



Миокардит как причина «электрического шторма» у постинфарктной больной

Е. М. Гупало¹, М. В. Костюкевич¹, Н. А. Миронова¹, В. Г. Киктев¹,
П. В. Чумаченко¹, Д. В. Шумаков², С. П. Голицын¹

¹ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В. И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Резюме. Приведен пример успешного излечения с помощью аневризмэктомии «электрического шторма» у пациентки с постинфарктным кардиосклерозом. Гистологический анализ резецированной аневризмы позволил диагностировать острый воспалительный процесс в участках на границе рубцовой ткани и жизнеспособного миокарда. Ключевой находкой, указывающей на острый миокардит, было повышение уровней аутоан-

тител к β_1 -адренорецептору и интерлейкина-6. Данное наблюдение может пролить свет на некоторые аспекты патогенеза и возможные триггеры желудочковых аритмий у пациентов с уже имеющимся органическим субстратом.

Ключевые слова: желудочковая тахикардия, «электрический шторм», аневризма, миокардит, аутоантитела (Неотложная кардиология 2016; № 2:10—15)

Case report: Myocarditis as a cause of electrical storm after myocardial infarction

Е. М. Gupalo¹, M. V. Kostukevich¹, N. A. Mironova¹, V. G. Kiktev¹,
P. V. Chumachenko¹, D. V. Shumakov², S. P. Golitsyn¹

¹ Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Abstract. We report a case of successful suppression of electrical storm in a patient with postinfarction myocardial fibrosis by means of aneurysmectomy. The histological analysis of the resected aneurysm revealed an acute inflammation at the interface between the scar tissue and functional myocardium. The key finding confirming the presence of myocarditis was a high level of autoantibodies

to β_1 -adrenergic receptors, and to interleukin-6. This observation may offer an additional insight into pathogenesis and possible triggers of ventricular arrhythmias in patients with organic heart lesions.

Keywords: ventricular tachycardia, electrical storm, aneurysm, myocarditis, autoantibodies. (Emergency Cardiology 2016; № 2:10—15)



С введением в клиническую практику автоматических имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) как средств первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) появилось понятие «электрического шторма» (ЭШ), или «шторма дефибриллятора». Этим термином обозначают неотложное состояние, при котором в течение суток происходит развитие трех и более эпизодов устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ), требующих проведения антитахикардийной стимуляции или нанесения разрядов ИКД. Частота встречаемости этого феномена составляет 4%, если ИКД установлен в качестве средства первичной профилактики ВСС, и 28% у пациентов с ИКД, установленным по поводу вторичной профилактики ВСС. По данным исследования MADIT-II, у пациентов с ЭШ относительный риск смерти увеличивается в 7,4 раза [1]. Несомненно, ЭШ ассоциирован с неблагоприятным исходом для пациентов, однако не вполне ясно, является ли их плохой прогноз прямым следствием ЭШ, или ЭШ — лишь эпифеномен далеко зашедшего структурного поражения миокарда, влекущего за собой развитие тяжелых нарушений электрической активности сердца [2].

Попытки идентификации возможных предикторов ЭШ были предприняты в ряде исследований. Не вызывает сомнений, что его развитие тесно ассоциировано с прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [2]. В то же время Streitner и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с СН эпизодам ЭШ может предшествовать повышение в сыворотке крови уровней С-реактивного белка, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и NT-proBNP [3], что может указывать на роль воспаления в возникновении ЭШ. С другой стороны, само прогрессирование СН может быть ассоциировано с повышением уровня как воспалительных биомаркеров, так и кардиоспецифических антител [4, 5]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о важности аутоиммунных механизмов в патогенезе СН. В этой связи большие достижения связаны с исследованиями, посвященными аутоантителам ко второй внеклеточной цепи β_1 -адренорецептора (АТ к β_1 -АР). Эти антитела определяются у 10—37% пациентов с ишемической и у 26—75% больных с дилатационной кардиомиопатией. Кроме того, присутствие АТ к β_1 -АР и повышенный уровень цитокинов могут также сопровождать воспалительное поражение миокарда [5, 6]. В 2012 г. было закончено проспективное исследование, продемонстрировавшее ассоциацию АТ к β_1 -АР с увеличением общей смертности и случаев ВСС у пациентов с СН [7]. Однако не до конца понятно, могут ли АТ к β_1 -АР напрямую или опосредованно инициировать ЖТ и ухудшать сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ), или они лишь отражают текущее воспаление в миокарде. По мнению авторов, представленный ниже клинический случай

свидетельствует о том, что аутоиммунное воспаление миокарда может служить фактором резкого усугубления тяжести течения желудочковых тахикардий, в том числе у пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда (ИМ).

Пациентка С., 65 лет, поступила в блок интенсивной терапии 7-го кардиологического отделения Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ в феврале 2013 г. в связи с рецидивирующей ЖТ и повторными срабатываниями ИКД в течение последних трех дней.

В 2001 г. больная перенесла передний ИМ и на фоне стандартной терапии оставалась клинически стабильной; в июле 2012 г. перенесла повторный передний ИМ, осложнившийся устойчивой ЖТ. В это время пациентке была выполнена коронарная ангиография с последующей имплантацией двух стентов в переднюю нисходящую артерию. Спустя 2 мес после повторного ИМ появились эпизоды сердцебиений и пресинкопальных состояний, верифицированных на ЭКГ как устойчивые пароксизмы ЖТ.

Данные объективного осмотра и клинические симптомы соответствовали хронической сердечной недостаточности (ХСН) II функционального класса (ФК) по NYHA. При трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) определялись обширная зона гипокинезии по переднеперегородочной стенке, апикальная аневризма и значительное снижение (27%) фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). С целью профилактики ВСС пациентке был имплантирован ИКД, после чего состояние оставалось удовлетворительным вплоть до февраля 2013 г., когда появились непрерывно рецидивирующие эпизоды ЖТ с повторными разрядами ИКД, соответствующими определению «электрического шторма». Необходимо отметить, что примерно за две недели до ЭШ пациентка перенесла острую респираторную вирусную инфекцию с затяжным эпизодом гипертермии.

На момент поступления в клинику пациентка, несмотря на частые эпизоды ЖТ, была гемодинамически стабильна, получала терапию бисопрололом 5 мг/сут, амиодароном 200 мг/сут, клопидогрелом, статинами, аспирином, ингибиторами АПФ, диуретиками в стандартных дозах. Мониторный контроль ЭКГ, а также телеметрический анализ «памяти» имплантированного устройства выявили рецидивирующие эпизоды мономорфной ЖТ с максимальной частотой желудочковых сокращений 220 мин⁻¹, а также один эпизод ФЖ (рис. 1). Все желудочковые нарушения ритма успешно купировались ИКД-терапией. По данным рентгенографии органов грудной клетки выявлено расширение ЛЖ, без признаков очаговых и инфильтративных изменений легких, признаки венозного застоя не обнаружены. Двухкамерный ИКД и электроды были расположены в стандартной позиции. При ЭхоКГ выявлена дилатация полости

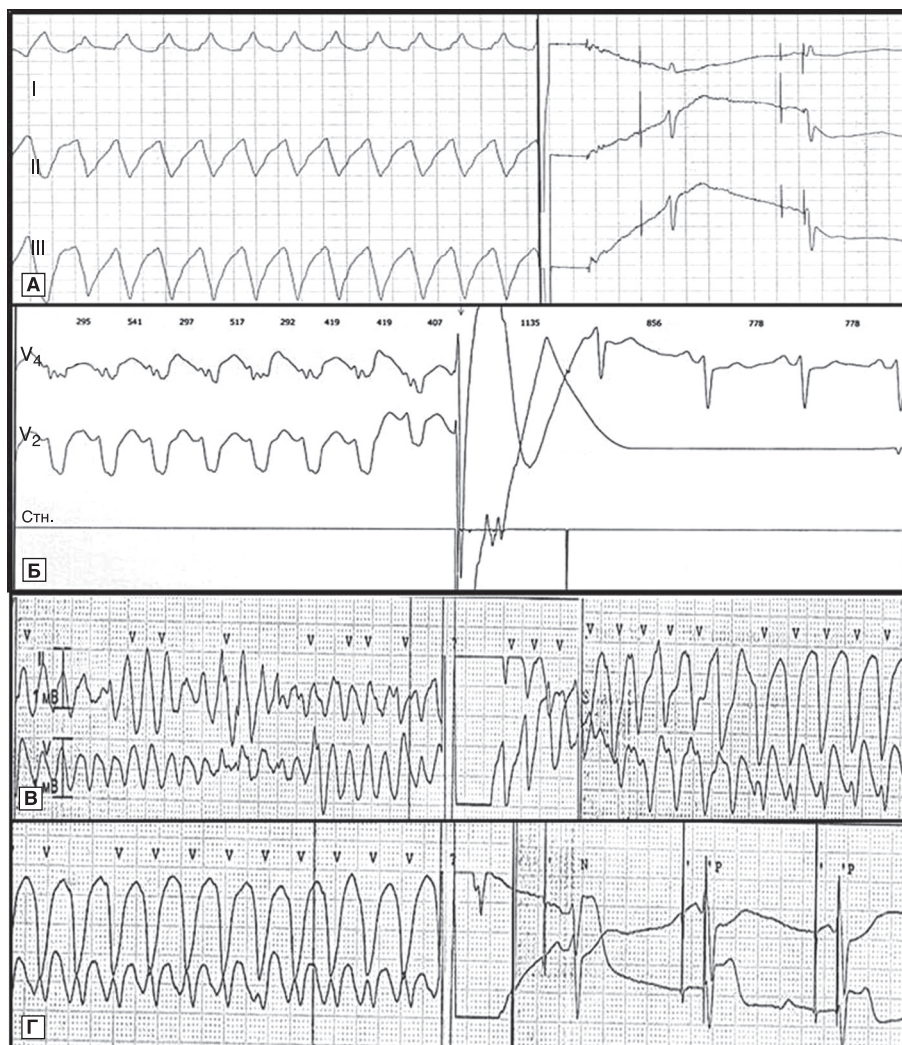


Рисунок 1. Примеры эпизодов ЖТ и ФЖ (холтеровское мониторирование ЭКГ). **А, Б.** Примеры успешного лечения мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) разрядом ИКД. **В, Г.** Непрерывная запись: разряд ИКД трансформирует ФЖ в ТЖ (**В**) с последующим успешным восстановлением синусового ритма после еще одного разряда ИКД (**Г**).

ЛЖ — конечно-диастолический размер (КДР) 6,7 см, конечно-диастолический объем (КДО) 268 мл, обширная зона гипокинезии переднеперегородочной стенки, гигантская аневризма верхушки ЛЖ со значительным снижением ФВ ЛЖ (30%), с умеренной митральной регургитацией и начальной легочной гипертензией (систолическое давление в легочной артерии, или СДЛА, 40 мм рт. ст.)

Алгоритм ведения пациентов с ЭШ включает в себя модификацию обратимых факторов возникновения желудочковых аритмий, применение антиаритмической терапии и оптимизацию параметров работы ИКД. По результатам лабораторного обследования потенциально обратимые причины ЭШ были исключены: уровни гормонов щитовидной железы, электролитов (калий, магний), а также тропонина и высокочувствительного С-реактивного белка находились в пределах нормальных значений. По данным экстренно выполненной коронарной ангиографии признаков рестеноза ранее установленных стентов,

так же как и значимого поражения других коронарных артерий, не обнаружено. При анализе суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру отмечено, что всем пароксизмам ЖТ предшествовала брадикардия, а триггерным фактором их развития была ранняя желудочковая экстрасистолия по типу R на T. Таким образом, в качестве первого шага лечения была увеличена базовая частота пейсмекерной функции имплантированного ИКД с 55 до 70, увеличена доза биспролола до 7,5 мг/сут. Кроме того, проводилась внутривенная инфузия амиодарона (600—900 мг/сут) с временным эффектом. С учетом связи ЭШ с перенесенным эпизодом ОРВИ было предпринято дополнительное лабораторное обследование, направленное на исключение активной вирусной инфекции (ПЦР) крови продемонстрировали отсутствие вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, герпеса человека 6-го типа, вируса Эпштейна—Барр, цитомегаловируса и парвовируса B19. Фактор некроза опухоли α в сыворотке крови

не определялся, в то же время уровень интерлейкина-6 превысил референсные значения ($\leq 12,7$ пг/мл) и составил 14,8 пг/мл. Кроме того, методом иммуноферментного анализа по методике, разработанной в нашем учреждении [8], было диагностировано значительное повышение уровня кардиоспецифических антител IgG к β_1 -адренорецептору (7,2 отн. ед. при норме менее 1 отн. ед.), что, вероятнее всего, указывало на значимую роль аутоиммунных механизмов в повреждении миокарда. С учетом анамнестических данных о ранее перенесенной ОРВИ, повышенного уровня маркеров воспаления по данным лабораторных анализов крови при отсутствии кардиотропных вирусов было сделано предположение о взаимосвязи ЭШ с аутоиммунным воспалительным процессом. Вследствие этого в течение 7 дней проводилась терапия глюкокортикостероидами (преднизолон 1 мг/кг/сут перорально).

Однако, несмотря на все проводимые мероприятия, частые рецидивы ЖТ и ФЖ, требующие до десяти сбрасываний ИКД в сутки, продолжались.

Учитывая абсолютную неэффективность консервативной тактики терапии ЭШ при наличии потенциально аритмогенного субстрата в виде обширной аневризмы в верхушке ЛЖ, было принято решение провести хирургическое вмешательство по жизненным показаниям. Пациентке была выполнена аневризмэктомия с окружающей эндокардиальной резекцией и ультразвуковой деструкцией эндокарда с эндовентрикулопластикой ЛЖ (операция Дора) на фоне гемодинамической поддержки внутриаортальной баллонной контрпульсацией, а также постоянной внутривенной инфузии лидокаина. В послеоперационном периоде у пациентки были зарегистрированы явления СН, потребовавшие краткосрочной инотропной поддержки. Другие существенные осложнения в послеоперационном периоде не наблюдались.

По результатам гистологического анализа материала резецированной аневризмы были обнаружены очаги массивной субэндокардиальной инфильтрации с различными воспалительными

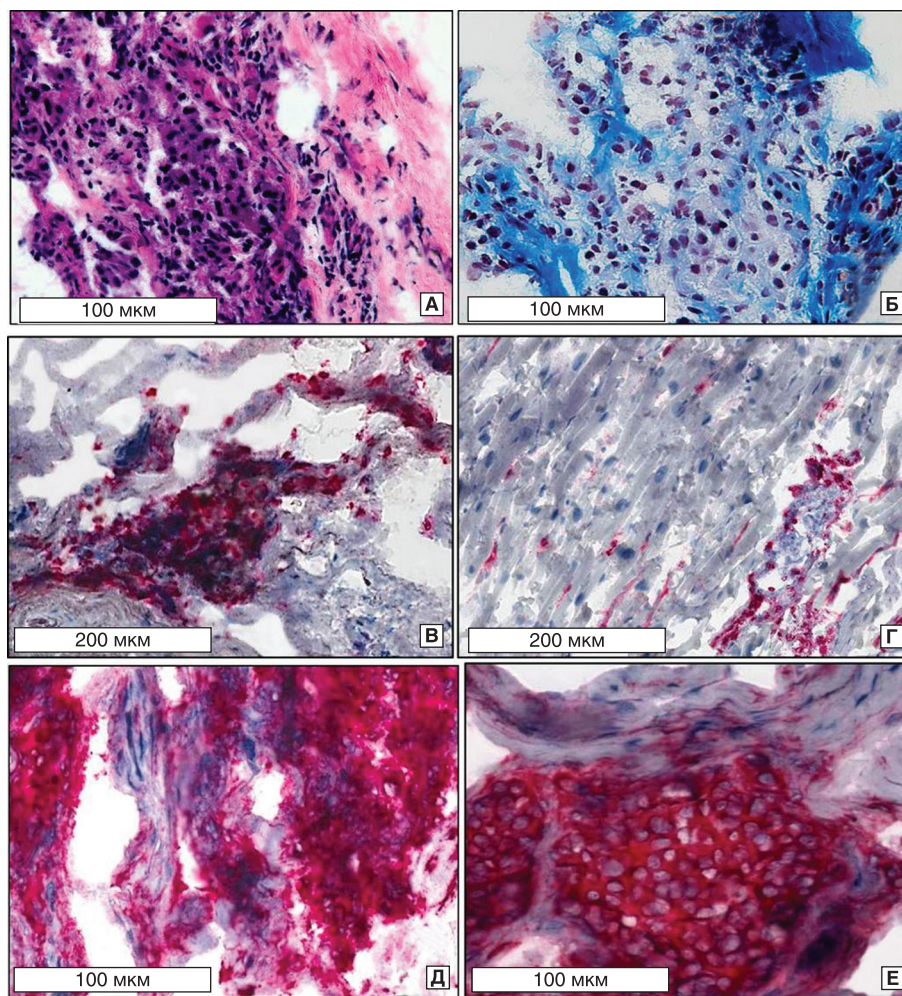


Рисунок 2. Гистологическое исследование резецированной аневризмы. Световая микроскопия.

А. Среди обширного поля соединительной ткани обнаруживается большой инфильтрат лимфоцитов (окраска гематоксилином и эозином). **Б.** Среди волокон коллагена обнаруживается тот же инфильтрат (окрашивание по Массону). **В–Е.** Иммуногистохимическое окрашивание щелочной фосфатазой для выявления лимфоцитов CD4+ (**В**), лимфоцитов CD8+ (**Г**), макрофагов CD68+ (**Д**) и лимфоцитов CD3+ (**Е**); клеточные ядра дополнительно окрашены гематоксилином.

клетками (главным образом Т-лимфоциты CD3+ и макрофаги CD68+). Инфильтраты были локализованы преимущественно на границе между соединительной тканью и некротизированным миокардом (рис. 2). Согласно существующим иммуногистологическим критериям присутствия более 14 воспалительных клеток (лимфоцитов и до четырех макрофагов) на 1 мм² достаточно для подтверждения активного миокардита [9]. Полученная гистологическая картина полностью соответствовала диагнозу острого миокардита. Принимая во внимание отрицательный результат ПЦР материала аневризмы на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, вирус герпеса человека 6-го типа, вирус Эпштейна—Барр, аденовирус, вирус Коксаки В3, цитомегаловирус и парвовирус В19, можно предположить, что, вероятнее всего, в данном случае имела место аутоиммунная природа воспаления.

При контрольной ЭхоКГ в послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика в виде уменьшения в размерах полости ЛЖ (КДР 6,0 см, КДО 177 мл), увеличения ФВ ЛЖ до 39%. Сохранялся акинез верхушечных сегментов ЛЖ в связи с наличием заплаты, несколько уменьшилось СДЛА (до 28 мм рт. ст.), отмечалась митральная регургитация I—II степени. В течение полугодового наблюдения после оперативного вмешательства срабатывания ИКД не отмечалось. На фоне стандартной терапии ХСН и приема амиодарона состояние пациентки оставалось стабильным, сохранялся стойкий синусовый ритм. Повторный анализ уровня аутоантител к β_1 -адренорецепторам продемонстрировал значительное его снижение (с 7,2 до 3,2 отн. ед.).

Основной находкой в описанном случае является тот факт, что у пациентки, которая пережила повторный ИМ с формированием верхушечной аневризмы ЛЖ (значимым для возникновения ЖТ и ФЖ аритмогенным субстратом), фактором, провоцирующим ЭШ, явилось воспалительное повреждение миокарда. Миокардит может вызывать аритмии как в острой фазе, в результате клеточной инфильтрации миокарда и некроза миоцитов, так и в хронической стадии в результате аутоиммунного воспаления, фиброза и электрического ремоделирования желудочков [9]. В описанном нами случае у пациентки отмечалась большая электрически нейтральная рубцовая зона как результат повторных ИМ. Считается, что субстратом желудочковых аритмий у пациентов, перенесших ОИМ, является так называемая «пограничная», или «серая», зона, располагающаяся между рубцом и жизнеспособным миокардом. Согласно современным концепциям, возникновению большинства эпизодов ЖТ/ФЖ способствует активация «спящего» аритмогенного субстрата в миокарде желудочков под воздействием специфических триггеров и модулирующих факторов, одним из которых может быть воспаление [10]. Наша гипотеза была подтверждена результатами

гистологического исследования аневризмы. Воспалительные инфильтраты были обнаружены в «пограничной» зоне, как в наиболее подверженной повреждающим факторам (так называемые *locus minoris resistentiae*).

Ключевой находкой, позволившей заподозрить миокардит, было повышение уровня АТ к β_1 -АР, отражавшее аутоиммунное воспаление в миокарде. Экспериментальные работы свидетельствуют о том, что АТ к β_1 -АР могут значительно изменять электрофизиологические свойства миокарда, индуцируя постдеполяризацию, увеличивая длительность потенциала действия, уменьшая плотность калиевых каналов [11]. Все эти изменения могут дополнительно модифицировать аритмогенный субстрат, делая его более уязвимым для различных триггеров.

Повреждение миокарда любой этиологии сопровождается появлением антигенов, что может вызывать запуск аутоиммунных механизмов, приводя к появлению в крови аутоантител. На сегодняшний день доказано, что присутствие аутоантител в сыворотке крови может вызывать патологическое ремоделирование миокарда ЛЖ и приводить к дилатации камер сердца, сердечной недостаточности. В связи с этим элиминация аутоантител из кровотока может служить терапевтической задачей, а возможными методами ее проведения могут являться селективная иммуносорбция, а также внутривенное введение иммуноглобулинов. Полноценной стратегии лечения миокардитов на данный момент не существует. В литературе описаны лишь единичные попытки систематизации терапевтических схем, одной из которых является двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование TIMIC [12]. Это исследование предполагает комбинированную иммуносупрессивную терапию (преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут в течение 4 недель со снижением дозы до 0,33 мг/кг/сут в последующие 5 мес в комбинации с азатиоприном в дозе 2 мг/кг/сут в течение 6 мес) в случае подтвержденного эндомикардиальной биопсией миокардита и СН, сохраняющейся в течение 6 мес и более вопреки оптимальной терапии [12]. В описанном случае нами были предприняты безуспешные попытки подавления воспаления преднизолоном в связи с предполагаемой аутоиммунной природой воспаления (высокий титр антител к β_1 -адренорецепторам). Однако полностью применить схему, предложенную в исследовании TIMIC, оказалось невозможным в связи с тяжелым состоянием пациентки и невозможностью проведения столь долгосрочной терапии. В связи с неэффективностью иммуносупрессивной терапии, а также с отсутствием альтернативных способов подавления воспаления мы обратились к хирургическому лечению, которое оказалось весьма успешным: резекция аневризмы с большей частью воспаленного миокарда, являющегося не только аритмогенным

субстратом, но и источником антигенов, привела к прекращению ЭШ, что сопровождалось снижением аутоантител к β_1 -адренорецептору.

Можно заключить, что ЭШ даже у пациентов, перенесших ИМ, в некоторых случаях может быть результатом воспалительного поражения миокарда. Повышенный уровень периферических воспалительных биомаркеров, таких как ИЛ-6 и АТ к β_1 -АР, может отражать потенциально обратимое воспаление миокарда. Приведенные нами данные могут пролить свет на некоторые аспекты патогенеза желудочковых аритмий в случаях ЭШ. Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки стратегий лечения миокардитов, которые в дополнение к хирургическим методам смогут помочь в лечении инициированных воспалением ЖТ.

Сведения об авторах

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Гупало Елена Михайловна, к. м. н., младший научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова
elena4ka_g@mail.ru

Костюкевич М. В., аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова

Миронова Н. А., к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова

Киктев В. Г., к. м. н., старший научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова

Чумаченко П. В., к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова

Голицын С. П., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В. И. Шумакова»

Шумаков Д. В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кардиохирургическим отделением № 2

Литература

1. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm* 2007; 4:1395–1402.
2. Eifling M, Razavi M, Massumi A. The evaluation and management of electrical storm. *Tex Heart Inst J* 2011; 38:111–121.
3. Streitner F, Kuschyk J, Veltmann C et al. Role of proinflammatory markers and NT-proBNP in patients with an implantable cardioverter-defibrillator and an electrical storm. *Cytokine* 2009; 47:166–172.
4. Aukrust P, Ueland T, Lien E et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83:376–382.
5. Jahns R, Boivin V, Siegmund C et al. Autoantibodies activating human 1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99:649–654.
6. Iwata M, Yoshikawa T, Baba A et al. Autoantibodies against the second extracellular loop of 1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *JACC* 2001; 37:418–424.
7. Pei J, Li N, Chen J et al. The predictive values of 1-adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:887–894.
8. Гупало Е. М., Стукалова О. В., Рогова М. М. и др. Взаимосвязь очагов позднего контрастирования гадолинием по данным магнитно-резонансной томографии, аутоантител к мембранным рецепторам кардиомиоцитов и желудочковых нарушений ритма у больных дилатационной кардиомиопатией. *Кардиология* 2014; 12:28–31.
9. Maisch B, Pankuweit S. Standard and etiology-directed evidence-based therapies in myocarditis: state of the art and future perspectives. *Heart Fail Rev* 2013; 18:761–795.
10. Sweeney MO. Sudden death in heart failure associated with reduced left ventricular function: substrates, mechanisms, and evidence-based management. Part I. *PACE* 2001; 24:871–887.
11. Fukuda Y, Miyoshi S, Tanimoto K et al. Autoimmunity against the second extracellular loop of 1-adrenergic receptors induces early afterdepolarization and decreases in K-channel density in rabbits. *JACC* 2004; 43:1090–1100.
12. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009; 30:1995–2002.