

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-4-173-182

# ХРОНИЧЕСКИЙ МИОКАРДИТ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ, ВЕРИФИЦИРОВАННЫЙ КАК ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ: НЕИЗБЕЖНЫЙ ВЫБОР В ПОЛЬЗУ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

О.В. Благова<sup>1</sup>, Ю.А. Лутохина<sup>1</sup>, Д.Х. Айнетдинова<sup>1</sup>, В.П. Седов<sup>1</sup>, А.Н. Воловченко<sup>1</sup>, Д.А. Парфенов<sup>1</sup>, Н.П. Можейко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Миокардит имеет полиморфные клинические проявления и является одной из основных причин трансплантации сердца. Приводится описание клинического наблюдения пациентки 43 лет, поступившей в клинику с бивентрикулярной сердечной недостаточностью III–IV ФК. На фоне длительного курения периодически отмечала обострения бронхита. За 21 месяц до госпитализации впервые отметила появление одышки без явной связи с инфекцией, выявлены снижение фракции выброса (ФВ) до 34%, плевральный и перикардиальный выпот. При коронарографии без отклонений от нормы. При МРТ – субэндокардиальное контрастирование вершины левого желудочка (ЛЖ). Состояние расценивалось как миокардит, в течение полугода проводилась терапия преднизолоном 30 мг/сутки, кардиотропная терапия. Одышка нарастала, присоединились отеки нижних конечностей. При обследовании в клинике: резкое снижение вольтажа комплекса QRS, комплексы QS в отв. V1–V6, дилатация всех камер сердца, высланная тромбом аневризма вершины ЛЖ, ФВ 16%, VTI 3,9 см, dp/dt 454 мм рт. ст., резкое повышение титров антикардиальных антител (до 1 : 320). В связи с быстро нараставшей тяжестью состояния, потребностью в кардиотониках, появлением признаков полиорганной недостаточности эндомикардиальная биопсия не выполнялась. Переведена в ФНЦ им. В.И. Шумакова, где проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация; успешно выполнена ортотопическая ТС. В течение года состояние стабильное. При исследовании эксплантационного сердца выявлена картина гигантоклеточного миокардита. Обсуждаются вопросы диагностики, возможность длительного течения, а также методы лечения данного варианта миокардита, включая ключевую роль ТС.

*Ключевые слова:* гигантоклеточный миокардит, сердечная недостаточность, аневризма левого желудочка, антикардиальные антитела, трансплантация сердца.

## VERIFIED CHRONIC SEVERE GIANT CELL MYOCARDITIS: AN INEVITABLE CHOICE FOR HEART TRANSPLANTATION

O.V. Blagova<sup>1</sup>, Yu.A. Lutokhina<sup>1</sup>, D.H. Ainetdinova<sup>1</sup>, V.P. Sedov<sup>1</sup>, A.N. Volovchenko<sup>1</sup>, D.A. Parfenov<sup>1</sup>, N.P. Mozheiko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Myocarditis has polymorphic clinical manifestations and is one of the main causes of heart transplantation. We present a clinical case of a 43-year-old female patient who was admitted to the clinic with biventricular heart failure (NYHA class 3–4). She periodically noted exacerbations of bronchitis against the background of prolonged smoking. Twenty-one months prior to hospitalization, she first noted a shortness of breath without an obvious connection with the infection. Her ejection fraction (EF) decreased to 34%, pleural and pericardial effusion was revealed. Coronary angiography found no abnormalities. However, MRI showed subendocardial contrasting of the

**Для корреспонденции:** Благова Ольга Владимировна. Адрес: 119992, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1. Тел. (499) 248-62-33. E-mail: blagovao@mail.ru

**Corresponding author:** Olga Blagova. Address: 6/1, B. Pirogovskaya str., Moscow, 119992, Russian Federation. Phone: (499) 248-62-33. E-mail: blagovao@mail.ru

left ventricular (LV) apex. The diagnosis was myocarditis. Within six months, the patient received therapy with 30 mg/day prednisolone and cardiotropic therapy. Her shortness of breath intensified, and the lower extremities swelled. Examination in the clinic showed a sharp decrease in QRS voltage, QS complexes in the V1–V6 leads, dilation of all heart chambers, thrombus in the LV apical aneurysm, 16% EF, 3.9 cm VTI, 454 mmHg dp/dt, and a sharp increase in anticardiac antibody titers (up to 1:320). Endomyocardial biopsy was not performed due to the patient's rapidly deteriorating condition, the need for cardiotonics, and signs of multiple organ failure. She was transferred to Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, where extracorporeal membrane oxygenation was performed; orthotopic heart transplant was successfully performed. The patient's condition was stable for the next year. Investigation of the explanted heart revealed a picture of giant cell myocarditis. Issues of diagnosis, possibility of a long-term chronic course, as well as methods of treatment of this variant of myocarditis, including the key role of heart transplantation, are discussed.

*Keywords: giant cell myocarditis, heart failure, left ventricular aneurysm, anticardiac antibodies, heart transplantation.*

## ВВЕДЕНИЕ

Миокардит – воспалительное поражение миокарда различной этиологии, которое является одной из основных причин сердечной недостаточности у молодых, в том числе инкурабельной и требующей трансплантации сердца (ТС). Нередко именно нераспознанный миокардит кроется за диагнозом «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП), которая на равных конкурирует с ИБС как причина направления на ТС, а по некоторым данным ее опережает [1]. В то же время миокардит относится к потенциально излечимым заболеваниям, и его своевременное выявление может быть критически важным для прогноза больного.

Основная проблема диагностики миокардита в клинической практике, в том числе российской, состоит в почти полной недоступности эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) – инвазивной интервенционной методики, которая нередко незаменима для верификации диагноза миокардита и определения объема терапии. Европейские эксперты, авторы первых рекомендаций по миокардитам 2013 г., считают ЭМБ абсолютно необходимой во всех случаях подозрения на миокардит [2]. Американские эксперты рекомендуют выполнение ЭМБ при остро развившемся синдроме ДКМП с интактными коронарными артериями, при необходимости инотропной поддержки, наличии АВ блокады II (2 типа) – III степени, устойчивой желудочковой тахикардии или неэффективности лечения в течение 1–2 недель, т. е. если не во всех, то в очень и очень многих случаях подозрения на тяжело протекающий хронический миокардит [3].

Основные преимущества, которые отличают ЭМБ от всех неинвазивных методик (включая наилучшую среди них – магнитно-резонансную томографию сердца с контрастированием), состоят в возможности не просто сделать диагноз миокардита достоверным, но определить его морфологический тип и наличие либо отсутствие вирусного генома в миокарде, что

во многом определяет лечение [1]. Если диагноз миокардита (чаще всего лимфоцитарного) может с высокой долей вероятности ставиться на основании данных неинвазивного комплексного обследования, в том числе с применением предложенного и апробированного нами алгоритма [4], то неинвазивная диагностика редких и прогностически наиболее неблагоприятных гистологических вариантов без биопсии абсолютно невозможна.

К таким вариантам относится прежде всего гигантоклеточный миокардит (ГКМ), который описан нашим соотечественником С. Салтыковым в 1905 г. Его отличительной морфологической особенностью является наличие воспалительных лимфоцитарных инфильтратов, включающих гигантские клетки и эозинофилы, и некроза кардиомиоцитов, но без образования саркоидных гранул [4]. Истинная частота этого вида миокардита неизвестна ввиду сложности его прижизненной диагностики, как правило, приводятся лишь описания отдельных клинических случаев. Наиболее крупные многоцентровые регистры включают немногие десятки пациентов, чаще всего подобными наблюдениями располагают трансплантологи. Каждый случай уникален и ставит перед врачами задачи агрессивной диагностики и терапии, а также своевременного определения показаний к ТС [5–7].

Приводим клиническое наблюдение пациентки с тяжелым хроническим миокардитом, которое иллюстрирует длительное течение нераспознанного ГКМ и современные возможности оперативного спасения жизни больного даже в терминальной стадии заболевания.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Больная Л., 43 года, поступила в Факультетскую терапевтическую клинику им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 11.11.2019 г. с жалобами на общую слабость, одышку при минимальных нагрузках, тошноту, отеки голеней и стоп, увеличение в объеме живота.*

**Из анамнеза.** Семейный анамнез по кардиомиопатиям неотягощен. По профессии психолог, живет в Красноярске, много путешествует; длительно курит до 30 сигарет в день, периодически отмечает обострения бронхита с затяжным (до месяца) кашлем, антибиотики не принимала; других вредных привычек нет. Более 20 лет назад в легких были выявлены посттуберкулезные изменения, регулярно проводилась рентгенография, динамики не было, в лечении не нуждалась. В анамнезе двое самостоятельных родов (последние в 39 лет), осложнений со стороны сердца не было. До 2018 года считала себя здоровой. В феврале почувствовала недомогание, затруднение дыхания без явной лихорадки, расценила его как очередное обострение бронхита. В течение 2 недель, находясь на отдыхе, отмечала снижение переносимости привычных ранее нагрузок. В марте 2018 года впервые отметила возникновение выраженной одышки, кашля, ощущения нехватки воздуха преимущественно в ночное время, прогрессирующей слабости. Обращалась к кардиологам амбулаторно, адекватного обследования и лечения не проводилось.

В апреле в связи с дальнейшим ухудшением самочувствия госпитализирована бригадой СМП: первоначально состояние расценено как пневмония, однако при выполненной впервые в жизни ЭхоКГ выявлены снижение фракции выброса (ФВ) до 34% и менее, диффузный гипокинез левого желудочка (ЛЖ), митральная регургитация 3-й степени, повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 54 мм рт. ст., плевральный и перикардиальный выпот. При коронарографии – без отклонений от нормы. При МРТ было выявлено отсроченное накопление гадолиния преимущественно в области верхушки ЛЖ, данных за тромбоз не было. Состояние расценили как миокардит, была проведена терапия преднизолоном  $\text{per os}$  30 мг/сутки на протяжении 6 месяцев (рекомендации о длительности лечения отсутствовали), торасемидом, бета-блокаторами и ингибиторами АПФ. На этом фоне отметила уменьшение одышки, при ЭхоКГ от апреля и июня 2018 г. ФВ составляла 37–39%, однако появились кушингоидные проявления (ожирение по висцеральному типу, «лунообразное лицо», «горб»), самостоятельно постепенно отменила преднизолон. Во время проводимых амбулаторно обследований выявлены повышенные титры IgG к ЦМВ, другим герпетическим вирусам.

В феврале 2019 года отметила ухудшение состояния в виде усиления одышки, нарастания общей слабости. Состояние расценено как ДКМП. Назначены ивабрадин 10 мг/сутки, сакубитрил-валсартан 200 мг/сутки (отменила его в связи с эпизодами падения АД до 60/30 мм рт. ст.), дигоксин 0,125 мг/сутки, торасемид 20 мг/сутки, никорандил 20 мг/сутки, эплеренон 50 мг/сутки. Несмотря на плохое

самочувствие, трижды за год выезжала на отдых, переносила поездки относительно удовлетворительно, пыталась лечиться нетрадиционными средствами. В октябре 2019 года отметила возобновление одышки при минимальной физической нагрузке, постоянное чувство нехватки воздуха и тошноты, нарастание отеков голеней и стоп. При ЭхоКГ от 22.10.2019 г. – аневризма верхушки ЛЖ, ФВ не превышала 18–20%. Госпитализирована для дообследования и лечения.

**При поступлении** состояние тяжелое. Рост 180 см, вес 76 кг, ИМТ = 23,46 кг/м<sup>2</sup>. Температура тела 36,5 °С. Кожные покровы умеренно бледные, нормальной влажности. Умеренные отеки голеней, стоп, бедер. ЧД 20 в мин, дыхание жесткое, SatO<sub>2</sub> 95%. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Тоны сердца глухие, систолический шум на верхушке. ЧСС 84/мин, ритм правильный, АД 70/40 мм рт. ст. Живот несколько напряжен, безболезненный, умеренно увеличен за счет асцита. Печень, селезенка не увеличены.

**В анализах крови выявлены** небольшой лейкоцитоз ( $10,9 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 33,3%, нейтрофилы 53,2%, эозинофилы 2,3%), Hb 156 г/л, тромбоциты  $273 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 5 мм/ч, минимальное повышение АСТ (49 ед/л), общего билирубина (27,3 мкмоль/л) за счет прямого (11,2 мкмоль/л), нормальный уровень альбумина (35 г/л), креатинина (103,3 мкмоль/л), липидов, электролитов, гиперурикемия (606 мкмоль/л). Группа крови АВ (IV), резус-фактор положительный. **В анализе мочи** – снижение удельного веса (1010), уробилиноген 3+.

На ЭКГ (рис. 1) – резкое снижение вольтажа комплекса QRS в стандартных отведениях и практически полное отсутствие зубцов R (комплексы QS в отв. VI–V6, минимальные R в отв. II, III, aVF); продолжительность QRS 120 мс, PQ 190 мс, что свидетельствовало о выраженном уменьшении объема жизнеспособного миокарда. При Холтеровском мониторировании ЭКГ значимых желудочковых нарушений ритма не выявлено.

При ЭхоКГ (рис. 2) подтверждено расширение всех камер сердца (конечно-диастолический размер ЛЖ 6,2 см, конечно-диастолический объем 155 мл, конечно-систолический объем 129 мл, левое предсердие 4,4 см, 87 мл, правое предсердие 103 мл, правый желудочек 3,5 см), аневризма верхушки ЛЖ, выстланная тромбом (размером  $3,3 \times 1,2$  см), резкое снижение сократимости ЛЖ (ФВ не более 16%, VTI 3,9 см,  $dp/dt$  454 мм рт. ст.), нарушение диастолической функции ЛЖ по псевдонормальному типу ( $E/A = 1,17$ ,  $E/Em$  9,2 при норме  $<8$ ) в отсутствие гипертрофии его стенок (толщина межжелудочковой перегородки 8 мм, задней стенки 9 мм), митральная и трикуспидальная регургитация III степени, легочная гипертензия (СДЛА 45 мм рт. ст.), небольшое

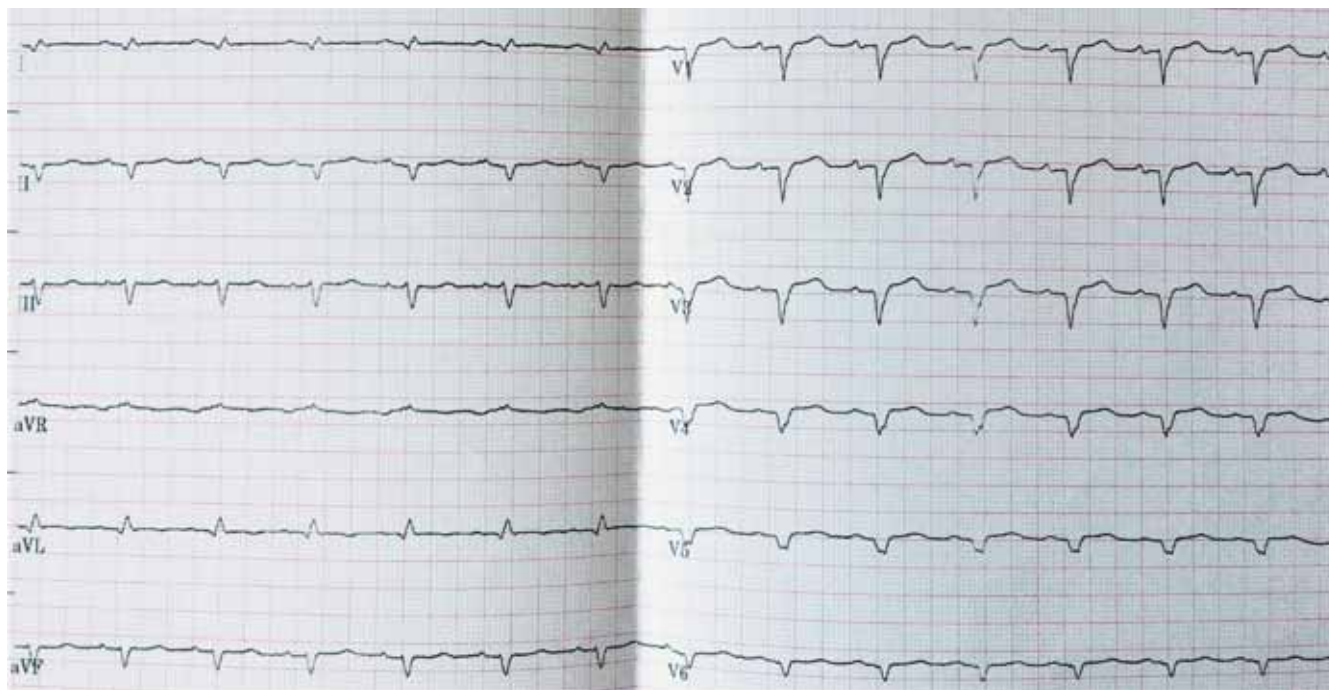


Рис. 1. Электрокардиограмма больной при поступлении в клинику. Скорость записи 25 мм/с. Синусовый ритм, резкое снижение вольтажа комплекса QRS в стандартных отведениях, комплексы QS в отв. V1–V6, минимальные R в отв. II, III, aVF, продолжительность QRS 120 мс, PQ 190 мс

Fig. 1. Patient's ECG upon admission at the clinic. Recording speed 25 mm/s. Sinus rhythm, sharp decrease in QRS voltage in standard leads, QS complexes in the V1–V6 leads, minimum R waves in the II, III, aVF leads, QRS duration 120 ms, PQ 190 ms

количество жидкости в полости перикарда (по задней стенке 1,2 см, по боковой – 0,7 см, по передней – 0,4 см, в области правого предсердия 0,7 см).

При **рентгенографии органов грудной клетки** картина увеличения сердца, обызвествленный очаг диаметром 7 мм в правом легком, выпота в плевральных полостях нет. При **УЗИ** подтверждено наличие свободной жидкости во всех отделах брюшной полости, печень на верхней границе нормы.

На МРТ от мая 2018 г. признаков некомпактного миокарда нет, отчетливо определяется рубец в области верхушки ЛЖ, тромбов нет. Провести МРТ сердца повторно не удалось в связи с ухудшением состояния больной.

Таким образом, не вызывало сомнений тяжелое поражение миокарда с развитием синдрома ДКМП и бивентрикулярной сердечной недостаточности, однако природа поражения оставалась не до конца ясной. Развитие одышки более чем через 2 года после вторых родов не позволяло говорить о перипартальной кардиомиопатии, хотя полностью нельзя было исключить отсроченную декомпенсацию первичной (генетически детерминированной) кардиомиопатии. Регулярные обострения хронического бронхита и не вполне отчетливая связь дебюта заболевания с одним из них, а также зимний выезд в Индию могли стать фоном (триггером) для развития миокар-

дита. С учетом остроты декомпенсации в апреле 2018 г. с клиникой ангинозных болей, выраженной одышки, данных ЭКГ (комплексы QS во всех грудных отведениях), ЭхоКГ (акинезия и тромбоз верхушки ЛЖ), МРТ (субэндокардиальное контрастирование верхушки более чем на 50% толщины миокарда), наиболее вероятным представлялся инфарктоподобный дебют тяжелого миокардита с последующей его хронизацией.

В пользу миокардита свидетельствовал также отчетливый положительный ответ на терапию средними дозами преднизолона (клинический и эхокардиографический) в анамнезе, однако недостаточная выраженность улучшения и быстрая утрата эффекта могли указывать на недостаточные дозы монотерапии, особую тяжесть миокардита, его вирусную природу, наличие исходной генетической патологии миокарда. Впервые проведенный анализ крови на антикардиальные антитела выявил содружественное резкое повышение титров антител к большинству антигенов сердца, включая антигены кардиомиоцитов (табл.), что свидетельствовало в пользу высокоиммунной составляющей миокардита, однако не позволяло до конца исключить активную вирусную инфекцию в миокарде и определить объем иммуносупрессивной терапии.



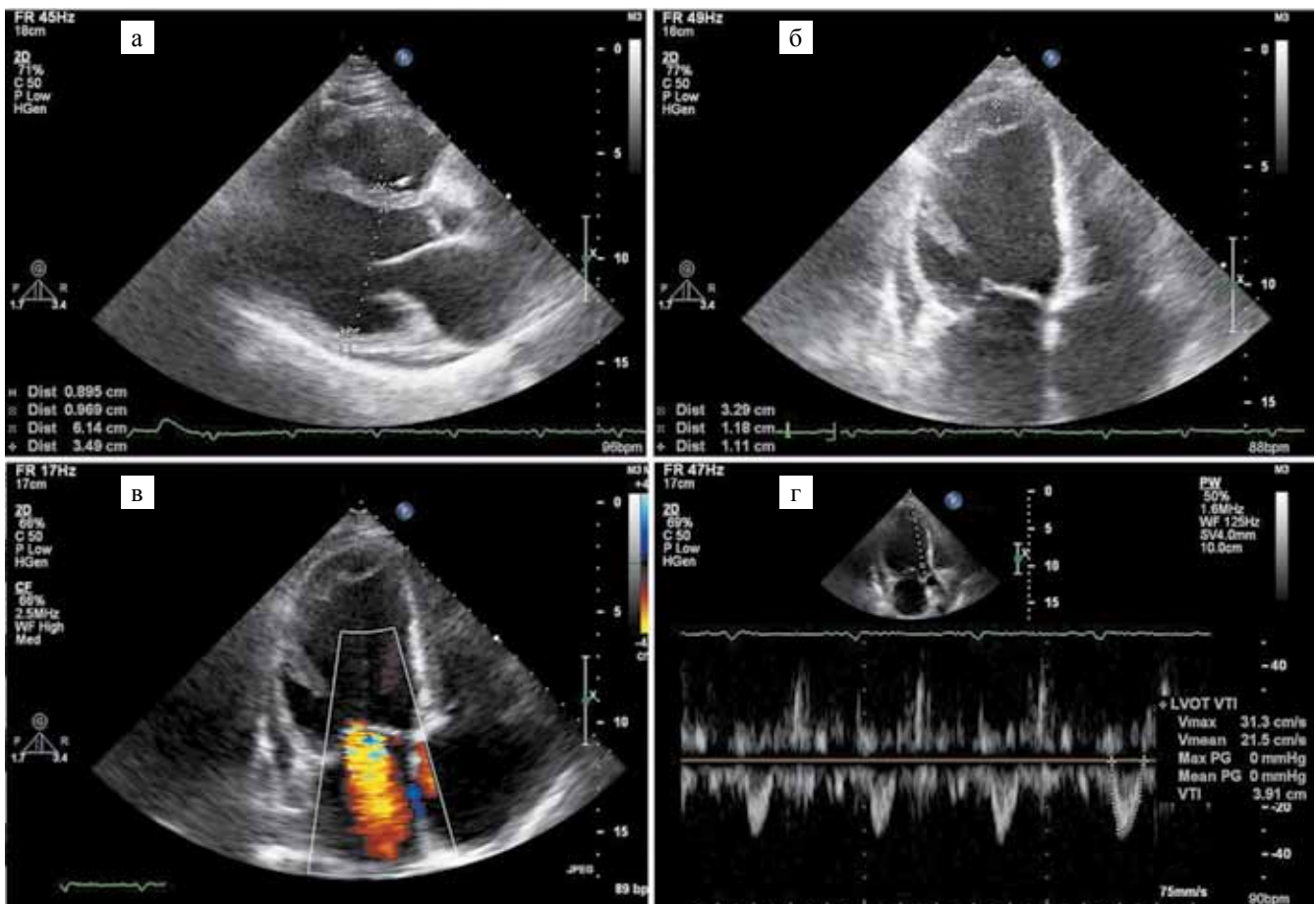


Рис. 2. Эхокардиограммы больной при поступлении в клинику: а – двухкамерная позиция, увеличение размера левого и правого желудочков; б – четырехкамерная позиция, выставивший тромб в аневризме верхушки левого желудочка; в – цветовая доплерография, поток митральной регургитации III степени (до крыши левого предсердия); г – синдром малого выброса в аорту (резкое снижение VTI)

Fig. 2. Patient's ECG upon admission at the clinic: а – two-chamber position, increase in the size of the left and right ventricles; б – four-chamber position underlying thrombus in the left ventricular apical aneurysm; в – color flow Doppler, flow of grade 3 mitral regurgitation (up to the left atrial roof); г – low cardiac output syndrome (sharp decrease in VTI)

Единственным исследованием, которое могло бы ответить на вопрос о дальнейшей тактике медикаментозного лечения, могла стать ЭМБ. Однако тяжесть состояния больной повышала риск этого исследования и делала перспективы базисной терапии миокардита сомнительными, особенно с учетом давности болезни. Несмотря на высокую вероятность активного миокардита, время на его лечение было, очевидно, упущено, единственной возможностью избежать неблагоприятного исхода представлялась ТС.

Несмотря на попытки комплексной кардиотропной терапии (эноксапарин, фуросемид, эплеренон), за время пребывания в клинике состояние больной не улучшилось. В связи с выраженной олигоурией (по 100–150 мл мочи в течение двух суток) на фоне стойкой гипотонии (80/60 мм рт. ст. и менее), сохранявшейся несмотря на полную отмену биспролола, переведена в отделение реанимации, где в результате постоянной инфузии низких доз допа-

Таблица

### Титры различных антикардиальных антител в крови

#### Titers of various anti-heart antibodies in the blood

Показатель	Результат	Норма
Антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов	нет	нет
Антитела к антигенам эндотелия	1:40	титр АТ 1:40
Антитела к антигенам кардиомиоцитов	1:320	титр АТ 1:40
Антитела к антигенам гладкой мускулатуры	1:320	титр АТ 1:40
Антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца	1:160	титр АТ 1:40



Рис. 3. Электрокардиограмма больной в отделении интенсивной терапии и реанимации. Запись прикроватного монитора, скорость 25 мм/с. Эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии

Fig. 3. Patient's ECG in the intensive care unit. Bedside monitor recording, speed 25 mm/s. An episode of nonsustained ventricular tachycardia

мина и введения лазикса 240 мг/сутки однократно достигнут положительный диурез (3900 мл в сутки) с некоторым уменьшением одышки; однако на фоне отмены допамина и продолжения инфузии лазикса диурез вновь снизился до 700 мл. При ЭхоКГ в динамике (от 18.11.2019) положительной динамики нет (ФВ менее 20%, VTI 3 см, тяжелая регургитация на клапанах).

Возобновлена инфузия добутамина, лазикса и хлорида калия (в связи с прогрессирующей гипокалиемией) с последующим подключением норадреналина, однако сохранялись гипотония, олигурия, появились тошнота и рвота (расценены как проявление ишемического гепатита), отмечено нарастание уровня печеночных ферментов (к 22.11 уровень АСТ составил 826 Ед/л, АЛТ – 678 Ед/л). По экрану монитора зарегистрированы бессимптомные эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (рис. 3). При МСКТ головного мозга и органов брюшной полости объемных образований не обнаружено, при исследовании органов грудной клетки выявлены группа кальцинированных очагов, зона грубого фиброза и плевральные спайки в верхней доле правого легкого. В экстренном порядке консультирована **фтизиатр**: остаточные изменения после спонтанно излеченного туберкулеза верхней доли правого легкого. Выполнение ТС не противопоказано. При назначении иммуносупрессивной терапии рационально проведение курса превентивной химиотерапии изониазидом (0,6/сутки) на фоне витамина B<sub>6</sub> (0,06/сутки) и пиразинамидом 1,5/сутки.

После консультации в НМИЦ ТИО им. В.И. Шумакова с **клиническим диагнозом** «ДКМП неуточненного генеза» 22.11.2019 г. переведена в отделение реанимации Центра, где немедленно начата экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Клиническая картина на момент перевода: инфаркт (некроз) миокарда передневерхушечной локализации от апреля 2018 г. Хронический инфекционно-иммунный (вирусно-иммунный?) миоперикардит тяжелого течения, высокой степени иммунологической активности, в фазе обострения? Тромбоз верхушки левого желудочка. Синдром малого выброса. Нарушения ритма сердца: желудочковая экстрасис-

толия, неустойчивая желудочковая тахикардия. Относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов III степени. Среднетяжелая легочная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК, IIБ стадии: периферические отеки, двусторонний гидроторакс, асцит. Острый ишемический гепатит. ХБП 3б стадии. Гиперурикемия. Хронический бронхит вне обострения. Посттуберкулезные изменения правого легкого.

В первые сутки пребывания в НМИЦ ТИО (в ночь на 23.11.2019 г.) выполнена ортотопическая ТС. При морфологическом исследовании эксплантированного сердца выявлена картина высокоактивного гигантоклеточного миокардита (рис. 4). В течение последующего года состояние пациентки остается стабильным, признаков отторжения трансплантата нет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует целый ряд особенностей течения и ведения миокардита вообще (и ГКМ в частности), анализ которых представляется весьма поучительным для всей команды врачей, работающих с подобными больными.

Заслуживают обсуждения дебют заболевания и постановка диагноза «миокардит» в тот период. Клинические основания для диагностики миокардита в марте 2018 г. были: высоковероятная связь с респираторной инфекцией (очередное обострение хронического бронхита), быстрое развитие тяжелой дисфункции миокарда с нарастающей одышкой, изменения на ЭКГ, которые ретроспективно (но не при первом обращении к врачу) были расценены как инфарктоподобные и стали одним из оснований для немедленной госпитализации. В то же время нет данных об уровне тропонина в крови в тот период, не выявлялся (в том числе при МРТ) тромб в ЛЖ.

С учетом полного отсутствия факторов риска ИБС диагноз «инфаркт миокарда» был отвергнут по месту жительства (что подтвердили и нормальные коронарограммы), хотя могло обсуждаться развитие инфаркта с неизмененными коронарными артериями (т. н. MINOCA). Результаты МРТ косвенно подтвердили диагноз «миокардит», других возмож-

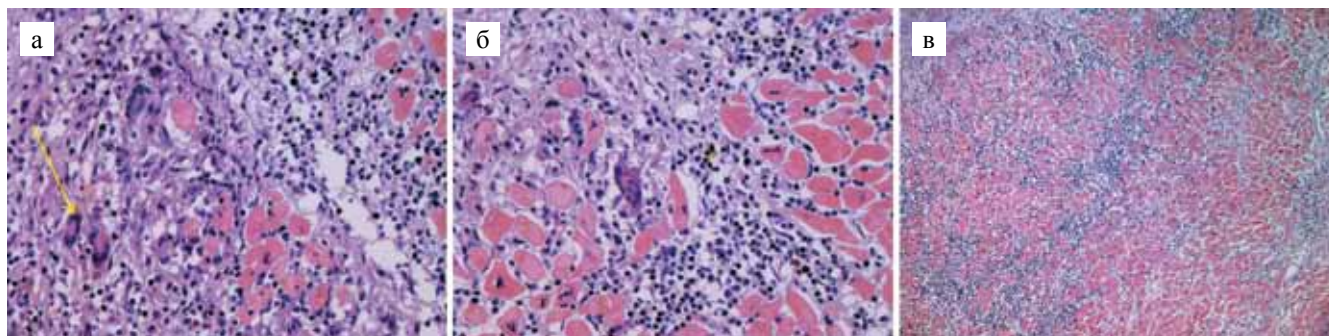


Рис. 4. Результаты морфологического исследования эксплантированного сердца: а – гигантские многоядерные клетки среди диффузной воспалительной инфильтрации в рыхлой волокнистой соединительной ткани в интерстиции и между кардиомиоцитами; б – гигантская многоядерная клетка среди диффузной воспалительной инфильтрации в рыхлой волокнистой соединительной ткани в интерстиции и между кардиомиоцитами; в – диффузно-очаговая мононуклеарная воспалительная инфильтрация в отечном интерстиции и в зонах склероза, среди воспалительных клеток встречаются гигантские многоядерные клетки. Окраска гематоксилином и эозином; а, б –  $\times 200$ , в –  $\times 100$

Fig. 4. Results of morphological examination of the explanted heart: а – giant multinucleated cells among diffuse inflammatory infiltration in loose fibrous connective tissue in the interstitium and between cardiomyocytes; б – giant multinucleated cell among diffuse inflammatory infiltration in loose fibrous connective tissue in the interstitium and between cardiomyocytes; в – diffuse focal mononuclear inflammatory infiltration in the edematous interstitium and in sclerosis zones; among inflammatory cells there are multinucleated giant cells. H&E stain; а, б –  $\times 200$ , в –  $\times 100$

ностей (ЭМБ, определение уровня антикардиальных антител) не было.

При инфарктоподобном дебюте миокардита возможно несколько вариантов течения: вполне благоприятный, свойственный молодым пациентам, легко диагностируется и без применения ЭМБ, не приводит к значимому падению сократимости ЛЖ даже в острый период, не оставляет необратимых последствий и не склонен к хронизации; и совсем иной, с самого начала протекающий особенно тяжело, с диффузным падением сократимости и стойким снижением ФВ [8], что и происходило у нашей больной. При тяжелом инфарктоподобном дебюте миокардита следует наряду с «банальным» лимфоцитарным миокардитом рассматривать несколько особых нозологических форм – эозинофильный миокардит, миокардит в рамках саркоидоза, системных васкулитов (эозинофильного гранулематоза с полиангиитом), и в этом ряду – ГKM. Однако при ГKM этот вариант дебюта описывают лишь в 6–9% случаев [9, 10]. Еще реже встречаются аневризмы ЛЖ [11], которые считаются более характерными для саркоидоза и отличаются высокой аритмогенностью (чего не было в нашем случае). Об особой выраженности воспаления с некрозом и вовлечением эндокарда говорит формирование тромбоза в ЛЖ. В нашем случае, вероятно, отсроченное формирование тромба отражает протяженный во времени воспалительный процесс, сохраняющий высокую активность.

При любом варианте миокардита развитие стойких рубцовых изменений является неблагоприятным прогностическим фактором, который в большинстве случаев не позволяет рассчитывать на стойкое улуч-

шение функции ЛЖ в результате ИСТ [12]. В отсутствие данных ЭМБ могли рассматриваться несколько вариантов лечения: только кардиотропная терапия (которая проводилась уже какое-то время, но не давала достаточного эффекта); немедленное направление на ТС (что практикуется у подобных больных, но не может считаться оптимальной тактикой в отсутствие точного диагноза); имплантация искусственного ЛЖ с целью выиграть время и дожидаться возможного эффекта от медикаментозного лечения (маловыполнимо); и наконец, назначение ИСТ (по сути, терапии *ex juvantibus*), что и было предпринято.

Подобная тактика расходится с рекомендациями европейских экспертов, но согласуется с российскими реалиями. Во многих случаях такое лечение дает желаемый эффект, поскольку лимфоцитарный миокардит является наиболее частым вариантом, а среди примерно половины вирус-позитивных случаев преобладает миокардит, ассоциированный не с герпетическими или энтеровирусами, но с парвовирусом В19, влияние которого на прогноз и эффективность ИСТ остается неясным. В нашем случае назначение (по сути бесконтрольное) средней дозы преднизолона дало лишь кратковременное и недостаточное клиническое улучшение. Дальнейшая тактика лечения не могла быть определена без проведения ЭМБ.

Ее выполнение было одной из основных задач госпитализации, однако при поступлении стало очевидно, что степень дисфункции миокарда достигла критического уровня. Диагноз высокоиммунного миокардита оставался наиболее вероятным, особенно по результатам анализа крови на антикардиальные



антитела. Выполнение ЭМБ оказалось невозможным в связи с постоянной потребностью больной в кардиотонической поддержке и повышенным риском осложнений процедуры. Таким образом, решение о немедленной ТС оказалось единственно возможным; ретроспективная диагностика ГKM подтвердила правильность отказа от дальнейших попыток верификации диагноза и ИСТ на данном, по сути терминальном, этапе.

Естественно, возникает вопрос, могли ли своевременно выполненная ЭМБ и диагностика ГKM в дебюте болезни с назначением адекватной ИСТ изменить прогноз и позволить избежать ТС либо выполнить ее в менее ургентном режиме. ГKM является одной из самых редких и, очевидно, самых злокачественных форм миокардита. В регистре НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова на сегодня имеется лишь четыре случая ГKM [13]. Одно из первых многоцентровых исследований ГKM включало всего 63 случая, средний возраст пациентов составил 43 года, мужчины и женщины заболевали одинаково часто [8]. В единственном в Финляндии центре, располагающим возможностью ТС, имеется опыт диагностики 46 случаев ГKM за период с 1991-го по 2015 г., причем частота его существенно возрастала каждые пять лет; вдвое чаще болели женщины, средний возраст составил 51 год [9].

Считается, что ГKM является идиопатическим аутоиммунным вариантом миокардита, хотя описаны и вирус-позитивные случаи, например, фатальный ГKM, индуцированный цитомегаловирусной инфекцией [12]. У нашей больной в пользу ГKM могли свидетельствовать максимально высокие титры антикардиальных антител (несмотря на проведенную год назад ИСТ), однако этот признак не абсолютно специфичен для ГKM, он лишь говорит о потенциальной пользе агрессивной ИСТ. На ГKM может указывать наличие у пациента других аутоиммунных заболеваний, которые ассоциируются с ГKM в 15–19% случаев [4, 8, 9] – в первую очередь тимома с развитием миастении, для которой характерно появление антител к широкому спектру мышечных антигенов (к ацетилхолиновым рецепторам, титину, миозину, гладкой мускулатуре [14]), а также неспецифического язвенного колита, ревматоидного артрита, полимиозита, болезни Грейвса, лимфомы и др. Высокая активность болезни с массивным повреждением миокарда объясняет высокую чувствительность МРТ (100%) и позитронно-эмиссионной томографии (93%) [9]. Однако специфичного для ГKM визуального паттерна не существует.

Оптимальный объем ИСТ при лечении ГKM не определен, хотя не вызывает сомнений ее целесообразность – ГKM является одним из немногих вариантов миокардита, при которых ИСТ безусловно рекомендована [2]. Европейские и американские эк-

сперты согласны также в том, что ГKM требует более агрессивной в сравнении с другими вариантами миокардита ИСТ. Более 20 лет назад международной группой по изучению ГKM рекомендовано использование 3-компонентной комбинации – преднизолона, азатиоприна и циклоспорина, хотя методом выбора оставалась ТС [8]. С учетом значимости Т-лимфоцитов в патогенезе ГKM разрабатывается применение в его лечении муромонаба-CD3 и антиtimoцитарного глобулина в дополнение к циклоспоруину [15]. Делаются попытки применения цитостатиков и биологически активных препаратов (метотрексат, микофенолата мофетил, сиролимус, такролимус, ритуксимаб, базиликсимаб [16]), многие из которых применяются и в трансплантологии.

Однако, по разным данным, неблагоприятных исходов (смерти и/или ТС) удастся избежать лишь в 11–42% случаев, в зависимости от объема ИСТ [4]. В исследовании 1997 г. неблагоприятные исходы составили 89% (при среднем сроке от развития симптомов всего 5,5 месяца) [8]. Пятилетняя выживаемость без трансплантации 42% в недавнем финском исследовании была достигнута благодаря применению комбинированной ИСТ (у 70% больных), имплантации ИКД в 57% и ассоциировалась с менее выраженным некрозом и фиброзом по данным ЭМБ, а также с исходным уровнем тропонина (также отражающим выраженность некроза) менее 85 нг/л и положительным ответом на лечение – возрастанием ФВ на 5% и более, снижением уровня NT-proBNP на 1000 нг/л и более [9].

Необычным для ГKM является длительное хроническое течение с периодами улучшения, наблюдавшееся у нашей больной. В типичных случаях ГKM протекает как фульминантный, т. е. уже в остром периоде требует интенсивной кардиотонической и респираторной поддержки [5]. Его наиболее частыми проявлениями являются острая сердечная недостаточность, желудочковые аритмии, блокады и кардиогенный шок. Чаще всего именно в острый период ГKM требуется применение механической поддержки кровообращения, в т. ч. ЭКМО, которая является одной из самых эффективных технологий при ГKM – во французском межцентровом регистре фульминантного ГKM она была применена в 85% случаев и у 8 из 11 больных закончилась ТС; в 87% случаев фульминантного ГKM не удалось избежать ТС или смерти; однако ЭМБ и ИСТ проводились меньшей части больных, что сближает данные этого регистра с нашим наблюдением [17]. Следует сослаться на опыт E. Ammirati из Милана, который проводит ЭМБ даже пациентам на ЭКМО и полной антикоагуляции, понимая критическую важность точной диагностики ГKM для определения дальнейшей тактики лечения [4].



Нашей больной ЭКМО потребовалась лишь в терминальной стадии болезни, как мост к успешной ТС, что отражает более благоприятное течение у нее ГKM на протяжении почти двух лет. Относительно возможности длительного течения ГKM следует отметить результаты, внушающие определенный оптимизм и полученные в недавнем многоцентровом исследовании, которое включало 26 пациентов с ГKM – после 1-го года 5-летняя выживаемость без трансплантации составила в нем 72%, максимальный срок достиг 20 лет, однако в работе отсутствуют сведения о больных, погибших или перенесших ТС на первом году болезни [5]. Во всяком случае, можно судить о том, что успешное переживание первого года является благоприятным прогностическим признаком. Описаны случаи более чем 10-летнего течения ГKM с поддержанием ФВ на уровне 30–35% в результате кардиотропной терапии и ИСТ, но все же ТС в исходе болезни [18]. При своевременной диагностике ГKM и адекватной ИСТ на подобный вариант течения можно было бы надеяться и у нашей пациентки.

Особая значимость ГKM в практике трансплантологов определяется возможностью его рецидива в пересаженном сердце (что лишний раз доказывает его аутоиммунную природу) – частота рецидивов на 1997 г. составила 26%, в 1 случае из 9 рецидив ГKM привел к смерти [9]. Вероятно, ни одно другое заболевание миокарда не отличается столь злокачественным течением. В то же время совершенствование протоколов ИСТ после ТС, в т. ч. у больных с ГKM, привело к существенному снижению числа рецидивов. Так, во Французском регистре (результаты опубликованы в 2018 г.) не отмечено ни одного случая развития ГKM в трансплантированном сердце [18, 19]. Сообщается также о повышенном риске острого отторжения у больных с ГKM в сравнении с ДКМП (16% vs 5%,  $p = 0,021$ ), однако 1-, 5- и 10-летняя выживаемость не отличается от таковой при иных причинах ТС (94, 82 и 68% соответственно) [20].

У нашей больной признаков отторжения или рецидива ГKM к концу первого года нет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гигантоклеточный миокардит является одной из самых редких и тяжелых форм миокардита, которая не может быть определена диагностирована ни одним методом (включая МРТ), кроме эндомикардиальной биопсии. Типичным для ГKM является острое развитие тяжелой сердечной недостаточности, вплоть до кардиогенного шока, вспомогательное кровообращение нередко требуется уже в первые дни болезни; гораздо менее типичен инфарктоподобный дебют с формированием аневризмы, отмеченный в представленном наблюдении. Его особенностью явился слабый и непродолжительный, но отчетли-

вый положительный ответ на монотерапию средними дозами преднизолона, которых обычно совершенно недостаточно для лечения ГKM, и длительное (почти два года) относительно благоприятное течение болезни. На особую тяжесть миокардита и потребность в агрессивной иммуносупрессии могли указывать резко повышенные титры антикардиальных антител, однако время для выполнения ЭМБ и проведения адекватной ИСТ было упущено, что сделало единственно разумным и возможным выходом ТС. Тяжесть состояния больной на момент перевода в НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова обусловила необходимость немедленного подключения ЭКМО и выполнения ургентной ТС в первые сутки госпитализации. Несмотря на риск рецидивов в пересаженном сердце, ТС остается методом выбора для большинства пациентов с диагнозом ГKM, установленным как до операции, так и ретроспективно.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Попцов ВН, Колоскова НН, Захаревич ВМ, Шевченко АО, Муминов ИИ и др. Лист ожидания трансплантации сердца ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова». Тенденции за период с 2010-го по 2017 год. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (4): 8–13. *Gautier SV, Poptsov VN, Koloskova NN, Zakharevich VM, Shevchenko AO, Muminov II et al. Heart transplantation waiting list of V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Trends from 2010 to 2017. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (4): 8–13. [In Russ., English abstract]. doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-8-13.
2. 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): 2636–2648, 2648a–2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210.
3. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC et al. American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134 (23): e579–e646. PMID: 27832612, doi: 10.1161/CIR.0000000000000455.

4. Благова ОВ, Осипова ЮВ, Недоступ АВ, Коган ЕА, Сулимов ВА. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). *Терапевтический архив*. 2017; 89 (9): 30–40. Blagova OV, Osipova YV, Nedostup AV, Kogan EA, Sulimov VA. 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., English abstract]. doi: 10.17116/terarkh201789930-40.
5. Ammirati E, Camici PG. Still poor prognosis for patients with giant cell myocarditis in the era of temporary mechanical circulatory supports. *Int J Cardiol*. 2018; 253: 122–123. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.124.
6. Maleszewski JJ, Orellana VM, Hodge DO, Kuhl U, Schultheiss HP, Cooper LT. Long-term risk of recurrence, morbidity and mortality in giant cell myocarditis. *Am J Cardiol*. 2015 Jun 15; 115 (12): 1733–1738. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.023.
7. Elamm CA, Al-Kindi SG, Bianco CM, Dhakal BP, Oliveira GH. Heart Transplantation in Giant Cell Myocarditis: Analysis of the United Network for Organ Sharing Registry. *J Card Fail*. 2017; 23 (7): 566–569. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.015.
8. Благова ОВ, Недоступ АВ. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу). *Российский кардиологический журнал*. 2014; 19 (5): 13–22. Blagova OV, Nedostup AV. Contemporary masks of the myocarditis (from clinical signs to diagnosis). *Russian Journal of Cardiology*. 2014; (5): 13–22. [In Russ., English abstract]. doi.org/10.15829/1560-4071-2014-5-13-22.
9. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis – natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1997; 336 (26): 1860–1866. doi: 10.1056/NEJM199706263362603.
10. Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, Räisänen-Sokolowski A, Salmenkivi K, Kupari M. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 1452–1458. doi: 10.1002/ehf.606.
11. Ammirati E, Roghi A, Oliva F, Turazza FM, Frigerio M, Pedrotti P. Ventricular aneurysm as a complication of giant cell myocarditis. [Article in Italian]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2015; 16 (6): 389–390. doi: 10.1714/1934.21040.
12. Благова ОВ, Недоступ АВ, Коган ЕА, Седов ВП, Донников АЕ, Кадочникова ВВ и др. ДКМП как клинический синдром: результаты нозологической диагностики с применением биопсии миокарда и дифференцированного лечения у вирус-положительных и вирус-негативных больных. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 21 (1): 7–19. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, Sedov VP, Donnikov AE, Kadochnikova VV et al. DCM as a clinical syndrome: results of nosological diagnostics with myocardial biopsy and differentiated treatment in virus-positive and virus-negative patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 21 (1): 7–19. [In Russ., English abstract]. doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-7-19.
13. Готье СВ, Шевченко АО, Кормер АЯ, Попцов ВН, Саитгареев РШ, Шумаков ДВ, Захаревич ВМ. Три десятилетия трансплантации сердца в ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова: отдаленные результаты. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (2): 70–73. Gautier SV, Shevchenko AO, Kormer AY, Poptsov VN, Saitgareev RSh, Shumakov DV, Zakharevich VM. Three decades of heart transplantation in the Shumakov center: long-term outcomes. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2015; XVII (2): 70–73. doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-8-13.
14. Gkouziouta A, Miliopoulos D, Karavolias G, Lazaros G, Kaklamanis L, Kelepeshis G et al. Acute cytomegalovirus infection triggering fatal giant cell myocarditis. *Int J Cardiol*. 2016; 214: 204–206. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.202.
15. Zhou Z, Chen X, Liu G, Pu J, Wu J. Presence of Multiple Autoimmune Antibodies Involved in Concurrent Myositis and Myocarditis and Myasthenia Gravis Without Thymoma: A Case Report. *Front Neurol*. 2019; 10: 770. doi: 10.3389/fneur.2019.00770.
16. Suarez-Barrientos A, Wong J, Bell A, Lyster H, Karagannis G, Banner NR. Usefulness of Rabbit Anti-thymocyte Globulin in Patients With Giant Cell Myocarditis. *Am J Cardiol*. 2015; 116 (3): 447–451. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.04.040.
17. Patel AD, Lowes B, Chamsi-Pasha MA, Radio SJ, Hyden M, Zolty R. Sirolimus for Recurrent Giant Cell Myocarditis After Heart Transplantation: A Unique Therapeutic Strategy. *Am J Ther*. 2019; 26 (5): 600–603. doi: 10.1097/MJT.0000000000000796.
18. Шевченко АО, Никитина ЕА, Колоскова НН, Шевченко ОП, Готье СВ. Контролируемая артериальная гипертензия и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17 (4): 4–11. Shevchenko AO, Nikitina EA, Koloskova NN, Shevchenko OP, Gautier SV. Controlled arterial hypertension and adverse event free survival rate in heart recipients. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2018; 17 (4): 4–11. doi: 10.15829/1728-8800-2018-4-4-11.
19. Montero S, Aissaoui N, Tadié JM, Bizouarn P, Scherrer V, Persichini R et al. Fulminant giant-cell myocarditis on mechanical circulatory support: Management and outcomes of a French multicentre cohort. *Int J Cardiol*. 2018; 253: 105–112. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.053.
20. Fallon JM, Parker AM, Dunn SP, Kennedy JLW. A giant mystery in giant cell myocarditis: navigating diagnosis, immunosuppression, and mechanical circulatory support. *ESC Heart Fail*. 2020; 7 (1): 315–319. doi: 10.1002/ehf2.12564.
21. Elamm CA, Al-Kindi SG, Bianco CM, Dhakal BP, Oliveira GH. Heart Transplantation in Giant Cell Myocarditis: Analysis of the United Network for Organ Sharing Registry. *J Card Fail*. 2017; 23 (7): 566–569. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.015.

Статья поступила в редакцию 1.10.2020 г.  
The article was submitted to the journal on 1.10.2020