

Гемоиммунопреципитация — новый подход в лечении дилатационной кардиомиопатии

Б.М. Тодуров, Г.И. Ковтун, А.В. Михайлова, А.Н. Дружина

Городская клиническая больница «Киевский городской центр сердца»

По определению ВОЗ, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является одной из главных причин развития тяжелой сердечной недостаточности и показанием к трансплантации сердца [1]. Достоверных сведений об этиологии этого заболевания нет, поэтому можно отнести его к идиопатической форме. В основе клинических проявлений ДКМП лежит нарушение сократительной способности миокарда, снижение сердечного выброса и увеличение остаточного объема крови в желудочках сердца. При этом гипертрофия миокарда отсутствует или является недостаточной для компенсации систолической дисфункции [2].

ДКМП встречается у 7-8 человек на 100 тыс. населения. При консервативном лечении годовая летальность пациентов с ДКМП составляет около 45%, а пятилетняя выживаемость не превышает 25% [7], поэтому медико-социальное значение этого заболевания достаточно велико [3]. В первую очередь это связано с высокой вероятностью внезапной смерти, а также со злокачественностью течения ДКМП, поражающей преимущественно лиц трудоспособного возраста, с развитием прогрессирующей, часто рефрактерной к фармако-терапии сердечной недостаточности [4]. Поэтому во многих случаях пациентам с ДКМП требуется не только своевременное медикаментозное лечение, но и хирургическая коррекция геометрии полостей и клапанного аппарата сердца [5]. Повышенный интерес отечественных и зарубежных исследователей к изучению ДКМП усугубляется тем фактом, что в последние годы отмечен рост количества пациентов с этой патологией как за счет истинного увеличения больных, так и за счет усовершенствования методов диагностики этого заболевания [6, 8].

Как правило, ДКМП диагностируется поздно, при развитии выраженной недостаточности кровообращения, тромбоэмболических осложнений, жизнеопасных аритмий. Оценка прогноза имеет важное значение для терапии таких больных, в частности для отбора пациентов для своевременного кардиохирургического лечения и трансплантации сердца. Лечебная тактика при данном заболевании продолжает оставаться предметом дискуссий [7, 9]. До последнего времени эффективных методов лечения ДКМП не было, поэтому особый интерес представляют результаты комплексной терапии, проводящейся в Киевском городском центре сердца и основывающейся на проведении сеансов гемоиммунопреципитации.

Материалы и методы

В исследование были включены 34 пациента с подтвержденным диагнозом ДКМП, относящиеся к IV функциональному классу (ФК) по NYHA. Средний возраст участников составил $30 \pm 8,5$ года. Обращалось особое внимание на анамнестическую связь начала заболевания с вирусной инфекцией. Диагноз был установлен на основании жалоб пациентов, а также данных общеклинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Определялись признаки застойной бивентрикулярной сердечной недостаточности, такие как одышка, учащенное сердцебиение, периферические отеки, тяжесть в правом подреберье и эпигастриальной области, общая слабость, быстрая утомляемость. Инструментальные методы исследования включали ЭКГ, УЗИ, рентгенологическое исследование, ангиоэнтерикулографию и скintiграфию миокарда. При ангиоэнтерикулографии у всех

пациентов отмечалась дилатация полостей сердца, преимущественно желудочков, больше левого, снижение их систолической функции при отсутствии нарушений сегментарной сократимости, диффузный характер гипокинезии и интактных коронарных артериях. Умеренная регургитация крови через атриовентрикулярные клапаны при отсутствии их кальциноза. Катетеризация полостей сердца позволила определить повышенное конечно-диастолическое давление (КДД) в левом желудочке, повышенное давление в легочной артерии и правом желудочке. Сцинтиграфия миокарда проводилась с Tc 99 и показала сниженное накопление радиофармпрепарата (РФП) кардиомиоцитами, низкое количество жизнеспособного миокарда, его недостаточное систолическое утолщение. Для исключения специфических заболеваний миокарда, имеющих патогномоничные морфологические признаки, 8 пациентам провели эндомикардиальную биопсию. В крови у всех пациентов были повышены титры IgG к цитомегаловирусу, герпес вирусам I и II типов.

Собственные наблюдения и результаты

Первично пациентов обследовали при поступлении в клинику. При иммунологическом исследовании у всех больных были обнаружены значительно повышенные титры IgG к CMV, IgG к HSV I-II.

При первичном осмотре большинство пациентов предъявляли жалобы на проявления застойной сердечной недостаточности (табл. 1). Одышку отмечали 100% больных, в том числе в покое – 88,9%, жаловались на общую слабость и быструю утомляемость 100% пациентов, у 94,2% была зарегистрирована тахикардия, периферические отеки наблюдались у 87%, тяжесть в правом подреберье и эпигастральной области беспокоила 63,8%, кардиалгии встречались у 34,8% пациентов.

По классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, все пациенты относились к наиболее тяжелому IV ФК.

При анализе анамнеза заболевания обращает на себя внимание его относительно короткая давность – в среднем $1,7 \pm 0,8$ года. В большинстве случаев (75,4%) она не превышала одного года и была выше двух лет лишь у 11,6% больных.

В 87,0% наблюдений заболевание начиналось постепенно. У 92,8% больных оно развивалось остро, обычно после острой респираторной инфекции или пневмонии, что соответствует представлению о возможной связи таких случаев ДКМП с вирусным миокардитом.

Первыми клиническими проявлениями ДКМП, как правило, были симптомы застойной сердечной недостаточности, которые отмечались у 89,9% наблюдавшихся нами больных. При этом в большинстве случаев (66,7%) сердечная недостаточность с самого начала носила бивентрикулярный характер, что весьма характерно для ДКМП. Значительно реже первым признаком заболевания было «беспричинное» возникновение нарушений ритма (7,2% случаев). У одного пациента (2,9%) увеличение размеров сердца обнаружили при профилактическом осмотре.

Данные аускультации сердца при ДКМП неспецифичны. Обращает внимание ритм галопа (III или IV тон), который относится к наиболее ранним признакам заболевания. Он выслушивался у 88,9% больных. В 100% случаев определялся неправильный ритм сердечной деятельности по типу частой экстрасистолии или мерцательной аритмии.

У 100% больных выслушивался систолический шум относительной митральной недостаточности, который в 89,9% случаев сопровождался хорошо различимым шумом трикуспидальной недостаточности.

При электрокардиографическом обследовании на момент поступления у всех пациентов наблюдались различные нарушения ритма – желудочковые и предсердные экстрасистолы (100%), трепетание предсердий 3:1, 2:1 (5,8%), фибрилляция предсердий (5,8%). У одного пациента (2,9%) синусовый ритм восстановлен при помощи радиочастотной абляции, у двоих (5,8%) при помощи электроимпульсной терапии. У одного пациента (2,9%) синусовый ритм восстановился спонтанно во время сеанса гемоиммунопреципитации. Наблюдались такие изменения проводимости, как атриовентрикулярная блокада I степени (29%) и нарушения внутрисердечной проводимости (58%).

При рентгенологическом исследовании выявлены кардиомегалия и застойные явления в малом круге кровообращения.

Таблица 1. Симптомы клинических проявлений (n=34)

Симптом	Одышка	Одышка в покое	Слабость	Тахикардия	Отеки	Кардиалгии
%	100	88,9	100	94,2	87	34,8

Рентгенологическое исследование показало увеличение размеров сердца за счет его левых отделов или чаще тотальное, степень которого варьировала от относительно небольшой до резко выраженной. Кардиоторакальный индекс превышал 0,55.

При проведении эхокардиографии у всех пациентов отмечалось резкое расширение полостей сердца, особенно левого желудочка, который обычно имел сферическую форму при нормальной или уменьшенной толщине стенок. Во всех наблюдениях были выявлены признаки относительной недостаточности атриовентрикулярных клапанов; повышенное давление в правом желудочке и легочной артерии; диффузная гипокинезия и резко сниженная фракция выброса левого желудочка. До лечения КДО левого желудочка в среднем составлял 250,8 мл (187-512 мл), ФВ – в среднем 17,4% (9-21%) (рис. 1).

При проведении ангиоэнтерографии выявили недостаточность атриовентрикулярных клапанов, повышенное давление в правом желудочке и легочной артерии, повышенное КДД в левом желудочке, диффузную гипокинезию и интактные коронарные артерии у всех пациентов.

Восьми больным провели биопсию при помощи биоптота под рентгеновским контролем эндо-, миокарда правого желудочка. Образцы получали из 3-5 участков свободной стенки и межжелудочковой перегородки. Препараты фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего по общепринятой методике из них изготавливали парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону для дифференцирования коллагеновых волокон и кардиомиоцитов.

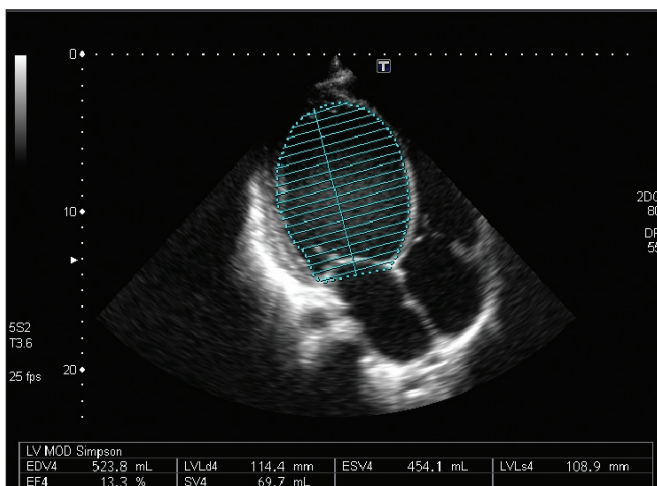


Рис. 1. ЭхоКГ пациента 22 лет на момент поступления в клинику: КДО 523 мл, КСО 454 мл, ФВ 13%

У двоих пациентов биопсию брали также после лечения.

При исследовании эндомиокардиальных биоптатов, полученных при поступлении в клинику в миокарде обнаруживались характерные для ДКМП зоны разрежения, которые образуются в результате лизиса большего или меньшего числа. Наряду с этим встречаются мышечные клетки с сохранившимися ядрами и сарколемой, но с выраженными изменениями структуры цитоплазмы за счет уменьшения количества миофибрилл, их диссоциации и фрагментации. Часто миофибриллы в небольшом количестве локализовались только по периферии клетки под оболочкой. Почти во всех кардиомиоцитах отмечался перинуклеарный отек. Ядра отличались полиморфностью, среди них

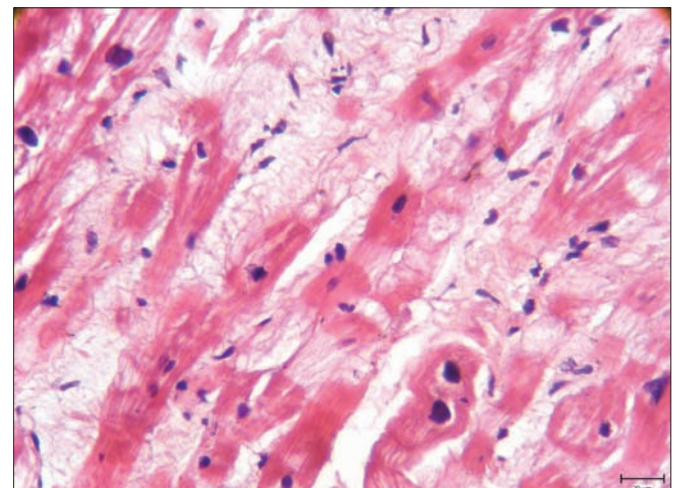


Рис. 2. Выраженный полиморфизм ядер кардиомиоцитов, отек и диффузный склероз интерстиция миокарда при ДКМП. Окраска гематоксилином и эозином x400

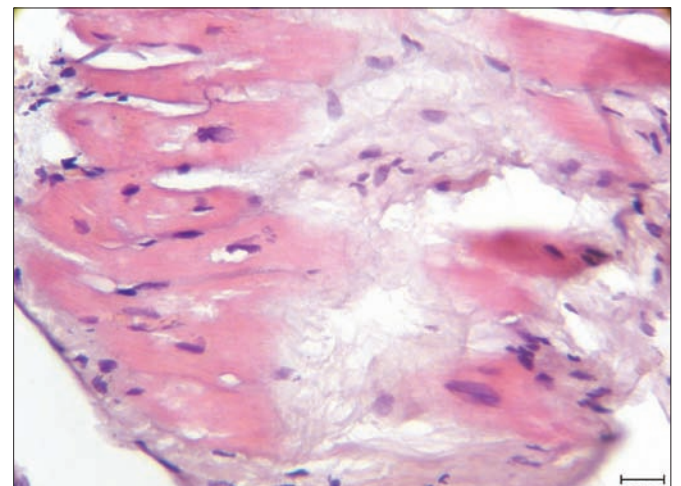


Рис. 3. Выраженный перинуклеарный отек и сегментарный лизис кардиомиоцитов при ДКМП, окраска гематоксилином и эозином x400

встречались очень крупные гиперхромные элементы уродливой формы, что свидетельствует о патологических процессах, происходящих в ДНК, и позволяет предположить вирусную этиологию данного заболевания.

Интерстициальная ткань была отечна вокруг некоторых посткапилляров и венул, выявлялись единичные лейкоциты, преимущественно лимфоидного ряда. В двух случаях в препаратах встречались микроочаги заместительного фиброза. На эндокарде в одном наблюдении локализовались микротромбы. При сцинтиграфии миокарда левого желудочка сердца (рис. 5) отмечено неравномерное накопление РФП (диффузно сниженное), выраженный дефект накопления РФП в области верхушки сердца, базальных сегментах передней и нижней

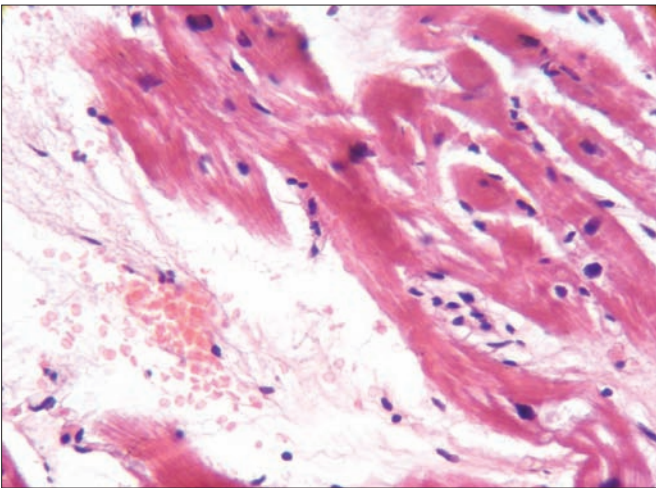


Рис. 4. Феномен разрежения миокарда, единичные лейкоциты лимфоидного ряда, окраска гематоксилином и эозином $\times 400$

стенки левого желудочка. Выявлены сцинтиграфические признаки умеренно сниженного накопления РФП в медиальных сегментах передней и нижней стенок, базальных сегментах перегородки и боковой стенке. Гипокинезия всех стенок левого желудочка. Суммарный рест-счет равен 14. Систолическое утолщение 13% (при норме 60-70%).

Все пациенты получали медикаментозную терапию, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы, антикоагулянты, диуретики, сеансы гемоиммунопреципитации.

С целью восстановления нейрогуморальной регуляции и обратного ремоделирования желудочков сердца пациентам были назначены ИАПФ, среди которых предпочтение отдавалось каптоприлу в начальной дозе 6,25 мг 3 раза в сутки с последующим увеличением дозы до максимально переносимой 50 мг 3 раза в сутки под контролем артериального давления, уровня мочевины и креатинина. У больных с неустойчивой гемодинамикой (40%) терапию ИАПФ начинали после стабилизации гемодинамики под контролем уровня мочевины и калия в сыворотке крови через каждые 3-5 дней.

Все пациенты принимали карведилол, так как в отличие от других β -блокаторов он обладает антипролиферативными и антиоксидантными свойствами. Карведилол назначали в дополнение к стандартному лечению в начальной дозе 3,125 мг 2 раза в сутки, постепенно повышая ее до целевых терапевтических значений.

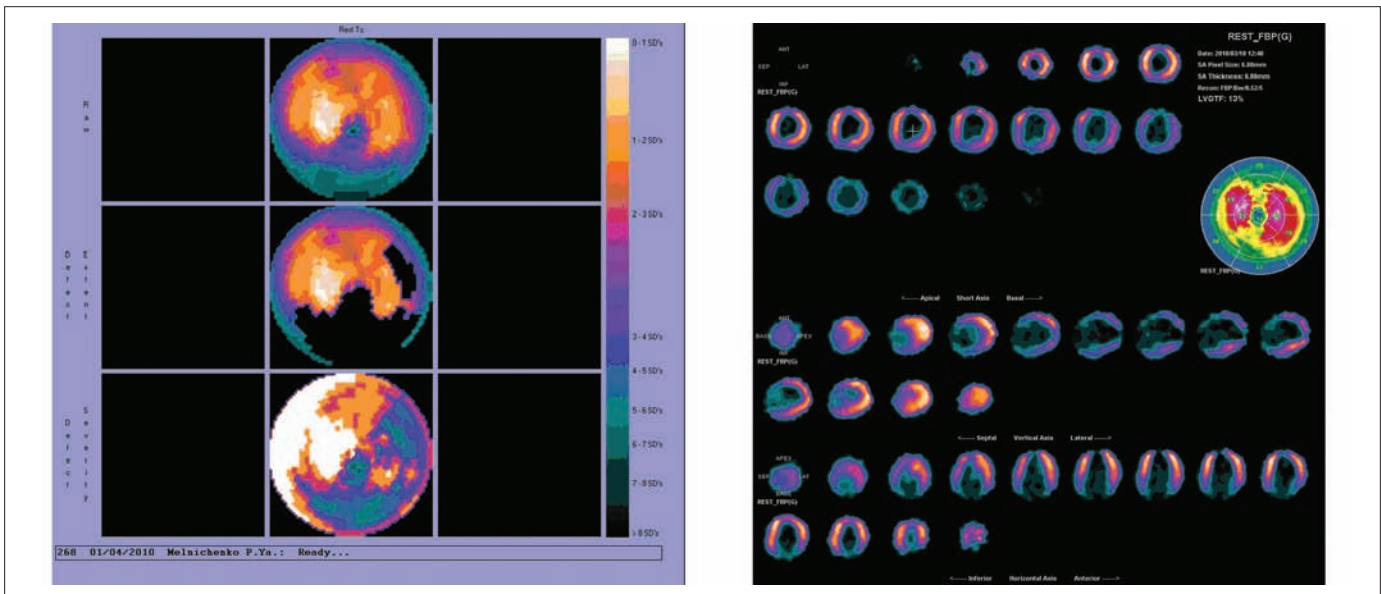


Рис. 5. Сцинтиграфия миокарда пациента с ДКМП при поступлении в клинику

Так как диуретики являются препаратами первого ряда при лечении сердечной недостаточности, всем пациентам были назначены препараты этой группы. Предпочтение отдавалось петлевым диуретикам (фуросемиду), поскольку они эффективно увеличивают экскрецию воды и ионов натрия в петле Генле, а также тиазидам, который оказывает влияние на уровне дистальных отделов извитых канальцев почек. Препараты применялись под контролем водного баланса и из расчета на массу тела пациента. При выраженной гипергидратации (у 80% пациентов) диуретики назначались в такой дозировке, при которой ежедневная потеря жидкости составляла от 600 до 1200 мл. После устранения отеков терапию диуретиками продолжали в поддерживающей дозе. Все пациенты придерживались гипонатриевой диеты (потребление натрия до 2 г/сут) и ограничивали количество выпитой жидкости до 1000 мл/сут. Диуретическая терапия проводилась под ежедневным контролем концентрации ионов калия в сыворотке крови. Диапазон оптимальных значений концентрации K^+ составлял 4,2-5,1 ммоль/л.

Также применяли антагонист альдостерона спиронолактон. Этот препарат рассматривается нами не как калийсберегающий диуретик, а как антагонист альдостерона, являющегося одним из мощных индукторов миокардиального фиброза, что дает основания назначать спиронолактон на любой стадии заболевания. Пациенты получали спиронолактон в дозе от 25 до 50 мг/сут. Дозу препарата снижали в два раза, если уровень сывороточного калия находился в пределах от 5,0 до 5,5 ммоль/л. Основанием для отмены препарата считали развитие гиперкалиемии свыше 5,5 ммоль/л или болезненной гинекомастии.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой ФВ левого желудочка достаточно часто встречаются тромботические осложнения. Маркером повышенного тромбообразования при проведении ЭхоКГ является симптом спонтанного контрастирования. В профилактических целях мы назначали больным непрямыми антикоагулянтами в дозах, позволяющих контролировать МНО в пределах 2,5-3,0.

Опираясь на доминирующую в настоящее время вирусно-иммунологическую теорию патогенеза ДКМП и более ранние работы G. Wallukat et al., мы включили в стандартную схему лечения пациентов

с данной патологией процедуры гемоиммунопреципитации. Результаты ряда исследований показали, что в крови пациентов с ДКМП обнаруживают повышенные титры антител к мускариновым β_1 -адренорецепторам, которые в миокарде имеют как стимулирующее, так и трофическое значение, другим белкам ткани миокарда. Всем участникам исследования мы провели по четыре сеанса гемоиммунопреципитации с разрывом между сеансами от одних до семи суток (в среднем 3,5 сут).

Для проведения процедуры использовали периферический венозный сосудистый доступ. Применялся ДНК-содержащий гемосорбент объемом 200 мл, имеющий выраженное сродство к Ig человека, интерлейкинам, провоспалительным цитокинам и фактору некроза опухоли α . Время процедуры зависело от скорости кровотока в экстракорпоральном контуре и объема циркулирующей крови (ОЦК) пациента и в среднем составило 131 мин. Процедура считалась успешной, если минимум один ОЦК пациента контактировал с гемосорбентом.

Время пребывания пациентов в стационаре определялось динамикой клинической картины заболевания, лабораторных данных, показателей, инструментальных методов исследований, объемом выполненных процедур гемоиммунопреципитации и в среднем составило 12,5 койко-дня. У всех больных по окончании курса процедур на протяжении нескольких дней отмечалось нарастание положительного эффекта (рис. 6-8).

После прохождения курса комплексной терапии все пациенты отметили улучшение общего самочувствия, исчезновение одышки, отеков, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни, в результате чего их функциональное состояние улучшилось не менее чем на один класс по классификации NYHA.

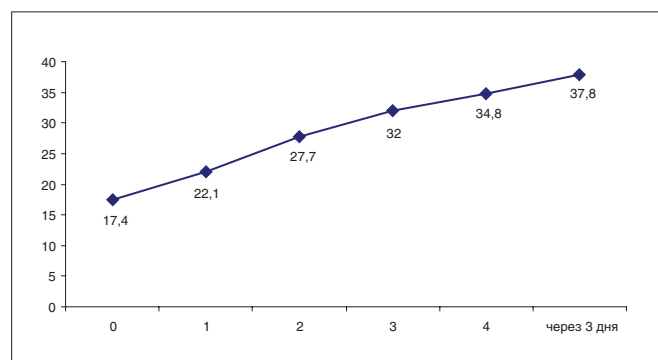


Рис. 6. Средний прирост ФВ на протяжении четырех процедур гемоиммунопреципитации (n=34)

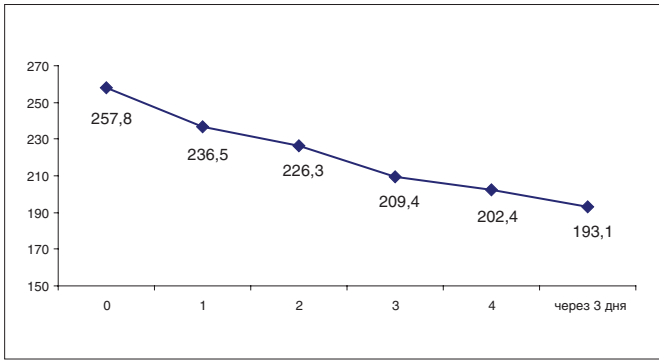


Рис. 7. Средняя динамика КДО на протяжении четырех процедур гемоиммунопреципитации (n=34)

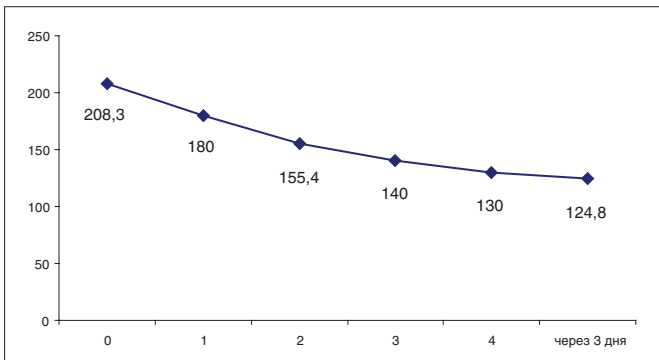


Рис. 8. Средняя динамика КСО на протяжении четырех процедур гемоиммунопреципитации (n=34)

При ЭКГ-исследовании отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества желудочковых экстрасистол. У всех пациентов на момент выписки на ЭКГ регистрировался синусовый ритм. У одного пациента (4%) синусовый ритм восстановлен при помощи радиочастотной абляции, у двоих (8%) при помощи электроимпульсной терапии. У одного пациента (4%) синусовый ритм восстановился спонтанно во время проведения сеанса гемоиммунопреципитации.

Также к моменту выписки у всех больных отмечалась положительная ЭхоКГ-картина. ФВ левого желудочка в среднем увеличилась в 2,2 раза (с 17,4 до 37,8%), КДО при этом уменьшился в 1,3 раза (с 257,8 до 193,1 мл), а КСО – в 1,6 раза (с 208,3 до 124,8 мл), что показано на ЭхоКГ-снимках (рис. 9, 10).

После прохождения курса лечения выполнялась скintiграфия миокарда, на которой достоверно зафиксировано уменьшение зоны с дефектом накопления препарата. Суммарный рест-счет равен 19. Систолическое утолщение повысилось до 23% (рис. 11, 12).

У двух пациентов после прохождения курса терапии повторно была взята биопсия миокарда.

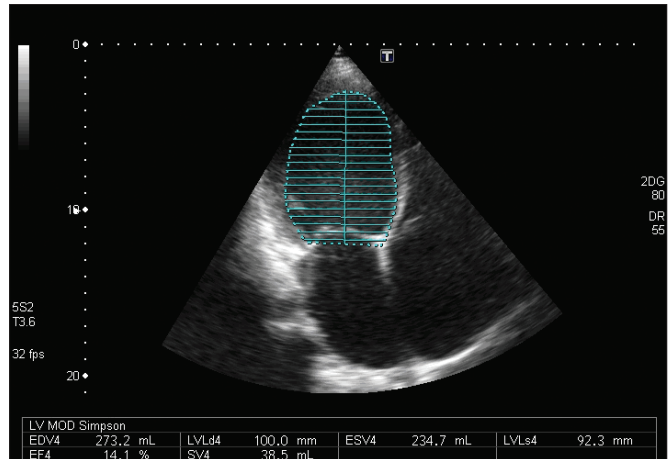


Рис. 9. ЭхоКГ пациента при поступлении в клинику: КДО 273 мл, КСО 234 мл, ФВ 14%

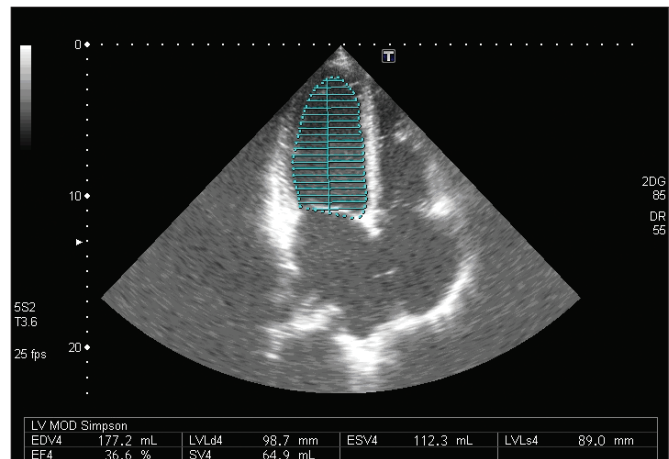


Рис. 10. ЭхоКГ того же пациента после прохождения курса лечения: КДО 177 мл, КСО 112 мл, ФВ 36%

В препаратах отмечалось значительное уменьшение количества кардиомиоцитов с дефицитом миофибрилярного аппарата. Многие кардиомиоциты были гипертрофированы, отек интерстиция сменялся фиброзом зон лишенных кардиомиоцитов, что свидетельствует о начале репаративных процессов как в сохранившихся кардиомиоцитах, так и в миокарде в целом.

Таким образом, после прохождения комплексного лечения у всех пациентов уменьшилась выраженность клинических признаков застойной сердечной недостаточности, вследствие чего их функциональное состояние улучшилось не менее чем на один класс по классификации NYHA.

Заключение

На наш взгляд, комплексное лечение ДКМП, основанное на этиологии и патофизиологических механизмах, включающее не только медикаментозную коррекцию гемодинамики, но и устранение

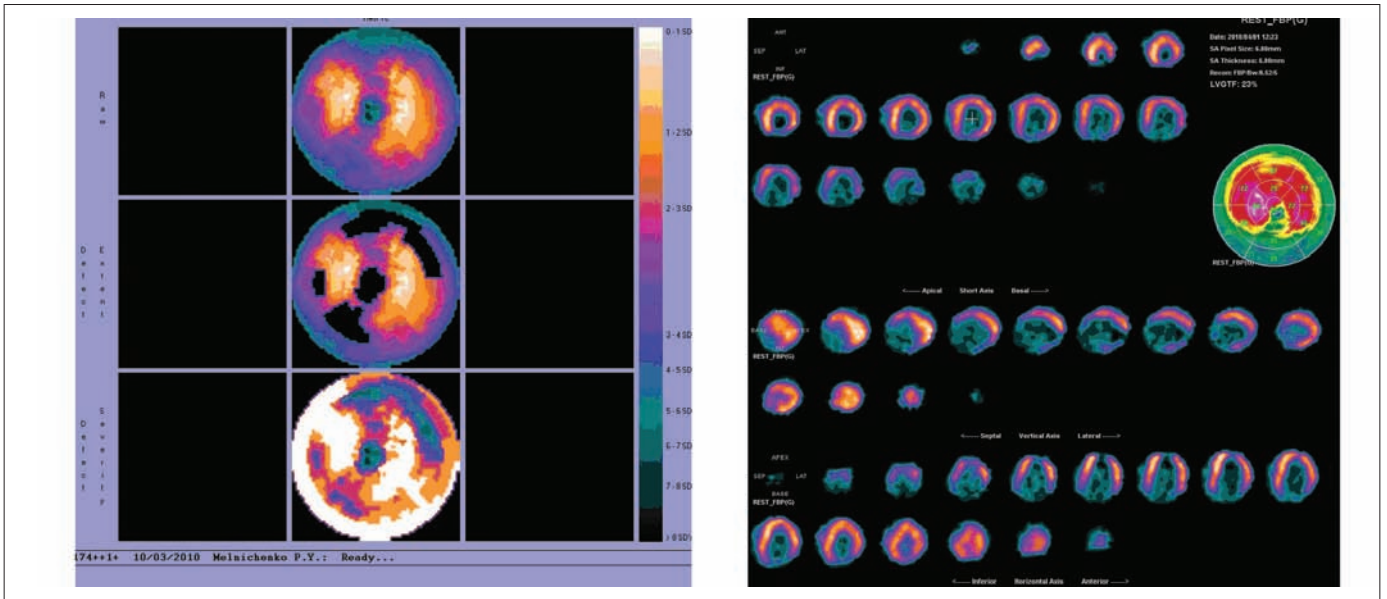


Рис. 11. Результаты сцинтиграфии миокарда пациента, прошедшего курс комплексного лечения

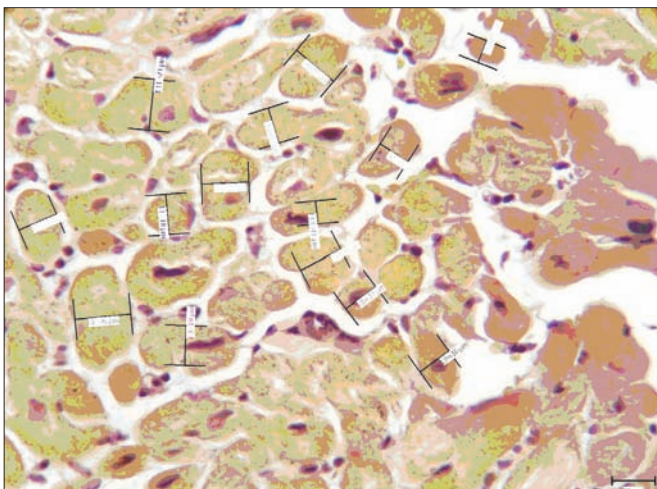


Рис. 12. Гипертрофия кардиомиоцитов пациента, прошедшего курс лечения, окраска пикрофуксином $\times 400$

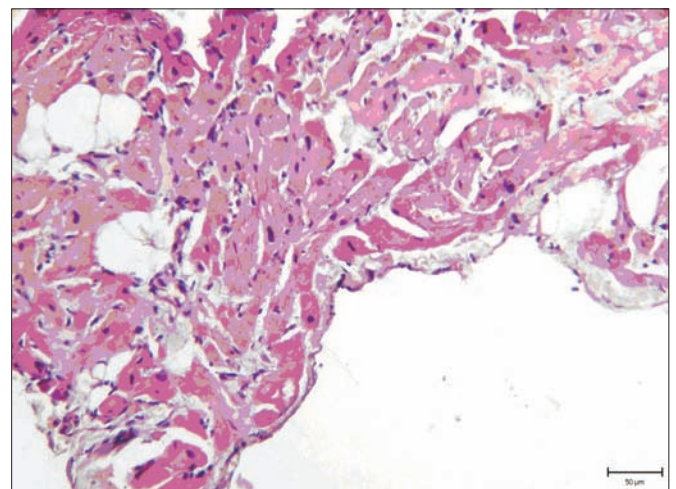


Рис. 13. Гипертрофия кардиомиоцитов, заместительный фиброз, интерстиция пациента после лечения, окраска гематоксилином и эозином $\times 400$

патологических факторов и механизмов болезни, является более предпочтительным на современном этапе понимания данной проблемы. У всех пациентов, получивших лечение по данному протоколу, наблюдалось значительное улучшение результатов в сравнении с тактикой лечения ДКМП, ранее использовавшейся в Украине, и за более короткий период. Этот факт имеет не только важное клиническое значение, но и затрагивает экономическую составляющую общей терапии.

Литература

1. Muller J., Wallukat G., Dander M. et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy// Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 385-391.
2. Limas C.J., Goldenberg I.F., Limas C. Autoantibodies against beta-adrenoreceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. Circ Res 1989; 64: 97-103.

3. Wallukat G., Morwinski M., Kowal K. et al. Autoantibodies against the beta-adrenergic receptor in human myocarditis and dilated cardiomyopathy: beta-adrenergic agonism without desensitization. Eur Heart J 1991; 12: 178-81.
4. Muller J., Wallukat G., Dandel M. et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 2000; 101: 385-91.
5. Felix S.B., Staudt A., Dorffle W.V. et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1590-8.
6. Ronspek W., Brinckmann R., Egner R. et al. Peptide based adsorbers for therapeutic immunoadsorption. Ther Apher & Dial 2003; 7: 91-7.
7. Felix S.B., Staudt A., Landsberger M. et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 646-52.
8. Kiseleva E.A., Afanasieva O.I., Kosheleva N.A., Pokrovsky S.N. Immunosorbent for IgG apheresis: an in vitro study. Transf Sci 1996; 17 (4): 519-25.
9. Коновалов Г.А., Беленков Ю.Н., Звездкин П.А. и др. Аферез иммуноглобулинов – новый подход к лечению тяжелых форм дилатационной кардиомиопатии. Кардиология 2002; 6: 92-6.