Combination of chronic myocarditis and progressive coronary artery disease: differential diagnosis and stepwise treatment

Lutokhina Yu. A.¹, Blagova O. V.¹, Sedov V. P.¹, Zaydenov V. A.², Nedostup A. V.¹

Aim. To assess the differential diagnosis in a patient with a combination of coronary artery disease and myocarditis and the results of stepwise treatment (including immunosuppressive therapy (IST), and coronary stenting).

Material and methods. A 56-year-old female patient with hypertension, obesity (body mass index, 31.6 kg/m²), diabetes and psoriasis developed shortness of breath after a respiratory viral infection. Primary echocardiography revealed left heart dilatation, ejection fraction (EF) of 21%. Coronary angiography revealed anterior descending artery stenosis of 75%, circumflex artery — 80%, and right coronary artery — 70%. Percutaneous coronary intervention was performed after a second coronary stent implantation. Starting 5 years after the beginning of IST, new episodes of dyspnea developed in the absence of evidence of myocarditis. As the cause of their appearance, ischemia due to progressive coronary atherosclerosis was diagnosed, confirmed by the absence of signs of scar tissue, indications for further revascularization were not satisfied. With magnetic resonance tomography, the integrity of the left ventricular wall was confirmed, and a moderate tolerated to physical нагрузкам.

Results. In the blood test, anti-endothelial cell antibodies were 1:320, anti- nuclear antibodies (ANA) 1:40. In the perfusion scintigraphy, there were signs of ischemia and infarction, and in the magnetic resonance (MRI) and computed tomography (CT) scans, no signs of myocardial infarction or indications for further revascularization were found. The patient was treated with stepwise treatment (including immunosuppressive therapy (IST) and coronary stenting). To assess the differential diagnosis in a patient with a combination of coronary artery disease, myocarditis and chronic heart failure, in the presence of such a combination, the reasons for the signs of heart failure were sequentially reviewed on each stage of the disease.

Key words: ischemic heart disease, myocarditis, anti-endothelial antibodies, chronic heart failure, immunosuppressive therapy.

References and activity: not.

¹ Лутохина Ю. А.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X. Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой терапии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-2326-9347, Зайденов В. А. — к.м.н., врач, ORCID: 0000-0002-0102-9740, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5426-3151.

¹ Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lebedeva12@gmail.com

АД — артериальное давление, АНФ — специфический антинуклеарный фактор к ядрам кардиомиоцитов, АТ — антикардиальные антитела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магниторезонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФТК — Факультетская терапевтическая клиника, Х М — Холтеровское мониторирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 18.05.2020.
Рецензия получена 06.06.2020.
Принята к публикации 29.06.2020.

Для цитирования: Лутохина Ю. А., Благова О. В., Седов В. П., Зайденов В. А., Недоступ А. В. Сочетание хронического миокардита и прогрессирующей ишемической болезни сердца: дифференциальный диагноз и поэтапное лечение. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):3915. doi:10.15829/1560-4071-2020-3915

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3915
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
В современной кардиологии в последние годы особое внимание уделяется не только всестороннему изучению отдельных заболеваний, но и сочетанию нескольких нозологий. При этом сочетание различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) нередко существенно меняет подход к диагностике и лечению пациента, а также оказывает важное влияние на прогноз. Стенокардия — самая часто встречающаяся форма ишемической болезни сердца (ИБС). Ее распространенность увеличивается в популяции с возрастом: с 5–7% у женщин 45–64 лет до 10–12% среди женщин в возрасте 65–85 лет, и с 4–7% среди мужчин 45–64 лет до 12–14% среди мужчин в возрасте 65–85 лет [1]. Миокардит является наиболее распространенным заболеванием миокарда. По некоторым оценкам, на его долю приходится до 10% пациентов с ССЗ в Российской Федерации [2]. Таким образом, сочетание ИБС и миокардита вполне вероятно встретить в повседневной клинической практике, и при ведении таких больных крайне важно принимать во внимание оба этих заболевания. Об этом и пойдет речь в статье.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 56 лет, впервые поступила в Факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) им. В. Н. Виногра́дова в декабре 2013г с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках, боли в левом плече, возникающие при умеренной физической нагрузке, проходящие в покое в пределах 15 мин, эпизоды по-вышения артериального давления (АД) максималь до 160–170 и 110 мм рт.ст. Эпизодически принимала антигипертензивные препараты (престариум, конкор) с неполным эффектом. С осени 2012г впервые появились непродолжительные эпизоды одышки при умеренных физических нагрузках и боли в левом плече. Не обследовалась. В марте 2013г перенесла острую респираторную вирусную инфекцию с субфебрильной температурой, сохранившейся на протяжении 3 нед. После курса антибактериальной терапии температура нормализовалась, однако появилась одышка, которая затем самостоятельно регрессировала в течение нескольких недель. Амбулаторно была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ), при которой обнаружено незначительное увеличение полости левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) составила 51%.

Ухудшение состояния с 22.09.2013, когда после употребления большого количества жидкости появилась сильная одышка, которая быстро нарастала вплоть до необходимости нахождения в вынужденном положении ортопноэ. При компьютерной томографии грудной клетки выявлены небольшое количество жидкости в правой плевральной полости, кальцинуз аорты, коронарных артерий. Госпитализирована в отделение пульмонологии, где высказано предположение о кардиогенной природе одышки. При повторной ЭхоКГ ФВ составила 21%, определялись гипоактивность переднеперегородочного сегмента, дилатация левых камер сердца. При коронарографии: 75% стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) на всем протяжении, 80% стеноз устья огибающей артерии (ОА), стеноз правой коронарной артерии (ПКА) в проксимальной трети до...
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

равномерное, особенно, в области боковой стенки, в отсроченную фазу отчетливых участков накопления в миокарде нет.

Для исключения некомпактного миокарда, рубцового поражения проведена магниторезонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием: подтверждены умеренная дилатация ЛЖ (КДР 5,8 см, конечный диастолический объем 111 мл/м² при норме до 92 мл/м²), снижение его сократимости (ФВ 37%) без четких зон отсроченного контрастирования миокарда. Данных за некомпактный миокард не получено. Гипертрофии миокарда нет (толщина межжелудочковой перегородки 11-12 мм, задней стенки — 10 мм), масса миокарда на верхней границе нормы.

Представленные пациенткой коронарограммы (до и после стентирования) были консультированы директором ФТК, профессором В. А. Сулимовым: имеющиеся у больной стенозы были существенно завышены при интерпретации результатов коронарограммы по месту жительства; степень стеноза ПНА, устья ОА не превышает 50-60%, дальнейшая реваскуляризация не требуется. Более того, стеноз ПКА также не превышал 50-60%, в связи с чем показания к его стентированию были сомнительны, и процедура не привела к улучшению состояния пациентки.

Таким образом, диагноз ИБС при наличии значимого коронарного атеросклероза был высоковероятным. Боли в левом плече, возникающие при физической нагрузке и проходящие в покое, были расценены как стенокардия. Проведение нагрузочных проб в связи с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) не представлялось возможным, данных за перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) при сцинтиграфии, ЭхоКГ, МСКТ и МРТ не получено, изменения на ЭКГ пиксоинфарктного характера отмечались в течение многих лет, а умеренная степень коронарного атеросклероза не объясняла выраженной дисфункции ЛЖ.

С учетом относительно позднего для первичной кардиомиопатии возраста развития декомпенсации, четкой

Рис. 1. ЭКГ пациентки (описание в тексте).
связи нарастания симптомов сердечной недостаточности с перенесенной острый респираторной вирусной инфекции, отягощённого иммунного статуса (псориаз), быстрого развития диффузной дисфункции миокарда со снижением ФВ до 21%; высоких титров Ат (к антигенам эндотелия и проводящей системы сердца) с нарастанием симптомов сердечной недостаточности; нижней ФВ ЛЖ до 16%; высоких титров Ат к клеточной мускулатуре и волокнам проводящей системы сердца.

**Таблица 1**

| Параметр | Декабрь 2013 г | Май 2014 г | Декабрь 2014 г | Декабрь 2015 г | Май 2016 г | Ноябрь 2017 г | Май 2018 г | Май 2019 г |
|----------|----------------|-------------|----------------|----------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| АНФ (N нет) | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| АТЭ (N 1:40) | 1:20 | 1:80 | 1:80 | 1:160 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 |
| АТГМК (N 1:40) | 1:80 | 1:160 | 1:80 | 1:160 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 |
| АТВПС (N 1:40) | 1:320 | 1:320 | 1:160 | 1:80 | 1:160 | 1:80 | 1:80 | 1:80 |
| Одышка | +++ | ++ | + | ++ | – | – | – | ++ |
| ФВ ЛЖ, % | 21–43 | 47 | 49 | 41 | 52 | 50 | 51 | 41–50 |
| Доза азатиоприна (мг/сут) | 150 | 150 | 50 | 150 | 150 | 100 | 150 | 150 |

**Сокращения:** АНФ — специфический антигепариновый фактор к ядрам кардиомиоцитов, АТЭ — антитела к антигенам эндотелия, АТГМК — АТ к антигенам клеточной мускулатуры, АТВПС — АТ к антигенам волокнам проводящей системы сердца, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

С начала 2014г появились эпизоды головокружений, редкие предобморочные состояния. В мае 2014г обратилась в ФТК. Отмечена отчётливая положительная динамика: уменьшение одышки, возрастание ФВ до 46–48%, уменьшение КДР ЛЖ до 5,3 см, несмотря на прибавку в весе 9 кг. При ХМ на фоне приема 2,5 мг бисопролола отмечено 49 пауз >2 сек, макс. 2,3 сек, частые эпизоды постэкстраксистолической депрессии синусового узла. Доза бисопролола снижена до 1,25 мг/сут., на фоне чего зарегистрированы лишь единичные эпизоды синоатриальной блокады в ночное время. Сохранялись признаки умеренной активности миокардита (табл. 1), терапия азатиоприном продолжена в прежней дозе. При ультразвуковой допплерографии выявлены гемодинамически значимые стенозы внутренних сонных артерий (справа до 50%, слева до 60%). В декабре 2014г отмечено снижение титров Ат, доза азатиоприна уменьшена до 50 мг/сут. При ХМ зарегистрированы 195 пауз (максимальная продолжительность 3,78 сек), в связи с чем бисопролол полностью отменен. Чувствовала себя удовлетворительно в течение последующего года.

В декабре 2015г появилась и постепенно наросла одышка, снизилась толерантность к физическим нагрузкам, госпитализирована в ФТК. При ЭхоКГ выявлено снижение ФВ до 41% без диапазона ЛЖ. Нагрузочные пробы не проводились в связи с одышкой, от проведения пробы не проводились в связи с одышкой, от проведения пробы не проводилось. Чувствовала себя удовлетворительно в течение последующего года.
Состояние больной оставалось стабильным вплоть до декабря 2018г (табл. 1), когда отметила нарастание одышки, ощущение “кома за грудиной” без четкой связи с физическими нагрузками. При ЭхоКГ, выполненной по месту жительства в январе 2019г, ФВ ЛЖ составила 41%. В мае 2019г вновь госпитализирована в ФТК для исключения обострения миокардита. По данным ЭхоКГ, проведенной в клинике, ФВ составила 50%, не отмечено нарастания титра Ат, что потребовало поиска других причин ухудшения состояния. В связи с наличием факторов риска ИБС и верифицированной нестабильной стенокардией, верифицированной ИБС, было дано направление в ФТК для определения дальнейшей тактики ведения, но причина, напротив, оказалась более "банальной": при нагрузочной пробе верифицирована ИБС, обусловленная прогрессированием коронарного атеросклероза у пациентки с гипертонической болезнью, ожирением и в полной мере контролируемым СД. Своевременное патогенетическое лечение (реваскуляризация и антиагреганты) вновь позволило добиться стабилизации состояния на хорошем уровне.

Что касается последнего ухудшения самочувствия больной, то ее длительный анамнез по миокардиту заставил врачей по месту жительства, исходно диагностировавших ИБС, рассмотреть отрицательную динамику как нарастание активности миокардита. Она была вновь направлена в ФТК для определения дальнейшей тактики ведения, но причина, напротив, оказалась более "банальной": при нагрузочной пробе верифицирована ИБС, обусловленная прогрессированием коронарного атеросклероза у пациентки с гипертонической болезнью, ожирением и в полной мере контролируемым СД. Своевременное патогенетическое лечение (реваскуляризация и антиагреганты) вновь позволило добиться стабилизации состояния на хорошем уровне.

Учитывая высокую распространенность и миокардита, и ИБС, сочетание этих двух нозологий вполне вероятно. Тем не менее, в литературе крайне мало данных на этот счет. Встречаются много публикаций об инфарктоподобном варианте миокардита, однако о сочетании миокардита и "классической" ИБС удаляется обнаружить лишь несколько публикаций. Группой японских ученых описан пациент с длительным анамнезом ИБС с многососудистым поражением, при чем острой декомпенсации ХСН у которого стал морфологически верифицированный литмофациторный фульминантный миокардит, сперва расцененный как острый коронарный синдром [3]. Основной посыл авторов совпадает с нашим: наличие у больного верифицированной ИБС может затруднять своевременную диагностику миокардита и следует иметь в виду поиски иных причин ухудшения состояния ранее стабильного пациента с ИБС.

В 1999г учеными из Италии описано 7 пациентов с распространенными коронарным атеросклерозом, бивентрикулярной сердечной недостаточностью и диастатической недостаточностью ЛЖ без предшествующего ИМ. У всех этих больных при биопсии миокарда был диагностирован активный литмофациторный мио-
кардит в соответствии с Далласскими критериями, кроме того, у двух пациентов отмечалось повышение титров Ат. Двумя пациентам, помимо классического лечения XCH, была назначена иммуносупрессивная терапия миокардита сочетанием преднизолона и азаципропина, и через 8 мес. у них отмечено существенное увеличение ФВ ЛЖ (с 15% до 50% и с 20% до 38%), в то время как у 5 больных без иммуносупрессивной терапии ФВ осталась низкой и один из них умер [4].

Мы неоднократно наблюдали случаи сочетания различных форм ИБС и миокардита. При наблюдении за более чем 600 больными с миокардитом нами выделены два варианта инфарктоподобного миокардита (благоприятный и неблагоприятный), описаны многочисленные формы микро- и макрососудистых изменений (в т.ч. осложнений ИМ) с морфологически и клинически верифицированным миокардитом, а также случаи развития миокардита после ИМ [7]. В последней ситуации речь может идти о развитии вторичного иммунного воспаления, которое следует называть миокардиальным вариантом синдрома Дрессера.

Неоднократно приходилось также писать о неоднозначности и неоправданном зачастую использовании клинического термина “ишемическая кардиомиопатия”, который, к сожалению, стал применяться и патологоанатомами вместо гораздо более правильного и понятного в их области диагноза “малочасто встречаемый кардиосклероз”. Под ишемической кардиомиопатией сегодня чаще всего понимают выраженное постинфарктное ремоделирование ЛЖ с дилатацией его полости и прогрессирующим снижением ФВ, однако в 1970г этот термин был предложен для обозначения синдрома дилатационной кардиомиопатии у больных с многососудистым коронарным атеросклерозом независимо от ИМ в анамнезе. При этом остаются неясными причины развития кардиомиопатии лишь у небольшой части пациентов с ИБС. Очевидно, что помимо хронической ишемии должны иметь место особые факторы, которые присутствуют не у всех, — вероятно, генетические.

В представленном случае у нас нет оснований думать о развитии истинной ишемической кардиомиопатии по целому ряду причин: исходно не было не только ИМ и тяжелого многососудистого поражения (по оценке В.А. Сулимова, степень стенозов была еще меньше, чем описано в больнице по месту жительства), но и верификационной ишемии; значительное улучшение состояния и возрастание систолической функции ЛЖ были достигнуты в отсутствие полной реваскуляризации миокарда; до имплантации ЭКС (т.е. на протяжении первых трёх лет болезни) β-блокаторы использовались лишь в минимальной дозе и затем были вынужденно отмены, что не позволяет говорить об оптимальной медикаментозной терапии ИБС и XCH; выраженный клинический эффект был достигнут назначением азарагии.

Заключение
Наличие умеренного коронарного атеросклероза в отсутствие признаков ишемии и ИМ не должно рассматриваться как единственная причина выраженной систолической дисфункции миокарда. У больных с верифицированной ИБС и хроническим атеросклерозом сердца диастолическая функция ЛЖ и контроль над симптомами ХСН. У больных с миокардитом и ИБС в равной степени требуют лечения. При наличии такого сочетания причин ухудшения состояния и показания к различным видам лечения должны дифференцированно переоцениваться на каждом этапе болезни.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References
1. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25:4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25:4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
2. Paleyev NP, Paleyev FN. Non-coronarogenic myocardial diseases and their classification. Russ J Cardiol. 2009;(3):5-9. (In Russ.) Палеев Н. Р., Палеев Ф. Н. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация. Российский кардиологический журнал. 2009;3:5-9.
3. Fujita S, Okamoto R, Takamura T, et al. Fulminant myocarditis in a patient with severe coronary artery disease. J Cardiol Cases. 2013;9(1):15-7. doi:10.1016/j.jcc.2013.08.010.
4. Frustaci A, Chimenti C, Maisano F. Global biventricular dysfunction in patients with asymptomatic coronary artery disease may be caused by myocarditis. Circulation. 1999;99(10):1295-9. doi:10.1161/01.cir.99.10.1295.
5. Nedostup AV, Blagova OV, Kogan EA, et al. Myocardial vasculitis: nosologic unit, clinical picture, diagnostics, treatment. Kardiologiia i Cardiovasc Surg. 2014;(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. 2014;3:85-92.
6. Blagova OV, Nedostup AV. Contemporary masks of the myocarditis (from clinical signs to diagnosis). Russ J Cardiol. 2014;(5):13-22. doi:10.15829/1560-4071-2014-5-13-22.
7. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, et al. Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. Msk.: Geotar-Media, 2019. p. 884. (In Russ.) Благова О. В., Недоступ А. В., Коган Е. А. и др. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу. Российский кардиологический журнал. 2014;5:13-22. doi:10.15829/1560-4071-2014-5-13-22.