## Long-term Results of Drug and Interventional Treatment in Patients with Morphologically Verified Idiopathic Arrhythmias

Blagova O.V.\* , Nedostup A.V., Kogan E.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Aim.** To study the late results of medical and interventional treatment in patients with morphologically verified nature of idiopathic arrhythmias.

**Methods.** The prospective study included 20 patients (mean age  $43.1 \pm 11.3$  years, 10 female) with atrial fibrillation (AF), supraventricular and ventricular extrasystole, supraventricular and ventricular tachycardia, conduction disturbance without structural heart changes. In addition to the standard examination, the level of anti-heart antibodies was initially determined; endomyocardial biopsy (EMB) of the right ventricle with PCR study for the viral genome; DNA diagnostics (n=4), coronary angiography (n=6), skin biopsy (n=1) were performed. The median follow-up was 134 [128; 138] months.

**Results.** By EMB in the initial examination were diagnosed: active (n=8)/borderline (n=3) infectious immune myocarditis; parvovirus-positive endomyocarditis (n=1); undifferentiated vasculitis (n=2); myocardial vasculitis (n=1); Fabry disease (n=1); arrhythmogenic right ventricular dysplasia (n=1); unspecified cardiomyopathy (n=2). Anti-heart antibodies were the most important in myocarditis diagnosis and monitoring. All patients with myocarditis/vasculitis (n=15) received its basic therapy: acyclovir (n=10); immunoglobulin G 10-12.5 g (n=2); hydroxychloroquine 200 mg/day (n=15); glucocorticoids (n=14); azathioprine 150 mg/day (n=2). The late results were evaluated in all patients with myocarditis. Initially, in 62.5% of patients a resistance of AF to all antiarrhythmic drugs was noted. After treatment the average frequency of AF paroxysms decreased (from 8 [5; 8] to 3 [1,25; 7,75] points). By the end of the follow-up, six patients underwent radiofrequency ablation (RFA) for AF, the full effect was achieved once. All patients without RFA have AF partially or completely resistant to drugs. Two patients (without RFA) died from ischemic stroke/ pulmonary embolism.

**Conclusion.** Using EMB the causes of idiopathic arrhythmias (mainly AF) were diagnosed: immune inflammatory diseases in 75% and genetic in 25% of patients. As a result of complex treatment, the general burden of arrhythmias has decreased. But the presence of myocarditis and primary cardiomyopathy, without reducing the cardiac contractility and dilatation, does not allow achieving a stable antiarrhythmic effect. Lethality for 11 years was 10%. The causes of death were thromboembolic complications.

**Key words:** idiopathic arrhythmias, atrial fibrillation, extrasystole, endomyocardial biopsy, myocarditis, immunosuppressive therapy, radiofrequency ablation.

## Введение

Нарушения ритма и проводимости сердца являются одним из самых частых проявлений любых заболеваний сердца и многих внесердечных патологических процессов. Однако особое внимание клиницистов привлекают так называемые идиопатические аритмии (ИА), при которых очевидные причины найти не удается. Рутинные методы обследования (электрокардиография [ЭКГ], эхокардиография [ЭхоКГ]) не выявляют значимых изменений, а выявленные минимальные изменения (например, пролапс митрального клапана) не могут рассматриваться как ведущая причина нарушений ритма. Об ИА чаще всего говорят у молодых (до 60 лет) пациентов, поскольку в более старшем возрасте нередко имеются артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), дегенеративные пороки и пр., однако и они не всегда являются главной причиной аритмии, которая может оставаться нераспознанной.

Проблема ИА особенно актуальна для интервенционной аритмологии, поскольку именно у молодых пациентов со «здоровым сердцем» ожидают наилучшего эффекта от радиочастотной аблации (РЧА). Однако на практике результаты далеко не всегда соответствуют ожиданиям, и в этом случае встает вопрос о причине резистентной аритмии. Такая же задача нередко возникает при безуспешном медикаментозном лечении «идиопатических» аритмий. Считается, что бессимптомные ИА можно не лечить, поскольку они не влияют на качество жизни и прогноз. Так, в лечении фибрилляции предсердий (ФП) при отсутствии симптомов достаточно контроля частоты сердечных сокращений [1]. Главной задачей ведения больных желудочковыми аритмиями является профилактика внезапной смерти. Пациентам с низким риском внезапной смерти антиаритмические препараты (ААП) рекомендуются лишь в качестве дополнительной терапии [2]. В недавнем обзоре, посвященном ведению больных с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ), бессимптомные аритмии с благоприятным прогнозом также предлагается не лечить [3], однако оценка прогноза без знания этиологии аритмии может оказаться неверной.

Прогноз при ИА оценить сложно, во многом в связи с их неоднородностью, в основе которой могут быть нераспознанные причины. Кроме того, многие

ИА, несмотря на доброкачественный характер, тяжело переносятся, в таких случаях особенно актуально выявление возможных причин аритмии и проведение этиотропного и патогенетического лечения. Наряду с магнитно-резонансной томографией (МРТ) сердца с этой целью может быть использована эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ), в первую очередь это касается больных с подозрением на миокардит (аритмический вариант), у которых, по мнению европейских экспертов, ЭМБ является обязательным методом исследования, определяющим лечение [4].

В 2007-2010 гг. нами была выполнена серия ЭМБ правого желудочка, позволившая в 100% случаев установить этиологию ИА (преимущественно, ФП) и начать их комплексную терапию [5,6]. Опубликовано немного исследований подобного рода как в Европе [7], так и в России [8]), показана высокая диагностическая значимость ЭМБ, однако почти отсутствуют сообщения о результатах этиотропной и патогенетической терапии, а также о ее влиянии на эффективность медикаментозного и интервенционного антиаритмического лечения.

Цель настоящего исследования – изучить отдаленные результаты медикаментозного и интервенционного лечения у больных с морфологически верифицированной природой ИА.

## Материал и методы

В исследование включены 20 больных от 24 до 64 лет (средний возраст на момент включения  $43,1 \pm 11,3$  лет; 10 женщин и 10 мужчин) без очевидных структурных изменений сердца.

Критерии исключения: дилатация левого желудочка (ЛЖ) и снижение его сократимости (конечно-диастолический размер  $\geq 5,5$  см, фракция выбора  $\leq 50\%$ ), гипертрофия миокарда ЛЖ  $> 14$  мм, инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, операции на открытом сердце и химиотерапия препаратами антрациклинового ряда, пороки сердца, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии, верифицированные диффузные болезни соединительной ткани, системные васкулиты, миело- и лимфопролиферативные заболевания, тиреотоксическое и гипертоническое сердце.

У части больных имелись АГ и ожирение, которые не рассматривались как ведущая причина аритмии с учетом анамнеза (развитие аритмии до появления

значимой АГ), несоответствия степени АГ и характера аритмии, отсутствие признаков гипертонического сердца – гипертрофии, диастолической дисфункции, значимой митральной регургитации).

Методы обследования включали физикальное и лабораторное обследования, определение уровня гормонов щитовидной железы, серологических маркеров кардиотропных вирусных инфекций, спектра антикардиальных антител (АКА: к миокардиальной ткани, антигенам ядер кардиомиоцитов, эндотелия и волокон проводящей системы) методом непрямой иммунофлуоресценции, консультацию генетика и ДНК-диагностику (n=4), тредмил-тест (n=5), чреспищеводное (n=5) и внутрисердечное электро-физиологическое исследование (n=4), скintiграфию миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрилом (n=10), МРТ сердца (n=3), мультиспиральную компьютерную томографию сердца (n=3), коронарографию (n=7). Всем больным выполнена ЭМБ правого желудочка с исследованием биоптата на вирусный геном методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Непосредственными показаниями к проведению ЭМБ послужили: 1) частые (>1 р/нед), устойчивые к ААП, плохо переносимые пароксизмы ФП при наличии повышенных в 3-4 раза титров АКА (высокая вероятность миокардита); 2) рецидивирующая устойчивая (в том числе, к электроимпульсной терапии) плохо переносимая ФП, либо первый ее эпизод в молодом возрасте в сочетании с повышенными в 2-4 раза титрами АКА (невозможность провести дифференциальный диагноз между миокардитом и генетически детерминированным заболеванием); 3) частая ЖЭ у больной с ранее выполненной РЧА по поводу устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) (дифференциальный диагноз миокардита и аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ)); 4) фибрилляция желудочков неясной природы, повышение титров АКА; 5) преходящая полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) (необходимость выбора базисного лечения, оценки медицинского и трудового прогноза, в т.ч. у космонавта-испытателя). Таким образом, основным показанием к проведению ЭМБ стало подозрение на миокардит.

Исследование одобрено межвузовским этическим комитетом (протокол №05-12), подписывались информированные согласия на ЭМБ и иммуносупрессивную терапию (ИСТ) (протоколы №03-08, 01-09, 04-12).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 23.0. Количественные признаки представлены как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), либо в виде медианы с межквартильным диапазоном ( $Me [25\%; 75\%]$ ). Нормальность распределения оценивалась с помощью

теста Колмогорова-Смирнова, статистическая значимость различий – с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Наиболее частым видом нарушения ритма была пароксизмальная форма ФП (табл. 1), однако у большинства больных она сочеталась с другими аритмиями и/или нарушениями проводимости. Блокада ЛНПГ была ведущим нарушением у 2 больных; еще у двоих пациентов отмечены жизнеугрожающие желудочковые аритмии, в т.ч. идиопатическая фибрилляция желудочков.

Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Согласно результатам ЭМБ в 100% был поставлен нозологический диагноз и назначено дифференцированное лечение. Медиана длительности наблюдения составила 134 [128; 138] мес.

Результаты исходной нозологической диагностики с применением ЭМБ подробно представлены в табл. 3 и предшествующих публикациях [5,6]. Вирусный геном в миокарде методом ПЦР выявлен у 3 больных (2 – парвовирус В19, 1 – вирус герпеса 6 типа). У 15 больных (75%) диагностированы различные формы эндомиокардита и недифференцированного васкулита. Если диагноз болезни Фабри мог быть подтвержден и без проведения ЭМБ (однако подозрение на него возникло только по результатам биопсии), то у больной с АДПЖ не было достоверных критериев данного заболевания после проведения ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ сердца, и одновременно имелись веские основания подозревать аритмический вариант миокардита.

Медикаментозное лечение включало подбор максимально эффективного ААП, антикоагулянты (n=9), при необходимости антигипертензивные препараты, диуретики, статины, ацетилсалициловую кислоту и базисную терапию миокардита (противовирусную и/или иммуносупрессивную). Наибольшим эффектом обладали ААП IC класса и их комбинации: 6 пациентов получали этацизин, 3 – аллапинин (в т.ч. двое в комбинации с соталолом), 1 больная АДПЖ – пропafenон, у 4 больных максимальный эффект получен от терапии амиодароном. Только бета-адреноблокатор был назначен 3 пациентам с устойчивой к лечению ФП, пациенты с преходящей блокадой ЛНПГ в ААП не нуждались.

Лечение миокардита проводилось с учетом консенсуса европейских экспертов от 2013 г. [4], российские рекомендации по миокардитам отсутствовали. Тем не менее, имелись одноцентровые, в том числе, плацебо-контролируемые исследования, включавшие больных с миокардитом; накоплен и обобщен опре-

**Table 1. Distribution of patients with endomyocardial biopsy of the right ventricle by type of arrhythmias (n=20)**

**Таблица 1. Распределение больных с выполненной эндомикардиальной биопсией правого желудочка по виду аритмий (n=20)**

Вид нарушений ритма и проводимости	n	Результаты ЭМБ*
Пароксизмальная/персистирующая ФП	4	2 ИВЗ, 2 ГЗ
Пароксизмальная ФП+ПНТ+НЖЭ	3	3 ИВЗ
Пароксизмальная ФП+НЖЭ (+блокада ПНПГ)	4	4 ИВЗ
Персистирующая ФП+АВ блокада (+блокада ПНПГ)	2	2 ИВЗ
Пароксизмальная ФП+НЖЭ+ЖЭ+АВ блокада 1 ст.	1	1 ИВЗ
Пароксизмальная ФП+НЖЭ+ЖЭ+пробежки ЖТ	2	2 ИВЗ
ЖЭ+желудочковая тахикардия	1	1 ГЗ
Фибрилляция желудочков	1	1 ГЗ
Преходящая блокада левой ножки пучка Гиса (+ПНТ)	2	1 ИВЗ, 1 ГЗ

\* распределение больных с соответствующими аритмиями по результатам биопсии  
ИВЗ – иммунно-воспалительные заболевания, ГЗ – генетические заболевания,  
ФП – фибрилляция предсердий, ПНТ – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия,  
НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия, ПНПГ – правая ножка пучка Гиса, АВ – атрио-вентрикулярная, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЖТ – желудочковая тахикардия

**Table 2. Clinical characteristics of patients with idiopathic arrhythmias (n=20)**

**Таблица 2. Клиническая характеристика больных с идиопатическими аритмиями (n=20)**

Параметр	Значение
Боль в грудной клетке (в т.ч. стенокардия), n (%)	6 (30)
Артериальная гипертензия, n (%)	10 (50)
Ожирение, n (%)	5 (25)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,4
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (10)
Аритмия – первый симптом заболевания, n (%)	14 (70)
Давность появления симптомов <1 года, n (%)	3 (15)
Острое начало заболевания, n (%)	10 (50)
Связь дебюта/обострений аритмии с инфекцией, n (%)	7 (35)
Минимальное повышение острофазовых показателей, n (%)	4 (20)
Эозинофилия, n (%)	3 (15)
ЛП: диаметр >4,0 см и/или объем >64 мл, n (%)	10 (50)
ПП>60 мл, n (%)	2 (10)
Увеличение обоих предсердий, n (%)	2 (10)
Минимальный выпот в полости перикарда, n (%)	2 (10)
Пролапс митрального клапана, n (%)	4 (20)
Дополнительные хорды ЛЖ, n (%)	4 (20)
Синдром ранней реполяризации желудочков, n (%)	5 (25)
Различные изменения зубца Т на ЭКГ, n (%)	14 (70)

ИМТ – индекс массы тела, СРБ – С-реактивный белок, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, РПГА – реакция прямой геммагглютинации, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ЛЖ – левый желудочек

деленный опыт по лечению миокардитов, который принимался нами во внимание при индивидуальном подборе терапии.

Противовирусная терапия включала ацикловир перорально 2,0 г/сут в течение 21 дня при наличии вируса Эпштейна-Барр в крови или вируса герпеса 6 типа в миокарде (2 больных), или внутривенное введение иммуноглобулина суммарно 10-12,5 г двум пациентам с выявленной в миокарде парвовирусной инфекцией. Все больные с верифицированным миокардитом получали гидроксихлорохин 200 мг/сут на протяжении 15,0 [7,0; 24,0] мес, обычно в сочетании с глюкокортикоидами (ГК), в одном случае – в виде монотерапии. Терапия ГК (метилпреднизолон) была назначена 14 больным в исходной дозе 24 [16; 32] мг/сут с ее снижением через мес на 2,5 мг в 7-14 дней до 4-8 мг/сут; длительность терапии составила 18,0 [4,0; 25,5] мес. Комбинацию метилпреднизолона с азатиоприном 150 мг/сут получали 2 больных с люпус-миокардитом и недифференцированным васкулитом с поражением сердца и кожи, не отвечающим критериям системных заболеваний; последнему проведена пульс-терапия метилпреднизолоном суммарно 3000 мг. В одном случае ИСТ метилпреднизолоном и азатиоприном не прекращалась все время наблюдения.

### Промежуточная оценка результатов медикаментозной терапии, включая базисную терапию миокардита

Через 48,0 [31,0; 62,0] мес от начала лечения оценивались непосредственная эффективность базисной терапии, а также антиаритмический эффект комплексного лечения. Уровень АКА снизился через полгода (рис. 1); через год и два года от начала лечения эффект сохранялся, но ослабевал. У 4 женщин причиной досрочного снижения дозы ГК стали миопатия (n=2), повышенная потливость и ощущение жара.

У 16 пациентов с ФП исходно отмечалась ее резистентность к ААП: более чем у 60% пароксизмы ФП возникали ежедневно (рис. 2). После добавления к ААП базисной терапии у 14 больных с миокардитом удалось снизить среднюю частоту пароксизмов ФП (с 8 [5; 8] до 3 [1,25; 7,75] баллов по шкале): более чем у 40% больных ФП возникала не чаще 1 р/мес (вплоть до полного отсутствия у 1 пациента).

У больного с изолированным миокардиальным васкулитом достигнуто полное исчезновение тахизависимой блокады ЛНПГ, однако в связи с потерей мотивации (отчислением из отряда космонавтов) пациент прекратил лечение, блокада возобновилась. Больной с АДПЖ имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, пациенту с болезнью Фабри – кардиостимулятор, проводилась фермент-заместительная терапия агалсидазой бета. Больным с неуточненным видом пер-

Table 3. Distribution of patients with idiopathic arrhythmias by diagnosis and treatment

Таблица 3. Распределение больных с идиопатическими аритмиями по нозологическому диагнозу и лечению

Диагноз	Предполагаемый (до ЭМБ)	По данным ЭМБ	Частота выявления (%)		Лечение по результатам ЭМБ
			Миокардит	Вирусный геном	
Миокардит (n=13)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Миокардит лимфоцитарный (n=13)</li> <li>Активный миокардит (n=8)</li> <li>Пограничный миокардит (n=3)</li> <li>Люпус-миокардит (n=2)</li> <li>Эндомиокардит (n=1)</li> <li>Системный гиперсенситивный миоэндокардит (n=1)</li> </ul>	100	15,4	Иммуноглобулин (в/в), ацикловир, ГК, ГХ (n=13)
Миокардиальный васкулит (n=2)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Системный васкулит (n=1)</li> <li>Миокардит с преобладанием васкулита (n=1)</li> </ul>	100	0	ГК, азатиоприн (n=2)
Миокардит (n=3)		Неуточненная генетическая кардиомиопатия (n=3)	0	25,0	Ацикловир (n=1) Агалсидаза бета (n=1)
Генетическая кардиомиопатия (n=1)		Болезнь Фабри (n=1)			
Миокардит, АДПЖ (n=1)		АДПЖ (n=1)	0	0	Имплантация КД (n=1)

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия, АДПЖ – аритмогенная дисплазия правого желудочка, ГК – глюкокортикоиды, ГХ – гидроксихлорохин, КД – кардиовертер-дефибриллятор

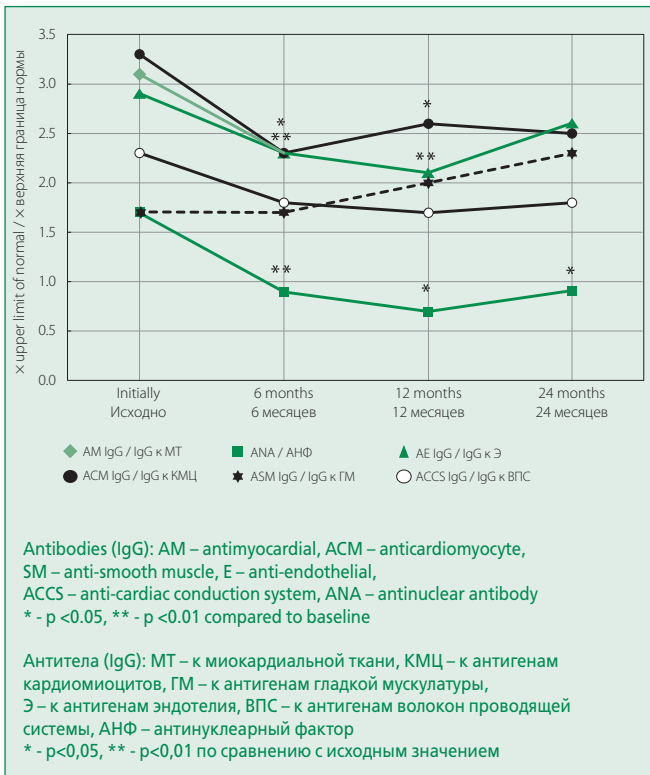


Figure 1. Changes in the titer of anticardial antibodies in patients included in the study (n = 20)

Рисунок 1. Динамика титра антикардиальных антител у пациентов, включенных в исследование (n=20)

вичной кардиомиопатии специальное лечение не назначалось, однако одному из них (с выявленным при ПЦР вирусом герпеса 6 типа) назначен ацикловир, после чего регистрировались единичные эпизоды ФП на фоне отмены ААП.

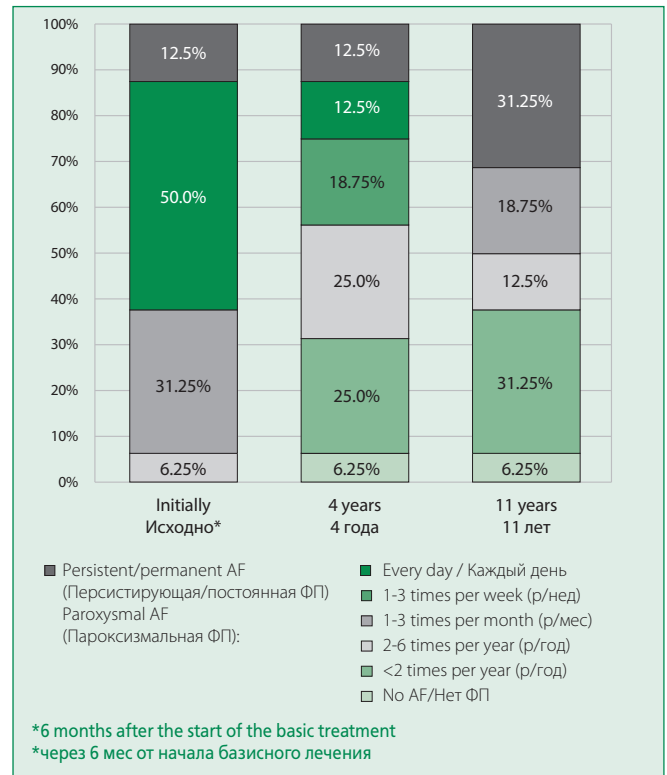


Figure 2. Changes in the prevalence of atrial fibrillation episodes during follow-up (n=16)

Рисунок 2. Динамика частоты эпизодов фибрилляции предсердий за время наблюдения (n=16)

### Отдаленные результаты комплексного лечения после отмены базисной терапии миокардита

Через 134 [128; 138] мес состоялся непосредственный контакт с больными, включенными в исследование, не удалось связаться лишь с двумя больными,

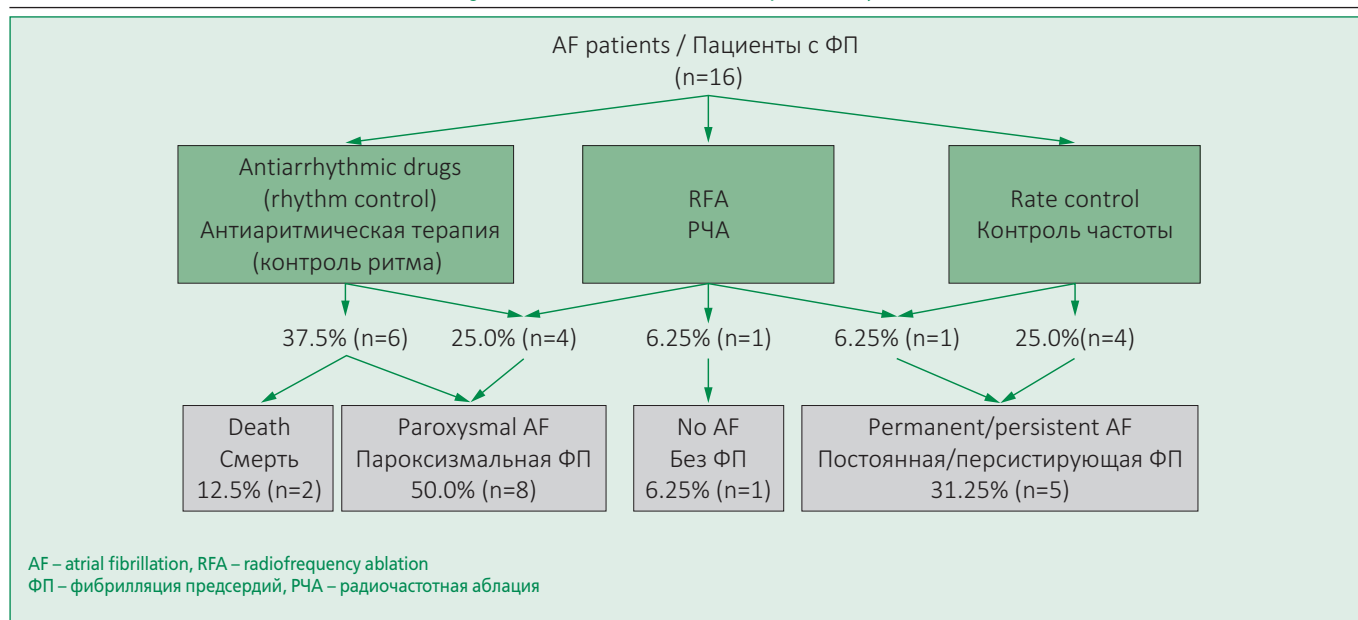


Figure 3. Distribution of AF patients by type of treatment and outcomes after 11 years of follow-up  
Рисунок 3. Распределение пациентов с ФП в зависимости от типа лечения и исходов через 11 лет наблюдения

страдавшими первичной кардиомиопатией неуточненного генеза.

После стойкого подавления активности воспалительного процесса (если судить об этом по уровню АКА) 6 больным выполнена РЧА по поводу ФП: от 1 до 5 попыток РЧА на пациента. Полный антиаритмический эффект достигнут лишь у одного больного, которому потребовалось повторное вмешательство по поводу левопредсердного трепетания, и в последующем на фоне приема бета-адреноблокаторов достоверных сведений о рецидиве аритмии не было (антикоагулянтную терапию с учетом факторов риска решено продолжить).

В остальных случаях повторные попытки РЧА не давали стойкого эффекта; на разных этапах либо хирургии, либо пациенты отказывались от продолжения интервенционных воздействий. У 3 пациентов на фоне неэффективности ААП и отказа от РЧА отмечена трансформация пароксизмов в персистирующую ФП. Еще у двоих сохранялась постоянная ФП (у больного с миокардитом попытка кардиоверсии была неэффективна, у пациента с болезнью Фабри она не предпринималась). К концу срока наблюдения персистирующая ФП сохранялась у 5 (31,25%) больных с ФП против 12,5% (n=2) исходно (рис. 3).

У 5 из 6 оперированных больных, а также у 5 неоперированных сохранялись пароксизмы ФП с частотой от нескольких раз в год (n=6) и в несколько лет (n=1) до нескольких раз в мес (n=3, включая больного с перманентной активностью миокардита), у 9 из этих 10 больных сохранялась необходимость в приеме различных ААП (аллапинина, этацизина, соталолла,

амиодарона). Пациентка с выявленным при биопсии недифференцированным васкулитом и редкими пароксизмами ФП на фоне обострений основного заболевания принимала этацизин короткими курсами (по 2-3 нед) раз в несколько лет.

Ни у одного больного с аритмическим вариантом миокардита не отмечено развития симптомов сердечной недостаточности, дилатации камер сердца и случаев внезапной смерти вследствие желудочковых нарушений ритма. Лишь у пациента с миокардиальным васкулитом и рецидивом блокады ЛНПГ отмечается прогрессирующее снижение фракции выброса (до 40%), несмотря на которое он успешно проходит все функциональные тесты с высокими физическими нагрузками (включая центрифугу). Пациент с болезнью Фабри находится в стабильном состоянии на фоне постоянной фермент-заместительной терапии. Больная с АДПЖ (диагноз был подтвержден генетическим исследованием – выявлены патогенные мутации в генах *DES* и *DSP*) родила сына, после чего число ЖЭ резко уменьшилось, принимает лишь бисопролол.

За время наблюдения зарегистрировано два летальных исхода у неоперированных больных. Причиной смерти больного 60 лет послужило третье острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (последние два развились на фоне постоянной терапии варфарином с оптимальными значениями международного нормализованного отношения и присоединением аспирина). Несмотря на постоянную ИСТ (метилпреднизолон и азатиоприн) и максимально возможную антиаритмическую терапию, у него сохранялись пароксизмы ФП, была запланирована РЧА.

Вторая пациентка без дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений, страдавшая затяжными эпизодами ФП, скончалась, предположительно, от тромбоэмболии легочной артерии.

## Обсуждение

За 11 лет, прошедших после выполнения нами серии ЭМБ у больных с аритмиями, существенно возрос интерес к установлению этиологии ИА.

За понятием ИА могут стоять самые разные латентно протекающие заболевания: миокардит (в т.ч., миокардит предсердий, верифицировать который позволяет МРТ [11]), постмиокардитический кардиосклероз, каналопатии, семейная ФП (дефекты генов калиевых каналов *KCNQ1*, коннексина 40), предсердная кардиомиопатия с нарушением проводимости, болезни Лева и Ленегра, первичные миодистрофии, некомпактный миокард, миокардиодистрофии (дисгормональная, токсическая, тонзилотенная и др.), синдром обструктивного апноэ во сне, липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки и другие [12].

Однако в случае ФП наибольшее значение приобретает миокардит, верификация которого дает основание для базисной терапии и позволяет рассчитывать на изменение течения аритмии. Если при желудочковых аритмиях, предсердной тахикардии, различных нарушениях проводимости, внезапной сердечной смерти морфологические данные об этиологической роли миокардита накапливались давно и появляются до сих пор [9,13-16], то при ФП, безусловно, «пионерскими» следует считать работы А. Frustaci и соавт. В 1991 г. они провели биопсию левого желудочка у 14 больных [17], а в 1997 г. – биопсию межпредсердной перегородки и обоих желудочков у 12 пациентов с первичной ФП [7]. В биоптатах желудочка признаки воспаления миокарда выявлены в 21,4%, некроз/фиброз – еще в 57,2%, в дополнение к ААП были назначены ГК 50 мг/м<sup>2</sup>, что через 1 мес привело к устранению ФП у больных миокардитом [17]. В предсердных биоптатах миокардит выявлен в 66% (активный – в 25%); за год наблюдения рецидивов ФП на фоне приема ААП и ГК не отмечено, чему способствовало отсутствие фиброза [7]. Теми же авторами описано излечение пациента от частой ЖЭ и ЖТ, вызванной миокардитом, в результате высокодозной ИСТ [18].

Применение более доступной МРТ у пациентов с аритмиями в «нормальном» сердце дает сходные результаты: среди 946 больных с частой (более 1000/сут) ЖЭ, ЖТ и клинической смертью признаки миокардита по данным МРТ выявлены в 9,6% случаев, и это был самый частый нозологический диагноз [19]. В американском регистре MAVERIC, включающем 107 больных

с >5000 ЖЭ/сут, диагноз миокардита поставлен с помощью позитронно-эмиссионной томографии у 51% больных [20]. Однако при сопоставлении результатов исследования с ЭМБ миокардит не подтвержден у 21,4% больных, не отмечено полной корреляции и с результатами МРТ.

В результате все более широкого применения МРТ нам представляется правильным введение понятия «предсердная кардиомиопатия» [21]. Речь идет не о новом заболевании: сделана попытка собрать все сведения о поражении предсердий, приводящем к развитию аритмии, и предложена стадийная классификация их структурных изменений (воспаление, фиброз и пр.). Эта концепция удобна интервенционным аритмологам, которые имеют дело с субстратом, но она уводит врача от нозологического принципа терапии.

Наиболее интригующим является вопрос о том, могут ли результаты ЭМБ повлиять на тактику ведения и прогноз больных. Упомянутые выше результаты А. Frustaci и соавт. получены на единичных больных, с применением высоких доз ГК, и прослежены в сроки до года. В более масштабном исследовании аритмологов из Томска, проводивших ЭМБ одновременно с РЧА «идиопатической» ФП, признаки воспаления выявлены у 47,8% из 67 больных (диагноз миокардита поставлен 34,3% больным, в 78,3% – вирусного генеза). У остальных пациентов число лимфоцитов в инфильтратах оказалось <14 [8]. При среднем сроке наблюдения 19,3±3,7 мес эффективность РЧА при миокардите составила лишь 34,4%, при наличии фиброза – 46,2%, у больных с интактным миокардом – 88,9%. При наличии воспаления чаще выявлялись поздние рецидивы (53,1%) и реже – ранние (37,5%), при фиброзе зависимость была обратной. Однако попытки противовоспалительного лечения в работе не предпринимались.

В работе аритмологов из Санкт-Петербурга миокардит диагностирован при ЭМБ у 39% из 87 больных с ЖЭ/ЖТ, эффективность РЧА составила 90%, базисная терапия не проводилась [9]. Уже сопоставление этих двух исследований говорит о том, что влияние миокардита на эффективность РЧА при ФП и ЖЭ/ЖТ существенно различается: в принципе, менее эффективная при ФП процедура РЧА становится вдвое менее эффективной, тогда как при желудочковых аритмиях эффект процедуры остается достаточно высоким.

В американском регистре желудочковых аритмий ИСТ в изолированном виде проводилась 32 больным с выявленным миокардитом, оптимальный ответ получен в 68,7% (подавление желудочковой эктопии и разрешение воспалительных изменений) [20]. ИСТ включала в себя назначение 40 мг преднизолона на 3 мес, при наличии эффекта – снижение дозы на 10

мг/нед с добавлением цитостатического препарата или гидроксихлорохина, т.е. почти не отличалась от ИСТ, применяемой нами.

В нашем исследовании также сделана попытка активного лечения выявленного у больных с ИА (преимущественно, ФП) миокардита. Избранное нами лечение в целом не противоречило европейским представлениям: при выявлении парвовируса В19 терапия начиналась с внутривенного введения иммуноглобулина, дозы ГК зависели от активности миокардита. В период активного лечения был получен несомненный, но не полный антиаритмический эффект. Однако к концу наблюдения (11 лет) у 5 больных ФП стала устойчивой, в двух случаях прошла практически полностью (с РЧА и без нее), у остальных пациентов сохраняются пароксизмы раз в 1-6 мес и реже, не носящие уже того упорного и изнуряющего характера, который был характерен для них исходно. Можно говорить, что все оставшиеся в живых пациенты адаптировались к своей аритмии и уже не настроены на более агрессивное лечение.

Потребность в РЧА у больных с ФП составила 37,5% в сравнении с 30,6% в американском регистре желудочковых аритмий (что вполне сопоставимо) и с 0% по данным А. Frustaci и соавт. [17]. Эффективность РЧА (в среднем двух на пациента) оказалась ниже, чем в исследовании авторов из Томска (16,7%) при существенно большем сроке наблюдения. Работы со столь длительным наблюдением после ЭМБ и РЧА нам неизвестны, поэтому трудно судить о том, насколько лечение миокардита повлияло на отдаленный прогноз в сравнении с отказом от него. Однако подчеркнем, что все процедуры РЧА выполнялись на фоне максимально возможного подавления иммунной активности болезни, при сохранении которой результат мог быть и хуже.

Очевидно лишь, что весьма агрессивное и длительное лечение миокардита даже в сочетании с РЧА очень редко полностью избавляло больных от ФП, и причин этому видится несколько. Во-первых, сама ФП, даже у больных без грубых структурно-функциональных изменений сердца, склонна к рецидивированию и самоподдержанию. Она является своего рода универсальным ответом сердца на старение, изнашивание, на все те патологические процессы, которые объединяются сегодня в понятие предсердной кардиомиопатии; противостоять этому постепенному пути к хаосу очень сложно и даже самонадеянно.

Во-вторых, все наши больные к моменту включения в исследование имели многолетний «стаж» аритмии и, соответственно, миокардита, что подтверждается выявленными необратимыми изменениями (фиброз, субэндокардиальный липоматоз [5,6]), и невыгодно отличает наших больных от пациентов А. Frustaci и

соавт. [17]. Возможно, при остром/подостром миокардите результат лечения был бы иным. В-третьих, можно обсуждать недостаточно высокие стартовые дозы ГК, однако и они переносились не всегда хорошо. Оба фатальных осложнения (острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия легочной артерии) развились уже на фоне минимальной поддерживающей дозы метилпреднизолона (4 мг/сут) и лишней раз доказывают, что даже «идиопатическую» ФП нельзя считать доброкачественной. Пациентка с тромбоэмболией легочной артерии не получала антикоагулянты ввиду отсутствия факторов риска, однако ей был имплантирован кардиостимулятор, который (наряду с активным миоэндокардитом) мог стать источником тромба. Наконец, оптимальная длительность лечения неизвестна – по всей видимости, она могла оказаться у нас недостаточной.

Таким образом, в основе абсолютного большинства так называемых ИА, в том числе ФП, лежит то или иное заболевание миокарда, которое нередко не распознается при рутинном кардиологическом обследовании. В ряде случаев целесообразно выполнение ЭМБ, поскольку выявление иммунно-воспалительной этиологии ИА имеет несомненное значение для определения тактики лечения. Миокардит как причина аритмий требует проведения базисной терапии, объем которой должен определяться индивидуально, и которая позволяет снизить бремя аритмии, оптимально подготовить пациента к РЧА. В то же время воспалительная природа ФП снижает эффективность РЧА даже при длительном базисном лечении миокардита с подавлением его активности, что связано с развитием необратимых структурных изменений в миокарде (фиброза и липоматоза).

**Ограничения исследования.** Основным ограничением является небольшое количество больных, что обусловлено инвазивным характером их обследования и жесткими критериями отбора. По этическим соображениям невозможен был также набор контрольной группы.

## Заключение

В исследовании представлены отдаленные результаты (средняя длительность наблюдения 11 лет) комплексной терапии (антиаритмической, противовоспалительной, интервенционной), проводившейся по результатам ЭМБ у 20 больных с различными идиопатическими аритмиями, преимущественно, ФП. Биопсия в ходе первичного исследования была информативна у всех больных, выявив различные иммунно-воспалительные заболевания миокарда. В целом на фоне комплексного лечения бремя аритмии уменьшилось, однако наличие миокардита и первичных кардиомиопатий, не приводящих к снижению сокра-



тимости и дилатации полостей сердца, тем не менее, не позволяет тем не менее достичь стойкого антиаритмического эффекта.

Описанный подход к диагностике и лечению аритмий является мнением авторов и не может быть предложен для использования в широкой клинической практике. Необходимо расширять знания практических врачей о редких болезнях, их ранних проявлениях и диагностических методах для их выявления. Также следует отметить, что необходимо совершенствовать

критерии отбора пациентов на катетерные методы лечения.

**Отношения и Деятельность:** нет.  
**Relationships and Activities:** none.

**Финансирование:** Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

**Funding:** The study was performed with the support of the Sechenov University.

## References / Литература

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. DOI:10.1093/eurheartj/ehv316.
- Gorennek B, Fisher JD, Kudaiberdieva G, et al. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;57(1):5-26. DOI:10.1007/s10840-019-00655-3.
- 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. DOI:10.1093/eurheartj/eh210.
- Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. «Idiopathic» arrhythmias as a symptom of latent cardiac disease: nosologic diagnostics using endomyocardial biopsy. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Hirurgiya*. 2010;3(1):56-63 (In Russ.) [Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. и др. «Идиопатические» аритмии как симптом латентной болезни сердца: опыт постановки нозологического диагноза с помощью эндомикардиальной биопсии. *Кардиология и Сердечно-Сосудистая Хирургия*. 2010;3(1):56-63].
- Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. [Possibilities myocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis verification in patients with idiopathic arrhythmias]. *Kardiologiya*. 2013;53(11):21-30 (In Russ.) [Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., и др. Возможности биопсии миокарда в верификации диагноза миокардита у больных с «идиопатическими» аритмиями. *Кардиология*. 2013;53(11):21-30].
- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-4. DOI:10.1161/01.cir.96.4.1180.
- Batalov RE, Rogovskaya YV, Ryabov VV, et al. Idiopathic form of atrial fibrillation, inflammation and clinical results of radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;12(7):7-12 (In Russ.) [Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Рябов В.В., и др. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной абляции. *Российский Кардиологический Журнал*. 2014;12(7):7-12]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-12-7-12.
- Grohotova VV, Tatarskij RB, Lebedev DS, et al. Catheter ablation of non-coronarygenic ventricular tachyarrhythmias: an early and long-term effectiveness of the procedure depending on the etiology of rhythm disturbances. *Serdce*. 2014;13(1):3-10 (In Russ.) [Грохотова В.В., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С., и др. Катетерная абляция некоронарогенных желудочковых тахикардий – ранняя и отдаленная эффективность процедуры в зависимости от этиологии нарушений ритма. *Сердце*. 2014;13(1):3-10].
- Nedostup AV, Blagova OV, Kogan EA, et al. Myocardial vasculitis: nosological affiliation, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Hirurgiya*, 2011; 4(3): 85-92 (In Russ.) [Недоступ А.В., Благова О.В., Коган Е.А., и др. Миокардиальный васкулит: нозологическая принадлежность, клиническая картина, диагностика, лечение. *Кардиология и Сердечно-Сосудистая Хирургия*. 2011;4(3):85-92].
- Safullina AA, Uskach TM, Zhiron IV, et al. Atrial myocarditis in a patient with Takayasu arteritis. *Ter Arkhiv*. 2019;91(6):103-9 (In Russ.) [Сафуллина А.А., Ускач Т.М., Жиров И.В., и др. Миокардит предсердий у пациентки с артериитом Такаясу. *Терапевтический Архив*. 2019;91(6):103-9]. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000047.
- Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA. Chapter 3. Syndrome of rhythm and heart conductivity disorders ("idiopathic" arrhythmias). V. B: Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA. *Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. p. 83-202 (In Russ.) [Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Глава 3. Синдром нарушений ритма и проводимости сердца («идиопатические» аритмии). В: Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. *Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. с. 83-202.
- Killu AM, Mehta N, Zheng Q, et al. Endomyocardial biopsy at the time of ablation or device implantation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52(2):163-9. DOI:10.1007/s10840-018-0358-7.
- Pavlicek V, Kindermann I, Wintrich J, et al. Ventricular arrhythmias and myocardial inflammation: Long-term follow-up of patients with suspected myocarditis. *Int J Cardiol*. 2019;274:132-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.07.142.
- Vasichkina E, Poghosyan H, Mitrofanova L, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in children and adolescents with drug-refractory arrhythmia. *Cardiol Young*. 2017;27(3):435-42. DOI:10.1017/S1047951116000688.
- Vassalini M, Verzeletti A, Restori M, De Ferrari F. An autopsy study of sudden cardiac death in persons aged 1-40 years in Brescia (Italy). *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(6):446-53. DOI:10.2459/JCM.0000000000000234.
- Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, et al. Cardiac biopsy in patients with "primary" atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest*. 1991;100(2):303-6. DOI:10.1378/chest.100.2.303.
- Frustaci A, Verardo R, Grande C, et al. Arrhythmic Phenotype of Myocarditis Sustained by a Prominent Infiltration of Conduction Tissue. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8):e009448. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.119.009448.
- Andreini D, Dello Russo A, Pontone G, et al. CMR for Identifying the Substrate of Ventricular Arrhythmia in Patients With Normal Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2 Pt 1):410-21. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.04.023.
- Lakkireddy D, Turagam MK, Yarlagadda B, et al. Myocarditis Causing Premature Ventricular Contractions: Insights From the MAVERIC Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(12):e007520. DOI:10.1161/CIRCEP.119.007520.
- Goette K, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3-e40. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.05.028.

About the Authors / Сведения об Авторах:

**Благова Ольга Владимировна** [Olga V. Blagova]  
ORCID 0000-0002-5253-793X

**Недоступ Александр Викторович** [Alexander V. Nedostup]  
ORCID 0000-0001-9587-6707

**Коган Евгения Александровна** [Evgeniya A. Kogan]  
ORCID 0000-0002-1107-3753