

На правах рукописи



Лутохина Юлия Александровна

**Миокардит у больных с генетически детерминированными кардиомиопатиями:
роль в формировании фенотипа, подходы к диагностике и лечению**

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Благова Ольга Владимировна

Официальные оппоненты:

Палеев Филипп Николаевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по научной работе

Леонтьева Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева, отдел детской кардиологии и аритмологии, главный научный сотрудник отдела.

Колоскова Надежда Николаевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кардиологическое отделение, заведующая отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «11» июня 2024 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

 **Брагина Анна Евгеньевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Болезни миокарда являются одним из наиболее перспективных и динамично развивающихся направлений в современной кардиологии. Еще больший интерес представляет сочетание различных болезней миокарда, в частности, сочетание кардиомиопатий с миокардитом. За последние 15 лет частота запроса «кардиомиопатия и миокардит» в международных библиографических базах данных возросла практически экспоненциально.

Активно обсуждается тот факт, что генетически измененный миокард в большей степени подвержен присоединению миокардита, кроме того, сам миокардит может являться триггером для реализации аномальной генетической программы [Bondue A., 2018; Cannatà A., 2019; Lopez-Ayala J.M., 2015; Basso C, 1996]. Показано, что у детей с острым миокардитом достоверно чаще, чем в здоровой популяции, встречаются мутации в генах, ассоциированных с различными кардиомиопатиями: *BAG3*, *DSP*, *PKP2*, *RYR2*, *SCN5A* и *TNNI3* [Belkaya S., 2017]. Есть данные, что у пациентов с кардиомиопатиями, вызванными мутациями в генах *DSP*, а также *LAMA4* и *MyBPC3*, встречаются признаки активного миокардита в виде повышения кардиоспецифических ферментов, типичных воспалительных изменений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии, а также при патологоанатомическом исследовании [Reichl K., 2018; Nata Y., 2019]. В Европейском регистре кардиомиопатий и миокардитов (Cardiomyopathy and Myocarditis - Long Term (CMY-LT) Registry) сочетание кардиомиопатии и миокардита было выявлено у 128 чел. (3,2 %), однако эта подгруппа не была отдельно проанализирована.

Известно, что при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ), гистологическое исследование выявляет активный миокардит более чем у 40% пациентов [Chimenti S., 2004; Митрофанова Л. 2013]. Ряд исследователей рассматривает миокардит как своего рода «горячую фазу» в дебюте этой кардиомиопатии [Kostis WJ 2008; Lazaros G 2009; Patrianakos, A.P., 2012]. Кроме того, гибель кардиомиоцитов в результате апоптоза с презентацией их антигенов в ходе естественного течения АКПЖ может приводить к развитию вторичного воспаления в миокарде [Tamaru, Y., 1993]. Высокая частота миокардита при АКПЖ и его способность усугублять течение заболевания подтверждены нашими собственными данными [Благова О.В., Лутохина Ю.А., 2019].

При гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) данных о сопутствующем миокардите существенно меньше. Лишь группой итальянских ученых под руководством A.Frustaci в 2007 г. было выполнено исследование, в котором из 119 пациентов с ГКМП (42 с острым ухудшением состояния и 77 клинически стабильных) по данным эндомикардиальной биопсии (ЭМБ)

активный миокардит был обнаружен у 28 (23,5%) пациентов. Причем среди этих больных не было ни одного клинически стабильного, что подчеркивает вклад миокардита в ухудшении клинического течения ГКМП.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) как синдром может быть следствием миокардита, однако истинной ДКМП являются первичные, генетически детерминированные формы, вызванные мутациями в широком спектре генов. В таких случаях присоединившийся миокардит может играть важную роль в течении заболевания. Показано, что при ДКМП, обусловленной мутациями в генах *DMD* и *DYSF*, миокард подвержен инфицированию вирусом Коксаки за счет нарушения структуры мембраны кардиомиоцитов, что способствует быстрому распространению вируса в миокарде [Badorff C., 1999; Wang C., 2016]. Также при ДКМП в рамках миопатии Дюшена описано 4 случая вирусного миокардита, приведшего к быстрому прогрессированию систолической дисфункции и гибели пациентов [Mavrogeni S., 2010]. Даже при ДКМП алкогольной этиологии, генетическая предрасположенность к которой только обсуждается, описаны случаи морфологически верифицированного хронического миокардита [Ware JS 2018].

Некомпактный миокард (НКМ) левого желудочка, который был включен в классификацию кардиомиопатий 2008 г [Elliott 2008], также является благоприятным фоном для присоединения миокардита вирусной этиологии (кардиотропные вирусы [Patil K.G., 2014; Cho H.J., 2015], парамиксовирус [Jemail L., 2020], SARS-CoV-2 [Bonnet M., 2020]). Во всех описанных клинических случаях присоединение миокардита привело к декомпенсации сердечной недостаточности. Также есть данные, что острый миокардит у пациентки с НКМ спровоцировал развитие непрерывно рецидивирующей желудочковой тахикардии (ЖТ) [Glover B.M.; 2013]. В нашей стране существует регистр пациентов с НКМ, по результатам анализа которого миокардит был диагностирован у 53,4% пациентов и достоверно ухудшал течение заболевания и прогноз [Благова О.В., Павленко Е.В. 2018].

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) является самой редкой из кардиомиопатий. Тем не менее, также есть сведения о сочетании РКМП с миокардитом. Так, по результатам ЭМБ у 286 пациентов с фенотипом РКМП у 19 (6,6%) был обнаружен миокардит [Bennett M.K., 2013]. Еще в одном исследовании было показано, что у 7% больных с морфологически подтвержденным миокардитом при эхокардиографии (ЭхоКГ) были выявлены признаки РКМП [Pinamonti B., 1988]. Описан случай вирусного миокардита у новорожденного с РКМП [Van Quyen P, 2017]. Среди вторичных РКМП чаще всего встречается амилоидоз. Вместе с тем, сам амилоид может оказывать прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты, а также являться субстратом для развития иммуно-опосредованного вторичного воспаления, и наличие сопутствующего миокардита у пациентов с амилоидозом достоверно ухудшает прогноз [Siegismund C.S., 2017;].

Наконец, эозинофильный эндомиокардит является неотъемлемой частью в патогенезе вторичной РКМП в рамках эндокардита Леффлера [Roblová L., 2020]. Есть данные, что даже при эндомиокардиальном фиброзе, для которого гиперэозинофилия не характерна, морфологическое исследование миокарда, наряду с фиброзом, выявляет признаки воспаления [Lofiego C. 2005].

Не меньший интерес представляет сопутствующее воспаление у пациентов с каналопатиями – «электрическими болезнями миокарда», которые ряд классификаций также относит к кардиомиопатиям [Oliva A. 2022]. Так, у 12 из 30 пациентов с синдромом Бругада обнаружены воспалительные инфильтраты в миокарде, причем воспаление достоверно чаще наблюдалось у больных, у которых удалось индуцировать ЖТ при электрофизиологическом исследовании [Pieroni M., 2018]. Активно обсуждается роль воспаления и аутоантител в развитии ЖТ у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT [Lazzerini P.E., 2015]. Описан случай аденовирусного миокардита, ставшего триггером фибрилляции желудочков (ФЖ), у ребенка с полиморфной катехоламинергической ЖТ [Bryant R.M., 2002].

Степень ее разработанности

Исходя из представленных выше сведений очевидно, что сочетание миокардита с различными кардиомиопатиями не является редкостью. Вместе с тем, большинство работ в этой области сводится к описанию отдельных клинических случаев. Не сформирован комплексный подход к диагностике миокардита у пациентов с кардиомиопатиями, не изучены особенности клинических проявлений миокардита и его влияние на прогноз в зависимости от типа кардиомиопатии. Не разработаны подходы к лечению миокардита в сочетании с кардиомиопатиями. Исходя из этого, изучение особенностей течения сочетания миокардита с различными кардиомиопатиями, разработка диагностики сопутствующего миокардита, анализ влияния миокардита на течение болезни и прогноз у больных с кардиомиопатиями представляется нам весьма актуальной проблемой.

Цели и задачи

Изучить вклад миокардита в течение болезни и влияние миокардита на прогноз у пациентов с первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями, разработать подходы к его диагностике и лечению.

1. Определить частоту развития миокардита и его ведущие механизмы у больных с различными формами кардиомиопатий с применением серологических, инструментальных и морфологических методов исследования.
2. Оценить частоту и роль миокардита при различных нозологических формах синдрома первичной гипертрофии миокарда (истинной ГКМП и ее фенокопиях).
3. Установить вклад сопутствующего миокардита в формирование клинической картины, его влияние на исходы у больных с ГКМП и результаты лечения.
4. Проанализировать частоту и значение миокардита у пациентов с НКМ: его вклад в течение и исходы заболевания, результаты лечения миокардита при НКМ.
5. Установить частоту и влияние миокардита на формирование фенотипа у пациентов с АКПЖ, в том числе при различных клинических формах этой кардиомиопатии, оценить его влияние на прогноз и результаты лечения.
6. Изучить частоту и вклад миокардита в течение первичной ДКМП и оценить результаты лечения миокардита у этой категории пациентов.
7. Оценить частоту и роль миокардита в формировании клинической картины у пациентов с первичной РКМП, изучить результаты лечения миокардита при РКМП.
8. Проанализировать генофенотипические корреляции у пациентов с позитивными результатами ДНК-диагностики и выявить генетические варианты, ассоциированные с присоединением миокардита.
9. Определить частоту миокардита при амилоидозе с поражением сердца и оценить его вклад в течение болезни.
10. Изучить особенности постковидного миокардита у пациентов с первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями.
11. Выявить предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с первичными кардиомиопатиями с учетом наличия или отсутствия миокардита.

Научная новизна

- 1) впервые на основании наблюдения за большим количеством пациентов с кардиомиопатиями установлена частота миокардита при АКПЖ, ГКМП, ДКМП, НКМ и РКМП;
- 2) впервые изучено влияние миокардита на фенотип пациентов, особенности течения заболевания и прогноз, в зависимости от типа кардиомиопатии, при которой развился миокардит;

- 3) впервые проанализированы особенности течения миокардита и показан различный вклад вирусного и аутоиммунного механизмов поражения миокарда в развитие воспаления при различных кардиомиопатиях;
- 4) впервые оценен спектр антикардиальных антител у пациентов с сочетанием миокардита и кардиомиопатии, в зависимости от типа кардиомиопатии;
- 5) впервые изучены особенности спектра патогенных мутаций у пациентов с миокардитом в сочетании с различными кардиомиопатиями;
- 6) впервые оценены результаты лечения миокардита при различных кардиомиопатиях и влияние лечения на исходы заболевания;
- 7) впервые продемонстрирована целесообразность и эффективность лечения сопутствующего миокардита при всех кардиомиопатиях;
- 8) впервые изучена частота неблагоприятных исходов, в зависимости от наличия или отсутствия миокардита, обнаружены новые предикторы неблагоприятных исходов, а также разработаны математические модели для расчета вероятности неблагоприятных исходов при ГКМП, НКМ, АКПЖ и ДКМП, учитывающие наличие или отсутствие миокардита;
- 9) впервые установлена частота смешанных фенотипов (АКПЖ и НКМ; ГКМП и НКМ; ГКМП и РКМП; РКМП и НКМ) при АКПЖ, ГКМП, РКМП и НКМ, изучены их особенности и оценена частота и роль миокардита при этих фенотипах;
- 10) впервые изучено влияние новой коронавирусной инфекции на развитие миокардита у пациентов с кардиомиопатиями, а также предложены подходы к лечению постковидного миокардита.

Теоретическая и практическая значимость работы

- 1) показана целесообразность диагностики миокардита у пациентов с любой кардиомиопатией в случае декомпенсации или появления симптомов сердечной недостаточности и/или появления или нарастания нарушений ритма и проводимости;
- 2) на основании анализа особенностей клинической картины при различных кардиомиопатиях с миокардитом и без разработаны критерии диагностики миокардита в зависимости от типа кардиомиопатии, при которой он развился;
- 3) определены генетические варианты, предрасполагающие к развитию миокардита при различных кардиомиопатиях;
- 4) продемонстрирована необходимость лечения миокардита при всех кардиомиопатиях;

5) проведена оценка эффективности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) миокардита у больных с различными кардиомиопатиями, что позволяет дифференцировано подходить к лечению пациентов, в зависимости от типа кардиомиопатии;

6) установлено большое число смешанных фенотипов среди пациентов с кардиомиопатиями, что указывает на необходимость проведения развернутого диагностического поиска, если течения заболевания у пациента выходит за рамки типичного для данной кардиомиопатии;

7) показана высокая частота миокардита и его негативное влияние на прогноз при смешанных фенотипах;

8) продемонстрированы этиологическая роль SARS-CoV-2 в развитии постковидного миокардита у пациентов с кардиомиопатиями и эффективность его лечения глюкокортикостероидами (ГКС);

9) выявлены предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с кардиомиопатиями, учитывающие наличие миокардита или его отсутствие;

10) разработаны калькуляторы для стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов с кардиомиопатиями, учитывающие наличие или отсутствие миокардита.

Методология и методы исследования

Проведен анализ регистра пациентов с кардиомиопатиями ($n = 342$), набор в который осуществлялся Факультетской терапевтической клиники (ФТК) им. В.Н. Виноградова в период с 2008 г. по 2023 г. Пациенты с кардиомиопатиями в сочетании с миокардитом (основная группа) сопоставлялись с пациентами с аналогичными кардиомиопатиями без миокардита (группа сравнения). Оценивались частота миокардита и его влияние на клиническую картину болезни и прогноз заболевания, изучались генофенотипические корреляции, осуществлялся поиск предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с АКПЖ, ГКМП, ДКМП, НКМ и РКМП.

Положения, выносимые на защиту

1. Миокардит является важнейшим эпигенетическим фактором манифестации и прогрессирования первичных генетически детерминированных кардиомиопатий и может иметь как первичную (вирусную), так и вторичную (аутоиммунную) природу. Частота миокардита при синдроме первичной гипертрофии миокарда составляет 30% (в т.ч. при ГКМП 30,9%), при НКМ –

54,4%, при АКПЖ 74,3%, при первичной ДКМП – 56,7%, а при кардиомиопатиях с рестриктивным фенотипом – 37,5% (в т.ч. при первичной РКМП 33,3%).

2. Основными клиническими проявлениями миокардита у пациентов с первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями являются появление/прогрессирование симптомов сердечной недостаточности и/или нарушений ритма сердца (преимущественно, желудочковых аритмий).

3. Независимо от типа первичной генетически детерминированной кардиомиопатии, при наличии сопутствующего миокардита целесообразно назначение ИСТ, поскольку ИСТ снижает вероятность летального исхода, позволяет улучшить или, как минимум, стабилизировать систолическую функцию ЛЖ и успешнее контролировать желудочковые аритмии.

4. При смешанных фенотипах (ГКМП + НКМ, АКПЖ + НКМ) частота миокардита превышает таковую при «чистых» фенотипах ГКМП, НКМ и АКПЖ, а его влияние на течение заболевания и прогноз еще более агрессивное. Тяжелое течение любой первичной кардиомиопатии требует исключения не только присоединения миокардита, но и возможного сочетания нескольких кардиомиопатий.

5. Новая коронавирусная инфекция может привести к развитию постковидного миокардита у пациентов с первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями, в том числе и в поздние сроки до 12 месяцев после перенесенного COVID-19.

6. Наиболее значимыми независимыми предикторами смерти при ГКМП являются наличие миокардита (HR 6,0), снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $< 45\%$ (HR 7,2), СДЛА > 35 мм рт.ст. (HR 6,7) и функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН, NYHA) ≥ 3 (HR 6,8); при НКМ - наличие миокардита (HR 5,8), снижение ФВ ЛЖ $< 30\%$ (HR 5,8), наличие неустойчивой ЖТ (HR 4,3) и фибриноген > 3.67 г/л. Предикторы смерти или трансплантации сердца (ТС) вследствие ХСН при АКПЖ: правое предсердие (ПП) > 138 мл (HR 36,3), левое предсердие (ЛП) > 96 мл (HR 35,8), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ / ПЖ $< 1,5$ (HR 17,9) и наличие фибрилляции предсердий (ФП, HR 16,2). Независимыми предикторами смерти или ТС у пациентов с первичной ДКМП являются наличие морфологически верифицированного миокардита, стадия ХСН \geq ПБ, ФК ХСН \geq ПБ, снижение ФВ $\leq 36\%$ и наличие легочной регургитации (ЛР) \geq I ст.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 4, 7, 11.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, являются достоверными. Это подтверждено достаточным количеством наблюдений и соответствующим поставленным задачам выбором методов статистической обработки полученной информации, в частности, использование непараметрических методов при сравнении небольших групп и крайне аккуратный подход к интерпретации полученных данных. Осуществлена проверка достоверности первичной документации (копии выписок из историй болезни, журнал учета пациентов, индивидуальные регистрационные карты, базы данных пациентов с различными кардиомиопатиями, протоколы лабораторных и инструментальных исследований).

Основные результаты диссертации представлены в виде 18 (13 устных и 5 постерных) докладов на Российских национальных конгрессах кардиологов (Екатеринбург, 2019 г.; Казань (онлайн), 2020 г.; Санкт-Петербург, 2021 г.; Казань, 2022 г.), конгрессах Кардиостим (Санкт-Петербург, 2020 и 2023 гг.), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Heart Failure Congress (online) 2020), Европейском конгрессе кардиологов (ESC Congress (online) 2021), The 2019 International Congress on Electrocardiology (Белград, 2019), ICHAMS (Ирландия, онлайн), Алмазовский молодежный медицинский форум (Санкт-Петербург, 2022).

Личный вклад

Автором самостоятельно выбрано направление исследования, разработаны его методология и дизайн, составлен протокол обследования пациентов с первичными кардиомиопатиями, включенных в исследование, проведен глубокий, всесторонний анализ и систематизация данных литературы с использованием ресурсов PubMed, Scopus и Web of Science относительно сочетания кардиомиопатий с миокардитом, а также непосредственно автором выполнены статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации (включая ведение и наблюдение в динамике пациентов с кардиомиопатиями и миокардитом) до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику. Диссертационная работа написана и оформлена в соответствии с ГОСТом Р 7.0.11-2011. Доля участия автора в накоплении информации составляет 85%; в формировании результатов и написании диссертационного исследования – 100%.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 46 работ, из них 23 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, PubMed, Scopus; 1 обзор в международных базах данных, 2 научные статьи в иных изданиях: 20 тезисов в сборниках российских и зарубежных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает в себя введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список и 2 приложения. Диссертация написана на русском языке в объеме 349 страниц, иллюстрирована 73 таблицами и 88 рисунками. В библиографии указан 431 источник литературы (35 отечественных и 396 иностранных).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова (ФТК), пациенты проходили обследование и лечение в кардиологическом отделении ФТК и диагностических подразделениях Университетской клинической больницы №1, морфологическое исследование миокарда проводилось в институте клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета). В период с 2008 г. по 2023 г. осуществлялся набор пациентов в регистр кардиомиопатий, на основании анализа данных которого выполнялась данная работа.

Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения

В исследование **включались** пациенты с первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями старше 18 лет при наличии письменного информированного согласия на участие в исследовании. Всего в исследование включено 342 пациента с кардиомиопатиями: 125 с некомпактным миокардом левого желудочка, 100 с синдромом первичной гипертрофии

миокарда, 70 с аритмогенной кардиомиопатией, 60 с дилатационной и 30 с рестриктивной. В исследовании имелись смешанные фенотипы: ГКМП + НКМ (n = 15), НКМ + АКПЖ (n = 9), НКМ + РКМП (n = 6), ГКМП + РКМП (n = 13).

В исследование **не включались** пациенты в соответствии со следующими критериями:

1. Несогласие пациента на участие в исследовании;
2. Возраст младше 18 лет;
3. Беременность, кормление грудью;
4. Умственная отсталость, недееспособность;
5. Декомпенсированные психические расстройства;
6. Декомпенсированные врожденные пороки сердца с перегрузкой правых отделов сердца; тромбоэмболия легочной артерии; первичная легочная гипертензия; легочное сердце;
7. Приобретенные пороки сердца (ревматические, вследствие инфекционного эндокардита);
7. Стенозы коронарных артерий от 70% и более у пациентов с дилатацией камер сердца
8. Перенесенный инфаркт миокарда (кроме инфаркта миокарда у пациентов с НКМ ЛЖ при интактных коронарных артериях);
9. Гипертрофия левого желудочка вследствие артериальной гипертензии либо врожденных или приобретенных пороков сердца;
10. Инфекционный эндокардит;
11. Алкогольная кардиомиопатия;
12. Системные иммунные заболевания;
13. Онкологические заболевания;
14. Саркоидоз;
15. Несоответствие критериям включения в основную группу и группу сравнения.

Единственным **критерием исключения** является отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам проводились сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование, стандартные лабораторные и кардиологические исследования. Кроме этого, пациентам выполнялись оценка титров антикардиальных антител методом непрямого иммунофлуоресцентного анализа, морфологическое исследование миокарда с применением окрасок гематоксилином и эозином, PAS-реактивом, конго красным, по Ван Гизону, иммуногистохимическим исследованием (ИГХ) с антителами к CD3, CD45, CD20, CD68, белкам SARS-CoV-2, ПЦР-исследованием на геном кардиотропных вирусов, ДНК-диагностика (панели генов, ассоциированных с кардиомиопатиями, или полноэкзомное секвенирование) МРТ и МСКТ сердца, а также сцинтиграфия миокарда и коронароангиография (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота проведения исследований при различных кардиомиопатиях

Исследование	ГКМП	НКМ	АКПЖ	ДКМП	РКМП
Определение титров антикардиальных Ат в сыворотке крови (первично/в динамике), %	43,0	81,6	85,7	86,7	46,9
Морфологическое исследование миокарда с определением генома кардиотропных вирусов, %	30,0	20,8	12,9	33,3	36,7
ДНК-диагностика, %	96,0	41,0	100,0	71,7	59,4
МРТ сердца, %	31,0	84,0	91,4	30,0	37,5
МСКТ сердца, %	32,0	68,0	27,1	55,0	12,5
Сцинтиграфия миокарда, %	11,0	21,6	7,1	18,3	18,8
КАГ, %	18,0	27,2	21,4	43,3	21,9

Диагноз миокардита ставился либо при помощи эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), либо с применением алгоритма неинвазивной диагностики [Благова О.В., Осипова Ю.В., 2017].

Основная группа представлена пациентами с сочетанием кардиомиопатии и миокардита.

Группа сравнения состоит из пациентов с изолированными кардиомиопатиями без миокардита.

Пациенты в основной группе и в группе сравнения разделены на подгруппы, в зависимости от типа кардиомиопатии (АКПЖ, ГКМП, ДКМП, НКМ и РКМП). Пациент включался в основную группу или в группу сравнения на основании результатов обследования, направленного на диагностику типа кардиомиопатии и наличия или отсутствия миокардита. Сравнение пациентов с миокардитом и без проведено внутри соответствующих подгрупп.

После того как пациенты были разделены в зависимости от наличия или отсутствия миокардита на основную группу и группу сравнения, дальнейшее сопоставление пациентов производилось по подгруппам, соответствующим типу кардиомиопатии. Лечение предполагало назначение ИСТ пациентам с миокардитом; больным из обеих групп при наличии соответствующих показаний назначались кардиотропная, антиаритмическая, диуретическая терапия и при необходимости выполнялось хирургическое лечение. Далее в динамике оценивались титры антикардиальных антител при наличии миокардита, а также выполнялись независимо от наличия миокардита ЭКГ, холтеровское мониторирование и эхокардиография. В качестве конечных точек оценивались прогрессирование сердечной недостаточности, обмороки, устойчивая ЖТ, адекватные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), ТС и смерть.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Миокардит при синдроме первичной гипертрофии миокарда

Среди 100 пациентов в данной группе преобладали больные с гипертрофической кардиомиопатией ГКМП (68%), в 16% случаев был диагностирован амилоидоз с поражением сердца. Были верифицированы и более редкие причины гипертрофии миокарда: нейромышечные заболевания (3%), гипертрофия миокарда с ярко выраженными рестриктивным нарушениями (2%) и синдром LEOPARD (1%).

При **гипертрофической кардиомиопатии** частота миокардита составила 30,9% (n = 21). В т.ч. морфологически диагноз верифицирован у 11 (52,4%), у всех больных миокардит был лимфоцитарным, у 63,6% из них (n = 7) был выявлен вирусный геном в миокарде (преимущественно PVB19 и HHV6). Среди пациентов с миокардитом с положительными результатами ДНК-диагностики (28,6%) чаще, чем в группе без миокардита, обнаруживались мутации в гене тяжёлой цепи миозина (Рисунок 1). У пациентов с миокардитом отмечалось достоверное повышение титров антикардиальных антител к антигенам кардиомиоцитов (Рисунок 2).

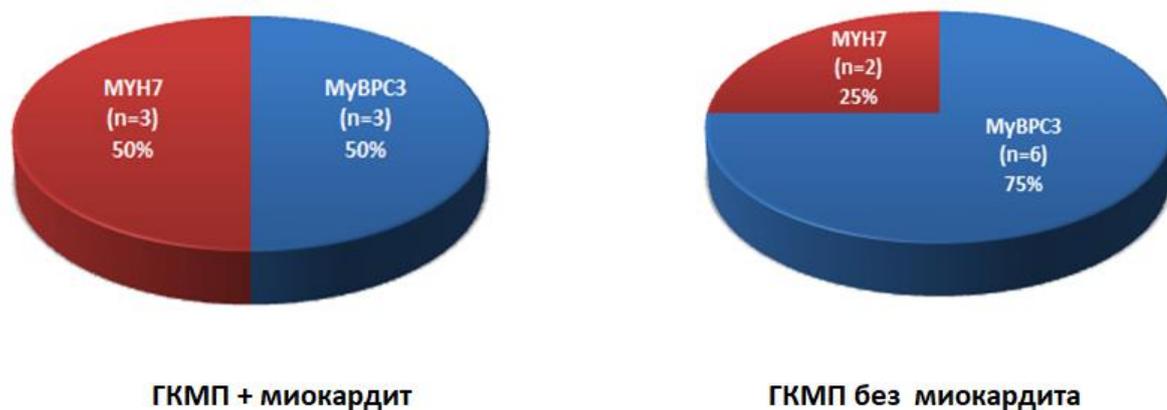


Рисунок 1 – Структура патогенных мутаций у пациентов с изолированной ГКМП и ГКМП в сочетании с миокардитом

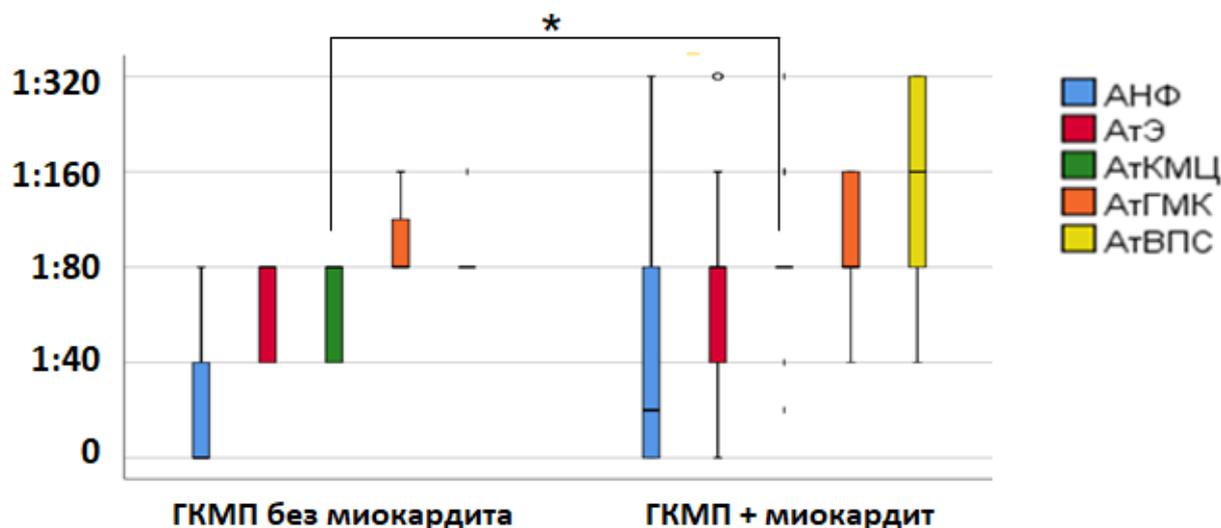


Рисунок 2 – Титры антикардиальных антител у пациентов с изолированной ГКМП и ГКМП в сочетании с миокардитом

Пациенты с миокардитом были клинически тяжелее: у них существенно чаще отмечалось снижение ФВ ЛЖ, был выше ФК сердечной недостаточности (Таблица 2).

Таблица 2 – Исходные характеристики и конечные точки пациентов с ГКМП в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	p
N (%)	21 (30,9)	47 (69,1)	-
Возраст, лет	44,6 ± 12,9	48,8 ± 14,5	н/д
Острое начало, n (%)	13 (61,9)	2 (4,3)	<0,001
Связь с инфекцией, n (%)	13 (61,9)	1 (2,1)	<0,001
Морфологическое исследование миокарда, n (%)	11 (52,4)	9 (19,1)	0,009
Вирусный геном в миокарде, n (% от пациентов с морфологическим исследованием миокарда)	7 (63,6)	5 (55,6)	н/д
АтКМЦ, титр	1:80 [1:80; 1:80-1:160]	1:80 [1:40; 1:80]	0,017
Патогенные мутации, n (%)	6 (28,6)	8 (17,0)	н/д
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	51,9 ± 16,3	57,8 ± 11,2	н/д
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) ≤ 45%, n (%)	8 (38,1)	7 (14,9)	0,032
Гипертрофия ПЖ, n (%)	4 (19)	2 (4,3)	0,059
Максимальная толщина стенок ЛЖ (МСКТ), мм	18,0 ± 3,0	23,1 ± 6,5	0,038
Стадия ХСН	ПА [ПА; ПА]	ПА [I; ПА]	н/д
ФК ХСН (НУНА)	3 [2; 3]	2 [1; 3]	0,026
Наличие ФП, n (%)	6 (28,6)	25 (53,2)	0,044
ЖЭС в сутки, шт.	289 [14; 3513]	63 [10; 404]	н/д
Наличие ЖТ, n (%)	11 (52,4)	23 (48,9)	н/д
Риск ВСС, n (%)	3,9 [2,4; 6,2]	4 [2,1; 6]	н/д
Имплантация ИКД, n (%)	6 (28,6)	11 (23,4)	н/д
Смерть, n (%)	7 (33,3)	3 (6,4)	0,01

В то же время у них в 2 раза реже регистрировалась ФП, что даёт основание предполагать, что причиной декомпенсации стал именно миокардит, а не прогрессирование основного заболевания. Наконец, у пациентов с миокардитом была достоверно выше частота летальных исходов.

При однофакторном анализе наличие миокардита стало независимым предиктором развития летального исхода (HR 6,0, 95% CI 1,24-29,07, $p = 0,026$, рисунок 3) и было включено в уравнение разработанной нами математической модели для оценки индекса летальности при гипертрофической кардиомиопатии.

В уравнение математической модели включены следующие переменные:

- **ФК ХСН по NYHA** (если ≥ 3 ФК – присвоить параметру 1, если < 3 – 0);
- наличие миокардита (если есть – присвоить параметру 1, если нет – 0);
- **ФВ ЛЖ** (если $\leq 45\%$ – присвоить параметру 1, если $> 45\%$ – 0);
- **СДЛА** (если ≥ 35 мм рт.ст.– присвоить параметру 1, если < 35 мм рт.ст. – 0);
- **некомпактный миокард** (если есть – присвоить параметру 1, если нет – 0);
- **титр АтВПС** (если $> 1:80$ – присвоить параметру 1, если $\leq 1:80$ – 0);
- количество **ЖЭС** (если ≥ 245 шт/сут– присвоить параметру 1, если < 245 шт/сут – 0).

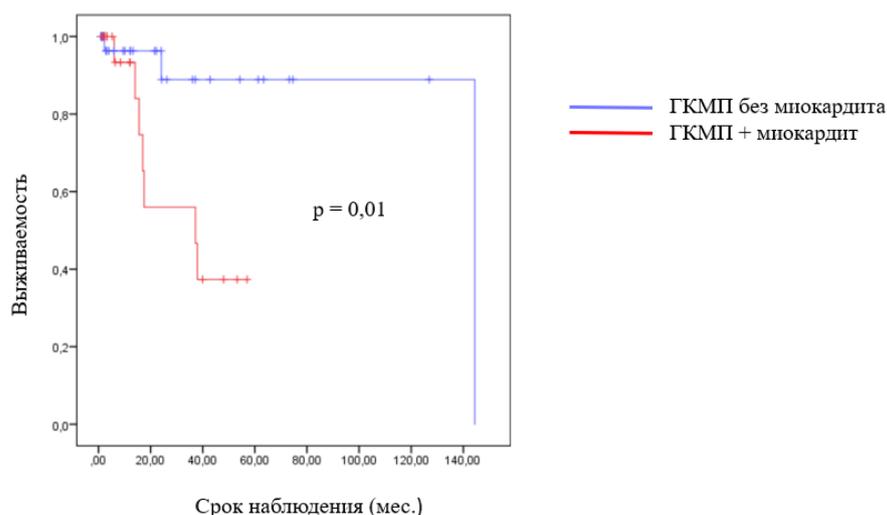


Рисунок 3 – Кривые Каплан-Майера, характеризующие выживаемость пациентов с ГКМП с миокардитом и без миокардита

Уравнение для расчета индекса летальности для ГКМП представлено ниже:

$$\begin{aligned}
 & (\text{ФК ХСН} \times 0,093) - (\text{миокардит} \times 0,196) - (\text{ФВ ЛЖ} \times 0,146) + \\
 & + (\text{СДЛА} \times 0,2) - (\text{НКМ} \times 0,017) + (\text{АтВПС} \times 0,442) + (\text{ЖЭС} \times 0,528) - 0,014
 \end{aligned}$$

В соответствии с данной математической моделью в нашей выборке был рассчитан **индекс летальности**. Вероятность летального исхода минимальна при значении индекса летальности $<0,37$, при значениях индекса в диапазоне от 0,37 до 0,7 вероятность летального исхода составляет 50%, а при индексе $>0,7$ вероятность летального исхода максимально высока. Прогностическая значимость разработанной модели оценивалась при помощи ROC-анализа. Площадь под кривой составляет 0,932, $p < 0,001$.

Пациенты с миокардитом получали ИСТ в 48% случаев. В половине случаев это был метилпреднизолон (средняя доза 24 [14; 40] мг/сут), в т. ч. у 1 пациента в сочетании с микофенолата мофетиллом (2 г/сут); три пациента получали гидроксихлорохин (200-400 мг/сут); двое – азатиоприн 100-200 мг/сут. Три вирусопозитивных по миокарду пациента получали противовирусную терапию (двое – ацикловир, один - валацикловир).

По исходным характеристикам пациенты в группе, получавшей ИСТ, были несколько тяжелее, что затрудняет оценку (Таблица 3). Тем не менее, у них отмечен хороший ответ в отношении подавления желудочковой эктопии и прослеживается положительная иммунологическая динамика, а ЭхоКГ-параметры остаются стабильными (Таблица 4).

Таблица 3 – Исходные характеристики и конечные точки у пациентов с ГКМП и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ миокардита

Признак	ИСТ+	ИСТ-	p
N	10	11	-
Стадия ХСН	IIA-IIБ [IIA; IIБ]	IIA [I; IIA]	0,004
АНФ, титр	1:80 [нет; 1:320]	нет [нет; 1:40-1:80]	0,046
ЖЭС в сутки, шт.	1123 [163; 10 000]	14 [6; 1249]	0,027
Назначение амиодарона, n (%)	6 (60)	1 (9,1)	0,029
ФВ ЛЖ исходно (ЭхоКГ), %	41,2 ± 14,1	60,5 ± 12,6	0,006
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) < 45%, n (%)	7 (70)	1 (9,1)	0,003
ПЖ исходно (ЭхоКГ), см	2,9 ± 0,4	2,5 ± 0,3	0,047
КДР ЛЖ (ЭхоКГ) в динамике, см	5,7 ± 0,7	4,4 ± 0,14	0,040
КДО ЛЖ (ЭхоКГ) в динамике, мл	137,8 ± 41,4	69,5 ± 5,0	0,044
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) в динамике, %	39,7 ± 16,2	64,5 ± 5,0	0,055
ПЖ (ЭхоКГ) в динамике, см	3,1 ± 0,4	2,3 ± 0,4	0,056
ТР (ЭхоКГ) в динамике, ст	1 [0,5; 1]	0	0,03
Имплантация ИКД, n (%)	3 (30)	3 (27,3)	0,238
Конечные точки			
Адекватные срабатывания ИКД, n (% от пациентов с ИКД)	2 (66,7)	0	0,500
Смерть, n (%)	4 (40)	2 (18,2)	0,268

Таблица 4 – Характеристики пациентов с ГКМП и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ миокардита при наблюдении в динамике.

Признак	исходно	в динамике	р
ИСТ+			
ЖЭС в сутки, шт.	1122 [164; 10 000]	1025 [85; 3138]	0,043
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	41,2 ± 14,1	39,7 ± 16,2	0,31
КДО ЛЖ (ЭхоКГ), мл	105 [77; 166]	132 [112; 178]	0,917
ПЖ (ЭхоКГ), см	2,9 ± 0,4	3,1 ± 0,4	0,752
ЛП (ЭхоКГ), мл	110 [87; 118]	102 [88; 119]	0,893
ПП (ЭхоКГ), мл	66 [49; 82]	73 [55; 96]	0,832
Стадия ХСН	IIA [IIA; IIБ]	IIA-IIБ [IIA; IIБ]	0,18
ФК ХСН (НУНА)	3 [2; 3]	2 [1; 3]	0,141
ИСТ-			
ЖЭС в сутки, шт.	14 [6; 1249]	55 [3; 930]	0,18
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	60,5 ± 12,6	64,5 ± 4,9	0,317
КДО ЛЖ (ЭхоКГ), мл	79 [66; 151]	70 [50; 68]	0,317
ПЖ (ЭхоКГ), см	2,5 ± 0,3	2,3 ± 0,4	0,317
ЛП (ЭхоКГ), мл	114 [55; 141]	90 [28; 121]	1,0
ПП (ЭхоКГ), мл	55 [46; 103]	59 [24; 78]	0,12
Стадия ХСН	IIA [I; IIA]	I [I; IIA]	0,317
ФК ХСН (НУНА)	2 [2; 3]	1 [0; 2]	0,655

Оценивалась частота миокардита и при других причинах синдрома гипертрофии миокарда (рисунок 4): при амилоидозе с поражением сердца, болезнях накопления и нейромышечных заболеваниях миокардит был диагностирован в трети случаев, при отдельных нозологиях (AL-амилоидозе или болезни Фабри) его частота достигала 50%.

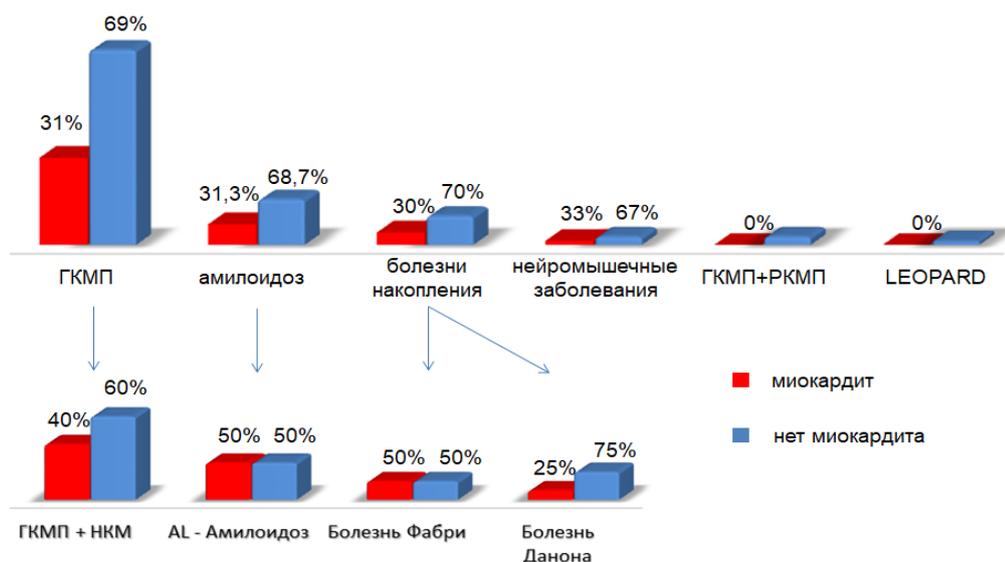


Рисунок 4 – Частота миокардита при различных причинах синдрома гипертрофии миокарда

Миокардит при синдроме некомпактного миокарда левого желудочка

При НКМ миокардит был выявлен в 54,4% случаев ($n = 68$). В т.ч. морфологически диагноз верифицирован у 21 (30,9%) из них, у всех больных миокардит был лимфоцитарным, у 47,6% из них ($n = 10$) был выявлен вирусный генотип в миокарде (у 6 PVB19, у 1 сочетание HSV1+HHV6, у 1 – EBV, у 1 сочетание HHV6+EBV, у 1 микст HHV6+EBV+CMV+PVB19). У пациентов с миокардитом отмечалось достоверное повышение титров антикардиальных антител к антигенам кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы (Рисунок 5).

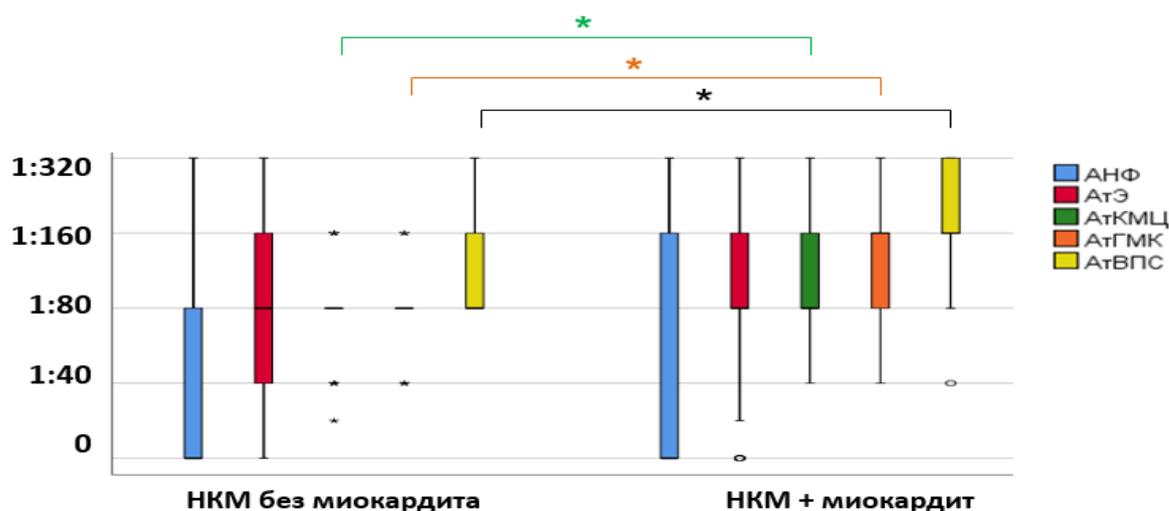


Рисунок 5 – Титры антикардиальных антител у пациентов с НКМ без миокардита и в сочетании с миокардитом

Среди 12% пациентов с миокардитом с положительными результатами ДНК-диагностики обращали на себя внимание мутации в генах десмоплакина и десмина, что отличало их от пациентов без миокардита (Рисунок 6).

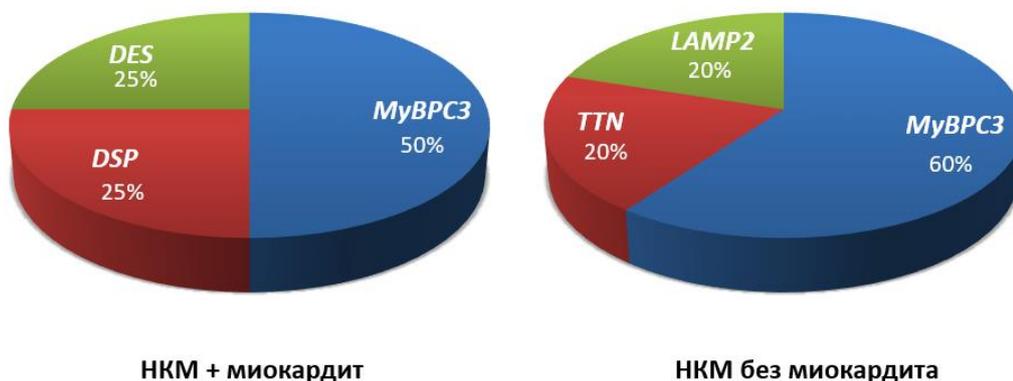


Рисунок 6 – Структура патогенных мутаций у пациентов с изолированным НКМ и НКМ в сочетании с миокардитом.

Пациенты с миокардитом были тяжелее практически по всем параметрам: как по систолической дисфункции, функциональному классу и стадии сердечной недостаточности, так

и по желудочковым нарушениям ритма, которые требовали имплантации ИКД и приводили к его оправданным срабатываниям (Таблица 5).

Таблица 5 – Исходные характеристики и конечные точки пациентов с НКМ в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	p
N (%)	68 (54,4)	57 (45,6)	-
Возраст, лет	46,3 ± 16,5	48,2 ± 16,4	>0,05
Давность заболевания, мес.	27 [4; 84]	53 [13; 144]	0,016
Острое начало, n %	51 (76)	15 (26,3)	<0,001
Связь с инфекцией, n %	40 (58,8)	9 (15,8)	<0,001
Морфологическое исследование миокарда, n (%)	21 (30,9)	5 (8,8)	>0,05
Патогенные мутации, n (%)	8 (11,8)	5 (8,8)	>0,05
Отягощенный семейный анамнез	9 (13,2)	17 (29,8)	0,02
Структурно-функциональные параметры при ЭхоКГ и МРТ			
КДО	168 [120; 202]	134 [100; 182]	0,043
КСО	100 [70; 137]	81 [49; 121]	0,03
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	35 ± 13	43 ± 14	0,002
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) ≤ 35%, n (%)	37 (54,4)	17 (29,8)	0,004
ПП, мл	73 [49; 90]	54 [45; 86]	0,042
Е/А	1,6 [1,1; 2,6]	1,3 [0,7; 1,8]	0,046
LGE при МРТ, n (%)	27 (39,7)	9 (15,8)	0,004
Параметры, характеризующие сердечную недостаточность			
Стадия ХСН	IIA [IIA; IIB]	IIA [I; IIA]	0,011
ФК ХСН (NYHA)	2-3 [1; 3]	2 [1; 3]	0,029
Назначение иАПФ, n (%)	51 (75)	25 (43,9)	<0,001
Назначение β-блокаторов + иАПФ, n (%)	43 (63,2)	26 (45,6)	0,017
Назначение спиронолактона, n (%)	47 (69,1)	26 (45,6)	0,003
Параметры, характеризующие нарушения ритма			
Потребность в назначении антикоагулянтов, n (%)	38 (55,9)	22 (38,6)	0,017
Наличие ЖТ, n (%)	46 (67,6)	20 (35,1)	<0,001
Устойчивая ЖТ, n (%)	12 (17,6)	6 (10,5)	>0,05
Имплантация ИКД, n (%)	26 (38,2)	13 (22,8)	0,048
Конечные точки			
Оправданные срабатывания ИКД, n (% от пациентов с ИКД)	11 (42,3)	3 (23,1)	0,181
Смерть, n (%)	16 (23,5)	3 (5,3)	0,004
Трансплантация сердца, n (%)	6 (8,8)	1 (1,8)	0,09

Несмотря на адекватное лечение ХСН и нарушений ритма, у пациентов с миокардитом чаще достигались конечные точки. Наличие миокардита стало независимым предиктором летального исхода (HR 5,8, 95% CI 1,3-25,0, p = 0,02, рисунок 7) и вошло в уравнение соответствующей математической модели. Непосредственно в уравнение входят следующие переменные:

- наличие миокардита (если есть – присвоить параметру 1, если нет – 0);

- **стадия ХСН** (если ПА и выше – присвоить параметру 1, если нет – 0);
- **ФК ХСН по NYHA** (если ≥ 3 ФК – присвоить параметру 1, если < 3 – 0);
- **ФВ ЛЖ** (если $\leq 30\%$ – присвоить параметру 1, если $> 30\%$ – 0);
- **СДЛА** (если > 35 мм рт.ст. – присвоить параметру 1, если ≤ 35 мм рт.ст. – 0);
- **фибриноген** (если > 3.67 г/л – присвоить параметру 1, если ≤ 3.67 г/л – 0);
- **ГКМП** (если есть – присвоить параметру 1, если нет – 0);
- **устойчивая ЖТ** (если есть – присвоить параметру 1, если нет – 0);
- **мутация** (если есть – присвоить параметру 1, если нет – 0).

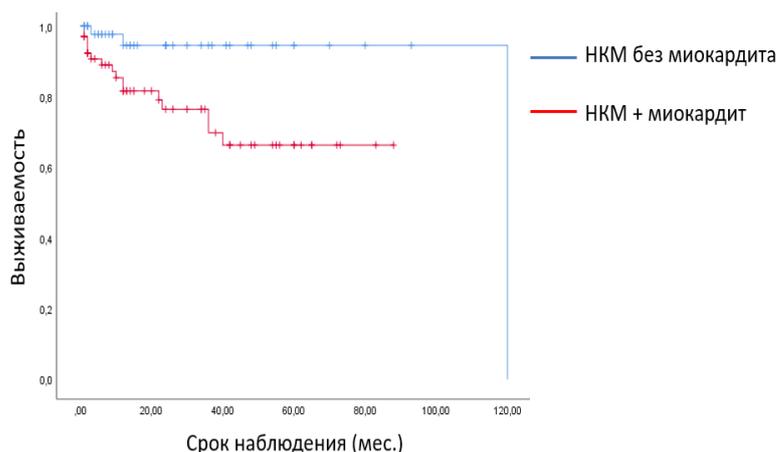


Рисунок 7 – Кривые Каплан-Майера, характеризующие выживаемость пациентов с НКМ с миокардитом и без миокардита

Уравнение, при помощи которого рассчитывается индекс летальности, представлено как

$$\begin{aligned}
 & (\text{миокардит} \times 0,24) + (\text{стадия ХСН} \times 0,003) - (\text{ФК ХСН} \times 0,15) \\
 & + (\text{ФВ} \times 0,23) + (\text{СДЛА} \times 0,211) + (\text{фибриноген} \times 0,237) + \\
 & + (\text{ГКМП} \times 1,052) + (\text{ЖТ} \times 0,266) - (\text{мутация} \times 0,41) - 0,163
 \end{aligned}$$

В соответствии с данной математической моделью в нашей выборке был рассчитан **индекс летальности**, при значении которого $\leq 0,6$ риск смерти минимален, а при индексе $> 0,6$ вероятность летального исхода максимально высока.

Для оценки прогностической значимости полученной математической модели был выполнен ROC-анализ. Площадь под кривой составляет 1, $p < 0,001$. Таким образом, модель позволила предсказать верный результат в 100% случаев в нашей когорте пациентов.

ИСТ получали 63% пациентов с миокардитом. ГКС были назначены 22 пациентам, средняя стартовая доза составила 24 [16; 32] мг/сут в пересчете на метилпреднизолон. Азатиоприн получало 9 пациентов, средняя доза 150 [75; 175] мг/сут. В 23 случаях был назначен гидроксихлорохин, в пяти случаях суточная доза составляла 400 мг/сут, а в остальных 18 – 200

мг/сут. Следует уточнить, что имели место сочетания препаратов и переход с одной схемы на другую. Так, монотерапию ГКС получали 11 пациентов, азатиоприном – двое, а гидроксихлорохином – 19. У 7 человек использовалось сочетание ГКС и азатиоприна, а четверо сперва получали ГКС, а в последующем были переведены на поддерживающую ИСТ гидроксихлорохином. На фоне лечения отмечалась положительная иммунологическая динамика в отношении титров антикардиальных антител к антигенам волокон проводящей системы. Исходно пациенты, не получавшие ИСТ, были несколько тяжелее (Таблица 6).

Таблица 6 – Характеристики пациентов с НКМ и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ миокардита

Признак	ИСТ+	ИСТ-	р
N	43	25	-
Стадия ХСН	ПА [ПА; ПБ]	ПБ [ПА; ПБ]	0,042
ФК ХСН (НУНА)	2 [1; 3]	2 [2-3; 3]	>0,05
АтЭ, титр	1:80 [1:40; 1:160]	1:160 [1:80; 1:320]	0,036
КДР (ЭхоКГ), см	6,1 ± 0,7	6,4 ± 0,8	>0,05
КДО (ЭхоКГ), мл	157,6 ± 51,4	186,5 ± 87,7	>0,05
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) исходно, %	36,8 ± 13,3	31,4 ± 11,8	0,07
VTI (ЭхоКГ), см	12,6 ± 3,3	9,3 ± 4,0	0,03
Конечные точки			
Смерть, n (%)	7 (16,3)	9 (36,0)	0,062
Смерть + трансплантация, n (%)	9 (20,9)	11 (44,0)	0,042

Однако даже эти различия не могут в полной мере объяснить вдвое меньшую частоту достижения комбинированной конечной точки «смерть + ТС». Кроме того, только у пациентов в группе ИСТ отмечалась достоверная положительная динамика в отношении ФВ ЛЖ (Таблица 7).

Таблица 7 – ЭхоКГ-параметры пациентов с НКМ и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ миокардита при наблюдении в динамике.

Параметр	ИСТ+		р
	исходно	в динамике	
ИСТ+			
КДР ЛЖ, см	6,1 ± 0,7	5,9 ± 0,8	0,257
КДО ЛЖ, мл	157,6 ± 51,4	151,0 ± 46,4	0,147
ФВ ЛЖ, %	36,8 ± 13,3	40,3 ± 12,4	0,008
ЛП, мл	96,0 ± 35,4	97,1 ± 43,5	0,603
ПП, мл	77,7 ± 39,6	81,9 ± 42,3	0,809
ПЖ, см	3,1 ± 0,8	2,9 ± 0,7	0,192
VTI, см	12,6 ± 3,3	13,8 ± 5,3	0,345
МР, ст	I-II [I; II]	I-II [I; II]	0,363
ТР, ст	I [0-I; II]	I [0-I; I-II]	0,369
СДЛА, мм рт.ст.	38,2 ± 15,1	33,7 ± 15,3	0,078
ИСТ-			
КДР ЛЖ, см	6,4 ± 0,8	6,4 ± 0,8	0,210
КДО ЛЖ, мл	186,5 ± 87,7	176,8 ± 66,4	0,131

Продолжение Таблицы 7

ФВ ЛЖ, %	31,4 ± 11,8	35,6 ± 13,6	0,195
ЛП, мл	96,1 ± 30,1	94,9 ± 31,5	0,230
ПП, мл	73,0 ± 22,3	80,6 ± 28,8	0,185
ПЖ, см	3,1 ± 0,6	3,3 ± 0,5	0,197
VTI, cv	9,3 ± 4,0	15,4 ± 5,3	0,285
MP, ст	I [I; II]	II [I; II]	0,034
TP, ст	I [0-I; I]	I [I; II]	0,086
СДЛА, мм рт.ст.	36,1 ± 16,6	29,2 ± 6,6	0,553

Отдельно оценивалась роль миокардита при **сочетании гипертрофической кардиомиопатии и некомпактного миокарда**. У пациентов с миокардитом в этой группе также отмечались значительно более выраженная систолическая дисфункция и агрессивные желудочковые нарушения ритма (Таблица 8).

Таблица 8 – Исходные характеристики и конечные точки у пациентов с НКМ и миокардитом в зависимости от наличия или отсутствия ГКМП

Признак	ГКМП+НКМ+миокардит	НКМ+миокардит	p
N (%)	5	63	-
Наличие мутаций, n (%)	3 (60)	13 (20,6)	0,056
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	2 (40)	7 (11,1)	0,069
Комплексы QS на ЭКГ, n (%)	2 (40)	5 (7,9)	0,024
МЖП (ЭхоКГ), мм	15,2 ± 2,2	9,5 ± 1,7	0,001
ЗС (ЭхоКГ), мм	13,4 ± 2,2	9,7 ± 1,6	0,002
ПЖ (ЭхоКГ), мм	7,8 ± 4,3	3,8 ± 0,7	0,002
ФВ (ЭхоКГ), %	31,0 ± 11,1	35,1 ± 13,1	0,616
Неустойчивая ЖТ, n (%)	4 (80)	42 (66,7)	0,476
Устойчивая ЖТ, n (%)	1 (20)	11 (17,5)	0,634
Имплантация ИКД, n (%)	2 (40)	24 (38,1)	0,639
Оправданные срабатывания ИКД, n (% от пациентов с ИКД)	1 (50)	10 (15,9)	0,677
Потребность в назначении амиодарона, n (%)	5 (100)	33 (52,4)	0,040
Смерть, n (%)	3 (60)	13 (20,6)	0,047

Среди пациентов с положительными результатами ДНК-диагностики во всех случаях присутствовали изменения в гене миозин-связывающего белка, что, вероятно, ассоциировано с данным смешанным фенотипом.

Миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

При АКПЖ частота миокардита составила 74,3% (n = 52). Морфологически лимфоцитарный миокардит был верифицирован у 15,4% (n = 8), он был вирусопозитивным у половины из них (n = 4: у 1 SARS-CoV-2, у 1 PVB19, у 2 HHV6, в т.ч. у одного из них в сочетании с HSV1). Обращает на себя внимание высокая иммунологическая активность: у пациентов были достоверно выше титры 4 из 5 типов антикардиальных антител (Рисунок 8).

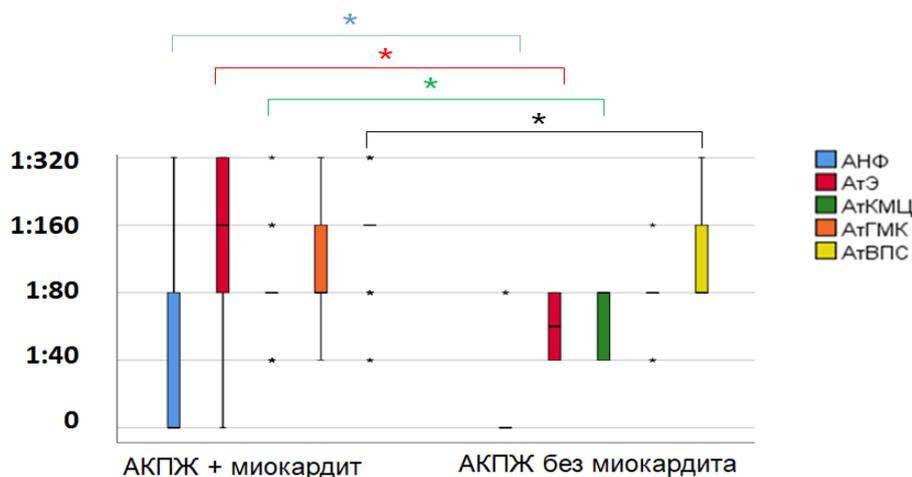


Рисунок 8 – Титры антикардиальных антител у пациентов с АКПЖ с миокардитом и без

У пациентов с миокардитом с положительными результатами ДНК-диагностики (28,9%) преобладали мутации в гене десмоплакина и филамина С, в отличие от пациентов с изолированной АКПЖ (рисунок 9).

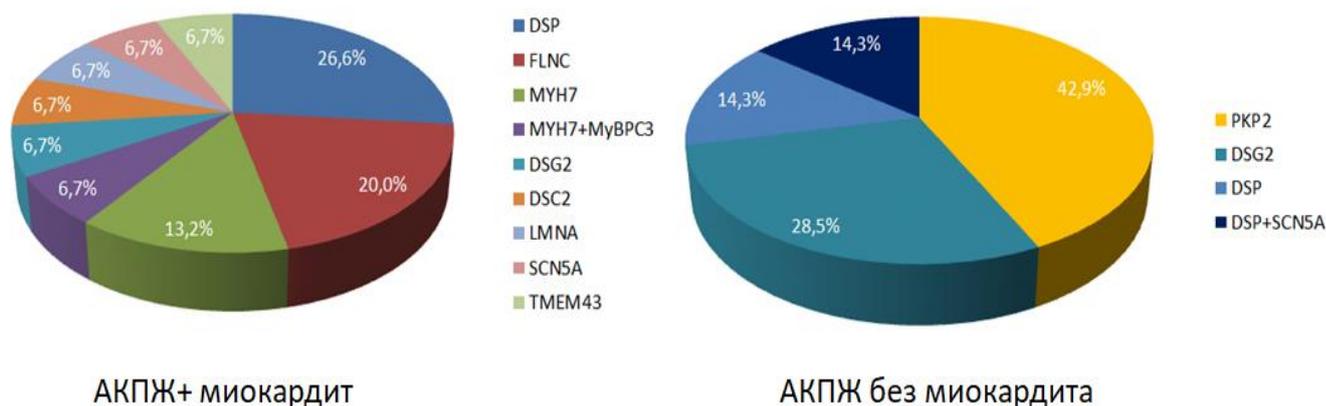


Рисунок 9 – Структура патогенных мутаций у пациентов с АКПЖ с миокардитом и без миокардита

У пациентов с миокардитом была достоверно ниже ФВ ЛЖ, выше ФК сердечной недостаточности (Таблица 9).

Таблица 9 – Исходные характеристики и конечные точки пациентов с АКПЖ в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	<i>p</i>
N	52	18	-
Острое начало, %	55,8	44,4	0,364
Связь с инфекцией, %	53,8	11,1	0,002
Морфологическое исследование миокарда, %	15,4	5,5	>0,05
Патогенные мутации, %	28,9	38,9	0,380
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	53,1 ± 14,3	60,0 ± 7,5	0,071
ФВ ЛЖ < 35%, %	11,5	0	0,192
Стадия ХСН	0 [0; I]	0 [0; IIa]	0,501
ФК ХСН (NYHA) ≥ 3, %	15,4	0	0,09
ЖЭС, тыс.	18,2 [3,2; 36,0]	13,7 [2,1; 19,0]	0,161
РЧА, %	30,8	16,7	0,187
Эффективность РЧА, %	50	100	0,470
Устойчивая ЖТ, %	26,9	50,0	0,075
Жир в ПЖ (МРТ), %	42,3	66,7	0,040
Истончение ПЖ, %	30,8	61,1	0,010
Смерть, %	11,5	16,7	0,420
Смерть/ТС вследствие прогрессирующей ХСН	9,6	0	0,215

При сопоставимом количестве желудочковых extrasystoles у пациентов с миокардитом была вдвое ниже эффективность радиочастотной абляции. При этом у пациентов с миокардитом реже отмечались характерные для аритмогенной кардиомиопатии устойчивая ЖТ, замещение правого желудочка жиром, его истончение, что говорит о том, что непосредственно к декомпенсации привёл именно миокардит, а не прогрессирование основного заболевания.

При АКПЖ непосредственно миокардит не стал независимым предиктором летального исхода, однако вошёл в уравнение математической модели для оценки вероятности смерти или ТС именно вследствие рефрактерной ХСН (рисунок 10).

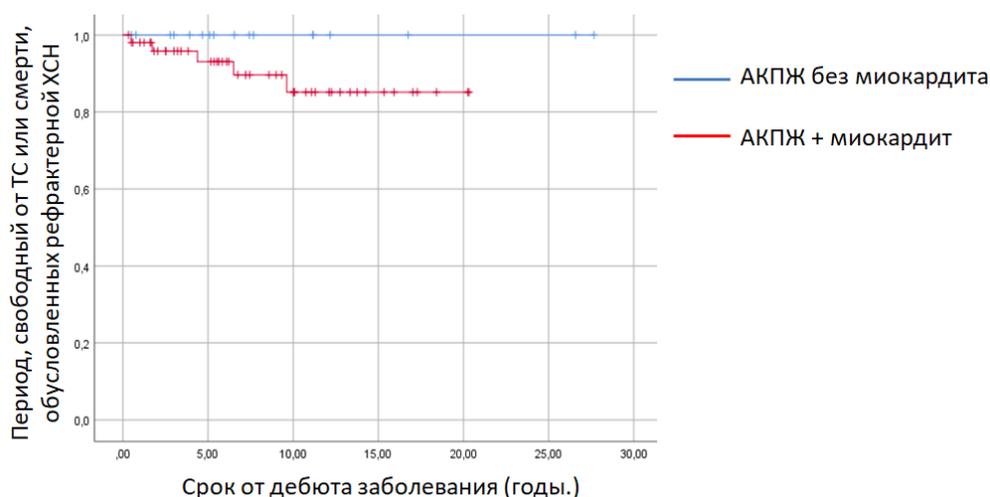


Рисунок 10 – Кривые Каплан-Майера, характеризующие период, свободный от смерти или ТС вследствие прогрессирующей ХСН у пациентов с АКПЖ с миокардитом и без миокардита

В уравнение математической модели вошли следующие переменные:

- **ФК ХСН** (от 1 до 4 по NYHA);
- **Фибрилляция предсердий** (при наличии любой формы – присвоить параметру 1, если нет – 0);
- **наличие устойчивой ЖТ** (если была зарегистрирована – присвоить параметру 1, если нет – 0);
- **Объем ЛП** (если > 96 мл по данным ЭхоКГ – присвоить 1, если нет – 0);
- **Объем ПП** (если > 138 мл по данным ЭхоКГ – присвоить 1, если нет – 0);
- **Степень ТР** (от 1 до 3 (если 0-1, то 0,5; если 1-2, то 1,5; если 2-3, то 2,5) по данным ЭхоКГ)
- **наличие миокардита** (если есть – присвоить параметру 1, если нет – 0);

Ниже представлено уравнение математической модели:

$$\begin{aligned}
 & (\text{ФК ХСН} \times 0,054) - (\text{ФП} \times 0,148) - (\text{ЖТ} \times 0,081) - (\text{ЛП} \times 0,138) + \\
 & + (\text{ПП} \times 0,741) + (\text{ТР} \times 0,118) - (\text{миокардит} \times 0,071) + 0,005
 \end{aligned}$$

В соответствии с полученной математической моделью проведена **оценка индекса вероятности смерти/ТС вследствие рефрактерной ХСН**: при значении индекса < 0,4 вероятность неблагоприятного исхода минимальна, при значении индекса от 0,4 до 0,72 конечной точки вероятность составляет 50%, а при значении индекса $\geq 0,73$ все пациенты достигли указанной комбинированной конечной точки.

При АКПЖ лечение миокардита получало 73% пациентов [ГКС в средней дозе 20 [8; 24] мг/сут, 5 (13,2%) – азатиоприн в дозе 100 [0; 125] мг/сут, а 30 (79,0%) пациентов

гидроксихлорохин 200 мг/сут]. Несмотря на то, что исходно они были тяжелее по всем параметрам, у них была значительно меньше смертность (Таблица 10).

Таблица 10 – Исходные характеристики и конечные точки у пациентов с сочетанием АКПЖ и миокардита, получавших и не получавших ИСТ

Признак	ИСТ+	ИСТ-	p
<i>Исходные параметры</i>			
Давность заболевания, мес.	57,3 [14,8; 120]	9,3 [4,5; 34,7]	0,013
АНФ, титр	1:40 [нет; 1:80]	нет [нет; нет]	0,052
АтКМЦ, титр	1:80 [1:80; 1:80]	1:40-1:80 [1:40; 1:80]	0,02
НЖЭС за сут.	14 [3; 28]	0 [0; 2]	0,001
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	51,4 ± 13,7	57,4 ± 15,5	0,071
LGE в ЛЖ (МРТ), %	26,3	0	0,002
LGE субэпикардальной локализации (МРТ), %	23,7	0	0,034
КСР ЛЖ (МРТ), см	4,1 ± 1,3	3,5 ± 1,3	0,037
КДО ЛЖ (МРТ), мл	186 ± 52	132 ± 41,1	0,004
<i>Конечные точки</i>			
Смерть, %	5,3	28,6	0,021
Смерть + ТС, %	8,1	28,6	0,061

ФВ ЛЖ оставалась стабильной, в то время как в группе без ИСТ отмечалась тенденция к её прогрессирующему снижению и дилатации левых отделов (Таблица 11). Наконец, получен положительный ответ по всем титрам антикардиальных антител.

Таблица 11 – Наблюдение в динамике за пациентами с АКПЖ в сочетании с миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ

Параметр	исходно	в динамике	p
ИСТ +			
ФВ ЛЖ, %	51,0 ± 13,6	50,9 ± 12,5	0,166
КДР ЛЖ / ПЗРПЖ	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,5	0,968
ЖЭС, тыс./сут	15 [3,2; 35,5]	0,7 [0,01; 3,8]	<0,001
Неустойчивая ЖТ, %	55,3	26,3	0,021
Устойчивая ЖТ, %	21,1	0	0,008
ИСТ -			
ФВ ЛЖ, %	57,7 ± 16,1	53,6 ± 10,6	0,018
КДР ЛЖ / ПЗРПЖ	2,0 ± 0,6	2,4 ± 0,5	0,091
ЖЭС, тыс./сут	20 [0,6; 38]	3,7 [0; 9,3]	0,028
Неустойчивая ЖТ, %	71,4	16,7	0,046
Устойчивая ЖТ, %	42,9	0	0,317

Частота миокардита отличалась при различных клинических формах АКПЖ (Рисунок 11). Так, при латентной аритмической форме ведущая роль в формировании фенотипа принадлежала именно воспалению, в то время как при развернутой аритмической форме основной вклад определялся патогенными мутациями. При аритмогенной кардиомиопатии с прогрессирующей

ХСН и в сочетании с НКМ значение миокардита было одинаково важно на ряду с патогенными мутациями.

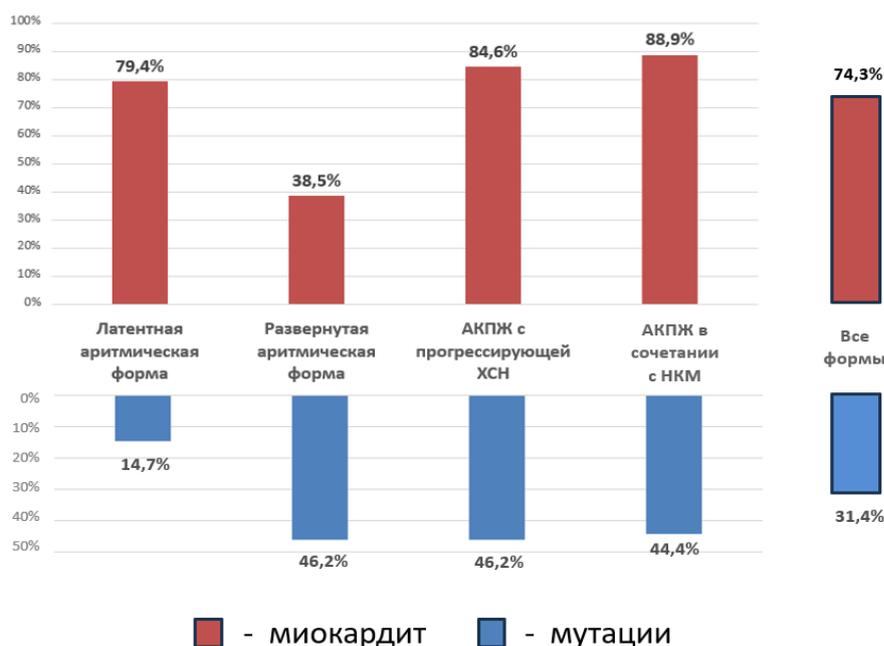


Рисунок 11 – Частота выявления миокардита и патогенных мутаций при различных клинических формах АКПЖ

На рисунке 12 показан процент пациентов, у которых отмечалось сочетание миокардита и патогенных мутаций. Он был максимален при сочетании АКПЖ с НКМ, где у пациентов выявлялись мутации как в десмосомных, так и в саркомерных генах.

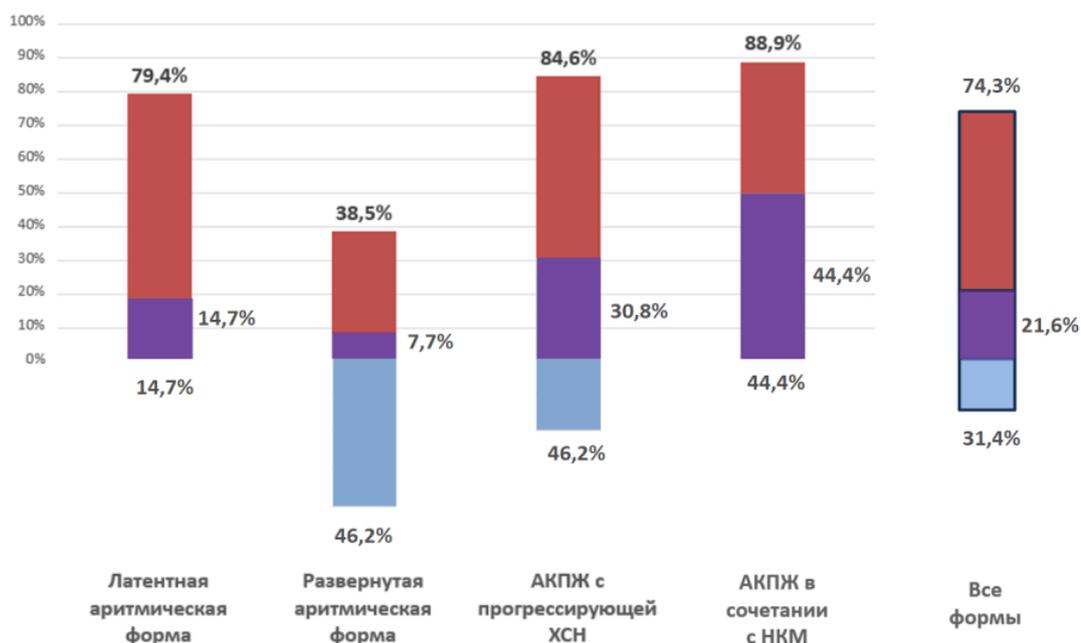


Рисунок 12 – Частота сочетания миокардита и патогенных мутаций при различных клинических формах АКПЖ (выделено фиолетовым цветом)

Миокардит при первичной дилатационной кардиомиопатии

При ДКМП частота миокардита составила 56,7% (n = 34), в т.ч. морфологически диагноз верифицирован 47,1% (n = 16). Во всех случаях миокардит был лимфоцитарным, четверть пациентов были вирусопозитивны по миокарду (n = 4). У 1 больного обнаружен геном PVB19, у 1 – сочетание PVB19 + HHV6, у 1 – EBV, у 1 – сразу 4 вируса HHV6+ EBV+CMV+PVB19. У пациентов с миокардитом были достоверно выше титры антикардиальных антител к волокнам проводящей системы, существенно ниже ФВ ЛЖ и тоньше его стенки (Таблица 12). Они больше нуждались в назначении петлевых диуретиков, в частности, торасемида. У больных с миокардитом существенно чаще регистрировалась неустойчивая ЖТ, требующая назначения амиодарона и имплантации ИКД, однако, несмотря на это, у пациентов чаще достигались все конечные точки.

Таблица 12 – Исходные характеристики и конечные точки пациентов с ДКМП в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	М +	М —	р
N	34	26	
Острое начало, %	91,2	76,9	0,065
Связь с инфекцией, %	55,9	26,9	0,018
Морфологическое исследование миокарда, %	47,1	15,4	>0,05
Патогенные мутации, %	20,6	19,2	0,580
КДО, мл	182 [126; 233]	198 [142; 243]	0,584
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	25 [20; 38]	33 [27; 41]	0,041
МЖП, мм	9 [8; 10]	11 [9; 12]	0,024
Стадия ХСН	ПБ [ПА; ПБ]	ПА [ПА; ПБ]	0,632
ФК ХСН (NYHA) ≥ 3, %	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,651
Назначение торасемида, %	50,0	23,1	0,031
ЖЭС в сутки, шт.	961 [160; 5227]	658 [6; 4281]	0,406
Неустойчивая ЖТ, %	58,8	34,6	0,054
Назначение амиодарона, %	67,6	46,2	0,059
Имплантация ИКД, %	38,2	26,9	0,261
ВСС, %	14,7	3,8	0,171
ВСС + шоки ИКД, %	29,4	15,4	0,168
Смерть, %	35,3	26,9	0,342
Трансплантация сердца, %	11,8	7,7	0,472

Среди пациентов с миокардитом с положительными результатами ДНК-диагностики (20,6%) чаще всего встречались мутации в гене десмина (рисунок 13), которых не отмечено среди пациентов без миокардита и которые, вероятно, являются благоприятным фоном для присоединения воспаления.

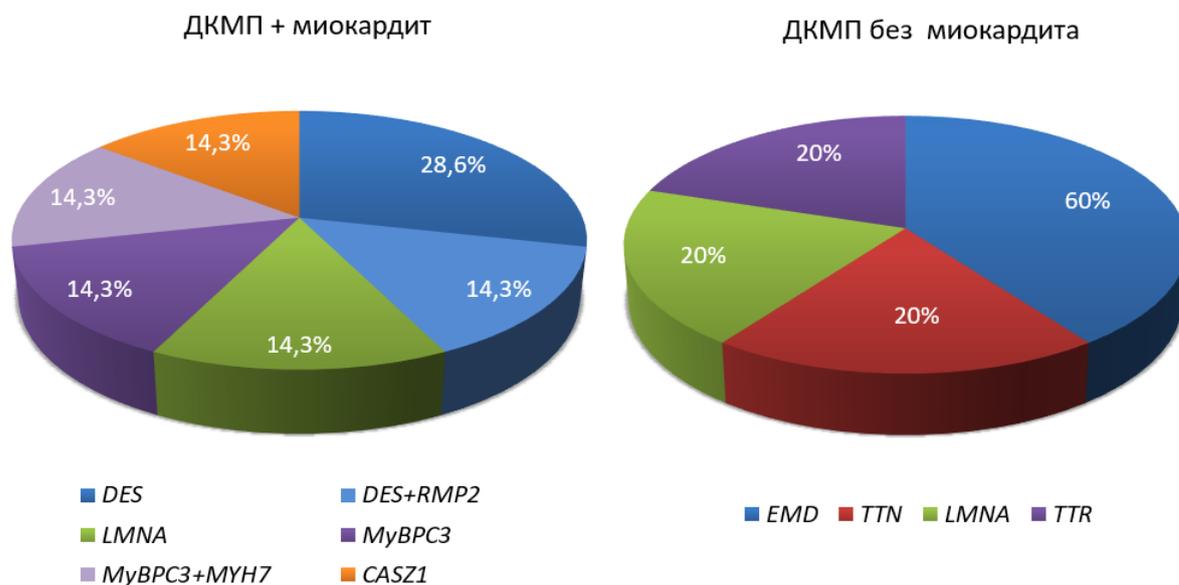


Рисунок 13 – Структура патогенных мутаций у пациентов с изолированной ДКМП и ДКМП в сочетании с миокардитом

Наличие миокардита как такового не стало предиктором летального исхода, однако при однофакторном анализе предиктором стало наличие именно морфологически верифицированного миокардита, который учитывался и в соответствующей математической модели исхода (HR 3,6, 95% CI 1,433-9,249, $p = 0,004$). Также в математическую модель вошел и факт наличия миокардита, диагностированного любым способом:

$$\begin{aligned}
 & (\text{морф. миокардит} \times 0,492) + (\text{стадия ХСН} \times 0,202) + (\text{ФК ХСН} \times 0,124) - \\
 & - (\text{ФВ} \times 0,026) - (\text{ЛР} \times 0,009) + (\text{МР} \times 0,194) + \\
 & + (\text{острое начало} \times 0,055) + (\text{ЖТ} \times 0,178) - (\text{миокардит факт} \times 0,2) - 0,007
 \end{aligned}$$

В уравнение входят следующие переменные:

- **наличие морфологически подтвержденного миокардита** (если есть – присвоить параметру 1, если нет – 0);
- **стадия ХСН** (если IIБ и выше – присвоить параметру 1, если нет – 0);
- **ФК ХСН по NYHA** (если ≥ 3 ФК – присвоить параметру 1, если < 3 – 0);
- **ФВ ЛЖ** (если $< 36\%$ – присвоить параметру 1, если $> 30\%$ – 0);
- **ЛР** (если \geq I ст. (ЭхоКГ) – присвоить параметру 1, если $<$ I ст. – 0);
- **МР** (если \geq II ст. (ЭхоКГ) – присвоить параметру 1, если $<$ II ст. – 0);
- **острое начало заболевания** (если да – присвоить параметру 1, если нет – 0);
- **неустойчивая ЖТ в отсутствие устойчивой** (если есть – присвоить параметру 1, если нет – 0);

- **миокардит, диагностированный при помощи ЭМБ или неинвазивно** (если есть – присвоить параметру 1, если нет – 0).

При помощи данной модели был рассчитан **индекс «смерть или ТС»** для каждого из пациентов. При его значениях <0,3 вероятность смерти или ТС минимальна, при значениях от 0,3 до 0,8 вероятность смерти или ТС 50%, а при индексе >0,8 вероятность достижения комбинированной конечной точки максимально высока.

ИСТ получало 62% пациентов с ДКМП. Три четверти пациентов (76,2%, n = 16) получали ГКС, средняя доза 24 [16; 30] мг/сут; гидроксихлорохин назначался 42,9% (n = 9) в дозе 200 мг/сут; азатиоприн – 23,8% (n = 5) в дозе 150 [62,5; 150] мг/сут. В данном случае пациенты были сопоставимы по большинству параметров (Таблица 13). В группе с ИСТ отмечался меньший процент смертности, реже достигалась конечная точка "смерть + ТС".

Таблица 13 – Характеристики пациентов с ДКМП и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ миокардита

Признак	ИСТ+	ИСТ-	p
N (%)	21 (61,8)	13 (38,2)	-
Стадия ХСН	IIA [IIA; IIB]	IIB [IIA; IIB]	0,214
ФК ХСН (NYHA)	3 [2; 3]	3 [2-3; 3]	0,105
КДР (ЭхоКГ), см	6,5 ± 0,8	6,5 ± 0,8	0,943
ПЗР ПЖ (ЭхоКГ), см	2,9 ± 0,7	3,6 ± 0,5	0,018
ПП (ЭхоКГ), мл	81,8 ± 34,4	71,0 ± 19,4	0,418
ЛП (ЭхоКГ), мл	106,1 ± 35,5	91,9 ± 28,2	0,614
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	29 [19,5; 39,5]	25 [21; 32]	0,696
VTI (ЭхоКГ), см	11,5 ± 3,0	8,5 ± 1,6	0,102
МР (ЭхоКГ), ст.	II [I; II]	II-III [II; III]	0,010
ТР (ЭхоКГ), ст.	I [I; II]	I-II [I; II]	0,234
Имплантация ИКД, n (%)	7 (33,3)	6 (46,2)	0,349
Конечные точки			
Адекватные срабатывания ИКД, n (% от пациентов с ИКД)	2 (28,6)	3 (50)	0,413
Смерть, n (%)	5 (23,8)	7 (53,8)	0,080
Смерть + трансплантация, n (%)	8 (38,1)	7 (53,8)	0,293

Кроме того, в группе с ИСТ отмечалось достоверное улучшение ФВ ЛЖ (Таблица 14), в то время как в группе без ИСТ отмечалась тенденция к дилатации обоих предсердий. У пациентов также присутствовал положительный иммунологический ответ по титрам антикардиальных антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов и волокон проводящей системы.

Таблица 14 – ЭхоКГ-параметры пациентов с ДКМП и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ миокардита при наблюдении в динамике

Параметр	исходно	в динамике	р
ИСТ +			
КДР ЛЖ, см	6,5 ± 0,8	6,2 ± 0,8	0,929
ФВ ЛЖ, %	29,8 ± 11,7	35,9 ± 13,9	0,036
ЛП, мл	106,1 ± 35,5	101,7 ± 37,3	1,000
ПП, мл	81,8 ± 34,4	85,7 ± 57,2	0,635
ПЖ, см	2,9 ± 0,7	3,1 ± 0,8	0,694
МР, ст	II [I; II]	II [I; II]	0,834
ТР, ст	I [I; II]	I [I; II]	0,763
СДЛА, мм рт.ст.	38,8 ± 14,4	33,7 ± 16,7	0,308
ИСТ -			
КДР ЛЖ, см	6,5 ± 0,9	6,4 ± 1,4	1,000
КДО ЛЖ, мл	171 [148; 291]	167 [133; 199]	0,686
ФВ ЛЖ, %	26,5 ± 11,9	33,6 ± 14,2	0,208
ЛП, мл	91,9 ± 28,2	114,3 ± 42,0	0,225
ПП, мл	71,0 ± 19,4	97,4 ± 40,6	0,144
ПЖ, см	3,6 ± 0,5	3,5 ± 0,6	0,655
МР, ст	II-III [II; III]	II-III [I-II; II-III]	0,194
ТР, ст	I-II [I; II]	I-II [0; II]	0,351
СДЛА, мм рт.ст.	47,2 ± 12,9	40,0 ± 9,1	0,497

Миокардит при первичной рестриктивной кардиомиопатии

При первичной РКМП миокардит был обнаружен в трети случаев (n = 5), из них у 2 (40%) по данным биопсии миокарда (лимфоцитарный миокардит). В 1 случае миокардит был вирусопозитивным (SARS-CoV-2)

Среди пациентов с положительными результатами ДНК-диагностики (40,0%) преобладали мутации в гене миозин-связывающего белка (Рисунок 14). У пациентов с миокардитом была хуже атриовентрикулярная проводимость, чаще регистрировалась ЖЭ, были больше объемы обоих предсердий и более выраженная диастолическая дисфункция (Таблица 15).

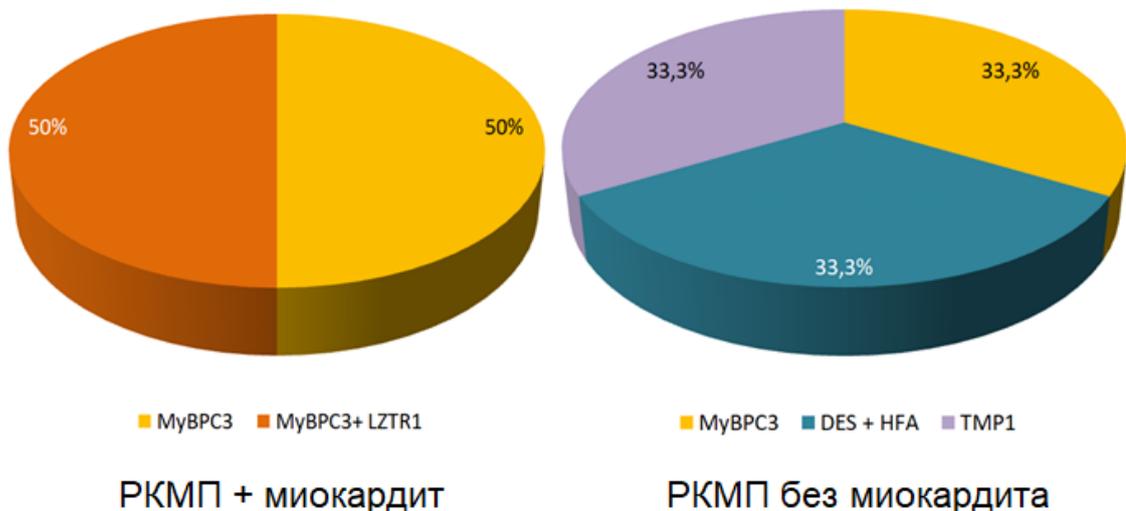


Рисунок 14 – Структура патогенных мутаций у пациентов с изолированной РКМП и РКМП в сочетании с миокардитом

Таблица 15 – Исходные характеристики и конечные точки пациентов с РКМП, в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	p
N (%)	5 (33,3)	10 (66,6)	-
Возраст, лет	54,0 ± 17,5	49,4 ± 17,4	0,713
Острое начало, n (%)	0	1 (10)	0,667
Связь с инфекцией, n (%)	2 (40)	2 (20)	0,758
Нарушения ритма и проводимости			
PQ, мс	190 [180; 200]	160 [150; 160]	0,046
ЖЭС в сут.	5043 [827; 12 416]	326 [45; 1677]	0,086
Неустойчивая ЖТ, n (%)	3 (60)	4 (40)	0,427
Мерцательная аритмия, n (%)	4 (80)	7 (70)	0,593
Параметры, характеризующие сердечную недостаточность			
Стадия ХСН	IIБ [IIА; IIБ]	IIА [IIА; IIБ]	0,280
ФК ХСН (NYHA)	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,661
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	47 [30,5; 59]	46,5 [43; 61,5]	0,759
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) ≤ 45%, n (%)	2 (40)	4 (40)	0,713
Е/А	3,6 ± 0,1	2,5 ± 0,3	0,076
МЖП (ЭхоКГ), мм	9,8 ± 1,9	10,6 ± 2,5	0,617
ЗС (ЭхоКГ), мм	10,0 ± 2,2	10,2 ± 2,6	1,00
КДО ЛЖ (ЭхоКГ), мл	84 [70; 125]	74 [64; 89,5]	0,327
ПЖ (ЭхоКГ), см	2,5 [2,5; 4,2]	3,2 [2,8; 3,8]	0,639
ЛП (ЭхоКГ), мл	129 [63; 137,5]	106 [81; 153]	0,713
ПП (ЭхоКГ), мл	120 [47,5; 136]	83 [50,5; 176,5]	0,739
Конечные точки			
Смерть, n (%)	0	2 (20)	0,429

Пациенты также получали ИСТ (3 из 5 пациентов с миокардитом: в двух случаях это был метилпреднизолон в стартовой дозе 16 мг/сут, в т.ч. у одной из больных в сочетании с гидроксихлориохином 200 мг/сут, в третьем случае была назначена более мягкая ИСТ в виде

сочетания 8 мг/сут метилпреднизолона с 200 мг/сут гидроксихлорохина). При наблюдении пациентов с миокардитом в динамике отмечалось уменьшение частоты желудочковой эктопии в 3 раза, реже регистрировалась ЖТ, а также наблюдалась тенденция к уменьшению размеров предсердий и выраженности диастолической дисфункции (Таблица 16).

Таблица 16 – Результаты наблюдения за пациентами с РКМП в динамике, в зависимости от отсутствия или наличия миокардита

Признак	исходно	в динамике	p
РКМП + миокардит			
ЖЭС в сутки, шт.	5043 [827; 12 419]	145 [72; 351]	0,068
Наличие ЖТ, n (%)	3 (60)	1 (20)	0,157
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	47 [30,5; 59]	41 [38; 49]	0,655
КДО ЛЖ (ЭхоКГ), мл	84 [70; 125]	101 [77; 134]	0,414
ПЖ (ЭхоКГ), см	2,5 [2,5; 4,2]	3,1 [2,9; 3,9]	0,655
ЛП (ЭхоКГ), мл	129 [63; 138]	106 [101; 135]	0,593
ПП (ЭхоКГ), мл	120 [47,5; 136]	86 [80; 250]	0,593
Е/А (ЭхоКГ)	3,6 [2,6; 3,3]	2,6 [2,2; 3,6]	0,317
Стадия ХСН	ПБ [ПА; ПБ]	ПБ [ПА; ПБ]	1,000
ФК ХСН (НУНА)	3 [3; 3]	3 [3; 3]	1,000
Изолированная РКМП			
ЖЭС в сутки, шт.	326 [45; 1677]	109 [18; 358]	0,043
Наличие ЖТ, n (%)	3 (30)	2 (20)	0,317
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	46,5 [43; 61,5]	55 [46; 61]	0,400
КДО ЛЖ (ЭхоКГ), мл	74 [64; 89,5]	57 [54; 84]	0,866
ПЖ (ЭхоКГ), см	3,2 [2,8; 3,8]	3,3 [2,5 4,6]	0,176
ЛП (ЭхоКГ), мл	106 [81; 153]	122 [90; 185]	0,237
ПП (ЭхоКГ), мл	83 [50,5; 176,5]	97 [75; 153]	0,866
Е/А (ЭхоКГ)	2,5 [2,3; 2,8]	2,6 [2,2; 2,8]	1,000
Стадия ХСН	ПА [ПА; ПБ]	ПБ [ПА; ПБ]	0,655
ФК ХСН (НУНА)	3 [3; 3]	3 [2; 3]	0,102

Оценивалась частота миокардита и при других причинах рестриктивного фенотипа. При амилоидозе с поражением сердца (n = 13) частота миокардита составила 44%. Миокардит верифицирован морфологически при болезни Данона (n = 1) и диагностированном клинически панкардите Лёффлера (n = 1).

Миокардит при амилоидозе с поражением сердца

При амилоидозе с поражением сердца роль миокардита была проанализирована отдельно. Всего среди пациентов с рестриктивным и гипертрофическим фенотипом амилоидоз был диагностирован 19 больным: в 11 случаях AL- и в 8 TTR-амилоидоз. Частота миокардита составила 31,6% (n = 6). При помощи ЭМБ диагноз поставлен одному пациенту (лимфоцитарный вируснегативный миокардит). Однако он значительно чаще встречался среди пациентов с AL-

амилоидозом, где его частота составила 45,5%, по сравнению с пациентами с TTR-амилоидозом, где миокардит был диагностирован в 12,5% случаев. У 83,3% пациентов с амилоидозом в сочетании с миокардитом отмечалось острое начало заболевания, и в 100% случаев прослеживалась связь дебюта с перенесённой инфекцией, причём в половине случаев это была новая коронавирусная инфекция, что позволяет предполагать вклад этой инфекции в амилоидогенез. У пациентов с миокардитом была больше продолжительность комплекса QRS (120 [100; 150] мс vs 90 [80; 110] мс, $p = 0,026$), достоверно чаще регистрировалась неустойчивая ЖТ (66,7% vs 15,4%, $p = 0,021$), были большие размеры обоих желудочков. В то же время, достоверного влияния миокардита на частоту летальных исходов не отмечено в силу тяжести основного заболевания. Пациенты получали ИСТ, в подавляющем большинстве случаев в рамках терапии основного заболевания (AL-амилоидоза), включавшую в себя дексаметазон, циклофосфамид и бортезомиб. На фоне лечения пациентов хорошо контролировались желудочковые нарушения ритма, а ЭхоКГ-параметры оставались стабильными.

Особенности миокардита, в зависимости от типа первичной кардиомиопатии

Частота миокардита отличалась в зависимости от типа первичной кардиомиопатии (Рисунок 15А).

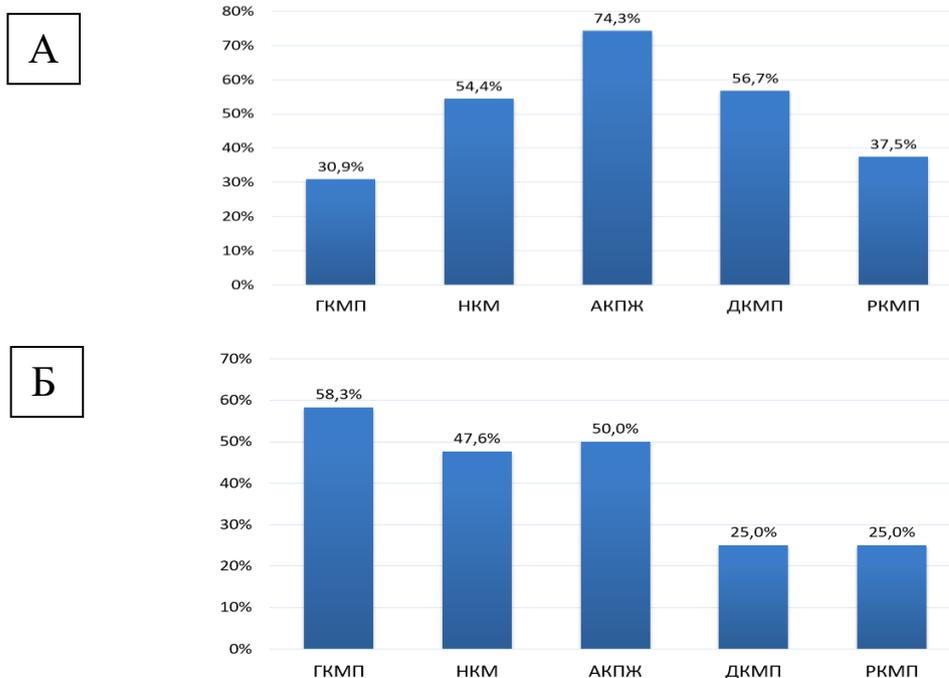


Рисунок 15 – Частота сопутствующего миокардита, в зависимости от типа первичной генетически детерминированной кардиомиопатии (А) и доля вирусопозитивных миокардитов при каждой из кардиомиопатий (Б)

Она была максимально при аритмогенной кардиомиопатии, реже всего миокардит диагностировался при ГКМП. В то же время именно при ГКМП была максимальной частота вирусопозитивных миокардитов (Рисунок 15Б). На рисунке 16 представлена частота обнаружения патогенных мутаций у пациентов с различными типами первично генетически детерминированной кардиомиопатии в сочетании с миокардитом.

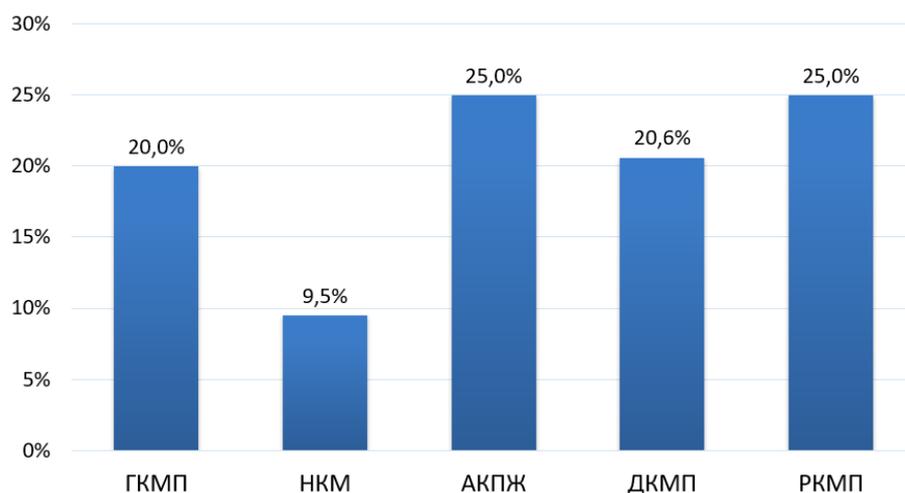


Рисунок 16 – Частота выявления патогенных мутаций у пациентов с миокардитом, в зависимости от типа первичной генетически детерминированной кардиомиопатии

При аритмогенной и рестриктивной кардиомиопатии мутации были обнаружены у четверти пациентов с миокардитом при гипертрофической и дилатиционной — в 20% случаев. Реже всего патогенные мутации обнаружили у пациентов с НКМ (9,5%) в сочетании с миокардитом, что связано с объективными трудностями ДНК-диагностики при этой кардиомиопатии.

Также оценивались титры антикардиальных антител при различных кардиомиопатиях: наиболее высокой иммунологической активностью обладал миокардит при аритмогенной кардиомиопатии и НКМ (Таблица 17).

Таблица 17 – Титры антикардиальных антител у пациентов с миокардитом, в зависимости от типа кардиомиопатии, которые статистически значимо отличаются от пациентов с изолированной кардиомиопатией

Тип антител	ГКМП	НКМ	АКПЖ	ДКМП	РКМП
АНФ	—	—	+	—	+
АтЭ	—	—	+	+	—
АтКМЦ	+	+	+	—	—
АтГМК	—	+	—	—	—
АтВПС	—	+	+	+	—

Частота достижения конечных точек также отличалась. Наиболее высокая частота неблагоприятных исходов была среди пациентов с сочетанием ДКМП и миокардита (смерть – 35,3%, ТС – 11,8%) а наиболее благоприятной в отношении исходов была АКПЖ в сочетании с миокардитом (смерть – 11,4%, ТС – 2,3%).

SARS-CoV-2-индуцированный миокардит при первичных кардиомиопатиях

Отдельно были проанализированы особенности **SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита у пациентов с кардиомиопатиями**. Постковидный миокардит был диагностирован в сроки от 4 до 11 месяцев после болезни у 9 пациентов с 6 видами кардиомиопатий: АКПЖ (n=1), НКМ (n=2), болезнь Данона (n=1), ламинопатия (n=1), РКМП (n=1), AL-амилоидоз (n=3). Он характеризовался появлением или нарастанием уже имеющихся желудочковых нарушений ритма и симптомов сердечной недостаточности. В большинстве случаев (n = 6, 66,7%) потребовалась морфологическая верификация миокардита в связи с трудностями дифференциальной диагностики миокардита и собственного проявлений кардиомиопатии и в отношении проведения базисной терапии в целом. В развитии миокардита играли роль как персистенция коронавируса в миокарде, так и иммунные механизмы. На рисунке 17 показаны результаты ИГХ исследования миокарда с антигенами к spike-белку коронавируса, который обнаруживался у всех пациентов как в эндотелии и клетках воспалительных инфильтратов, так и в отдельных кардиомиоцитах. РНК SARS-CoV-2 в миокарде выявлена у 3 из 6 пациентов. В лечении такого миокардита достаточно эффективными оказались глюкокортикостероиды: в результате лечения отмечалась положительная динамика клинических симптомов и достоверное возрастание ФВ ЛЖ. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов.

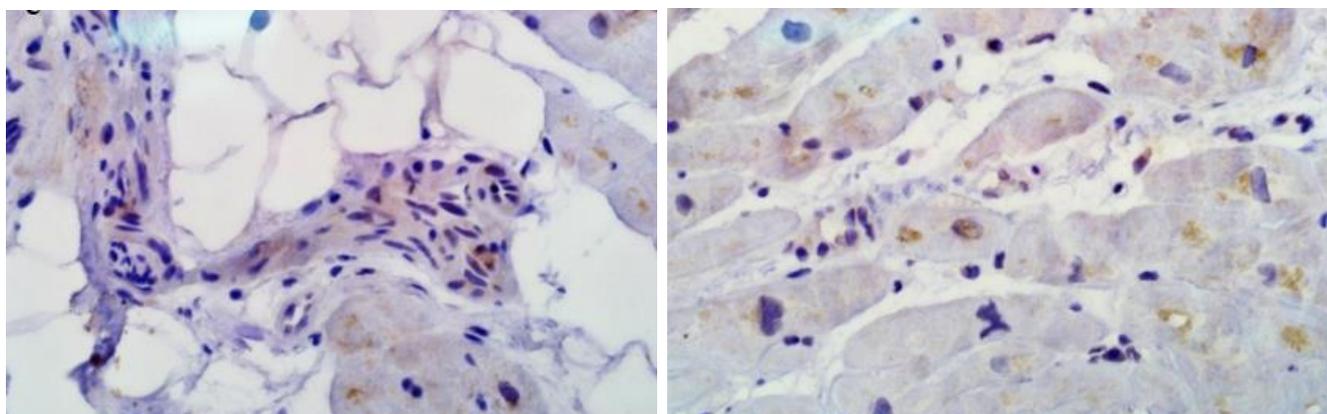


Рисунок 17 – Распределение spike-белков в воспалительных клеточных инфильтратах и в отдельных кардиомиоцитах

В целом, у пациентов с первичными кардиомиопатиями взаимоотношение генетической основы и воспаления носят диалектический характер и представляют собой компоненты единого континуума, который ведёт к формированию фенотипа (Рисунок 18).

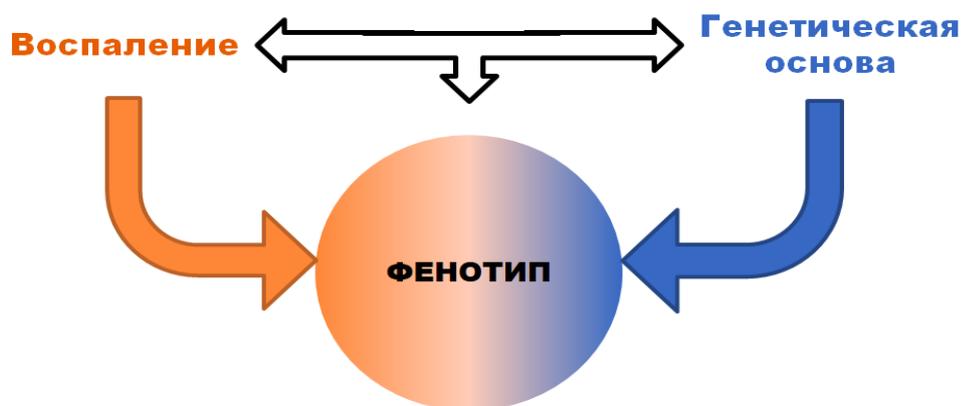


Рисунок 18 – Взаимоотношение мутаций и миокардита в формировании фенотипа у пациентов с кардиомиопатиями

ВЫВОДЫ

1. Миокардит является значимым эпигенетическим фактором манифестации и прогрессирования первичных генетически детерминированных кардиомиопатий и может иметь как вирусную, так и аутоиммунную (в том числе вторичную) природу. При АКПЖ ведущим в возникновении воспаления является аутоиммунный компонент, в то время как при ГКМП бóльшая роль принадлежит вирусной инфекции. При ДКМП, НКМ и РКМП в развитии миокардита одинаково значимы вклад вирусной инфекции и иммунных механизмов. Независимо от типа кардиомиопатии сопутствующий миокардит в значительной степени влияет на течение и исходы заболевания.

2. Миокардит выявлен у 30% пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда (из них у 43,3% на основании данных биопсии миокарда). Его частота при ГКМП составила 30,9%, при ГКМП в сочетании с НКМ – 50%, при амилоидозе с поражением сердца – 31,3%, при болезнях накопления (болезнь Фабри, болезнь Данона) – 30%. Наибольшее влияние миокардита на течение заболевания и прогноз отмечено при ГКМП, особенно в сочетании с НКМ.

3. При сочетании ГКМП и миокардита, по сравнению с изолированной ГКМП, у пациентов чаще отмечалось снижение ФВ < 45% (38,1% vs 14,9%, $p = 0,032$) и был выше ФК ХСН (3 [2; 3] vs 2 [1; 3], $p = 0,026$). Наличие сопутствующего миокардита существенно повышало вероятность летального исхода (33,3% vs 6,4%, $p = 0,01$). При сочетании ГКМП и НКМ наличие миокардита приводило к значительному снижению ФВ ($37,0 \pm 10,8\%$ vs $54,0 \pm 8,5\%$, $p = 0,014$) и

нарастанию количества ЖЭС/сут (3721 [1924; 10 000] vs 125 [4; 1852], $p = 0,026$). Лечение миокардита при ГКМП позволило стабилизировать ФВ ЛЖ и размеры камер сердца.

4. Миокардит при НКМ диагностирован у 54,4% пациентов (из них у 30,9% по данным биопсии миокарда). Миокардит в значительной степени утяжелял течение синдрома НКМ: усугублял снижение ФВ ЛЖ ($35 \pm 13\%$ vs $43 \pm 14\%$, $p = 0,002$) и дилатацию ЛЖ (168 [120; 202] мл vs 134 [100; 182] мл, $p = 0,043$); достоверно чаще регистрировалась неустойчивая ЖТ (67,6% vs 35,1%, $p < 0,001$) и проводилась имплантация ИКД (38,2% vs 22,8%, $p = 0,048$). У пациентов с миокардитом была в 4 раза выше смертность (23,5% vs 5,3%, $p = 0,004$). Лечение миокардита при НКМ приводило к достоверному снижению титра АтВПС и нарастанию ФВ ЛЖ ($36,8 \pm 13,3\%$ vs $40,3 \pm 12,4\%$, $p = 0,008$), а также вдвое снижало частоту достижения конечной точки «смерть + ТС»: 20,9% vs 44,0% без ИСТ, $p = 0,042$. Особенно ярко выражен положительный ответ на ИСТ у пациентов в подгруппе острого/подострого миокардита.

5. При АКПЖ миокардит диагностирован в 74,3% случаев (из них у 15,4% по данным биопсии миокарда). Роль миокардита и генетических факторов варьирует, в зависимости от клинической формы АКПЖ: при латентной аритмической форме частота миокардита составила 79,4%, а патогенные мутации были обнаружены у 14,7% пациентов и во всех случаях мутации сочетались с миокардитом. При развернутой аритмической форме ведущая роль в формировании клинической картины принадлежит патогенным мутациям (46,2%), преимущественно в гене *RKP2*, а частота миокардита составила 38,5%, при АКПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ частота выявления миокардита составила 84,6% и 88,9%, а патогенных мутаций – 46,2% и 44,4% соответственно. Лечение миокардита уменьшало вероятность летального исхода (5,3% vs 28,6% в группе без ИСТ, $p = 0,021$), повышало эффективность антиаритмической терапии, приводило к снижению всех типов антикардиальных антител и позволяло стабилизировать ФВ ЛЖ, в то время как в подгруппе без ИСТ отмечалось ее прогрессирующее снижение.

6. Среди пациентов с первичной ДКМП миокардит диагностирован у 56,7% пациентов (из них у 47,1% по данным биопсии миокарда). У пациентов с миокардитом была ниже исходная ФВ (25 [20; 38] % vs 33 [27; 41] %, $p = 0,041$), ФВ при оценке в динамике (30 [20; 39] % vs 47 [27,5; 51] %, $p = 0,028$), и как следствие – тяжелее стадия ХСН, несмотря на сопоставимые размеры ЛЖ. В результате ИСТ миокардита достигнуты значимый прирост ФВ ($29,8 \pm 11,7\%$, vs $35,9 \pm 13,9\%$, $p = 0,036$), стабилизация размеров камер сердца и достоверное снижение АтЭ, АтКМЦ и АтВПС, в группе без ИСТ достоверной положительной динамики не отмечено.

7. При первичной РКМП миокардит диагностирован у трети пациентов (из них у 40,0% по данным биопсии миокарда). В группе с миокардитом отмечалась тенденция к более выраженной дилатации предсердий и более тяжелой диастолической дисфункции по сравнению с изолированной РКМП.

8. У пациентов с положительными результатами ДНК-диагностики выявлены гены, мутации в которых ассоциированы с присоединением миокардита. При ГКМП у пациентов с миокардитом чаще обнаруживались патогенные мутации в гене *MYH7* (50,0% vs 25,0% у пациентов без миокардита), при НКМ – мутации в генах *DES* (25%) и *DSP* (25%), при АКПЖ мутации в генах *DSP* (26,6%) и *FLNC* (20,0%), при ДКМП – мутации в гене *DES* (42,9%), которые полностью отсутствовали в группах без миокардита, при РКМП – мутации в гене *MyBPC3* (100% vs 33,3% у пациентов без миокардита).

9. При амилоидозе сердца миокардит диагностирован у 31,6% пациентов (из них у 16,7% по данным биопсии миокарда), у 83,3% из них диагностирован AL-амилоидоз. Частота миокардита составила 45,5% при AL-амилоидозе и 12,5% при TTR-амилоидозе. Пациенты с амилоидозом в сочетании с миокардитом отличались от больных с изолированным амилоидозом высокой частотой неустойчивой ЖТ (66,7% vs 15,4%, $p = 0,021$), большей продолжительностью комплекса QRS на ЭКГ (120 [100; 150] мс vs 90 [80; 110] мс, $p = 0,026$) и бóльшими размерами ПЖ ($3,3 \pm 0,7$ см vs $2,8 \pm 0,6$ см, $p = 0,039$). В половине случаев AL-амилоидоз в сочетании с миокардитом дебютировал после новой коронавирусной инфекции, что не исключает ее роли в амилоидогенезе.

10. В когорте больных с первичными кардиомиопатиями постковидный миокардит диагностирован у 9 больных в сроки от 4 до 11 месяцев и проявлялся появлением/нарастанием аритмий и сердечной недостаточности. В большинстве случаев (66,7%) миокардит потребовал морфологической верификации ввиду трудностей дифференциальной диагностики. В его развитии играли роль как персистенция коронавируса в миокарде (у 83,3% больных), так и аутоиммунные механизмы. Кортикостероиды были эффективны в качестве ИСТ постковидного миокардита.

11. Независимыми предикторами смерти при ГКМП стали наличие миокардита (HR 6,0), ФВ ЛЖ < 45% (HR 7,2), СДЛА > 35 мм рт.ст. (HR 6,7) и ФК ХСН (NYHA) ≥ 3 (HR 6,8); при НКМ - наличие миокардита (HR 5,8), ФВ ЛЖ < 30% (HR 5,8), наличие неустойчивой ЖТ (HR 4,3) и уровень фибриногена > 3.67 г/л. Предикторами смерти или ТС вследствие ХСН при АКПЖ стали: ПП > 138 мл (HR 36,3), ЛП > 96 мл (HR 35,8), КДР ЛЖ / ПЖ < 1,5 (HR 17,9) и наличие ФП (HR 16,2). Независимыми предикторами смерти или ТС у пациентов с первичной ДКМП явились наличие морфологически верифицированного миокардита, стадия ХСН \geq ПБ, ФК ХСН \geq 2Б, ФВ \leq 36% и наличие ЛР \geq I ст. Разработаны калькуляторы для расчета риска неблагоприятных исходов различных кардиомиопатий с учетом вклада миокардита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При любой первичной (генетически детерминированной) кардиомиопатии в случае декомпенсации (появление или нарастание симптомов ХСН и/или нарушений ритма и/или проводимости) необходимо исключать присоединение миокардита. Особенно высока вероятность присоединения миокардита в случае острого развития декомпенсации и ее анамнестической связи с перенесенной инфекцией.

2. У пациентов с миокардитом следует рассмотреть возможное наличие кардиомиопатии, которая может являться благоприятным фоном для присоединения миокардита, усугублять его течение, влиять на тактику ведения больного, в частности на оценку рисков неблагоприятных исходов, подходы к профилактике этих исходов и результаты лечения.

3. Необходимо активно диагностировать миокардит у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда в состоянии декомпенсации, в особенности в случаях снижения ФВ ЛЖ <45% и сочетания ГКМП с НКМ.

4. У пациентов с НКМ при декомпенсации следует максимально рано диагностировать присоединение миокардита, т.к. пациенты с острым/подострым миокардитом клинически тяжелее и нуждаются в более активной кардиотропной и диуретической терапии. Вероятность присоединения миокардита повышается при снижении ФВ ЛЖ <35%, наличии неустойчивой ЖТ и обнаружении мутаций в генах *DSP* или *DES*.

5. При АКПЖ миокардит следует наиболее активно диагностировать при латентной аритмической форме (при которой ведущим проявлением является желудочковая эктопия в отсутствие пароксизмов устойчивой желудочковой тахикардии), а также при АКПЖ с прогрессирующей ХСН и в случаях сочетания АКПЖ с НКМ, в особенности у пациентов с мутациями в генах *DSP* и *FLNC*.

6. При первичной генетически детерминированной ДКМП в случае необъяснимой или связанной с перенесенной инфекцией декомпенсации необходимо исключать присоединение миокардита. Его вероятность повышают наличие мутаций в гене *DES* и неустойчивой ЖТ.

7. У пациентов с кардиомиопатиями, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в случае появления/декомпенсации сердечной недостаточности и/или возникновения/усугубления нарушений ритма, следует провести обследование на предмет постковидного миокардита (в том числе и в отдаленные сроки после перенесенной инфекции).

8. При верификации миокардита у пациентов с кардиомиопатиями следует рассмотреть назначение ИСТ, т.к. ИСТ снижает вероятность неблагоприятных исходов, позволяет, как минимум, стабилизировать состояние пациентов, а при ряде кардиомиопатий (НКМ, АКПЖ, ДКМП) приводит к достоверному улучшению структурно-функциональных параметров сердца.

9. У пациентов с кардиомиопатиями целесообразно использование предложенных калькуляторов риска неблагоприятных исходов (смерть и ТС), учитывающих наличие или отсутствие миокардита, с целью уточнения прогноза и своевременного определения показаний к хирургическому лечению (имплантация устройств, ТС).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Генетическая основа стабильных клинических форм аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, А.В. Недоступ [и др.] // VIII Всероссийский съезд аритмологов (сборник тезисов). – С. 752. (Россия, Томск, 2019 г.).
2. The superimposed myocarditis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: the role in the course of the disease and the results of treatment / **Y. A. Lutokhina**, O.V. Blagova, A.V. Nedostup [et al.] // *European Journal of Heart Failure Supplements*. – 2019. – Vol. 21. – № S1. – P. 457. (Греция, Афины, 2019 г.).
3. Частота сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ, его роль в течении болезни и результаты лечения / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, А.В. Недоступ [и др.] // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов*. – С. 567. (Россия, Екатеринбург, 2019 г.).
4. Clinical Classification of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / **Y. Lutokhina**, O. Blagova, A. Nedostup [et al.] // **Pulse**. – 2020. – № 6/н. – С. 1-11. DOI: 10.1159/000505652 [**Web of Science**]
5. Кардиомиопатия с рестриктивно-гипертрофическим фенотипом и первоначальным морфологическим диагнозом «амилоидоз» как проявление болезни Данона у женщины / О.В. Благова, Е.А. Коган, В.П. Седов, **Ю.А. Лутохина** [и др.] // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 231-239. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-03-01 (клинический случай) [**Scopus, Web of Science**]
6. **Лутохина Ю.А.** Предикторы неблагоприятных исходов в российской популяции пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, А.В. Недоступ // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**. – 2020. – Т. 13. – № 4. – С. 333-340. DOI: 10.17116/kardio202013041333 [**Scopus**]
7. Миокардит при аритмогенной дисплазии/ кардиомиопатии правого желудочка: частота, роль в формировании фенотипа, результаты лечения / Благова О.В., **Лутохина Ю.А.**, Коган Е.А. [и др.] // **Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В.**

Петровского. – 2020. – Т. 8. – № 3 (29). – С. 59-72. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-3-59-72 [Scopus]

8. Сочетание хронического миокардита и прогрессирующей ишемической болезни сердца: дифференциальный диагноз и поэтапное лечение / **Ю. А. Лутохина**, О. В. Благова, В. П. Седов [и др.] // **Российский кардиологический журнал.** – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 131-136. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3915 (клинический случай) [Scopus]

9. Комплексный фенотип при кардиомиопатиях: клинические и генетические особенности / А.Г. Шестак, А.А. Букаева, О.В. Благова, **Ю.А. Лутохина** [и др.] // **Медицинская генетика.** – 2020. – Т. 19. – № 5 (214). – С. 11-13. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.11-13

10. Хронический миокардит тяжелого течения, верифицированный как гигантоклеточный: неизбежный выбор в пользу трансплантации сердца / О.В.Благова, **Ю.А.Лутохина**, Д.Х.Айнетдинова, [и др.] // **Вестник трансплантологии и искусственных органов.** – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 173-182. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-4-173-182 (клинический случай) [Scopus, Web of Science]

11. Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка как особая форма кардиомиопатии: клиника, диагностика, генетическая природа, течение / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, А.Г. Шестак [и др.] // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2020. – Т. 75. – № 6. – С. 594-604. DOI: 10.15690/vramn1245 (клинический случай) [Scopus]

12. Предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, А.В. Недоступ [и др.] // **Вестник Аритмологии.** Сборник тезисов «Кардиостим-2020». – С. 37. (Россия, Санкт-Петербург, 2020 г.).

13. Рестриктивная кардиомиопатия как следствие мутации в гене десмина в сочетании с первичным гемохроматозом / О.В. Благова, Е.В. Заклязьминская, **Ю.А. Лутохина** [и др.] // **Кардиология 2020 - новые вызовы и новые решения.** Материалы Конгресса. 2020. – С. 608. (Россия, Казань, 2020 г.).

14. Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка как особая форма кардиомиопатии / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, А.В. Недоступ [и др.] // **Кардиология 2020 - новые вызовы и новые решения.** Материалы Конгресса. 2020. – С. 617. (Россия, Казань, 2020 г.).

15. Диагностическая эффективность секвенирования панелей генов для российских пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка / А.Г. Шестак, А.А. Букаева, О.В. Благова, **Ю.А. Лутохина** [и др.] // **Российский кардиологический журнал.** – 2020. – Т. 25. – № S2. – С. 22.

16. Stable clinical forms of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / **Lutokhina Y.A.**, Blagova O.V., Nedostup A.V. [et al.] // *European Journal of Heart Failure Supplements*. – 2020. – Vol. 22. – № S1. – С. 33. (онлайн, 2021 г.).
17. Combination of arrhythmogenic right ventricular and noncompact cardiomyopathy as a special form of cardiomyopathy / **Y.A. Lutokhina**, O.V. Blagova, A.V. Nedostup [et al.] // *European Journal of Heart Failure Supplements*. – 2020. – Т. 22. – № S1. – Р. 37. (онлайн, 2020г.).
18. Three Myocardial Diseases in One Heart: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, Left Ventricular Noncompaction and Myocarditis / **Y. Lutokhina**, O. Blagova, N. Varionchik [et al.] // **Cardiogenetics**. – 2021. – Vol. 11. – Р. 18-27. DOI: 10.3390/cardiogenetics11010003 [**Web of Science**]
19. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов / Благова О.В., Коган Е.А., **Лутохина Ю.А.**, [и др.] // **Кардиология**. –2021. – Т. 61. – № 6. – С. 1-27. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659 [**Scopus**]
20. Progressive chronic SARS-CoV-2-positive giant cell myoendocarditis with atrial standstill and sudden cardiac death / O. Blagova, D. Ainetdinova, A. Sedov, **Y. Lutokhina** [et al.] // **ESC Heart Fail**. – 2021. – Vol. 8. – № 5. – Р. 4296-4300. DOI: 10.1002/ehf2.13520 (клинический случай) [**Scopus, Web of Science**]
21. Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка / **Лутохина Ю.А.**, Благова О.В., Недоступ А.В. [и др.] // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 34-43. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2781[**Scopus**]
22. Differences between familial and sporadic dilated cardiomyopathy: ESC EORP Cardiomyopathy & Myocarditis registry / F. Asselbergs, A. Sammani, P. Elliott, ..., **Y. Lutokhina** [et al.] // **ESC Heart Fail**. – 2021. – Vol. 8. – № 1. – Р. 95-105. DOI: 10.1002/ehf2.13100 [**Scopus, Web of Science**]
23. Спектр генетических вариантов в десмосомных генах у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка / А. Г. Шестак, О. В. Благова, **Ю. А. Лутохина** [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2021. – Т. 26. – № 10. – С. 16-23. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4692 [**Scopus**]
24. Эволюция диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и их применения в клинической практике / **Ю. А. Лутохина**, О. В. Благова, А. Г. Шестак [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2021. – Т. 26. – №11. – С. 109-119. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4593 (обзор литературы) [**Scopus**]
25. Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка: клиника, диагностика, генетическая природа, течение / **Лутохина Ю.А.**, Благова О.В.,

- Шестак А.Г. [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов.. – С. 548. (Россия, Санкт-Петербург, 2021 г.).
26. Post-COVID morphologically proved endocarditis: infective and nonbacterial forms / O. Blagova, E. Kogan, **Y. Lutokhina** [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № S1 – P. 1725, (онлайн, 2021)
27. Combination of arrhythmogenic right ventricular dysplasia with left ventricular non-compaction as a special form of cardiomyopathy: clinic, diagnostics, genetic, natural course / **Y. Lutokhina**, O. Blagova, A. Shestak [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Т. 42. – № S1. P.1789. (онлайн, 2021)
28. Post-COVID myocarditis diagnosed by endomyocardial biopsy and/or magnetic resonance imaging 2-9 months after acute COVID-19 / O. Blagova, D. Ainetdinova, **Y. Lutokhina** [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021 – Vol. 42. – № S1. – P. 1751, (онлайн, 2021)
29. Mixed-Etiology Restrictive Cardiomyopathy (Desminopathy and Hemochromatosis) with Complex Liver Lesions. / **Y. Lutokhina**, O. Blagova, A. Panferov [et al.] // *Genes*. – 2022. – Vol. 13. – № 4. – P. 1-8. DOI: 10.3390/genes13040577 (клинический случай) [**Scopus, Web of Science**]
30. Частота миокардита, генетически детерминированных кардиомиопатий и их сочетаний среди пациентов кардиологического стационара Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Сеченовского университета / Д. В. Ручкин, А. А. Нартова, А. И. Зайцева, **Ю. А. Лутохина** [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2022. – Т. – 21. – № 7. С. 50-58. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3175 [**Scopus**]
31. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-Cov-2 persistence and high level of antiheart antibodies / O. Blagova, **Y. Lutokhina**, E. Kogan [et al.] // *Clin Cardiol*. – 2022. – Vol. 45. – № 9. – P. 952-959. DOI: 10.1002/clc.23886 [**Scopus, Web of Science**]
32. Different Phenotypes of Sarcomeric MyBPC3-Cardiomyopathy in the Same Family: Hypertrophic, Left Ventricular Noncompaction and Restrictive Phenotypes (in Association with Sarcoidosis) / Blagova O, Pavlenko E, Sedov V, Kogan E, Polyak M, Zaklyazminskaya E, **Lutokhina Y.** // *Genes*. – 2022. – Vol. 13. – № 8. – P. 1-9. DOI: 10.3390/genes13081344 (клинический случай) [**Scopus, Web of Science**]
33. Инфекционный и небактериальный тромбоэндокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом / Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Коган Е. А., **Лутохина Ю. А.** [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27. – № 9. – С. 105-117. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4827. [**Scopus**]
34. Prevalence of myocarditis and cardiomyopathies in cardiology in-patient department / D. Ruchkin, A. Nartova, A. Zaitseva, **Y. Lutokhina**,. O. Blagova. // *International Conference for Healthcare and Medical Students (ICHAMS). Abstract Book. BMC Proceedings*. – 2022. – Vol. 16. – № S6. – P. 32. (онлайн, 2022).

35. Частота миокардита, генетически детерминированных кардиомиопатий и их сочетаний среди пациентов кардиологического стационара / Д.В. Ручкин, А.А. Нартова, **Ю.А. Лутохина** [и др.] // Трансляционная медицина. Алмазовский молодежный медицинский форум (сборник тезисов). – С. 162. (Россия, Санкт-Петербург, 2022 г.).
36. Новая коронавирусная инфекция у больных с первичными кардиомиопатиями: миокардит как нередкое следствие COVID-19 и причина декомпенсации / О.В. Благова, **Ю.А. Лутохина**, П.О. Савина [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов – С. 460. (Россия, Казань, 2022 г.).
37. Частота миокардита, генетически детерминированных кардиомиопатий и их сочетаний среди пациентов кардиологического стационара / **Ю.А. Лутохина**, Д. В. Ручкин, А.А. Нартова [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – С 489. (Россия, Казань, 2022 г.).
38. Хронический постковидный морфологически подтвержденный миоэндокардит: роль персистенции вирусов и аутоиммунных механизмов, подходы к лечению / О.В. Благова, Е.А. Коган, **Ю.А. Лутохина** [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – С 488. (Россия, Казань, 2022 г.).
39. Corticosteroids are effective in the treatment of viruspositive post-COVID myoendocarditis with high autoimmune activity / O. Blagova, **Y. Lutokhina**, P. Savina [et al.] // **Clinical Cardiology**. – 2023. – Vol. 46. – № 3. – P. 352-354 DOI: 10.1002/clc.23978 [**Scopus, Web of Science**]
40. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC) EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Myocarditis registry / L.R. Lopes, M.A. Losi, The Cardiomyopathy Registry Investigators Group: O.V. Blagova, **Y.A. Lutokhina** [et al.] // **European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes**. – 2023. – Vol. 9. – № 1. – P. 42–53. DOI: 10.1093/ehjqcc/qcac006 [**Scopus, Web of Science**]
41. Severe post-COVID virus positive lymphocytic myocarditis with infective endocarditis: challenges of diagnosis and treatment / O.V. Blagova, **Y.A. Lutokhina**, D.H. Ainetdinova [et al.] // *Open Journal of Clinical & Medical Case Reports*. – 2023. – Vol. 9. – № 10. – P. 1-6 (клинический случай)
42. Аритмический вариант постковидного миокардита: спектр нарушений ритма сердца и проводимости, подходы к лечению / П.О. Савина, О.В. Благова, Д.Х. Айнетдинова, А.В. Седов, И.В. Новикова, Е.В. Павленко, **Ю.А. Лутохина** // **Вестник аритмологии**. – 2023. – Т. 30. – № 4. – С. 51-60. DOI: 10.35336/VA-1248 [**Scopus**]
43. Hypertrophic Cardiomyopathy Complicated by Post-COVID-19 Myopericarditis in Patient with ANO5-Related Distal Myopathy / O. Blagova, **Y. Lutokhina**, M. Vukolova [et al.] // **Genes**. – 2023. –

Vol. 14. – № 7. – P. 1-7. DOI: 10.3390/genes14071332 (клинический случай) [**Scopus, Web of Science**]

44. Распространенность миокардита и его вклад в течение заболевания у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, Е.А.Коган [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2023. – Т. -28. – № 11. – С. 7-21. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5528 [**Scopus**]

45. Сопутствующий миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка: влияние на прогноз и результаты лечения / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, А.В. Недоступ [и др.] // Вестник Аритмологии. Сборник тезисов, «Кардиостим-2023». – С. 117. (Россия, Санкт-Петербург, 2023).

46. Молекулярно-генетический полиморфизм аритмогенной кардиомиопатии у российских больных / А.Г. Шестак, О.В. Благова, **Ю.А. Лутохина** [и др.] // Вестник Аритмологии. Сборник тезисов «Кардиостим-2023». – С. 119. (Россия, Санкт-Петербург, 2023).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

VTI – velocity time integral (интеграл линейной скорости кровотока)	КДР – конечный диастолический размер
АВ – атриовентрикулярный	КМП – кардиомиопатия
АКПЖ – аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка	КСО – конечный систолический объем
АНФ – антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов	ЛЖ – левый желудочек
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент	ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса
Ат – антикардиальные антитела	ЛП – левое предсердие
АтВПС – антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца	МА – мерцательная аритмия
АтГМК – антитела к антигенам гладкой мускулатуры	МЖП – межжелудочковая перегородка
АтКМЦ – антитела к антигенам кардиомиоцитов	МРТ – магнитно-резонансная томография
АтЭ – антитела к антигенам эндотелия	НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы
ВСС – внезапная сердечная смерть	НКМ – некомпактный миокард
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия	ПЖ – правый желудочек
ГКС – глюкокортикостероиды	ПЗР – передне-задний размер
ДИ (CI) – доверительный интервал	ПНПГ – правая ножка пучка Гиса
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия	ПП – правое предсердие
ЖТ – желудочковая тахикардия	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ЖЭС – желудочковые экстрасистолы	РЧА – радиочастотная абляция
ИГХ – иммуногистохимический	СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ТК – трехстворчатый клапан
ИСТ – иммуносупрессивная терапия	ФВ – фракция выброса
КАГ – коронароангиография	ФК – функциональный класс
КДО – конечный диастолический объем	ФТК – Факультетская терапевтическая клиника имени В.Н. Виноградова
	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
	ЭКГ – электрокардиограмма
	ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия
	ЭхоКГ – эхокардиография