

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней №1

Клиническая картина, диагностика и лечение миокардитов

Научный руководитель: д.м.н., доцент Аксютин Н.В.

Выполнил: клинический ординатор по специальности
кардиология, Мордовский В.С.

Красноярск 2018 г.

Содержание

1. Клиническая картина
2. Диагностика
3. Патогенез

Клиническая картина

В 70-х гг. прошлого века среди характерных симптомов миокардита описывали боли в грудной клетке, носящие в основном кардиалгический характер (80%), слабость и повышенную утомляемость (56%), симптомы сердечной недостаточности (51%), сердцебиение и перебои в работе сердца (39%) . Однако, по данным регистра гигантоклеточного миокардита, болевой синдром, который встречался у 19-21% больных, имеет меньшее значение в диагностике данной патологии . Аналогичные результаты получены и для пациентов с морфологически документированным лимфоцитарным миокардитом, которые только в 27-31% случаев предъявляли жалобы на боли в грудной клетке. Исключение составляли пациенты с персистирующей парвовирусной инфекцией и характерным ангинозно-подобным синдромом, появление которого связано с высокой тропностью вируса к эндотелию и развитием эндотелиальной дисфункции . Типичным клиническим проявлением "современного" морфологически документированного миокардита, по мнению большинства авторов, служит левожелудочковая сердечная недостаточность, которая встречается у 57-64% больных с гигантоклеточным миокардитом, у 31-69% больных с лимфоцитарным миокардитом и у 40-46% пациентов с саркоидозом сердца (гранулематозный миокардит) . Синкопальные состояния, как следствие тяжелых нарушений проводимости, чаще описывают пациенты с дифтерийным миокардитом (52%), саркоидозом сердца (23-31%) и болезнью Лайма (19%) в отличие от больных с гигантоклеточным миокардитом (4-5%) . Нарушения ритма регистрируются у 18% больных с воспалительными заболеваниями миокарда . Клиническая картина миокардита может меняться в зависимости от степени тяжести и остроты развития патологического процесса. Так, у больных с фульминантным миокардитом ведущим клиническим синдромом может быть тяжелая левожелудочковая сердечная недостаточность, нередко требующая инотропной или механической поддержки . Тогда как у больных с подострым миокардитом заболевание часто протекает бессимптомно, затрудняя его своевременную диагностику. По данным 3055 историй болезни пациентов с острым и хроническим миокардитом, отобранных в Европейское клиническое исследование по изучению эпидемиологии и лечения воспалительных заболеваний миокарда (ESETCID), показано, что среди многочисленных клинических проявлений данной патологии в настоящее время ведущими бывают одышка (72%), боли в грудной клетке (32%) и нарушения ритма (18%).

Миокардитом чаще болеют мужчины, что связано с гендерными особенностями иммунологического ответа . Очаговая инфекция выявляется у 60-82% больных с миокардитом . Пациенты с фульминантным (в 100% случаев) и подострым миокардитом (в 21-23% случаев) могут описывать перенесенное в течение последних 2-4 нед простудоподобное заболевание с клиникой респираторной или желудочно-кишечной инфекции, которое предшествует появлению симптомов со стороны сердца . По данным A.L.P. Saforio, 36% больных с гистологически подтвержденным миокардитом имели указания в анамнезе на острую вирусную инфекцию в течение последних 6 мес . У больных с подозрением на миокардит необходимо тщательно собирать анамнез в отношении вакцинаций, приема лекарственных и токсических препаратов как одной из возможных причин развития воспалительного заболевания миокарда. Учитывая роль нарушений аутореактивности в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда, следует обращать внимание и на наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний,

которые регистрируются у 19% больных с гигантоклеточным миокардитом и у 11% всех больных с морфологически доказанным миокардитом.

В связи с отсутствием патогномичных симптомов заболевания особое внимание при обследовании больных с подозрением на миокардит уделяется инструментальным и лабораторным методам обследования. На электрокардиограмме у больных с миокардитом могут регистрироваться неспецифические нарушения реполяризации диффузного характера по типу уплощения или инверсии зубца *T*. Вовлечение в процесс перикарда может сопровождаться изменением сегмента *ST*. У трети больных с активным миокардитом может встречаться инфарктоподобная электрокардиограмма с элевацией сегмента *ST* в 2 и более отведениях (54%) или его депрессией (27%), а также низковольтажным патологическим зубцом *Q* (18-27%). Наличие патологического зубца *Q*, желудочковых нарушений ритма или удлинение скорректированного интервала *QT* (>440 мсек) ассоциируется с высоким риском неблагоприятного исхода при воспалительных заболеваниях миокарда. Расширение комплекса *QRS* до значения >120 мс может рассматриваться как независимый предиктор сердечно-сосудистой летальности и трансплантации сердца. Активный по гистологическим данным миокардит сопровождается большей частотой развития жизнеопасных желудочковых нарушений ритма (27%), чем пограничный (12,5%). Эти данные опровергают представление о том, что при миокардите нарушения ритма чаще возникают в результате структурных изменений миокарда и реже встречаются в дебюте заболевания. Особый интерес представляют пациенты с изолированной фибрилляцией предсердий, у которых по данным правопредсердной эндомиокардиальной биопсии в 66% случаев выявляются гистологические признаки воспалительного поражения миокарда, в том числе и активного миокардита (25%). Вместе с тем чувствительность электрокардиографических методов в диагностике миокардита не превышает 47%.

Диагностика

Трансторакальная эхокардиография - основной скрининговый метод диагностики миокардита. По данным В. Pinamonti, у 69% больных с морфологически подтвержденным миокардитом при эхокардиографическом исследовании выявляется дисфункция левого желудочка без дилатации левых камер сердца или с минимальной дилатацией.

Правожелудочковая дисфункция встречается у 23% больных и, как правило, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для больных с воспалительными заболеваниями миокарда. Наряду с глобальными нарушениями сократительной способности, у 64% больных с миокардитом обнаруживаются зоны гипо- и акинезии, а

также внутрисердечные тромбы (15%). Дополнительный доплерографический анализ позволяет выявить у 7% больных с миокардитом нарушение диастолической функции левого желудочка по рестриктивному типу. Одним из важных эхокардиографических признаков острого миокардита может быть увеличение толщины стенок желудочков за счет их интерстициального отека. У 20% больных с "псевдогипертрофией" левого желудочка с помощью эхокардиографии удастся проследить уменьшение толщины стенок на фоне проводимой терапии. Данные о возможности применения тканевой доплерографии, трехмерной эхокардиографии и новейших технологий двумерной деформации для диагностики миокардита практически отсутствуют. Опубликованы результаты первых исследований, в которых продемонстрированы перспективы использования новейших технологий двумерной деформации для оценки прогноза у больных с острым миокардитом. При обследовании больного с подозрением на миокардит широко используются лабораторные методы, которые условно можно разделить на 4 группы: маркеры острого воспаления, маркеры повреждения миокарда, методы, направленные на выявление аутоантител и возбудителя заболевания.

Синдром увеличенной скорости оседания эритроцитов и лейкоцитоз крайне редко встречаются у больных с миокардитом. Исключение составляют пациенты с активным бактериальным миокардитом. У пациентов с аллергическим миокардитом и особенно с некротизирующим эозинофильным миокардитом может выявляться характерная для этих заболеваний гиперэозинофилия. С-реактивный белок - наиболее информативный маркер острого воспаления, уровень которого значительно повышается у больных с fulminantным миокардитом. Дополнительную информацию о степени тяжести заболевания можно получить при исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов, цитокинового профиля (интерлейкин-10, фактор некроза опухоли- α) и неоптерина. Однако вышеперечисленные показатели не бывают специфическими маркерами воспалительного поражения миокарда, а их прогностическая ценность нуждается в дальнейшем изучении.

Несмотря на высокую специфичность (100%), чувствительность метода определения активности креатинкиназы MB изоформы для диагностики повреждений миокарда при воспалительных заболеваниях сердца не превышает 6%. Тогда как чувствительность метода определения концентрации тропонина I составляет 34% при специфичности 89%. Следует отметить, что нормальный уровень тропонина или креатинкиназы MB не исключает диагноза миокардита. Чаще всего повышенный уровень тропонина, который

коррелировал со степенью тяжести сердечной недостаточности, выявляли в течение 1-го месяца от начала воспалительного заболевания миокарда. Поэтому определение концентрации тропонина в сыворотке крови рекомендуется выполнять всем больным с подозрением на миокардит .

Циркулирующие антимиекардиальные антитела, выявляемые у 12-75% больных с миокардитом, не бывают патогномоничным признаком заболевания и могут определяться у 9-57% больных с дилатационной кардиомиопатией, у 9,3% пациентов с острым коронарным синдромом, у 27,6% больных с систолической дисфункцией миокарда ишемического генеза и даже у 2-25% практически здоровых лиц. Несмотря на низкую специфичность, повышенный титр циркулирующих кардиоспецифических аутоантител ассоциирован с неблагоприятным прогнозом для больных с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией, а также с более высоким риском развития заболевания у здоровых родственников больных с дилатационной кардиомиопатией .

Традиционные серологические и микробиологические методы выявления возбудителя актуальны только для диагностики невирусных миокардитов. Использование этих методов для диагностики вирусной природы заболевания имеет низкие чувствительность и специфичность в связи с широкой распространенностью вирусов в природе.

Для выявления воспалительных изменений в миокарде активно используются лучевые и радионуклидные методы диагностики. Среди радионуклидных методов диагностики наибольшее распространение получила сцинтиграфия миокарда с галлием-67 (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B), которая при относительно высокой чувствительности (87%) и отрицательной предсказательной ценности (98%) имеет низкую специфичность (36%) . Еще более низкие чувствительность и специфичность (91 и 31%, соответственно) имеет метод визуализации локальных и диффузных повреждений миокарда с помощью сцинтиграфии с антимиеозиновыми антителами, меченными индием-111 (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) . Ввиду того, что между симпатической денервацией миокарда, выявляемой с помощью 123-MIBG, и нарушением сократительной способности при миокардите существует тесная связь, дополнительную информацию о состоянии миокарда можно получить с помощью сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином 123-MIBG . В последние годы при обследовании больных с подозрением на миокардит активно используется сцинтиграфия миокарда с мечеными технецием-99м аутолейкоцитами. Однако основная доказательная база возможности применения данного метода касается диагностики инфекционных (бактериальных) осложнений, в том числе и миокардиальных, у больных с сепсисом, инфекционным

эндокардитом и остеомиелитом. Однофотонная эмиссионная томография с технецием-99м может применяться для определения поражения сердца при саркоидозе, наряду со сцинтиграфией миокарда с галлием-67 (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) . Вместе с тем наибольшую чувствительность (83%) и специфичность (78%) для выявления саркоидоза сердца (гранулематозный миокардит) имеет позитронно-эмиссионная томография миокарда с фтордезоксиглюкозой [18F], признанная в настоящее время, наряду с магнитно-резонансной томографией сердца с контрастным усилением, основным неинвазивным методом ранней диагностики данной патологии. Таким образом, по мнению экспертов, в большинстве клинических случаев применение радионуклидных методов не рекомендуется в диагностике миокардита, за исключением саркоидоза сердца.

Наиболее информативным неинвазивным методом диагностики воспалительных заболеваний миокарда в настоящее время признана магнитно-резонансная томография сердца . Это связано с широкими возможностями метода в оценке анатомии и функции сердца. В частности, кино-магнитно-резонансная томография позволяет выявить функциональные изменения в миокарде. Однако эти данные носят неспецифичный характер и фактически дублируют эхокардиографические показатели. Дополнительную и порой решающую информацию в диагностике миокардитов обеспечивает магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, в качестве которого используются вещества, содержащие тяжелый парамагнитный металл гадолиний. Наиболее распространенный - метод позднего контрастного усиления (*late gadolinium enhancement*, LGE), при котором магнитно-резонансная томография проводится через 15-20 мин после введения контрастного вещества. Нормальный миокард достаточно быстро накапливает контрастное вещество и быстро его выводит. Отсутствие выведения контрастного вещества в отсроченную фазу отражает наличие необратимых процессов в миокарде, таких как некроз кардиомиоцитов и фиброз. При дифференцировании миокардита и ишемической болезни сердца наибольшее значение имеет локализация выявленных изменений. Для миокардита наиболее характерно поражение боковой, передней и нижней стенок левого желудочка. Кроме того, повреждение миокарда при воспалительных заболеваниях, как правило, располагается субэпикардially, реже трансмурально или интрамурально, а зоны патологической задержки контрастного вещества могут не соответствовать областям кровоснабжения коронарных артерий. Специфичность метода LGE значительно возрастает у больных с активным по гистологическим критериям миокардитом (84%) и снижается при отсутствии некроза кардиомиоцитов, что характерно для пограничного миокардита (44%) Поэтому для диагностики воспалительных заболеваний миокарда дополнительно используется метод раннего контрастного усиления

(*early gadolinium enhancement*, EGE), отражающий обратимые изменения в сердечной мышце. Патофизиологической основой данного метода служат увеличение кровенаполнения сосудистого русла миокарда, а также усиление проницаемости сосудистой стенки в условиях воспаления. При оценке степени EGE сигнал от измененного миокарда сравнивается с сигналом от скелетной мышцы (*m. erector spinae*), который традиционно принимается за "стандартный". Для повышения специфичности диагностики острого миокардита применяется метод T2-взвешенных изображений (*T2-weighted imaging*, T2-WI), который позволяет выявить зоны отека ткани миокарда за счет повышенного сигнала вследствие большего содержания жидкости. В соответствии с согласительными критериями магнитно-резонансной томографии, принятыми на озере Луиза, Канада (*Lake Louise Consensus Criteria*), диагноз воспалительного заболевания миокарда наиболее вероятен, если присутствуют по крайней мере 2 из 3 критериев (LGE, EGE, T2-WI). Однако наиболее информативными для диагностики миокардита эксперты Европейского общества кардиологов признают такие магнитно-резонансные томографические характеристики ткани миокарда, как отек миокарда на T2-взвешенных изображениях и позднее контрастное усиление. Низкая информативность магнитно-резонансной томографии сердца в первые 7 дней от начала заболевания может быть обусловлена очаговым процессом. Поэтому у пациентов с подозрением на миокардит целесообразно повторять исследование через 1-2 нед. Наличие глобальных или региональных нарушений сократимости, а также перикардит служат дополнительным критерием в пользу воспалительного заболевания миокарда.

Для диагностики хронического миокардита может быть применен метод постконтрастных мгновенных градиентных последовательностей типа *TurboFLASH* (перфузия миокарда), который позволяет получить контрастное усиление различного уровня на ранних и поздних стадиях миокардита. Более интенсивный диффузный сигнал от сердечной стенки, возникающий, как правило, на 7-й день от начала заболевания (поздняя стадия), связан с распространением зоны отека и воспаления в поврежденных тканях. На ранних стадиях процесс более ограничен и сигнал от него менее интенсивный. Несмотря на то что магнитно-резонансная томография сердца постепенно становится основным инструментом неинвазивной диагностики миокардита, информативность метода нуждается в дополнительной проверке, которая невозможна без морфологического подтверждения диагноза.

В последние годы для диагностики миокардита и кардиомиопатий, а также для мониторингирования состояния трансплантата при ортотопической трансплантации сердца,

для уточнения генеза нарушений ритма, при вторичных поражениях миокарда при системных заболеваниях и опухолях сердца широко применяется эндомиокардиальная биопсия. Эндомиокардиальная биопсия выполняется под местной анестезией, с помощью гибких биотомов из стандартных доступов: правожелудочковая - через *v. jugularis* и *v. femoralis*, а левожелудочковая - через *a. femoralis*, под контролем флуороскопии или эхокардиографии. При подозрении на миокардит для выбора оптимального места для биопсии используются данные магнитно-резонансной томографии сердца с контрастным усилением. Из одного региона получают >1 биоптата размером 2-3 мм³. Оптимальным следует признать забор 5-10 биоптатов, так как чувствительность метода при использовании одного биоптата составляет 25%, а при использовании 4-5 биоптатов - около 50%. Для сравнения - стандартное патологоанатомическое исследование, позволяющее диагностировать миокардит в 80% случаев, предполагает забор ≥ 17 образцов. Кроме того, при локализации патологического процесса в левом желудочке информативность биопсийного исследования из правого желудочка снижается до 53%, поэтому для верификации диагноза требуется проведение бивентрикулярной биопсии, которая ассоциирована с большим риском развития осложнений. Выполнение процедуры эндомиокардиальной биопсии квалифицированным персоналом крайне редко сопровождается развитием осложнений (1-2%), среди которых наиболее грозными следует признать перфорацию стенки с тампонадой сердца (0,08%) и развитие нарушений проводимости, требующих временной электрокардиостимуляции (0,004%). Учитывая соотношение стоимость/эффективность, а также риски, связанные с выполнением эндомиокардиальной биопсии, необходим тщательный отбор пациентов для выполнения этой процедуры. В соответствии с рекомендациями I. Kindermann с соавт., гемодинамически стабильным пациентам с подозрением на миокардит в качестве 1-й линии обследования рекомендуются определение маркеров повреждения миокарда и магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением. В случае положительных 1 или 2 референтных тестов (магнитно-резонансная томография и/или маркеры повреждения) у больного, отвечающего на стандартную терапию, вопрос о проведении эндомиокардиальной биопсии откладывается на 2-3 мес. Если при повторной магнитно-резонансной томографии сердца сохраняются признаки, характерные для воспалительных заболеваний миокарда, а состояние больного не меняется или ухудшается, то больной направляется на эндомиокардиальную биопсию. Однако, по мнению экспертов, магнитно-резонансная томография сердца не заменяет эндомиокардиальную биопсию в диагностике миокардита, а положительные магнитно-резонансные томографические критерии не могут быть основанием для задержки

проведения эндомиокардиальной биопсии в случае наличия жизненных показаний. В частности, гемодинамически нестабильным пациентам эндомиокардиальная биопсия проводится в качестве первого этапа диагностики. Всем пациентам с болевым синдромом, систолической дисфункцией левого желудочка и повышением маркеров повреждения миокарда, а также пациентам с факторами риска в рамках дифференциального диагноза ишемического и воспалительного повреждения миокарда выполняется коронароангиография. Выполнение эндомиокардиальной биопсии рекомендуется и для подтверждения вирусной этиологии воспалительного заболевания миокарда. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирована высокая информативность полимеразной цепной реакции (или, в случае вирусов, содержащих рибонуклеиновую кислоту, полимеразной цепной реакции после обратной транскрипции) для идентификации вирусов в миокарде по сравнению с иммуногистохимическим методом. С помощью молекулярно-биологических методов вирусный геном в миокарде выявляется у 23-68% больных с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией. Однако он нередко определяется и у пациентов без кардиальной патологии. Так энтеро- и аденовирусы находят у 60% доноров и 47% реципиентов ортотопической трансплантации сердца, что может быть связано как с контаминацией исследуемого материала, так и с персистенцией вирусов. Поэтому в соответствии с руководством по эндомиокардиальной биопсии полимеразную цепную реакцию рекомендуется проводить только в специализированных лабораториях, где, наряду со стандартной полимеразной цепной реакцией, выполняется полимеразная цепная реакция в реальном времени для оценки вирусной нагрузки и определения клинических порогов, позволяющих дифференцировать активную вирусную инфекцию от латентной. Кроме того, молекулярно-биологический анализ на вирусный геном должен проводиться в образцах крови при подозрении на системную вирусную инфекцию, а также в периферических лейкоцитах для исключения контаминации в случае латентной/персистирующей вирусной инфекции.

Несмотря на то что эндомиокардиальная биопсия остается золотым стандартом диагностики миокардита, применение данного метода ограничено узкими клиническими показаниями, высокими требованиями к центру, проводящему иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования, низкой информативностью метода в случае неправильного или позднего забора материала.

Список литературы

1. Аронов Д.М. Руководство по кардиологии/Д.М. Аронов. - М., 1992. -Т.3. -С. 594 - 640.
2. Стандарты ведения больных. Клинические рекомендации. Выпуск 2 / Под ред. Баранова А.А. - «Гэотар-Медиа», 2011 г.
3. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Ю.Н. Беленкова. - Гэотар-Медиа, 2012
4. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты (серия "Библиотека врача-специалиста").- «Гэотар-Медиа», 2012