

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Благова Ольга Владимировна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Базовые сведения о миокардите и кардиомиопатиях.....	17
1.2. Распространенность миокардита и первичных генетически детерминированных кардиомиопатий.....	18
1.3. Генетически измененный миокард как фон для присоединения воспаления	20
1.4. Миокардит при различных типах кардиомиопатиях	21
1.4.1. Миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка	22
1.4.1.1. Частота миокардита и выявления генома кардиотропных вирусов в миокарде при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка	22
1.4.1.2. Концепция «горячей фазы» аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка	26
1.4.1.3. Антикардимальные аутоантитела у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка	28
1.4.1.4. Возможные молекулярные механизмы развития миокардита у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка	29
1.4.2. Миокардит при первичной дилатационной кардиомиопатии	32
1.4.2.1. Взаимодействие генетических и эпигенетических факторов при первичной генетически детерминированной дилатационной кардиомиопатии	32
1.4.2.2. Роль патогенных мутаций в развитии воспаления при дилатационной кардиомиопатии	34
1.4.2.3. Вклад аутоиммунных процессов в развитие воспаления при дилатационной кардиомиопатии	39
1.4.3. Миокардит при синдроме первичной гипертрофии миокарда.....	41
1.4.3.1. Миокардит при гипертрофической кардиомиопатии.....	41
1.4.3.2. Миокардит при болезнях накопления с поражением сердца.....	48
1.4.4. Миокардит при некомпактном миокарде левого желудочка.....	52
1.4.5. Миокардит при кардиомиопатиях с рестриктивным фенотипом.....	57
1.4.6. Миокардит при амилоидозе с поражением сердца.....	59
1.5. Генетические основы миокардита	61
1.5.1. Мутации в генах иммунной системы, повышающие вероятность развития миокардита.....	62
1.5.2. Мутации в генах, ассоциированных с первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями, у пациентов с миокардитом.....	64
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	70
2.1. Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения.....	70

2.2. Методы обследования.....	71
2.3. Клинические характеристики больных, включенных в исследование.....	80
2.3.1. Пациенты с синдромом первичной гипертрофии миокарда	80
2.3.2. Пациенты с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка.....	83
2.3.3. Пациенты с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка.....	86
2.3.4. Пациенты с первичной дилатационной кардиомиопатией	90
2.3.5. Пациенты с рестриктивной кардиомиопатией.....	93
2.4. Методика проведения исследования.....	97
2.5. Методы статистической обработки данных.....	101
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	103
3.1. Миокардит при синдроме первичной гипертрофии миокарда.....	103
3.1.1. Гипертрофическая кардиомиопатия.....	103
3.1.1.1. Частота миокардита при гипертрофической кардиомиопатии и особенности клинического течения у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с миокардитом	103
3.1.1.2. Роль миокардита в оценке риска летального исхода у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией	107
3.1.1.3. Особенности пациентов с сочетанием гипертрофической кардиомиопатии, некомпактного миокарда и миокардита.....	111
3.1.1.4. Лечение миокардита у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией	113
3.1.2. Миокардит при амилоидозе с поражением сердца.....	115
3.1.3. Миокардит при болезнях накопления.....	115
3.1.4. Миокардит при поражении сердца в рамках нейромышечных заболеваний.....	117
3.1.5. Гипертрофия миокарда с рестриктивным фенотипом.....	118
3.1.6. Синдром LEOPARD.....	118
3.2. Миокардит при синдроме некомпактного миокарда левого желудочка.....	120
3.2.1. Клиническое течение заболевания у пациентов с некомпактным миокардом в сочетании с миокардитом.....	121
3.2.2. Роль миокардита в оценке риска летального исхода у пациентов с некомпактным миокардом.....	126
3.2.3. Лечение миокардита у пациентов с некомпактным миокардом.....	132
3.2.4. Особенности течения некомпактного миокарда в сочетании с гипертрофической кардиомиопатией и миокардитом по сравнению с пациентами с изолированным некомпактным миокардом и миокардитом.....	136

3.2.5. Особенности пациентов с некомпактным миокардом в сочетании с острым и подострым миокардитом.....	138
3.3. Миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка.....	142
3.3.1. Клиническое течение заболевания у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка в сочетании с миокардитом.....	144
3.3.2. Роль миокардита в оценке риска летального исхода у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка	149
3.3.3. Лечение миокардита при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка.....	155
3.3.4. Динамическое наблюдение за пациентами с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка в сочетании с миокардитом и пациентами с изолированной аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка	160
3.3.5. Частота и значение миокардита при различных клинических формах аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка	162
3.3.5.1. Миокардит при латентной аритмической форме аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка	162
3.3.5.2. Миокардит при развернутой аритмической форме аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка	165
3.3.5.3. Миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью	168
3.3.5.4. Миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка в сочетании с некомпактным миокардом левого желудочка	169
3.3.5.5. Миокардит при левожелудочковой форме аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка.....	171
3.3.5.6. Вклад мутаций и воспаления в формирование клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка.....	171
3.4. Миокардит при первичной дилатационной кардиомиопатии.....	175
3.4.1. Клиническое течение заболевания у пациентов с первичной дилатационной кардиомиопатией в сочетании с миокардитом.....	176
3.4.2. Роль миокардита в оценке риска летального исхода у пациентов с дилатационной кардиомиопатией	181
3.4.3. Динамическое наблюдение за пациентами с первичной дилатационной кардиомиопатией в зависимости от отсутствия или наличия миокардита.....	189
3.4.4. Лечение миокардита у пациентов с дилатационной кардиомиопатией.....	190
3.5. Миокардит при рестриктивной кардиомиопатии.....	193
3.5.1. Миокардит при первичной рестриктивной кардиомиопатии.....	194

3.5.1.1. Клинические особенности пациентов с рестриктивной кардиомиопатией в сочетании с миокардитом.....	195
3.5.1.2. Лечение миокардита при первичной рестриктивной кардиомиопатии.....	198
3.5.1.3. Наблюдение за пациентами с рестриктивной кардиомиопатией в динамике, в зависимости от наличия или отсутствия миокардита.....	199
3.5.2. Миокардит у пациентов с другими причинами рестриктивного фенотипа.....	200
3.6. Миокардит при амилоидозе с поражением сердца.....	203
3.6.1. Клинические особенности пациентов с сочетанием амилоидоза и миокардита.....	203
3.6.2. Особенности пациентов с AL-амилоидозом в зависимости от наличия или отсутствия миокардита.....	206
3.6.3. Лечение миокардита у пациентов с амилоидозом с поражением сердца	207
3.7. Особенности сопутствующего миокардита в зависимости от типа первичной генетически детерминированной кардиомиопатии.....	208
3.7.1. Частота миокардита при различных первичных генетически детерминированных кардиомиопатиях.....	208
3.7.2. Частота выявления отдельных критериев неинвазивной диагностики миокардита, в зависимости от типа кардиомиопатии.....	210
3.7.3. Иммунологическая активность миокардита при различных первичных генетически детерминированных кардиомиопатиях.....	211
3.7.4. Конечные точки у пациентов с миокардитом, в зависимости от типа кардиомиопатии...213	
3.8. Значение SARS-CoV-2-индуцированного миокардита у пациентов с первичными кардиомиопатиями.....	214
3.9. Клинические примеры.....	222
3.9.1. Сочетание аритмогенной кардиомиопатии, некомпактного миокарда левого желудочка и миокардита.....	223
3.9.2. Гипертрофическая кардиомиопатия в рамках ANO5-ассоциированной миопатии, осложненная постковидным миокардитом.....	230
3.9.3. AL-амилоидоз после коронавирусной инфекции с острым нетипичным поражением сердца.....	233
3.9.4. Миокардит у пациентки с синдромом Бругада.....	243
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	247
4.1. Миокардит при синдроме первичной гипертрофии миокарда.....	247
4.1.1. Миокардит при гипертрофической кардиомиопатии	247
4.1.2. Миокардит при сочетании гипертрофической кардиомиопатии и некомпактного миокарда.....	248

4.1.3. Миокардит при болезнях накопления с поражением сердца.....	249
4.1.4. Миокардит при нейромышечных заболеваниях с поражением сердца.....	251
4.1.5. Миокардит при других причинах синдрома первичной гипертрофии миокарда.....	252
4.1.6. Ограничения при анализе группы пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда.....	252
4.2. Миокардит при синдроме некомпактного миокарда левого желудочка.....	253
4.2.1. Влияние миокардита на течение некомпактного миокарда	254
4.2.2. Результаты лечения миокардита при некомпактном миокарде	256
4.2.3. Миокардит при сочетании гипертрофической кардиомиопатии и некомпактного миокарда	257
4.2.4. Роль миокардита в оценке летального исхода у пациентов с некомпактным миокардом.....	258
4.2.5. Особенности пациентов с некомпактным миокардом в сочетании с острым и подострым миокардитом.....	259
4.2.6. Ограничения при анализе группы пациентов с некомпактным миокардом.....	260
4.3. Миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка.....	260
4.3.1. Миокардит как триггер развития аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка...	261
4.3.2. Хронический миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка.....	262
4.3.3. Лечение миокардита при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка	263
4.3.4. Значение миокардита при различных клинических формах аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка	264
4.3.5. Генетические основы миокардита при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка.....	265
4.3.6. Прединдикторы неблагоприятных исходов при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка.....	267
4.3.7. Отсроченное накопление контрастного препарата при магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка.....	268
4.3.8. Влияние миокардита на эффективность радиочастотной аблации при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка	269
4.3.9. Ограничения при анализе группы пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка.....	270
4.4. Миокардит при первичной генетически детерминированной дилатационной кардиомиопатии.....	270
4.4.1. Этиология миокардита при первичной дилатационной кардиомиопатии.....	271
4.4.2. Значение миокардита в течении первичной дилатационной кардиомиопатии	273

4.4.3. Результаты лечения миокардита при первичной дилатационной кардиомиопатии	274
4.4.4. Прединдикторы неблагоприятных исходов при дилатационной кардиомиопатии.....	275
4.5. Миокардит при кардиомиопатиях с рестриктивным фенотипом.....	277
4.5.1. Миокардит при первичной рестриктивной кардиомиопатии.....	278
4.5.2. Миокардит при других причинах поражения сердца с рестриктивным фенотипом.....	280
4.5.3. Ограничения при анализе группы пациентов с рестриктивным фенотипом.....	280
4.6. Миокардит при амилоидозе с поражением сердца	281
4.7. Особенности сопутствующего миокардита, в зависимости от типа первичной генетически детерминированной кардиомиопатии.....	284
4.8. Значение SARS-CoV-2-индуцированного миокардита у пациентов с первичными кардиомиопатиями	287
4.9. Общие ограничения исследования.....	288
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	291
ВЫВОДЫ.....	293
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	296
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	298
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	300
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Информация для пациента.....	339
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Список печатных работ по теме диссертационного исследования.....	344

ВВЕДЕНИЕ

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, в свою очередь, может являться триггером для реализации аномальной генетической программы [71, 133, 210, 299]. 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* [84]. Есть данные, что у пациентов с кардиомиопатиями, вызванными мутациями в гене *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 (ПЭТ-КТ), а также при патологоанатомическом исследовании [132, 144]. 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), при гистологическом исследовании активный миокардит выявляют более чем у 40% пациентов [3, 225]. Ряд исследователей рассматривает миокардит как своего рода «горячую фазу» в дебюте этой кардиомиопатии [72, 305, 413]. Кроме того, гибель кардиомиоцитов в результате апоптоза с презентацией их антигенов в ходе естественного течения АКПЖ может приводить к развитию вторичного воспаления в миокарде [48]. Высокая частота миокардита при АКПЖ и его способность усугублять течение заболевания подтверждены нашими собственными данными [26].

При гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) данных о сопутствующем миокардите существенно меньше. Лишь группой итальянских ученых под руководством A.Frustaci в 2007 г.

было выполнено исследование, по результатам которого 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 ухудшение 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 [174, 426]. Также описано 4 случая вирусного миокардита у больных с ДКМП в рамках миопатии Дюшена, приведшего к быстрому прогрессированию систолической дисфункции и гибели пациентов [294]. Даже при ДКМП алкогольной этиологии, генетическая предрасположенность к которой только обсуждается, описаны случаи морфологически верифицированного хронического миокардита [427].

Некомпактный миокард левого желудочка (НКМ), который был включен в классификации кардиомиопатий 2008 г [128], также является благоприятным фоном для присоединения миокардита вирусной этиологии (кардиотропные вирусы [124, 322], парамиксовирус [191], SARS-CoV-2 [89]). 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 [163]. 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 [18].

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) является самой редкой из кардиомиопатий. Тем не менее, также есть сведения о сочетании РКМП с миокардитом. Так, по результатам эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) у 286 пациентов с фенотипом РКМП у 19 (6,6%) был обнаружен миокардит [183]. Еще в одном исследовании было показано, что у 7% больных с морфологически подтвержденным миокардитом при эхокардиографии (ЭхоКГ) были выявлены признаки рестриктивной кардиомиопатии [167]. Описан случай вирусного миокардита у новорожденного с РКМП [324]. 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 [251]. Наконец, эозинофильный эндомиокардит является неотъемлемой частью в патогенезе вторичной РКМП в рамках эндокардита Леффлера [100]. Есть данные, что даже при эндомиокардиальном фиброзе, где наличие гиперэозинофилии не характерно, при морфологическом исследовании миокарда, наряду с фиброзом, выявляются признаки воспаления [420].

Не меньший интерес представляет сопутствующее воспаление у пациентов с каналопатиями – «электрическими болезнями миокарда», которые ряд классификаций также относит к кардиомиопатиями [380]. 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 желудочковую тахикардию (ЖТ) при электрофизиологическом исследовании [170]. Активно обсуждаются роль воспаления и аутоантител в развитии ЖТ у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT [59], описан случай аденовирусного миокардита, ставшего триггером фибрилляции желудочков (ФЖ) у ребенка с полиморфной катехоламинергической ЖТ [117].

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 фенотипах).
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 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;

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 IIБ, ФК ХСН \geq IIБ, 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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В данной главе будут рассмотрены имеющиеся на момент написания работы данные отечественной и зарубежной литературы о сочетании миокардита с первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями.

1.1. Базовые сведения о миокардите и кардиомиопатиях

Прежде всего, следует оговорить дефиниции нозологий, о сочетании и взаимном влиянии которых в дальнейшем пойдет речь. Существуют многочисленные определения и классификации как кардиомиопатий, так и миокардита. Во избежание разночтений в базовых понятиях мы будем придерживаться действующих отечественных рекомендаций, разработанных экспертами Российского кардиологического общества (РКО), а в случае отсутствия в них отдельных понятий, будем прибегать к рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC).

Под миокардитом следует понимать поражение миокарда воспалительной природы, имеющее инфекционную, аллергическую (включая лекарственную), аутоиммунную или неясную этиологию, с широким спектром клинических проявлений (от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, которые могут пройти самостоятельно, до сердечной недостаточности (вплоть до кардиогенного шока), жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти, ВСС) [20]. Также как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях присутствует понятие «воспалительная кардиомиопатия», под которым подразумевается миокардит, ассоциированный с систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ [20, 139].

Кардиомиопатия – еще более широкое понятие, определение которого неоднократно менялось с момента первой попытки описать поражение миокарда неясной этиологии в 50-60-х годах XX века [90, 215]. На сегодняшний день термин «кардиомиопатия» подразумевает структурно-функциональное поражение миокарда в отсутствие ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонии, значимой клапанной патологии, в т.ч. врожденных пороков сердца, достаточных для возникновения присутствующего поражения сердца [128]. Это же определение сохраняется и в рекомендациях по ведению пациентов с кардиомиопатиями 2023 г [39], однако отдельно подчеркивается возможность сочетания кардиомиопатий с гипертонической болезнью, ИБС и клапанной патологией. Существуют различные подходы к

классификации кардиомиопатий. Наиболее удобным для применения в клинической практике представляется подход, предложенный в 2008 г. группой экспертов ESC, который основан на фенотипах поражения сердца: гипертрофическом, дилатационном, аритмогенном, рестриктивном и неклассифицируемом (в последний входит НКМ). Далее каждый тип подразделяется на семейные/генетические (в том числе и с неопределенным генетическим дефектом) и несемейные формы, после чего уточняется конкретная нозология, приведшая к поражению сердца. Именно данной классификации мы будем придерживаться в настоящей работе.

1.2. Распространенность миокардита и первичных генетически детерминированных кардиомиопатий

Истинную частоту миокардита в популяции оценить сложно, т.к. ЭМБ – «золотой стандарт» прижизненной диагностики миокардита - выполняется нечасто, а миокардит может протекать бессимптомно. При исследовании более 40 тыс. результатов аутопсии в США признаки миокардита были обнаружены у 1402 (3,5%) пациентов [216]. Для сравнения по данным японских исследователей, полученным при анализе результатов аутопсии 377 841 человек, миокардит был обнаружен у 434 (0.11%, т.е. порядка 1:1000 человек) [424]. Столь большая разница может быть обусловлена сложностями, с которыми сталкиваются морфологи при диагностике миокардита. Вместе с тем, данные аутопсии не позволяют учесть частоту миокардита, который был перенесен пациентами ранее. Распространенность острого миокардита по данным ВОЗ на 2010 г. составляет порядка 20 случаев на 100 000 человек в год [394], но, опять же, в эту статистику вошли лишь пациенты с достаточно ярко выраженными симптомами, которые обратились за медицинской помощью. В период пандемии COVID-19 распространённость миокардита ожидаемо возросла: по данным E.Ammirati и соавт. частота острого миокардита составила 4,1 на 1000 госпитализаций по поводу новой коронавирусной инфекции [338]. Есть данные и о частоте миокардита среди отдельных групп лиц: так, частота морфологически верифицированного миокардита среди молодых пациентов, умерших внезапно, достигает 42%, а среди взрослых и детей с ДКМП миокардит при ЭМБ выявляется у 16% и 46% пациентов соответственно [139, 403, 393]. Таким образом, даже на основании столь разнородных сведений, видно, что миокардит встречается достаточно часто.

Как и в случае с миокардитом, истинную распространенность кардиомиопатий в популяции расценить нелегко. Она сильно варьирует в зависимости от типа кардиомиопатии, возраста популяции, в которой проводится исследование, а также от географической области, поскольку есть регионы, эндемичные для определенных кардиомиопатий, как, например,

регион Венето для АКПЖ [39, 189]. Имеет смысл кратко обсудить частоту для каждой из кардиомиопатий в отдельности.

Наиболее частой кардиомиопатией считается ГКМП. Для ГКМП распространенность составляет примерно 0,2% [39, 335, 336, 400]. Среди детей распространенность ГКМП существенно меньше, 0,029% [174]. Как правило, диагноз ГКМП устанавливается впервые в возрасте 45 [30; 58] лет [176]. Данные о распространенности НКМ сильно варьируют в зависимости от периода, в котором проводились исследования, т.к. обнаружение этого феномена сильно зависит от применяемых методов диагностики (КТ и МРТ сердца в дополнении к ЭхоКГ) и среди взрослых варьирует от 0,014% до 1,3% [45, 270]. В педиатрической популяции частота НКМ доподлинно неизвестна, однако есть данные, что на долю этой нозологии приходится не менее 9% всех кардиомиопатий, которые диагностируются у детей [393]. Что касается первичной ДКМП, ее распространенность по данным различных исследований лежит в диапазоне от 0,036-0,4% [178, 223]. Тем не менее, сложность в отношении оценки частоты именно первичной ДКМП состоит в том, насколько тщательно при регистрации подобных случаев исключались иные причины, которые могли привести к дилатации камер сердца. При АКПЖ средняя расчетная частота в популяции составляет 0,078% [39, 325, 412], однако, с учетом сложности критериев диагностики этой кардиомиопатии и случаев, где ВСС может быть единственным проявлением этого заболевания, истинная распространенность АКПЖ может быть существенно выше. При АКПЖ возможен и ранний дебют, однако точная распространенность этой кардиомиопатии среди детей не известна [333]. РКМП общепризнанно является самой редкой из кардиомиопатий и в большинстве источников ее частота не уточняется. Лишь в австралийском регистре кардиомиопатий у детей отмечено, что распространенность РКМП составляет 0,0003% [393].

В настоящей работе пойдет речь о сочетании кардиомиопатий и миокардита. Из данных о распространенности этих болезней миокарда, представленных выше, видно, что даже исходя из классической теории вероятности, вероятность сочетания миокардита и кардиомиопатии далека от нулевой. В дальнейшем мы увидим, что подобные сочетания не случайны, т.к. генетически измененный миокард является фоном для присоединения миокардита [133, 200], который оказывает существенное влияние на течение основного заболевания. Прежде чем мы перейдем к обсуждению непосредственно роли миокардита при каждой из кардиомиопатий, нам хотелось бы представить результаты небольшого исследования, которое проводилось нами в ФТК, однако не является частью настоящей диссертации. Это исследование было ориентировано на оценку частоты миокардитов и кардиомиопатий не просто в некоей абстрактной популяции, а среди пациентов кардиологического стационара, поэтому имеет исключительно клиническую направленность [30, 33].

Среди случайным образом отобранных историй болезни пациентов (n = 671), которые находились на стационарном лечении в отделении кардиологии ФТК, в результате комплексного обследования миокардит был диагностирован у 28,9% пациентов, а различные кардиомиопатии – у 11,3%. Сочетание кардиомиопатии и миокардита отмечено у 3,9% пациентов. Среди вариантов миокардита чаще всего встречались аритмический (47,4%) и с развитием дилатации камер сердца (41,2%). Что касается спектра кардиомиопатий, то самыми многочисленными в нашем отделении стали НКМ (n = 30, 4,5%), ДКМП невоспалительной этиологии (n = 13, 1,9%), ГКМП (n = 10, 14,9%) и АКПЖ (n = 9, 1,3%). Следует отдельно отметить, что среди пациентов, которые были госпитализированы в отделение кардиологии в связи с идиопатическими нарушениями ритма, в результате обследования в 64,3% был диагностирован миокардит, а в 19,4% - различные кардиомиопатии, в том числе в 6,1% случаев их сочетание [33].

Таким образом, сочетание кардиомиопатий и миокардита не является казуистикой и заслуживает отдельного детального изучения.

1.3. Генетически измененный миокард как фон для присоединения воспаления

На протяжении последнего десятилетия активно обсуждается положение о том, что наличие мутаций, ассоциированных с возникновением кардиомиопатии, делает миокард подверженным присоединению воспаления [133, 200]. В свою очередь, наличие миокардита приводит к появлению фиброзной ткани или усугубляет уже имеющееся в рамках основного заболевания фиброзное замещение миокарда, что приводит к возникновению или прогрессированию сердечной недостаточности и/или нарушений ритма (Рисунок 1) [299].



Рисунок 1 – Общий принцип влияния миокардита на клинические проявления кардиомиопатии (КМП)

Механизмы развития миокардита в зависимости от генетической «поломки» различны: это могут быть как иммунные факторы, так и повышенная предрасположенность к вирусной инфекции. Есть данные, что в отношении аутоиммунной агрессии Т-лимфоцитов наиболее неблагоприятными являются мутации в генах, кодирующих ламин, фосфоламбан и *RBM-20* [327, 339, 396]. Мутации в гене *MyBPC3* при ДКМП могут приводить к патологической

активации макрофагов, что вызывает к развитию вторичного воспаления [97]. При ГКМП, для которой наиболее характерны мутации в этом гене, подобный механизм не описан, однако нельзя исключить аналогичный ход событий. Также обсуждается роль гуморального компонента иммунной системы, поскольку у пациентов с кардиомиопатиями присутствуют аутоантитела к различным структурам кардиомиоцитов, от миофибрилл и структур цитоскелета до белков вставочных дисков [156, 192, 210]. Что касается вирусной инфекции, известно, что ряд кардиотропных вирусов имеет повышенное сродство к кардиомиоцитам с мутациями в определенных генах. Так, например, мутации в гене дистрофина предрасполагают к развитию энтеровирусного миокардита. У мышей с мутациями в дистрофине, инфицированных энтеровирусом, поражение сердца носило быстро прогрессирующий характер, в то время как у «дикого» типа мышей наличие энтеровируса в миокарде не имело столь фатальных проявлений. Это различие, по-видимому, связано с тем, что протеаза 2A нарушает структуру и без того уже генетически измененного дистрофина, вследствие чего вирус быстрее покидает инфицированные кардиомиоциты и распространяется по миокарду [164, 241]. Есть данные о том, что мутации в генах, которые кодируют структуры цитоскелета, не только существенно повышают вероятность развития ДКМП, но и способствуют присоединению вирусной инфекции (в особенности, вируса Коксаки В), которая становится триггером миокардита [98, 105, 299]. Наконец, при АКПЖ описаны мутации в отдельных генах (в первую очередь десмоплакина и фосфоламбана), существенно повышающие вероятность присоединения миокардита [200, 210], однако об этом мы подробнее поговорим в соответствующем разделе.

В целом, при первичных генетически детерминированных кардиомиопатиях миокардит следует рассматривать как эпигенетический фактор, который способствует активации и реализации аномальной генетической программы, однако механизмы его развития при различных кардиомиопатиях, а также влияние на клиническую картину и прогноз требуют дальнейшего изучения.

1.4. Миокардит при различных типах кардиомиопатиях

В этом разделе мы рассмотрим данные литературы, в которых обсуждается значение миокардита не при кардиомиопатиях в целом, а при конкретных типах кардиомиопатий: ГКМП, НКМ, АКПЖ, ДКМП и РКМП. Поскольку первые сведения о миокардите при первичных генетически детерминированных кардиомиопатиях появились при изучении АКПЖ, мы начнем именно с этой кардиомиопатии.

1.4.1. Миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

АКПЖ – это генетически обусловленное заболевание сердца, характеризующееся фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда, приводящей к его электрической нестабильности и характеризующееся желудочковыми нарушениями ритма и высоким риском ВСС [148, 362]. Ранее нами была разработана клиническая классификация АКПЖ, основанная на особенностях клинических проявлений кардиомиопатии [2, 13, 129], которая включает в себя 4 формы:

- латентная аритмическая форма (характерна частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) и неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) в отсутствие устойчивой ЖТ);
- развернутая аритмическая форма (типична устойчивая желудочковая тахикардия без признаков тяжелой сердечной недостаточности);
- АКПЖ с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН, на первый план в клинической картине выходят явления недостаточности кровообращения);
- АКПЖ в сочетании с НКМ (верифицировано наличие НКМ).

Данной классификации мы будем придерживаться в настоящей работе, учитывая наличие или отсутствие миокардита при каждой из форм.

1.4.1.1. Частота миокардита и выявления генома кардиотропных вирусов в миокарде при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Самое первое упоминание об АКПЖ появляется в 1977 г. в работе G. Fontaine [377]. В дальнейшем, по мере изучения новой кардиомиопатии, постепенно появляются сведения о том, что воспаление может играть важную роль в ее патогенезе. Сперва в 1987 и 1990 гг появляются сведения о единичных случаях вирусного миокардита у пациентов с АКПЖ, который привел к быстрому ухудшению состояния пациентов [76]. Позднее, в 1991 г G.Thiene и соавт. при изучении сердец 19 пациентов АКПЖ в процессе гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования обнаруживают у 6 (32%) активный воспалительный процесс с большим количеством CD45-позитивных клеток (лимфоцитов) в инфильтратах, признаками повреждения и некроза кардиомиоцитов [361]. На тот момент еще не было доподлинно известно о генетической природе АКПЖ, в связи с чем активно высказываются предположения о непосредственной этиологической роли вирусного миокардита в развитии АКПЖ. Ученые ссылаются на экспериментальную работу, демонстрирующую способность вируса Коксаки В3 вызывать миоперикардит у мышей с истончением ПЖ вплоть до формирования аневризм, как при АКПЖ [279].

Что касается кардиотропных вирусов, показана высокая частота выявления вирусного генома в миокарде у пациентов с АКПЖ даже в отсутствие миокардита [3, 73]. Как правило, отмечается сочетание нескольких вирусов: энтеровирусов (выявлялись чаще всего [73, 175]) вместе с парвовирусом В19, а также вирусом гепатита С и аденовирусами [21, 363]. Наличие вирусов в миокарде у пациентов с АКПЖ не случайно: при сравнении с контрольной группой у пациентов с АКПЖ вирусный геном обнаруживался достоверно чаще: 9 из 12 образцов в основной группе против 3 из 215 в контрольной группе [392]. В представленных исследованиях вирусы присутствовали как непосредственно в кардиомиоцитах, так и в эндотелии сосудов. Многие авторы не исключают, что обнаруженные вирусы могли персистировать и после уже перенесенного миокардита, однако доподлинно установить причину фиброза в миокарде у пациентов с АКПЖ не представляется возможным, поскольку фиброзно-жировое замещение является проявлением основного заболевания. Непосредственная роль вирусов в прогрессировании АКПЖ может быть связана не только с их прямым цитопатическим действием, но и с тем, что антитела, которые продуцируются в ответ на инфекцию рядом кардиотропных вирусов, приводят к активации перфорин-гранулиновой системы, которая играет важную роль в процессе апоптоза [363]. Как следствие, погибшие кардиомиоциты становятся субстратом для развития вторичного воспаления [48]. Наконец, есть данные о возможной выработке в ответ на вирусную инфекцию перекрестных аутоантител, которые атакуют белки десмосом (антидесмосомные антитела) [75].

Вместе с тем, несмотря на высокую частоту инфицированности миокарда вирусами у пациентов с АКПЖ, есть немало вирус-негативных пациентов, в том числе и с признаками активного миокардита. Надо отметить, что частота лимфоцитарной инфильтрации при АКПЖ крайне высока и составляет по разным данным от 60% до 90% [65, 66, 92, 363, 370]. Частота именно активного миокардита (с некрозом кардиомиоцитов) при АКПЖ также высока, она варьирует в зависимости от популяции, в которой изучалась, и составляет в среднем около 40%. Рассмотрим основные публикации, в которых она была оценена. В исследовании итальянской группы ученых признаки активного миокардита обнаружены у двух третей пациентов (20 из 30) с АКПЖ. Воспалительные инфильтраты были представлены CD45⁺ и CD43⁺ лимфоцитами, отмечались признаки некроза миокарда. При электронной микроскопии лимфоцитарные инфильтраты присутствовали периваскулярно, в зонах фиброза отмечено присутствие обломков кардиомиоцитов, что обусловлено их недавней гибелью [71]. Несколько позднее этой же группой ученых были изучены сердца 42 пациентов с АКПЖ, 34 из которых умерли внезапно, 4 была выполнена ТС, 2 умерли от прогрессирующей ХСН и 2 от других причин. Пациентов разделили на группу с изолированным поражением ПЖ, и две группы с бивентрикулярной формой АКПЖ: с микроскопическими признаками вовлечения ЛЖ и с макроскопическими

признаками поражения ЛЖ. Частота миокардита в группах составила 30%, 73% и 88% соответственно [375], что наталкивает на мысль о существенном вкладе последнего в прогрессирование заболевания, хотя этот аспект и не обсуждается в данной работе. Надо отметить, что у двух пациентов из этой выборки с вовлечением ЛЖ в патологический процесс были обнаружены признаки гигантоклеточного миокардита, чего не отмечено больше ни в одной из работ на эту тему [375]. Еще одно исследование выполнено в Испании, оно также посвящено изучению 36 сердец пациентов с АКПЖ *post mortem*, однако диагноз во всех случаях был установлен прижизненно. Признаки миокардита были обнаружены у 39% больных, в 19% случаев в инфильтрате преобладали Т-лимфоциты, а еще в 19% воспалительная инфильтрация была представлена преимущественно нейтрофилами и, в меньшем числе, тучными клетками и макрофагами. Воспалительные инфильтраты, независимо от клеточного состава, преимущественно присутствовали в полях фиброзно-жирового замещения, причем в 62% случаев от всех пациентов с миокардитом они локализовались не только в желудочках, но и в предсердиях. Наличие признаков миокардита коррелировало с бивентрикулярной формой АКПЖ и наличием структурно-функциональных отклонений со стороны ПЖ (дилатация и признаки правожелудочковой сердечной недостаточности). Среди больных с изолированной правожелудочковой формой частота обнаружения воспалительных инфильтратов была существенно ниже, чем при бивентрикулярной форме, и составила всего 8% [75]. Следует отметить, что высокая частота миокардита при бивентрикулярном варианте АКПЖ может быть связана не с вовлечением ЛЖ в патологический процесс фиброзно-жирового замещения в рамках основного заболевания, а с тяжелым течением миокардита при классическом, правожелудочковом, варианте АКПЖ. Ведь миокардит в общепринятом понимании представляет собой диффузный процесс, который редко ограничивается только лишь одним из желудочков, в отличие от АКПЖ.

Существенным минусом всех представленных выше исследований является тот факт, что они выполнены *post mortem* и не позволяют в полной мере оценить вклад миокардита в формирование клинической картины заболевания. Данные по верификации хронического миокардита при помощи ЭМБ представлены гораздо скромнее. В работе группы ученых из Санкт-Петербурга частота миокардита при АКПЖ составила 44% ($n = 19$, в 13 случаях это был активный миокардит, в 4 - хронический, в 2 - пограничный), однако исследование носило в большей степени морфологический характер, поэтому оценка клинических особенностей пациентов с миокардитом не входила в его задачи [3]. Еще одна работа не была направлена конкретно на оценку частоты миокардита при АКПЖ, однако в ней было проанализировано большое количество ЭМБ с целью оценки вклада результатов ЭМБ в постановку диагноза и ведение пациентов с ХСН неясной этиологии. В связи с подозрением на АКПЖ ЭМБ была

выполнена 62 пациентам: в 6 (9,7%) случаях были обнаружены гистологические критерии этой кардиомиопатии, а еще в 5 (8,1%) – признаки миокардита [183]. Тем не менее, по этим данным сложно судить об истинной частоте миокардита при АКПЖ, т.к. нет уверенности в том, что все 62 пациента имели достоверный диагноз АКПЖ.

Неинвазивная диагностика миокардита при АКПЖ развита слабо, хотя крайне актуальна, учитывая его высокую частоту у этой категории пациентов. Группой голландских ученых у пациентов с АКПЖ проводилась оценка уровня провоспалительных цитокинов в крови в сочетании со сцинтиграфией миокарда с гадолинием-67. Результаты сопоставлялись с контрольной группой, представленной здоровыми лицами. При АКПЖ были достоверно выше уровни интерлейкинов 6 и 1 β , а также фактора некроза опухолей α . По данным сцинтиграфии, интенсивность захвата гадолиния при АКПЖ превышала таковую в контрольной группе. Тем не мене, следует отметить, что в группе АКПЖ интенсивность захвата была достоверно выше в ПЖ, чем в свободной стенке ЛЖ и МЖП [79]. Этот факт несколько затрудняет интерпретацию данных, т.к. нельзя исключить, что такой паттерн связан с основным заболеванием, а не с воспалением, как и более высокий уровень захвата гадолиния в целом. Более того, сцинтиграфия с гадолинием для оценки воспаления в миокарде не валидизирована на людях и ее чувствительность и специфичность неизвестны. Данная методика разрабатывалась *in vivo* на крысах, миокардит у которых был индуцирован монокроталингом [79]. МРТ сердца при АКПЖ также не всегда позволяет достичь должного результата, поскольку критерии Lake Louise наиболее чувствительны в отношении острого миокардита, тогда как при АКПЖ он чаще имеет латентное течение, а феномен *late gadolinium enhancement* (LGE) субэпикардальной локализации, который может говорить о наличии миокардита, при АКПЖ нужно интерпретировать крайне осторожно, поскольку наличие отсроченного контрастирования может отражать не только воспаление, но и характерное для АКПЖ фиброзно-жировое замещение, которое как раз распространяется в направлении от эпикарда к эндокарду. Это подтверждено данными японских ученых, которые исследовали результаты МРТ эксплантированных сердец или сердец, полученных при аутопсии при различных кардиомиопатиях: при АКПЖ зоны LGE локализовались преимущественно субэпикардально и строго соответствовали участкам фиброзно-жирового замещения по результатам гистологического исследования [353]. Тем не менее, МРТ сердца возможно использовать не только как важное инструментальное исследование для верификации АКПЖ, но и как дополнительный метод диагностики миокардита при комплексном обследовании пациентов. В исследовании, проведенном коллегами из Санкт-Петербурга, которое мы упоминали выше, данные МРТ (в т.ч. фаза отсроченного контрастирования) сопоставлялись с ЭМБ, и миокардит

при МРТ был подтвержден в 100% случаев [3]. К сожалению, в этом исследовании не уточняется, какие именно МРТ-критерии миокардита применялись.

1.4.1.2. Концепция «горячей фазы» аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Целый ряд исследователей считают миокардит так называемой «горячей фазой» АКПЖ. Под этим термином понимают дебют заболевания с признаков, характерных для острого миокардита: боли в груди, динамики на ЭКГ, повышения уровня кардиоспецифических ферментов (различных субъединиц тропонина) при интактных коронарных артериях, а также отека миокарда при МРТ сердца [72, 295, 305, 413]. Появление этих симптомов становится поводом для обследования пациентов, которое одновременно выявляет и критерии АКПЖ. Тем не менее, сложно сказать, считать ли эти признаки именно дебютом АКПЖ. Нельзя исключить и случаи присоединения острого миокардита у пациентов с малосимптомным течением АКПЖ. В рамках изучения этой проблемы в Испании проводилось исследование, в котором наблюдали за пациентами с АКПЖ (правожелудочковая форма и АКПЖ с преимущественным поражением ЛЖ) и за членами их семей с патогенными мутациями. Средний срок наблюдения составил 34 мес. За этот период у 6 (4,6%) из 131 пациента (1 с классической АКПЖ, 4 с левожелудочковой и 1 с бивентрикулярной формой), а также у 1 (1,6%) из 64 клинически здоровых носителей патогенной мутации появились боли в области сердца, которые сопровождались повышением уровня тропонина I и снижением ФВ ЛЖ. Острый миокардит чаще всего развивался в семьях с мутациями в генах *DSP* и *LDB3*, которые соответственно рассматриваются как возможный фон для присоединения миокардита. Примечательно, что за несколько недель до развития острых эпизодов ни у одного пациента не было лихорадки или иных признаков перенесенной инфекции, а непосредственно в «горячую фазу» не отмечалось лейкоцитоза, повышения СРБ или изменений при МРТ в виде отека или выпота в полости перикарда [210]. Это говорит о том, что миокардит, скорее всего, носит не первичную, вирусную, а вторичную, аутоиммунную природу. В еще одном более «свежем» исследовании, выполненном в экспертном центре в Италии в Университете Падуа были проанализированы данные 560 пациентов с АКПЖ и членов их семей [36]. Признаки острого миокардита наблюдались у 23 (5%) пациентов, среди них преобладали дети и пациенты с мутациями в гене *DSP*, как и в предыдущем исследовании. Данные ЭМБ доступны у 11 из 23 пациентов, в т.ч. у 8 ЭМБ была проведена непосредственно во время острого эпизода. Среди этих 8 пациентов у 7 (87%) обнаружены признаки высоко активного миокардита в виде отека и некроза кардиомиоцитов, при ИГХ присутствовали лимфомоноцитарные инфильтраты (CD3+ и CD68+), в которых преобладали CD3+ Т-

лимфоциты. Все пациенты были вирус-негативны по миокарду, что подтверждает концепцию об особой, иммунной, природе миокардита у этих пациентов. По данным МРТ у 58% пациентов отмечались отек и/или гиперемия миокарда, соответствующие модифицированным критериям Lake-Louise, у 92% был феномен LGE субэпикардальной локализации. Кроме того, у половины больных отмечались изменения со стороны ПЖ, характерные для АКПЖ, а у 32% признаки жировой инфильтрации миокарда, что подчеркивает тот факт, что «горячая фаза» далеко не всегда является дебютом заболевания, а, скорее, может быть расценена как проявление присоединения миокардита к уже имеющейся АКПЖ.

Что касается генетической основы для присоединения миокардита, то в одном из крупных регистров АКПЖ в Нидерландах есть сведения о том, что мутации в гене *DSP* коррелируют с наличием и большей тяжестью ХСН, что как раз может являться проявлением миокардита, наличие которого в данном регистре не учитывалось [238]. В литературе есть сведения о семье, в которой у двух братьев, носителей мутации *DSP*-p.Arg1458Ter в гетерозиготном состоянии, эпизоды боли в сердце с повышением кардиоспецифических ферментов возникли неоднократно и в основном были спровоцированы интенсивными физическими нагрузками. Интересно, что, несмотря на гетерозиготную мутацию, при ИГХ-исследовании миокарда, помимо признаков миокардита умеренной активности, у обоих пациентов было продемонстрировано полное отсутствие десмоплакина. Вирусов в миокарде обнаружено не было ни у одного из братьев, однако у обоих отмечалось повышение титров антител к миозину (IgM) и тропонину I (IgM и IgG), что подчеркивает аутоиммунную агрессию [190].

С учетом частых сообщений о более тяжелом течении АКПЖ у пациентов с мутациями в гене *DSP* было проведено интересное мультицентровое исследование, в которое вошли 107 пациентов с мутациями в *DSP* и 81 больной с мутациями в гене *PKP2* в качестве группы сравнения, причем пациенты были подобраны таким образом, чтобы были сопоставимы по частоте больные с терминирующими мутациями. В результате, помимо более выраженной систолической дисфункции и высокой частоты левожелудочковых форм (55% при *DSP* vs 0% при *PKP2*, $p < 0,001$), пациентов в группе *DSP* отличали описанные выше эпизоды острого повреждения миокарда, сопровождающиеся повышением уровня тропонина (15% при *DSP* vs 0% при *PKP2*, $p < 0,001$). Причем у 90% пациентов с данными эпизодами отмечались изменения при МРТ в виде LGE [143]. Надо отметить, что, несмотря на полученные убедительные результаты и данные предыдущих исследований, на которые ссылаются в данной работе, авторы трактуют эпизоды острого повреждения миокарда как некое особое воспаление при АКПЖ, а именно при «*DSP*-кардиомиопатии». Они не рассматривают возможное сочетание АКПЖ и миокардита и подчеркивают необходимость дифференциального диагноза между

этими двумя нозологиями. На наш взгляд, требуется более детально изучить не проблему разграничения АКПЖ и миокардита, а наоборот сфокусироваться на особенностях сочетания этих двух болезней миокарда.

1.4.1.3. Антикардиальные аутоантитела у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка

Поскольку миокардит при АКПЖ имеет не только вирусную, но и аутоиммунную природу, что следует из представленных выше сведений, отдельный интерес представляет оценка спектра антикардиальных аутоантител у этих пациентов. Есть данные исследования, проведенного на когорте пациентов с АКПЖ в Канаде и Швейцарии. У пациентов оценивался титр антител к десмосомным белкам: десмоглеину-2, десмоколлину-2 и N-кадгерину. У всех пациентов с АКПЖ были обнаружены антитела к *DSG2*, причем их наличие не зависело от того, в каких генах локализовалась мутация, приведшая к развитию АКПЖ. В исследовании входили пациенты с мутациями в генах *PKP2*, *DSC2*, *DSG2* и *DSP*. В группе контроля (здоровые лица) антител к *DSG2* выявлено не было. Более того, эти результаты были дополнительно валидизированы на собаках: *DSG2* присутствовали у всех боксёров с АКПЖ и не были обнаружены в сыворотке крови ни у одной здоровой собаки. При оценке клинических характеристик пациентов отмечена корреляция титров антител к *DSG2* с частотой желудочковых экстрасистол в сутки ($r=0.70$). Антител к десмоколлину-2 и N-кадгерину не обнаружено ни у одного из участников исследования [54].

Еще одно интересное исследование в этом направлении выполнено A.Caforio и соавт. У пациентов с АКПЖ и их родных (42 пробанда, 37 родственников с проявлениями АКПЖ, 96 клинически здоровых родственников), а также в группе контроля (160 пациентов с невоспалительными заболеваниями сердца, 141 с ИБС и 270 здоровых лиц) были оценены титры антикардиальных антител и антител к вставочным дискам. К сожалению, в исследовании не уточняется, к каким именно структурам миокарда имели сродство используемые антикардиальные антитела, по-видимому, непосредственно к кардиомиоцитам. Антикардиальные антитела были достоверно чаще повышены у пациентов с АКПЖ (у 36,8% пробандов, 37,8% у их родственников с критериями АКПЖ и у 25% здоровых родственников) в сопоставлении с группой контроля (невоспалительные заболевания сердца – 1%, ИБС – 1%, здоровые лица – 2%). Повышение титров антител к вставочным дискам регистрировалось реже: они были положительными только у 8% пробандов, 21,6% родственников с критериями АКПЖ и у 14,6% здоровых родственников. Тем не менее, они были достоверно выше у

пациентов с АКПЖ и их родных по сравнению с контролем (невоспалительные заболевания сердца – 3,75%, ИБС – 2%, здоровые лица – 0,3%). Повышение титров антикардиальных антител коррелировало с частотой ЖЭС, фактом имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и более низкой ФВ ЛЖ. Наличие антител к вставочным дискам ассоциировалось со снижением ФВ как левого, так и правого желудочков. Авторы отмечают, что повышение титров аутоантител чаще регистрировалось у пациентов с семейными формами заболевания, чем при спорадических случаях АКПЖ [206]. Примечательно, что повышение антител регистрировалось не только у пациентов с критериями АКПЖ, но и у клинически здоровых родственников, что в перспективе может быть рассмотрено как возможный подход к ранней диагностике заболевания.

В обоих исследованиях, представленных выше, оценивался сам факт наличия различных аутоантител, однако не изучались их титры. Вполне возможно, что клинические проявления могут коррелировать не только с фактом наличия аутоантител, но и с тем, насколько они повышены. Кроме того, не проводилось исследований с оценкой спектра антител к различным структурам миокарда (к антигенам ядер кардиомиоцитов, антигенам самих кардиомиоцитов, эндотелия, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы), которая успешно применяется в ФТК для неинвазивной диагностики миокардита (см. главу «Материалы и методы исследования»).

1.4.1.4. Возможные молекулярные механизмы развития миокардита у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка

Важная роль воспаления в патогенезе АКПЖ является практически общепризнанной. По представленным выше исследованиям и клиническим наблюдениям очевидно, что миокардит у этой категории пациентов имеет сложный генез и может быть связан как с вирусной инфекцией, так и с аутоиммунными процессами. Тем не менее, механизмы развития миокардита не вполне ясны.

В развитии процессов фиброза как в рамках основного заболевания, так и в рамках воспаления при АКПЖ важная роль может принадлежать трансформирующему фактору роста $\beta 3$ (TGF $\beta 3$), который имеет важное значение в формировании межклеточного матрикса и адгезии клеток. Причем, по последним данным, роль TGF $\beta 3$ в возникновении и прогрессировании заболевания не менее важна, чем влияние каскада WNT, который ранее считался основополагающим в патогенезе АКПЖ [69, 243].

Есть данные о значительном снижении активности плакоглобина (один из ключевых белков из семейства катенинов, обеспечивающий межклеточные контакты) у пациентов с АКПЖ и у пациентов с гранулематозным миокардитом. Причем у пациентов с лимфоцитарным миокардитом его активность не нарушается. На активность плакоглобина могут влиять провоспалительные цитокины IL-17 и TNF- α . In vitro на культуре кардиомиоцитов крыс продемонстрировано, что данные цитокины приводят к транслокации плакоглобина с поверхности межклеточных контактов внутрь клетки. При измерении уровня IL-17 и TNF- α в сыворотке крови у пациентов с АКПЖ показано их достоверное повышение по сравнению с контрольной группой, что может говорить об их влиянии на воспалительный каскад посредством снижения активности плакоглобина при этой кардиомиопатии [53].

Еще один механизм развития воспаления и фиброза при АКПЖ может быть связан с киназой гликоген-синтазы (GSK3 β). Это фермент регуляторного каскада WNT, который мы упоминали выше. GSK3 β участвует в процессе фосфорилирования β -катенина. Фосфорилирование β -катенина приводит к деградации этого белка под воздействием убиквитина. В результате происходит транслокация этого белка из цитоплазмы в область вставочных дисков и нарушается процесс регуляции экспрессии генов, которые отвечают за правильное формирование всего десмосомного комплекса [66, 405]. Ранее было показано, что использование ингибитора GSK3 β – молекулы SB216763 – в моделях на мышах приводило к замедлению фиброзных процессов, а также уменьшению выраженности воспаления в миокарде, более того, отмечался и клинический эффект в виде снижения количества ЖЭС, прироста ФВ обоих желудочков и повышения толерантности мышей к физическим нагрузкам [66]. Несмотря на всю перспективность этих исследований, лечение АКПЖ, основанное на этих механизмах, потребует длительного ингибирования GSK3 β , что по некоторым данным может привести к неприемлемым негативным последствиям, в том числе к повышению риска канцерогенеза [243]. В связи с высоким риском нежелательных эффектов препарата исследовательская группа, занимавшаяся этой проблемой, пошла дальше в поиске возможных мишеней для эпигенетической терапии АКПЖ и сфокусировалась на сигнальном пути ядерного фактора κ B (nuclear factor- κ B, NF κ B) [405]. NF κ B является важным регулятором воспалительного ответа в клетке и тесно связан с GSK3 β . Активация GSK3 β способствует развитию NF κ B-опосредованного воспаления, в то время как ингибирование GSK3 β ограничивает активность NF κ B. Активация NF κ B приводит к увеличению экспрессии и ядерной аккумуляции phospho-RelA/p65, этот процесс был продемонстрирован как in vitro, так и in vivo на мышинных моделях АКПЖ (JUP^{2157del2}, Dsg2^{mut/mut}). Был подобран, низкомолекулярный ингибитор активности NF κ B - молекула Bay 11-7082. Ингибирование NF κ B предотвращало развитие признаков АКПЖ in vitro (блокировались процессы транслокации плакоглобина, Cx43 и GSK3 β , апоптоз

кардиомиоцитов и выброс воспалительных цитокинов) и *in vivo* (предотвращались некроз и фиброз миокарда, нарушение сократительной функции ЛЖ, аномалии на ЭКГ высокого разрешения ЭКГ у мышей $Dsg2^{mut/mut}$). В сердцах мышей $Dsg2^{mut/mut}$ наблюдалось выраженное повышение уровня воспалительных цитокинов и хемотаксических молекул, которое успешно корректировалось препаратом Bay 11-7082. Положительный эффект Bay 11-7082 коррелировал и со степенью снижения выработки отдельных провоспалительных цитокинов. Лечение мышей $Dsg2^{mut/mut}$ препаратом Bay 11-7082 также снижало количество воспалительных инфильтратов в миокарде. Есть данные также об активности каскада NFκB в культуре кардиомиоцитов, полученных от пациента с PKP2-опосредованной АКПЖ. В базальных условиях эти клетки продуцировали и секретировали большое количество провоспалительных цитокинов, которые также значительно снижались под действием Bay 11-7082 [123]. Полученные результаты являются дополнительным независимым доказательством активации врожденного иммунного ответа в кардиомиоцитах при АКПЖ, опосредованной каскадом NFκB.

Наконец, есть данные, полученные преимущественно на экспериментальных моделях мышей или культуры кардиомиоцитов, которые позволяют построить связи между конкретными генетическими мутациями и механизмами развития воспаления. Так, при мутациях в гене PKP2, помимо повышения уровня провоспалительных цитокинов за счет каскада NFκB, упомянутого выше, мышцы становятся более чувствительными к развитию аутоиммунного миокардита в ходе эксперимента [328], кроме того, у мышей отмечается значительное повышение уровня РНК-транскриптов, ответственных за воспалительный ответ [408]. Мутации в гене DSG2 не только способствуют активации пути NFκB, но и усиливают экспрессию генов, ответственных за иммунный ответ посредством стимуляции определенных популяций макрофагов [165] и нейтрофилов [245], а также усугубляют процессы ремоделирования миокарда [293]. При мутациях в гене JUP описано повышение уровня провоспалительных цитокинов [360], а также повышенная экспрессия инсулиноподобного белка, связывающего фактор роста-5 (IGFBP-5), что усугубляет адипогенез и воспаление [269]. Мутации в гене DSP ассоциированы с гибелью кардиомиоцитов и реактивным воспалением [410], а в гене TMEM43 с наличием воспалительных инфильтратов и активацией каскада NFκB [47, 407]. Также есть работы, в которых показана активация стволовых клеток в результате воспаления с непосредственной трансформацией их в адипоциты – прямой путь от воспаления к фенотипу АКПЖ [179, 285, 293].

Таким образом, высокая частота миокардита при АКПЖ является практически общепризнанной. Активно изучаются механизмы его развития, однако единая концепция на этот счет в настоящее время отсутствует, что подчеркивает сложный характер воспаления при АКПЖ.

Вместе с тем, несмотря на обилие данных о воспалении при АКПЖ, полностью отсутствуют сведения о результатах лечения миокардита при этой кардиомиопатии. Причем ряд авторов, даже несмотря на морфологически подтвержденный миокардит у пациентов с АКПЖ, считают это воспаление неким дополнительным признаком самой аритмогенной кардиомиопатии, не требующим специального лечения. Изучение особенностей клинической картины сочетания АКПЖ и миокардита, а также подходов к лечению миокардита при АКПЖ представляются нам важным и перспективным направлением.

1.4.2. Миокардит при первичной дилатационной кардиомиопатии

Синдром ДКМП в широком смысле (дилатация с снижением ФВ как минимум ЛЖ в отсутствие значимой гемодинамической перегрузки и ИБС [139]) может развиваться вследствие целого ряда причин [347]. Основной причиной развития синдрома ДКМП является миокардит, его частота среди пациентов с ДКМП при установлении нозологического диагноза достигает 56% [10], в этом же исследовании у 12% пациентов была диагностирована первичная ДКМП, в том числе обусловленная мутациями в генах *MYBPC3*, *DSP*, *DSG2*, *LMNA*, *EMD*, *DES*, *TTR*, *DTNA*, а у 23% (практически в четверти случаев!) первичная ДКМП сочеталась с миокардитом. Лишь в 9% случаев ДКМП была расценена как идиопатическая, при которой также можно подозревать участие неустановленных генетических механизмов. Рассмотрим данные литературы, посвященные взаимоотношению первичной ДКМП и миокардита.

1.4.2.1. Взаимодействие генетических и эпигенетических факторов при первичной генетически детерминированной дилатационной кардиомиопатии

На сегодняшний день известно порядка 100 генов, которые могут привести к развитию ДКМП. Вместе с тем, основное место в структуре мутаций, выявляемых при ДКМП, принадлежит *LMNA*, *MYH7*, *TNNT2*, *TTN*, *MyBPC3*, *TPM1*, *EDM*, *RBM20*, *BAG3* и *DES* [133, 156, 211, 283, 289-291]. Отягощенный семейный анамнез по ДКМП отмечается у 30-50% пациентов с ДКМП, т.к. для этой кардиомиопатии характерен аутосомно-доминантный тип наследования, а аутосомно-рецессивный и X-сцепленный типы наследования наблюдаются существенно реже [347]. Положительные результаты ДНК-диагностики при анализе 40 и больше генов удается получить примерно в 40% случаев [134, 223, 280].

К развитию первичной ДКМП преимущественно приводят мутации в генах, кодирующих белки цитоскелета, саркомеров и системы кальциевого обмена в клетке [133, 156,

293]. Это приводит к структурным изменениям кардиомиоцитов, что неизбежно сказывается на их сократительной способности и приводит к дилатации камер сердца [159, 288, 290, 310, 398].

На сегодняшний день активно обсуждается концепция, которая говорит о том, что только лишь патогенных мутаций для их реализации в фенотипе далеко не всегда достаточно – необходимо дополнительное влияние факторов внешней среды (воспаление, алкоголь и др. токсические агенты, беременность, сахарный диабет и др. [133, 156]. Наиболее агрессивными считаются мутации в генах ламина, фосфоламбана и *RMB20*, которые могут проявить себя и без серьезных внешних факторов, промежуточное положение занимают мутации в генах саркомера (в первую очередь в *MYH7* и *MyBPC3*, которые типичны для ГКМП, однако нередко обнаруживается и при ДКМП), а самыми мягкими считаются мутации в титине, которые могут на протяжении всей жизни никак не отразиться на фенотипе в отсутствие эпигенетических факторов (Рисунок 2) [133]. Например, есть данные, что лимфоцитарный миокардит является ведущим фактором прогрессирования заболевания при терминирующих мутациях в титине [299].

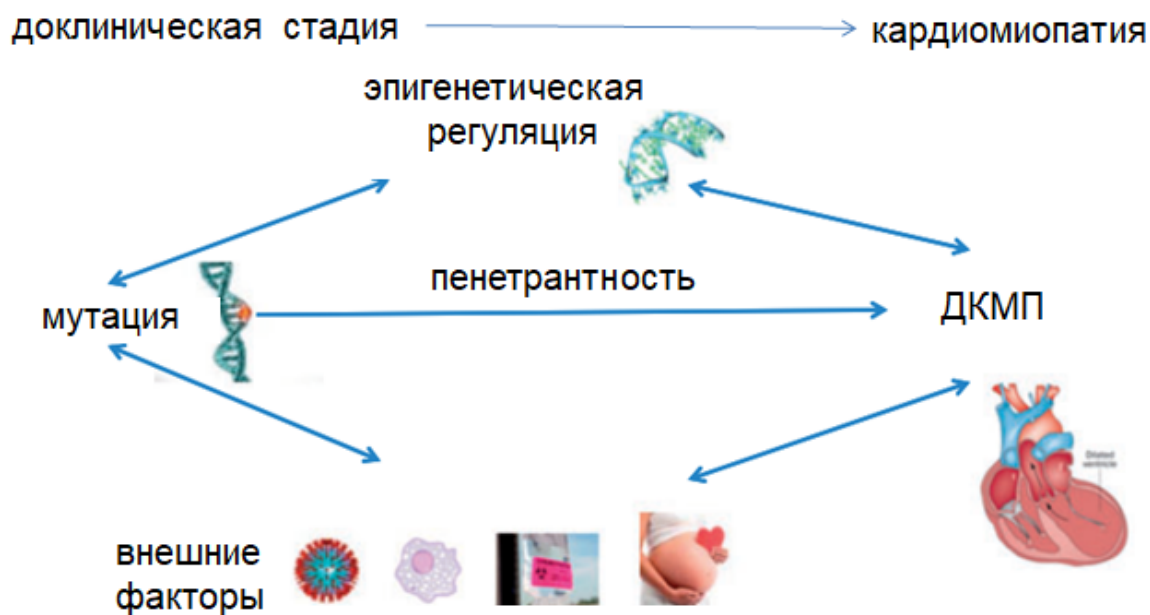


Рисунок 2 – Взаимодействие между генами и эпигенетическими факторами в развитии ДКМП [133 с изменениями]

Что касается собственно механизмов развития миокардита при первичной генетической ДКМП, есть данные, что непосредственно патогенные мутации могут быть триггерами воспаления, а также они могут опосредовано активировать различные звенья иммунной системы, что будет приводить к аутоиммунной агрессии, в том числе за счет продукции

аутоантител к различным структурам миокарда [192, 396]. Рассмотрим подробнее эти механизмы.

1.4.2.2. Роль патогенных мутаций в развитии воспаления при дилатационной кардиомиопатии

Мутации в генах, кодирующих белки цитоскелета, приводят не только к развитию ДКМП, но и делают миокард в большей степени подверженным вирусным инфекциям и как следствие развитию вирусного миокардита [261]. Это связано с тем, что нарушается процесс элиминации вируса из миокарда, и он быстрее распространяется по кардиомиоцитам [275]. Так, например, варианты в генах, кодирующих структурные белки, например *DMD*, ассоциируются с персистенцией кардиотропных вирусов и неблагоприятными исходами [41, 164], тогда как при мутациях в генах, кодирующих неструктурные белки, такие как *SCN5A* и *BAG3*, заболевание прогрессирует медленнее [261]. Описана серия пациентов с тяжелым (вплоть до кардиогенного шока) миокардитом с дилатацией камер сердца и агрессивными желудочковыми аритмиями, у которых были обнаружены патогенные или вероятно патогенные варианты в генах *FLNC*, *RBM20* и *BAG3* [337]. Кроме того, вирусы или другие инфекционные агенты способны синтезировать протеазы, которые нарушают работу белков цитоскелета/саркомера, таких как, например, десмин или тропонин, усугубляя и без того неблагоприятную ситуацию, когда эти белки уже дефектны из-за патогенных мутаций [299]. Чаще всего в литературе встречаются сведения именно об ассоциациях мутаций в различных генах с теми или иными клиническими проявлениями, а также клинические случаи. Например, описан дебют первичной ДКМП, обусловленной мутацией в гене *DES*, в исходе перенесенного миокардита у девочки 11 лет, обсуждаются сложности дифференциальной диагностики в подобных случаях и важность проведения генетического обследования пациентки, позволившего наряду с миокардитом верифицировать первичный генез поражения миокарда [9]. Данных о конкретных молекулярно-генетических механизмах развития миокардита при первичной ДКМП существенно меньше. Рассмотрим основные из них.

При ДКМП в патофизиологии дилатации ЛЖ и систолической дисфункции участвует сеть цитокинов и регуляторов экспрессии и трансляции генов. Было показано, что системное воспаление влияет на жесткость миокарда посредством множества механизмов, в том числе путем посттрансляционной модификации титина [323]. Примечательно, что, несмотря на относительно «мягкий» характер мутаций в гене титина [133], есть данные, что терминирующие мутации в нем являются причиной 25% семейных форм ДКМП и 18%

идиопатической ДКМП [414]. Фосфорилирование N2B-сегмента протеинкиназами уменьшает растяжимость титина, в то время как фосфорилирование PEVK-домена оказывает противоположный эффект [155]. Описан аритмический фенотип *TTN*-ассоциированной ДКМП, обусловленный уязвимостью титина к протеазам [209]. В этих условиях титин может играть важную роль в регуляции системы врожденного иммунитета. Есть и экспериментальные данные о лечении миокардита у мышей с дефектами в титине при помощи моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб): в результате отмечались уменьшение выраженности фосфорилирования титина, воспалительных изменений, фиброза и вирусной нагрузки [250]. Таким образом, мутации в титине являются благоприятным фоном для развития миокардита. В литературе описан случай верифицированного при помощи ЭМБ миокардита у пациента с тяжелой сердечной недостаточностью и ВСС с мутацией в *TTN* [368].

Взаимодействие генов с факторами внешней среды может быть и более сложным. Например, было показано, что некоторые генетические варианты Toll-like (TLR) рецептора 3 типа повышают восприимчивость к энтеровирусному миокардиту и ДКМП: нарушения в структуре TLR3 рецептора значительно чаще встречаются у пациентов с первичной ДКМП по сравнению с группой контроля. Мутации в TLR3 приводили к нарушению активации каскада интерферонов 1 типа, что повышало восприимчивость к кардиотропным вирусам [44]. У пациентов с миокардитом, обусловленным применением ингибиторов иммунных контрольных точек, часто обнаруживаются антитела к титину и калиевому каналу Kv1.4 [307]. Любопытно, что патогенные мутации в титине даже при аденокарциноме легких ассоциируются с повышенной иммуногенностью и повышенным уровнем активированных клеток иммунной системы, а также с более низкой выживаемостью пациентов [425]. Недавно даже было высказано предположение, что пептиды комменсальных бактерий в составе микробиоты желудочно-кишечного тракта посредством активации Т-хелперов, распознающих тяжелую цепь миозина, могут способствовать развитию ДКМП [281].

Как и при АКПЖ, при первичной генетически детерминированной ДКМП важную роль в развитии миокардита играет каскад NFκB. Показано, что активация пути NFκB в кардиомиоцитах даже сама по себе, без патогенных мутаций, является достаточной для возникновения ДКМП. У трансгенных мышей со специфической для кардиомиоцитов активной IκB-киназой (IKK; активатор NF-κB) наблюдалась дистрофия кардиомиоцитов и чрезмерный воспалительный ответ, что приводило к сердечной недостаточности и дилатации камер сердца [106].

Мутации в генах, кодирующих фосфоламбан и другие белки, участвующие в Ca²⁺-зависимом сигнальном пути в кардиомиоцитах, играют как непосредственную роль в индукции аритмий, так и в дезадаптивном ремоделировании сердца [42]. Нарушение содержания Ca²⁺ в

клетке приводит к аномальной активации ключевых медиаторов, таких как кальмодулин-зависимая киназа II (CaMKII) и кальциневрин. Известно, что активная CaMKII, помимо многих других функций, усиливает воспалительную реакцию в миокарде [93].

Белок RBM20 является важным компонентом механизма процессинга РНК и необходим для регуляции экспрессии и процессинга генов, кодирующих самые разные белки миокарда. С помощью платформы, созданной на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (hiPSC), были обнаружены гены, дисрегуляция которых обусловлена патогенными вариантами RBM20. Из них 16 ассоциированы с ДКМП и воспалением [357].

Дистрофин также может оказывать влияние на развитие воспаления в миокарде. Крысы с дефектным дистрофином (Dmd^{mdx}) используются для воспроизведения патологического фенотипа больных с прогрессирующей миодистрофией Эмери–Дрейфуса. При иммунофенотипировании скелетных мышц и миокарда Dmd^{mdx} –крыс в возрасте 12 недель обнаружена воспалительная лейкоцитарная инфильтрация, которая состояла в основном из макрофагов и Т-клеток, включая $CD68+$ и $CD45RC^{high}$ Т-клетки [236]. В другом исследовании, направленном на характеристику сердечно-сосудистого фенотипа крыс Dmd^{mdx} , была обнаружена инфильтрация $CD68+$ макрофагами как левого, так и правого желудочков [112]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что именно активация воспалительных клеток может лежать в основе сердечной дисфункции у больных с миодистрофией Эмери–Дрейфуса, у которых действительно развивается прогрессирующая ДКМП, характеризующаяся воспалительной клеточной инфильтрацией, некрозом кардиомиоцитов и фиброзными изменениями [98, 133].

Связь между миокардитом и ДКМП, вызванной редким вариантом *MyBPC3*, была изучена на мышинной модели ДКМП *sMyBPC^(t/t)*. В этом исследовании описана инфильтрация активированных ($CD45+CD11b+Ly6C-MHCII+F480+$) лимфоцитов и провоспалительных M1 ($CD45+CD11b+Ly6C-MHCII+F480+CD206-$) макрофагов. Кроме того, в этой работе представлены очень интересные данные функционального анализа экспрессии генов, в котором сравнивается их активность в нормальных сердцах и при ДКМП. На рисунке 3 слева показана активность отдельных генов (зеленым цветом отмечено уменьшение их экспрессии, а красным – повышение, на панели сверху представлена цветовая гамма, отражающая во сколько раз изменилась экспрессия в большую или меньшую сторону), а справа – сеть регуляторных генов, активность которых существенно выше при ДКМП по сравнению со здоровыми сердцами; они разделены на функциональные группы, в том числе ассоциированные с воспалением и гибелью кардиомиоцитов [97]. Таким образом, поломки в гене *MyBPC3*, мутации в котором более характерны для ГКМП и НКМ, могут приводить и к фенотипу ДКМП, причем огромный вклад в этот процесс вносит воспаление.

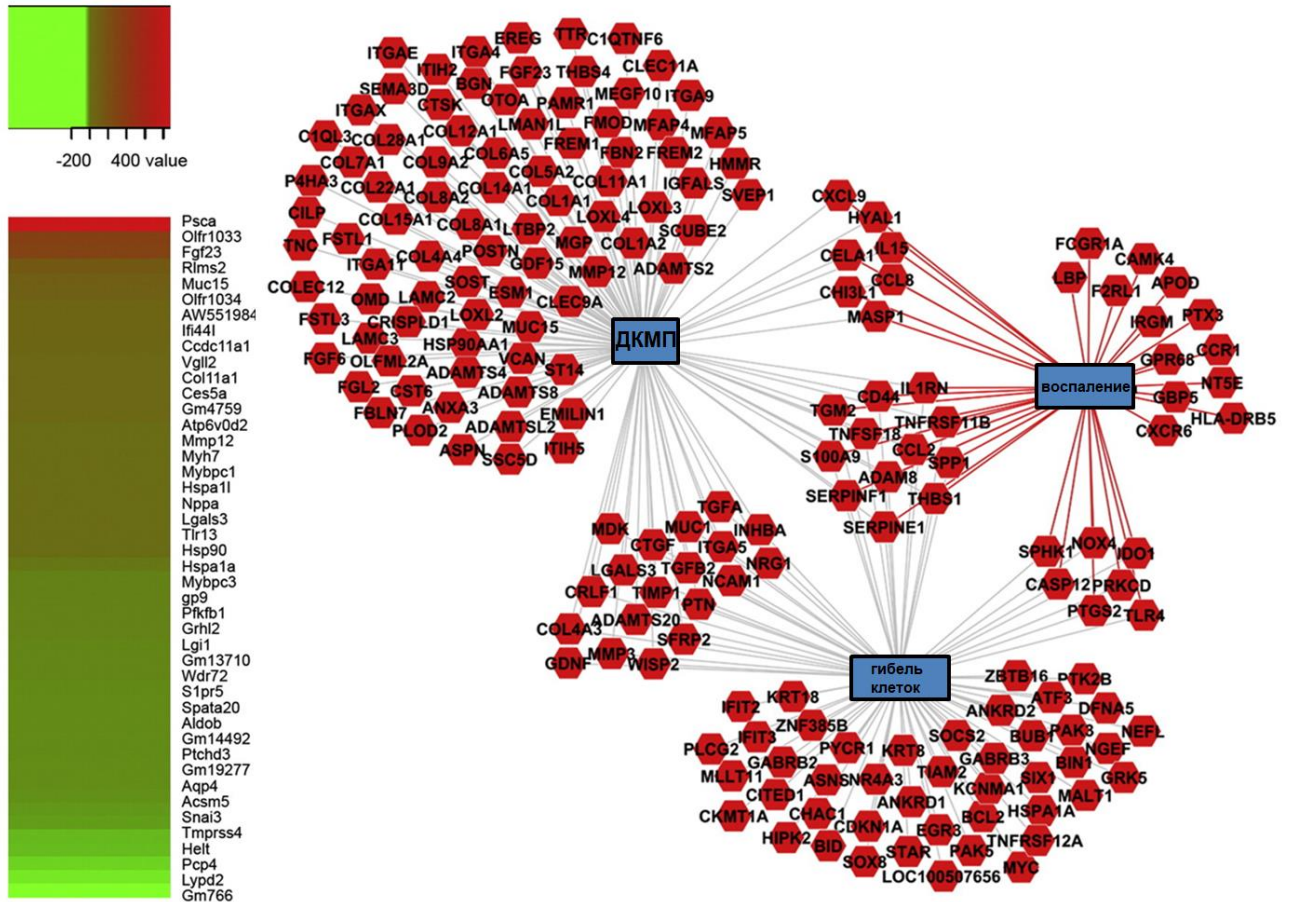


Рисунок 3 – Изменение экспрессии генов при ДКМП у мышей по сравнению со здоровыми особями (пояснения в тексте) [97 с изменениями]

В работе итальянских ученых показано, что экспрессия мутантного LMNA (LMNA-p. Leu140_Ala146dup) приводит к повышению уровня интерлейкина 6, колониестимулирующего фактора циркулирующих гранулоцитов, а также экспрессии белка теплового шока Hsp70 в экзосомах сыворотки крови пациентов, имеющих этот патогенный вариант в ламине. Повышение уровня Hsp70, колониестимулирующего фактора, а также IL-1Ra, IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6 и IL-8 в этой группе пациентов коррелировало с более агрессивными клиническими проявлениями заболевания. В статье высказывается предположение, что выявление подгрупп пациентов с гиперактивной или дисрегулируемой воспалительной реакцией в миокарде может стать инновационным диагностическим, прогностическим и терапевтическим инструментом для лечения ламинопатий (т.е. кардиомиопатий, вызванных Lamin A/C). [345]. Описано несколько мышинных моделей, несущих различные патогенные варианты LMNA, которые воспроизводят тяжелые структурные и аритмические дефекты сердца человека [263]. В частности, одна из них (трансгенные мыши с кардиоспецифическим накоплением преламина-A: csPLA-Tg), демонстрирует фенотип, соответствующий сочетанию миокардита и ДКМП [327]. При изучении роли LMNA было также высказано предположение, что триггер воспаления,

может быть связан с преждевременным старением миокарда [330], обусловленным разрушением пластинки ядра кардиомиоцитов и опосредованным ассоциированным со старением секреторным фенотипом (SASP). Воспаление поддерживалось высокой активностью каскада NFκB в миокарде при csPLA-Tg [120]. Наконец, в мышечной модели *Lmna*^{CMKO} карioreкسيس в кардиомиоцитах происходил за 2 недели до появления фиброза и снижения фракции выброса ЛЖ и сопровождался повышением экспрессии провоспалительных генов и высвобождением в цитоплазму HMGB1 - мощного провоспалительного белка, обычно локализованного в ядре [49]. Этот провоспалительный механизм, управляемый ядерным фактором, начинает действовать на ранних стадиях заболевания, что частично может объяснить развитие ДКМП. В моделях на животных ингибирование воспалительного каскада mTOR с помощью темсиrolимуса или рапамицина способно предотвратить формирование фенотипа ДКМП [133].

Хотя воспаление в миокарде у *BAG3*-дефицитных мышей минимально [85], отсутствие *BAG3* ассоциируется с патоген-зависимой реакцией. Действительно, NFκB регулирует экспрессию *BAG3* в присутствии липополисахарида, основного компонента бактериальной мембраны, что указывает на участие *BAG3* в бактериоиндуцированном ответе, который связан с усилением экспрессии провоспалительных цитокинов [252]. Кроме того, модель на мышах, в которой сверхэкспрессировался ингибитор *BAG3* Tat, оказалась более чувствительна к вирусной инфекции, что приводило к присоединению вирусного миокардита [227].

Наконец, активно обсуждается вклад в развитие воспаления не только патогенных мутаций, ассоциированных с ДКМП, но и мутаций в генах иммунной системы [212]. В процессе транспортировки по эндосомальному пути вирусный геном может задействовать определенные Toll-подобные рецепторы (TLR 3, 7, 8, 9), связанные с ключевыми сигнальными каскадами врожденного иммунитета [417]. Генетические нарушения иммунных реакций коренным образом изменяют течение заболевания при вирусных инфекциях. Так, у мышей, лишенных *MyD88*, ключевого компонента TLR-зависимой врожденной иммунной сигнализации, смертность после инфицирования вирусом Коксаки В3 очень низкая по сравнению с животными дикого типа. Мыши защищены от CVB3-ассоциированного миокардита благодаря генному нокауту *p56Lck*, киназы семейства Src, необходимой для активации Т-клеток [404]. Напротив, заражение инфицирования вирусом Коксаки В3 мышей с дефицитом INF-β приводит к повышенной смертности по сравнению с контролем [350]. Киназы 1 и 2, регулируемые внеклеточным сигналом (ERK-1/2), интенсивно функционируют в сердце восприимчивых к миокардиту мышей A/J, в отличие от устойчивых к миокардиту мышей C57BL/6. Таким образом, ответ ERK-1/2 на CVB3 может также способствовать дифференциальной восприимчивости хозяев [173].

На сегодняшний день описано достаточно большое количество механизмов развития миокардита при первичной генетически детерминированной ДКМП, которые тесно связаны непосредственно с генами, в которых локализованы мутации, и с аномальным белком. Вместе с тем, до сих пор не ясна целостная концепция развития вторичного миокардита при ДКМП, особенности его клинических проявлений, а также не разработаны подходы к его лечению (представлены лишь единичные попытки применения этиотропных препаратов).

1.4.2.3. Вклад аутоиммунных процессов в развитие воспаления при дилатационной кардиомиопатии

Для более полного представления о природе миокардита при первичной ДКМП необходимо отдельно рассмотреть не только его генетические механизмы, но и влияние иммунной системы. Ведущая роль в продукции аутоантител, которые образуют иммунные комплексы, при ДКМП принадлежит В-лимфоцитам [119, 404]. Есть мнение, что ДКМП может быть следствием аутоиммунного процесса в соответствии с критериями Rose-Witebsky [156]. В пользу этой гипотезы говорят воспалительные инфильтраты в миокарде, которые присутствуют в ~50% биоптатов при ДКМП; аномальная экспрессия HLA II класса и/или молекул адгезии (которые необходимы для запуска иммунного ответа, опосредованного HLA II класса, и поэтому могут быть использованы в качестве биомаркеров для идентификации аутоиммунного заболевания) на эндотелии капилляров в миокарде в отсутствие вирусного генома, выявленных в биоптатах у пациентов с ДКМП и членов их семей [235, 329]; повышенный уровень аутоантител к различным структурам миокарда в сыворотке крови у пациентов и их родственников [14, 185, 188, 233, 349]; экспериментально вызванные модели ДКМП у животных при иммунизации распознанными аутоантигенами, которые обнаруживаются у пациентов с ДКМП [82, 103, 282, 355, 373, 415], а также ответ на иммуносупрессивную терапию у пациентов с подозрением на аутоиммунную природу синдрома ДКМП [35, 202, 237, 271]. Кроме того, аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка, системная склеродермия и ревматоидный артрит, тоже могут быть причинами синдрома ДКМП в ~5-10% случаев [181, 309, 384].

У пациентов с ДКМП описано множество различных антикардиальных антител [130], причем часто выявляются антитела к сердечному α -миозину и тяжелой цепи β -миозина [233]. Некоторые из этих аутоантител, по-видимому, играют непосредственную функциональную патогенетическую роль. В целом ряде исследований продемонстрировано, что иммунизация экспериментальных животных аутоантигенами, такими как β 1-адренергический рецептор,

мускариновый ацетилхолиновый рецептор M2, тяжелая цепь миозина и сердечные тропонины, приводит к нарушениям ритма и фенотипу ДКМП [81-83, 103, 160, 282, 329, 355, 373, 415]. Следует отметить, что поражение миокарда было получено и в результате переноса иммунных компонентов от одного экспериментального животного к другому [139, 160, 257]. Пассивный перенос антител, полученных от крыс, иммунизированных сердечным миозином, приводит к фиксации антител в миокарде и апоптозу кардиомиоцитов, вызывая кардиомиопатию у животных-реципиентов [282]. В мышинной модели аутоиммунного миокардита и ДКМП, вызванной иммунизацией α -миозином тяжелой цепи, TGF β -активируемая киназа 1 (TAK1; также известна как киназа 7 митоген-активируемой протеинкиназы) обеспечивает быструю секрецию белка Wnt и активацию всего каскада Wnt, что приводит к развитию воспаления и TGF β -опосредованной дифференцировке миофибробластов и прогрессированию фиброза миокарда, что отражает один из возможных аутоиммунных механизмов в развитии ремоделирования миокарда, приводящего к ДКМП [409]. Поскольку тяжелая цепь миозина является значимым аутоантигеном у пациентов с ДКМП [233], фармакологическое таргетирование белков Wnt может представлять собой один из многообещающих вариантов лечения [409]. У мышей, лишенных ко-стимулирующего рецептора T-клеточного белка программируемой гибели клеток 1 (programmed cell death protein 1, PD-1), спонтанно развивается ДКМП с появлением аутоантител, связывающих сердечный тропонин [83]. Пассивный перенос моноклональных антител к тропонину I, также вызывают дисфункцию миокарда [81]. Антитела к тропонину I были обнаружены у пациентов с миокардитом в сочетании с ДКМП [297], и наличие этого биомаркера, вероятно, отражает повреждение миокарда [81].

Как и в случае с генетическими механизмами развития ДКМП, описано множество вариантов возможного вклада аутоиммунных механизмов в развитие воспаления при ДКМП, что является отражением сложности этого процесса. Для уточнения роли аутоантител в патогенезе ДКМП необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования, поскольку оценка спектра аутоантител в сыворотке крови может быть недорогим методом раннего скрининга для определения подгруппы пациентов с повышенным риском развития ДКМП [156], а также для диагностики присоединившегося миокардита у пациентов с уже имеющейся первичной ДКМП. В основном в литературе обсуждается сам факт наличия тех или иных аутоантител, однако нет данных в отношении их титров, не изучены особенности спектра антикардиальных антител у пациентов с изолированной первичной ДКМП и миокардитом. Исследования в этом направлении также необходимы для поиска новых подходов к лечению миокардита при первичной генетически детерминированной ДКМП.

1.4.3. Миокардит при синдроме первичной гипертрофии миокарда

В этом разделе мы рассмотрим имеющиеся на сегодняшний день данные литературы о миокардите у пациентов с ГКМП, амилоидозом сердца, а также с болезнями накопления. Амилоидоз сердца не является классической первичной генетически детерминированной кардиомиопатией, однако семейные формы TTR амилоидоза обусловлены мутациями в гене транстиретина, а AL-амилоидоз развивается в результате мутаций в клетках иммунной системы, приводящих к образованию патологического клона В-лимфоцитов и моноклональной секреции иммуноглобулинов. Наконец, перечисленные формы амилоидоза с поражением сердца фигурируют и детально обсуждаются и в недавно представленных рекомендациях ESC по кардиомиопатиям [39].

1.4.3.1. Миокардит при гипертрофической кардиомиопатии

Гипертрофическая кардиомиопатия – это генетически детерминированное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией левого и/или правого желудочка более 1,5 см, преимущественно асимметричного характера за счет утолщения МЖП, которая не является следствием гемодинамической перегрузки давлением при отсутствии иного сердечного или системного заболевания, связанного с гипертрофией ЛЖ [8]. Сведений о миокардите при ГКМП в литературе не много. Сперва рассмотрим возможные молекулярные механизмы развития воспаления при ГКМП.

В ходе эксперимента на мышинной модели ГКМП было установлено, что у мышей с мутацией в *MYH7* отмечается повышение активности инфламмасом (высокомолекулярных комплексов в клетках, которые способствуют активации воспалительного каскада посредством активации воспалительных каспаз и IL-1 β). Этим мышам отличали более тяжелые клинические проявления, такие как нарушения ритма и сердечная недостаточность [153, 293].

Выше, в разделе, посвященном ДКМП, мы кратко упоминали исследование TL Lynch и соавт., в котором описано, что мутации в *MyBPC3* могут приводить к активации макрофагов у мышей с ДКМП [97]. У мышей с генотипом *sMyBPC(t/t)* при проточной цитометрии количество активированных (CD45+CD11b+Ly6C-МНСII+F480+) лимфоцитов и провоспалительных M1 (CD45+CD11b+Ly6C-МНСII+F480+CD206-) макрофагов достоверно превышало таковую у мышей без мутации в *MyBPC3* (14,8 \pm 1,4% vs 6,5 \pm 1,4% p=0,002) и (10,3 \pm 1,2% vs 3,4 \pm 0,8%, p=0,0009) соответственно. Нельзя исключить, что данный механизм может работать и при ГКМП, поскольку мутации в *MyBPC3* характерны в первую очередь для

этой кардиомиопатии, хотя, безусловно, возможны перекресты между генотипом и фенотипом, и мутации в *MyBPC3* обнаруживаются и при НКМ, и при ДКМП, и РКМП.

В исследовании, посвященном механизмам ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, выполнялся протеомный анализ плазмы пациентов при помощи жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии [311]. В этом исследовании самой многочисленной была группа из пациентов с ГКМП ($n = 16$). Обнаруженный набор биомаркеров свидетельствовал о наличии микроваскулярного воспаления. Авторы исследования предполагают, что воздействие на миокард в результате системного воспаления обусловлено системной микрососудистой эндотелиальной дисфункцией. В их исследовании продемонстрировано влияние пути дегрануляции тромбоцитов в ответ на повышение внутритромбоцитарного Ca^{2+} , вызванное системным микроваскулярным повреждением. Активация тромбоцитов опосредована секретлируемыми молекулами из альфа-гранул и плотных гранул. В рамках активности этого пути было выявлено повышенное содержание ряда белков внеклеточного матрикса (vWF, Gal3bp и ITIH3) и пониженное содержание APOA1, F5 и PLG. Связь между воспалением и дисфункцией эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях хорошо известна; ключевую роль в этом процессе играет vWF, который секретируется в кровоток из эндотелиальных клеток в ответ на системное воспаление. Кроме того, vWF обладает внутренними провоспалительными свойствами, способными привлекать лейкоциты к очагу воспаления [423], усугубляя тем самым воспалительный процесс. С воспалением ассоциированы и другие белки, повышенные в этом пути, в частности β -цепь фибриногена (FGB), которая вместе с альфа- и гамма-цепями образует фибриноген, который является не только важнейшим звеном гемостаза, но и неспецифическим маркером воспаления [385].

Недавняя работа китайских ученых, посвященная изучению патогенеза ГКМП с позиции модификации метилирования N6-метиладенозина (m6A), продемонстрировала существенные различия между ГКМП и контрольной группой [231]. В группе ГКМП обнаружена инфильтрация макрофагами и миелоидными супрессорными клетками, а также отмечена повышенная активность путей врожденной иммунной системы (TNF α -сигнализация через NF κ B и IL6-JAK-STAT3-сигнализация) и путей, связанных с ремоделированием миокарда (эпителиально-мезенхимальная трансформация, ангиогенез и др.). Сверхэкспрессия *IGFBP3* (Протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста) в культуре клеток приводила к повышению уровня генов, связанных с внеклеточным матриксом (COL1A2, COL3A1 и MMP9), и генов, связанных с воспалением (TNF α и IL6). Кроме того, повышенная экспрессия *YTHDC1* (YTH N6-метиладенозин РНК связывающий белок C1), по-видимому, соответствует менее активной митофагии и энергетическому метаболизму, что также может потенцировать оксидативный стресс и воспаление [231].

Интересное исследование в отношении роли воспаления при ГКМП провели в Финляндии [274]. В него вошло 24 пациента с ГКМП, обусловленной мутацией в гене α -тропомиозина, и 17 здоровых лиц. Всем участникам исследования проводились оценка уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови (TNF α , IL-6, IL-10, IL-1 β и IL-1RA) и МРТ сердца. ЭМБ была проведена 20 пациентам с ГКМП (в достаточном количестве материал был получен у 16 из них), в группе контроля вместо ЭМБ были использованы препараты миокарда, полученного при 20 аутопсиях лиц, умерших не от сердечно-сосудистых заболеваний. Воспалительная инфильтрация, включающая преимущественно мононуклеарные воспалительные клетки и эозинофилы, была обнаружена у 37% больных с ГКМП. Среди пациентов группы контроля только в одном образце было обнаружено небольшое количество мононуклеаров. ИГХ была выполнена 11 пациентам с ГКМП: у 7 (64%) были обнаружены CD3+ Т-лимфоциты, в контрольной группе слабая инфильтрация CD3+ клетками присутствовала в 2 образцах из 20 (10%). Кроме того, у 15 пациентов с ГКМП оценивалась активность пути NF- κ B в биоптатах: она была обнаружена у 8 из 15 пациентов: в четырех случаях в ядрах кардиомиоцитов (в трех случаях NF- κ B был активен в 20-50% ядер, в одном случае - в 5% ядер). Еще в трех случаях ядерная активность NF- κ B была обнаружена в воспалительных клетках, а в одном случае в клетках эндотелия. В контрольных образцах миокарда активности NF- κ B не выявлено. В сыворотке крови уровень высокочувствительного СРБ, IL-1 β , IL-1RA, IL-6 и IL-10 был достоверно выше при ГКМП, по сравнению с контролем, отмечалась тенденция к повышению TNF α . В этом исследовании также оценивали корреляции между степенью выраженности фиброза в миокарде, воспалительного ответа и LGE при МРТ сердца. У пациентов с ГКМП степень фиброза миокарда достоверно коррелировала с наличием LGE при МРТ ($r = 0,568$, $p = 0,034$). Степень воспалительной инфильтрации в миокарде коррелировала с фиброзом в гистологических образцах ($r = 0,614$, $p = 0,011$) и с LGE при МРТ ($r = 0,541$, $p = 0,046$). Уровень высокочувствительного СРБ был достоверно связан с фиброзом миокарда, а уровни всех провоспалительных цитокинов были выше у пациентов с умеренными или выраженными гистопатологическими изменениями по сравнению с пациентами без таковых или с незначительными проявлениями. Уровень провоспалительных цитокинов не коррелировал с активацией NF- κ B. Уровни СРБ, TNF α и IL-1RA достоверно коррелировали с LGE у пациентов с ГКМП [274]. В этой работе показано несомненное наличие воспаления при ГКМП, причем его наличие изучено всесторонне, от провоспалительных маркеров в сыворотке крови до гистологического и ИГХ исследования, включая определение активности NF- κ B, роль которого мы уже обсуждали при ГКМП и ДКМП. Ограничением работы является то, что в нее вошли только пациенты с ГКМП, обусловленной мутацией в гене α -тропомиозина, что затрудняет экстраполяцию полученных результатов на всех пациентов с ГКМП.

Есть данные и об обнаружении кардиотропных вирусов у пациентов с ГКМП. Одна из самых ранних работ на эту тему была опубликована в 1981 г. В ней оценивались антитела к кардиотропным вирусам в сыворотке крови у пациентов с заболеваниями сердца. Отмечено, что у пациентов с ГКМП достоверно чаще, чем при других заболеваниях и чем у здоровых лиц встречаются антитела к вирусу Коксаки В3 [260]. Есть данные о выявлении генома вируса гриппа типа В в миокарде у двух из четырех (50%) пациентов с ГКМП, в т.ч. у одного из них выявлена микст-инфекция: наряду с вирусом гриппа, был обнаружен аденовирус ААV2 [52]. Тем не менее, это исследование было направлено на оценку структуры кардиотропных вирусов при ХСН различной этиологии и в него вошло всего 4 пациента с ГКМП, в связи с чем полученные данные не являются репрезентативными. Имеется ряд работ о взаимосвязи вируса гепатита С (НСV) и ГКМП. Чаще всего данные исследования проводились в Японии. Возможно, это связано с некими эндемичными особенностями популяции. В работе 1996 г. была оценена частота инфицированности НСV 35 пациентов с ГКМП и 40 пациентов с ИБС последовательно поступивших в стационар. Частота обнаружения антител к НСV была значительно выше у пациентов с ГКМП (6 из 35 пациентов, 17,1%), чем у пациентов ИБС (1 из 40 пациентов, 2,5%, $p = 0,036$). У трех из шести пациентов с ГКМП в миокарде была обнаружена РНК НСV. У двух из этих трех пациентов РНК НСV отсутствовала в сыворотке крови, в связи с чем авторы работы предполагают, что НСV может реплицироваться именно в тканях миокарда и иметь отношение к гипертрофии желудочков и приводить к развитию ГКМП [146]. В еще одном японском исследовании, выполненном той же группой авторов, продемонстрировано, что антитела к НСV присутствовали в сыворотке крови 9 из 65 пациентов (13,8%) с ГКМП по сравнению с 2,4% в контрольной группе ($p < 0,0001$) [60]. Среди этих 9 пациентов у 6 была апикальная форма ГКМП. Фиброз миокарда был обнаружен у всех 9 пациентов, а умеренно выраженная воспалительная инфильтрация - у 5. РНК НСV 1b типа присутствовала в сыворотке крови у 5 из 9 пациентов. Число копий НСV составляло $5,5 \times 10^3$ - $8,6 \times 10^5$ /мл. В миокарде 5 пациентов была обнаружена РНК вируса гепатита С, а в сердцах 2 пациентов - нет. В этом исследовании делают вывод, что НСV является важным этиологическим фактором в патогенезе апикальной формы ГКМП [60]. Несколькими годами позднее было проведено похожее исследование, в которое вошло 80 пациентов с ГКМП, у которых были обнаружены антитела к НСV, и 80 здоровых лиц без ГКМП, сопоставимых по возрасту и полу. Распространенность НСV-инфекции у пациентов с ГКМП (18 из 80, 22,5%) была значительно выше, чем в контрольной группе (5 из 80, 6,25%), $p = 0,007$. Среди этих 18 пациентов апикальная форма ГКМП была у 5 (27,8%). У 12 из 18 пациентов был проанализирован генотип НСV, 7 имели тип 1b, а 5 - тип 2a. В этом исследовании выводы несколько шире, чем в предыдущем: они говорят о вкладе НСV в патогенез не только

апикальной, но и любой формы ГКМП [334]. В Италии описан неординарный клинический случай, где фенотип ГКМП развился как осложнение криоглобулинемического васкулита на фоне гепатита С [230]. Мужчина 65 лет был госпитализирован в отделение интенсивной терапии в связи с отеком легких. Диагноз криоглобулинемического васкулита был поставлен ему год назад. При обследовании по данным ЭхоКГ и МРТ сердца выявлена ГКМП с толщиной МЖП до 18 мм со снижением ФВ ЛЖ до 30%, также при МРТ присутствовал феномен LGE. После того, как состояние пациента было стабилизировано при помощи кардиотропной и диуретической терапии, был назначен ритуксимаб (моноклональные антитела к CD20). Спустя месяц от начала лечения ритуксимабом больному были выполнены контрольные ЭхоКГ и МРТ сердца: отмечена значительная положительная динамика в виде уменьшения гипертрофии, нарастания ФВ до 57% и регресса LGE. В дальнейшем пациент получал противовирусную терапию пегилированным интерфероном α и рибавирином, спустя 6 месяцев симптомов поражения сердца не было [230]. К сожалению, в этом клиническом случае не указываются точные цифры толщины МЖП при контрольных исследованиях, чтобы понять, насколько уменьшилась выраженность гипертрофии. Нельзя исключить, что у пациента имелась ранее не распознанная ГКМП. И, конечно, большой интерес в этом случае представляли бы результаты ЭМБ, которая, к сожалению, не была выполнена, т.к. нельзя исключить, что пациент без исходной ГКМП перенес острый активный миокардит с выраженным отеком миокарда, который потом разрешился, что и объясняет регресс гипертрофии ЛЖ.

В литературе также описано несколько случаев сочетания ГКМП и миокардита. В Китае мужчина 30 лет был госпитализирован с постоянной болью в груди, сопровождающейся обильным потоотделением, в течение двух дней до этого он отмечал повышение температуры тела до 38 °С. На ЭКГ регистрировалась элевация сегмента ST в отведениях I и avL, изменения ST-T в отведениях II, III, avF и V1-V6, что сопровождалось выраженным повышением тропонина I при интактных коронарных артериях. Анализ на инфекции дыхательных путей дал отрицательные результаты, при исследовании на TORCH-инфекции обнаружены положительные IgG вируса простого герпеса, краснухи и цитомегаловируса, при отрицательных IgM. При ЭхоКГ отмечены утолщение МЖП до 17 мм без признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ и диффузная гипокинезия ЛЖ со снижением ФВ до 37%. При МРТ также было подтверждено наличие ГКМП с максимальной толщиной МЖП 22 мм. Пациенту была назначена ИСТ метилпреднизолоном, на фоне чего отмечалась положительная динамика [425]. Еще один подобный случай описан врачами из США. Женщина 66 лет с гипертонией в анамнезе была госпитализирована в отделение реанимации в связи с одышкой и болью за грудиной с иррадиацией в левую руку. Больной была выполнена коронарорентрикулография, при которой данных за коронарный атеросклероз получено не

было, однако отмечалась большая аневризма в ЛЖ со стороны диафрагмы. Было отмечено повышение кардиоспецифических ферментов, при ЭхоКГ ФВ ЛЖ составила 35-39%, выявлена ГКМП. Со слов пациентки, ранее при ЭхоКГ ей говорили про асимметричную гипертрофию ЛЖ. Для уточнения диагноза больной была проведена ЭМБ, по результатам которой выявлен миокардит согласно критериям Далласа (отмечалась лимфоцитарная инфильтрация, а также интрестициальный фиброз, признаков некроза кардиомиоцитов не было). ИСТ миокардита не назначалась, однако на фоне кардиотропной и диуретической терапии состояние больной улучшилось, и она была выписана из стационара, спустя 2 мес. при контрольной ЭхоКГ ФВ возросла до 71%, толщина МЖП составила 16 мм с признаками минимальной обструкции выносящего тракта (максимальный градиент 16 мм рт.ст.) и, что особенно интересно, данных за аневризму ЛЖ получено не было, отмечались лишь минимальные нарушения сократимости в этой области [411].

Наиболее интересной работой, в которой не просто констатируется факт наличия миокардита при ГКМП, а обсуждается его роль в течении заболевания, представляется исследование итальянских ученых под руководством А. Frustaci [300]. В исследование включили 119 пациентов с ГКМП, которых разделили на 2 группы: клинически стабильных ($n = 77$) и в состоянии декомпенсации ($n = 42$). У 20 пациентов декомпенсация была обусловлена прогрессированием симптомов ХСН, а у 22 - агрессивными желудочковыми нарушениями ритма. Была в исследовании и контрольная группа, куда включили 50 пациентов с митральным стенозом, которым выполнялась интраоперационная биопсия миокарда. Всем пациентам с ГКМП была выполнена ЭМБ, по результатам которой ни у одного клинически стабильного больного признаков миокардита обнаружено не было, в то время как в группе с декомпенсацией сопутствующий миокардит был выявлен у 2/3 пациентов (28 из 42); 13 из 20 (65%) в группе с декомпенсацией ХСН и 15 из 22 (68,2%) в группе с тяжелыми нарушениями ритма. По результатам ЭМБ у пациентов с миокардитом в воспалительных инфильтратах преимущественно присутствовали CD45RO+ лимфоциты ($>14/\text{мм}^2$) и в небольшом количестве цитотоксические лимфоциты (CD8+), отмечались очаговые некрозы сильно гипертрофированных и дезорганизованных кардиомиоцитов. Среди 28 пациентов с миокардитом вирусный геном в миокарде был выявлен у 14 (50%): в пяти случаях это был аденовирус, в трех – энтеровирус, в трех – вирус гриппа типа А, в двух – EBV и только у одного пациента вирус гепатита С, в отличие от данных японских исследователей, где HCV является основным инфекционным агентом в миокарде у пациентов с ГКМП. Все клинически стабильные пациенты были вирус-негативны по миокарду, как и группа контроля. Суммарная распространенность миокардита в данной выборке пациентов с ГКМП составила 23,5%. В контрольной группе признаков миокардита не было обнаружено ни у одного больного.

Патогенные мутации были обнаружены у 71% пациентов: 14 из 20 (70%) в группе с декомпенсированной ХСН, 16 из 22 (72,7%) в группе с агрессивными аритмиями и 54 из 77 (70,1%) в клинически стабильной группе. Таким образом, частота обнаружения мутаций в анализируемых группах была абсолютно сопоставимой. Чаще всего выявлялись мутации в *MYH7* ($n = 36$) и в *MyBPC3* ($n = 29$), также встречались мутации в *TNNT2* ($n = 14$) и *TPM1* ($n = 5$). Значимых генофенотипических корреляций обнаружено не было. В этом исследовании также представлены результаты наблюдения за пациентами (средний срок 77 ± 46 мес.). Среди пациентов с миокардитом в группе с декомпенсированной ХСН у половина отмечена достоверная положительная динамика по ФВ ЛЖ ($38 \pm 4\%$ vs $62 \pm 5\%$), а у второй половины ФВ, напротив, существенно снизилась ($42 \pm 5\%$ vs $28 \pm 6\%$), у пациентов без миокардита в этой группе ФВ оставалась стабильной. В группе с нарушениями ритма ситуация была похожей: у пациентов с миокардитом в половине случаев наблюдалась отчетливая положительная динамика в виде уменьшения выраженности желудочковых нарушений ритма даже на фоне отмены антиаритмической терапии, в то время как у второй половины больных с миокардитом нарушения ритма сохранялись с отмечалось значительное снижение ФВ ЛЖ, в связи с чем эти больные были поставлены в лист ожидания для выполнения ТС; у пациентов без миокардита в этой группе нарушения ритма сохранялись, однако ФВ ЛЖ оставалась стабильной, этим пациентам были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД). Надо отметить, что все пациенты с миокардитом, у которых отмечалась положительная по ФВ или нарушениям ритма, были вирус-негативны по миокарду. К минусам данного исследования можно отнести отсутствие данных о лечении миокардита. Судя по данным из материалов и методов, пациенты получали только кардиотропную, диуретическую и антиаритмическую терапию. По сути, здесь мы наблюдаем естественное течение миокардита при ГКМП, что, с одной стороны, представляет отдельный интерес, однако с другой стороны не дает возможности оценить лечение миокардита как дополнительную возможность для улучшения состояния пациентов с ГКМП в сочетании с миокардитом. Результаты данного исследования вызвали широкий резонанс в кардиологическом сообществе, и другая группа специалистов в области ГКМП (В. Maron, С. Basso) выразила сомнение относительно столь большой доли пациентов с декомпенсацией, в связи с чем они ставят под сомнение репрезентативность выборки и как следствие высокую частоту миокардита при ГКМП [278]. Вместе с тем, вполне логичным кажется, что пациенты, которые обращались в стационар, находились в состоянии декомпенсации. В ответ на работу А. Frustaci было опубликовано еще одно письмо (комментарий редактора), в котором, напротив, говорится о том, что данная работа открывает нам новую парадигму в понимании ГКМП и, возможно, фиброз, который характерен для миокарда пациентов с ГКМП, может быть не только проявлением естественного течения

заболевания, но и следствием миокардита. Автор подчеркивает необходимость дальнейшего изучения механизмов предрасположенности пациентов с ГКМП к миокардиту, отмечая, что на сегодняшний день мы знаем лишь о том, что пациенты с ГКМП находятся в группе риска инфекционного эндокардита [242], но не миокардита [86].

Итак, мы видим, что случаи миокардита при ГКМП не являются единичными. Существуют многочисленные предположения относительно возникновения миокардита при ГКМП, однако требуется дальнейшее изучение этой проблемы, в том числе сопоставление между собой пациентов с ГКМП в сочетании с миокардитом и изолированной ГКМП (по клиническим параметрам, структуре и титрам антикардиальных антител, исходам заболевания), а также оценка результатов лечения миокардита у этой группы пациентов.

1.4.3.2. Миокардит при болезнях накопления с поражением сердца

В литературе достаточно активно обсуждаются вопросы миокардита при болезнях накопления: от описания клинических случаев до отдельных небольших исследований, посвященных механизмам воспаления в миокарде при накоплении в нем патологических субстанций. Больше всего данных накоплено в отношении болезни Фабри.

Считается, что при болезни Фабри, наряду с накоплением гликофинголипидов, центральную роль в поражении миокарда играет именно воспаление [99]. Гликофинголипиды являются антигенами и приводят к активации NK-популяции Т-лимфоцитов, а также продукции фактора некроза опухолей β , в результате чего происходит повышение активности Notch1 и HES1, которые запускают уже знакомый нам по механизмам развития воспаления при других кардиомиопатиях путь NF- κ B, который в данном случае способствует Notch1-опосредованному воспалительному ответу. [276]. Кроме того, есть данные, что гликофинголипиды способны активировать TLR 4 типа, что также запускает каскад воспалительных реакций. Врожденная иммунная система активируется сигналами, поступающими от дендритных клеток через взаимодействие между TLR и глоботриаозилцерамидом (Gb3) и/или глоботриаозилсфингозином (лизид-Gb3). [249, 365]. Важное значение в развитии воспаления в миокарде отводится также оксидативному стрессу: экспрессия iNOS (индуцируемая синтаза оксида азота) и нитротирозина была повышена в миокарде пациентов с болезнью Фабри по сравнению с ГКМП и пациентами контрольной группы. Примечательно, что экспрессия iNOS и нитротирозина была гомогенной в кардиомиоцитах мужчин с болезнью Фабри, тогда как у женщин она выявлялась только в отдельных пораженных кардиомиоцитах [240]. Провоспалительные цитокины также играют свою роль в развитии воспалительного процесса

при поражении сердца в рамках болезни Фабри. В исследование китайских ученых вошло 25 пациентов с болезнью Фабри с поражением сердца, 25 – без признаков вовлечения сердца, а также 25 здоровых лиц. При сравнении групп между собой было продемонстрировано, что у пациентов с вовлечением сердца в патологический процесс был достоверно выше уровень провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (IL)-6, IL-2, IL-1b, фактор некроза опухолей- α , молекулы межклеточной адгезии, растворимые молекулы адгезии сосудистых клеток и моноцитарный хемоаттрактант протеин-1 (MCP-1). Заместительная ферментная терапия не только значительно снижала степень гипертрофии миокарда, но и приводила к снижению лизо-Gb3 и всех провоспалительных цитокинов. Причем изменения уровней IL-6, MCP-1 и лизо-Gb3 положительно коррелировали с изменением массы миокарда ЛЖ. [182]. При МРТ сердца с T1- и T2-картированием, оценивающими содержание липидов в миокарде и воспаление на разных стадиях заболевания, также получены сведения в пользу значимого вклада воспаления, особенно на ранних стадиях болезни Фабри: описывается, что признаки воспаления и LGE появляются у пациентов еще до того, как начинает формироваться гипертрофия ЛЖ, причем у некоторых пациентов такая картина может сопровождаться повышением уровня тропонина I. [96, 348]. Дефектная аутофагия также способствует развитию воспаления посредством активаторов инфламмосом и воспалительных каспаз, что приводит к высвобождению реактивных окислительных метаболитов [61, 218, 365]. Есть сообщения о повышении биомаркеров воспаления и ремоделирования сердца, которые коррелировали с прогрессированием заболевания у пациентов с болезнью Фабри [172]. В одном из исследований, посвященных анализу ЭМБ у пациентов с болезнями миокарда, описано, что при болезни Фабри в случае клинической отрицательной динамики в миокарде обнаруживались макрофагальные инфильтраты [171]. Британская группа авторов связывает воспаление в миокарде при болезни Фабри с микроваскулярной дисфункцией и нарушениями перфузии на ранних стадиях поражения сердца [352].

Группой итальянских ученых под руководством А. Frustaci было проведено исследование, направленное на оценку частоты миокардита у пациентов с болезнью Фабри с поражением сердца: ЭМБ была выполнена 78 пациентам с этим заболеванием, признаки активного миокардита были обнаружены у 56% больных. Предполагается, что миокардит с CD3⁺ инфильтрацией развивается у пациентов в ответ на некроз гликолипидсодержащих кардиомиоцитов, поскольку количество CD3⁺ клеток/мм² коррелировало со степенью выраженности некроза кардиомиоцитов, титром антимиозиновых аутоантител и толщиной стенки ЛЖ ($r = 0,79$, $p < 0,001$; $r = 0,84$, $p < 0,001$; $r = 0,61$, $p < 0,001$, соответственно). У всех пациентов с миокардитом отмечались повышение титров антикардиальных антител и отсутствие вирусного генома в миокарде, что подчеркивает иммунную природу воспаления. Для

дальнейшего анализа пациенты были разделены на 4 группы, в зависимости от толщины стенки ЛЖ: <11 мм (группа 1), от 11 до 15 мм (группа 2), от 16 до 20 мм (группа 3) и >20 мм (группа 4). В эти группы вошло 13, 17, 30 и 18 пациентов соответственно. Частота миокардита в эти группах отличалась и составила 38% в 1-й группе, 41% во 2-й группе, 66% в 3-й группе и 72% в 4-й группе. МРТ сердца выявила отек миокарда у 24 из 78 пациентов (31%): 0% в группе 1, 23% в группе 2, 37% в группе 3 и 50% в группе 4. Таким образом, наглядно продемонстрировано прогрессирование воспалительной активности по мере прогрессирования заболевания [234]. Этой же группой исследователей был отдельно описан случай крайне тяжелого глоботриазилкерамид(Gb3)-индуцированного аутореактивного панмиокардита, приведшего к трансплантации сердца, у пациента с болезнью Фабри, получавшего заместительную ферментативную терапию без эффекта. Резистентность к заместительной ферментной терапии является одной из основных терапевтических проблем при болезни Фабри. При исследовании эксплантированного сердца 57-летнего мужчины с поражением сердца был верифицирован тяжелый вирус-негативный миокардит с явлениями васкулита, в т.ч. коронарита. Серология была положительной в отношении анти-Gb3, антикардиальных и антимиозиновых антител. Стимуляция Gb3 мононуклеарных клеток периферической крови пациента *in vitro* вызывала высокую продукцию воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α . Мононуклеары были окрашены моноклональными антителами CD3-V500, CD4-V450, CD8-APC γ 7, CD45RO-PerCP γ 5.5 и CD27-FITC и CD56-PC7. Фенотипический анализ клеток показал более низкую частоту CD8 (9,2% vs 19,3%) и НКТ-клеток (1,6% vs 2,4%) у больного Фабри по сравнению со здоровым донором, что свидетельствует о возможном хоминге воспалительных элементов в периферические ткани. В качестве возможной причины прогрессирования поражения сердца и резистентности к заместительной терапии предполагается Gb3-индуцированный аутореактивный миокардит. Иммуноопосредованное воспаление при болезни Фабри предположительно может контролироваться иммуносупрессивной терапией [187].

Что касается миокардита при болезни Данона, в литературе преимущественно встречаются описания отдельных клинических случаев. Так, представлен случай высокоактивного миокардита в эксплантированном сердце у 35-летней матери пробанда с болезнью Данона, у которого была обнаружена новая микродупликация в гене *LAMP2* (лизосомно-ассоциированного мембранного белка 2). Позднее у пациентки была идентифицирована аналогичная мутация в *LAMP2*, таким образом, у больной имело место быть сочетание болезни Данона и миокардита. Причем именно последний привел к трансплантации сердца [140]. Немецкими учеными описан еще один случай сочетания болезни Данона и миокардита: это также молодая женщина (24 года). Больная была госпитализирована с нарастающей одышкой и дискомфортом в грудной клетке. ЭхоКГ МРТ сердца соответствовали

картине ДКМП с выраженной бивентрикулярной систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ составляла 10%). Миокардит был заподозрен из-за обширного субэндокардиального и трансмурального LGE. При ЭМБ был верифицирован тяжелый хронический лимфоцитарный миокардит. Поскольку изначально предполагалась исключительно воспалительная природа ДКМП, в дополнение к стандартной терапии сердечной недостаточности была начата иммуносупрессивная терапия преднизолоном. ЭМБ через 3 месяца показала разрешение воспалительного процесса, однако выраженная гипертрофия кардиомиоцитов и феномен *disarray* позволили заподозрить наследственную кардиомиопатию. Генетическое исследование выявило мутацию *de novo*, влияющую на сплайсинг, в гене *LAMP2*, что характерно для болезни Данона. PAS-окрашивание подтвердило патологическое накопление гликогена в миокарде. В дальнейшем в связи с рецидивом миокардита была усилена иммуносупрессивная терапия, что привело к нарастанию ФВ ЛЖ и значительному уменьшению выраженности симптомов ХСН в течение 16-месячного периода наблюдения. [55]. Еще один случай сочетания болезни Данона и миокардита был недавно описан врачами из Испании. Женщина 21 года поступила в отделение неотложной терапии с колющей болью в груди, которая не прекращалась в течение нескольких часов. В течение последних нескольких месяцев она отмечала астению и одышку при комфортной ранее нагрузке. За 2 года до этого ей был поставлен диагноз синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. Ей 3 раза проводилась абляция двух проводящих путей, т.к. первые две попытки оказались неэффективны. Кроме того, за последний год она 5 раз была госпитализирована по поводу рецидивирующего миокардита. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм, признаки предвозбуждения отсутствовали, обращали на себя внимание негативные Т-зубцы от V₁ до V₄ и подъемы ST в правых грудных отведениях. Зафиксированы умеренное повышение тропонина (тропонин I: 5,3 нг/мл [N 0-0,06]) нормальный уровень креатинфосфокиназы, а также гиперэозинофилия (эозинофилы: $1,67 \times 10^3$ /мкл [N 0-0,4]). При МРТ сердца ФВ ЛЖ и ПЖ не снижены, отмечалось интрамиокардиальное LGE, преимущественно в нижнелатеральной области, что позволило предположить наличие миокардита. Признаки гипертрофии миокарда ни при одном исследовании описаны не были. При проведении коронарографии и КТ органов грудной клетки были исключены ИБС, поражение паренхимы легких и аденопатии средостения. Результаты анализов крови для диагностики аутоиммунных заболеваний и паразитарных инвазий были отрицательными. Пациентке была выполнена ЭМБ: при гистологическом исследовании были обнаружены воспалительные инфильтраты с преобладанием эозинофилов, с очагами некроза, но без признаков фиброза, что убедительно свидетельствовало об эозинофильном миокардите. Генома кардиотропных вирусов в миокарде обнаружено не было. Кроме того, обращало на себя внимание наличие вакуолей в миокарде, которые были расценены как возможные признаки

болезни накопления, однако дополнительных окрашиваний проведено не было. Пациентке была выполнена ДНК-диагностика, с использованием панели из 96 генов, направленной на диагностику ДКМП, по результатам которой была обнаружена мутация в гене *LAMP2*. Лечение было начато с перорального приема преднизолона в дозе 40 мг/сут. Через 4 месяца стероидной терапии показатели тропонина и эозинофилов оставались повышенными, поэтому было решено добавить к лечению азатиоприн 125 мг/сут. У пациентки улучшилась выраженность астенического синдрома, исчезли приступы боли в груди, в анализах зафиксировано разрешение эозинофилии, но сохранялось повышение уровня тропонина I (3,82 нг/л) и NT-pro-BNP (950 пг/мл) и жалобы на снижение толерантности к физическим нагрузкам. [141]. Таким образом, нельзя исключить, что женский пол, при котором болезнь Данона протекает мягче, является фактором риска для присоединения миокардита, который и утяжеляет течение основного заболевания, приводя к декомпенсации. Помимо отдельных клинических случаев, при болезни Данона есть данные об отеке миокарда и гипоперфузии при МРТ у пациентов со значительно сниженной ФВ ЛЖ, что может косвенно быть расценено как наличие миокардита [109, 180].

1.4.4. Миокардит при некомпактном миокарде левого желудочка

Некомпактный миокард левого желудочка (НКМ) – одна из самых «молодых» кардиомиопатий. Первый случай НКМ был описан еще в 1969 г. [58], однако в классификацию кардиомиопатий Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов он вошел лишь в 2006 и 2008 гг соответственно [128, 135]. Причем, как мы отмечали выше, в Европейской классификации кардиомиопатий НКМ относится к так называемым «неклассифицируемым кардиомиопатиям», поскольку его не удастся отнести ни к одному из классических фенотипов [128].

НКМ - первичная генетическая кардиомиопатия, характерной особенностью которой являются интенсивно развитые трабекулы в желудочках с глубокими межтрабекулярными лакунами, выстланными эндокардом, которые не связаны с коронарным кровотоком и предрасполагают к развитию тромбов [5]. С момента описания самого феномена НКМ ряд авторов не считает его самостоятельной кардиомиопатией и объясняет наличие некомпактного слоя вторичной реакцией на перегрузку ЛЖ, в том числе и в рамках миокардита [186, 258, 262]. На европейском конгрессе кардиологов 2023 г. предлагалось называть НКМ не «некомпактной кардиомиопатией», а просто считать это явление избыточной трабекулярностью ЛЖ «hypertrabeculation» [39]. Вместе с тем, во-первых, несмотря на генетическую гетерогенность

этой кардиомиопатии, есть немало пациентов, у которых диагноз НКМ генетически верифицирован. Во-вторых, на фоне лечения сердечной недостаточности и/или миокардита регрессии некомпактного слоя не происходит. Наконец, показано, что пациенты с истинным НКМ принципиально отличаются от больных с повышенной трабекулярностью ЛЖ, не достигающей критериев НКМ: у них ярче выражены проявления сердечной недостаточности, вдвое чаще регистрируется ЖТ, а также достоверно чаще встречаются стенокардия, инфаркт (некроз) миокарда и внутрисердечный тромбоз и эмболии [26]. Таким образом, мы считаем целесообразным рассматривать НКМ как самостоятельную кардиомиопатию.

Несмотря на то, что губчатый по своей структуре некомпактный слой является благоприятным фоном для присоединения воспаления как в рамках инфекционно-иммунных механизмов, так и в рамках вторичного воспалительного ответа [18], публикаций на тему воспаления и/или миокардита у пациентов с НКМ не много. Преимущественно это клинические случаи или серии случаев. По данным Л.Б. Митрофановой и соавт., полученным на 7 пациентах с НКМ (5 эксплантированных сердец, 1 ЭМБ, 1 аутопсия), миокардит присутствовал у 5 больных (71,4%) – в 2 случаях хронический, а в 3 – острый. Причем в 4 сердцах миокардит был диффузный, распространенный, присутствовал в желудочках, МЖП и обоих предсердиях, с лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией. В 1 из 4 случаев в инфильтрате присутствовали эозинофилы, плазмциты и единичные многоядерные гигантские клетки, у двоих отмечался выраженный некроз кардиомиоцитов с агрессивной реактивной инфильтрацией. При ИГХ во всех 5 случаях с миокардитом количество клеток с экспрессией антигенов CD3+, CD45+, CD68+ было > 15 на 1 мм², а экспрессия HLA-DR соответствовала 4 баллам [22].

В 2012 г. в Бухаресте описан случай сочетания НКМ и миокардита 23-летней пациентки с хроническим токсоплазмозом, поступившей в отделение для обследования в связи с изменениями на ЭКГ и увеличением сердца, выявленным при рентгенографии грудной клетки. При ЭхоКГ было выявлено увеличение ЛЖ с выраженной систолической и диастолической дисфункцией, диффузной гипокинезией и признаками НКМ. Была проведена МРТ сердца, которая подтвердила диагноз [207]. Вместе с тем, в этом случае не была сделана ЭМБ для верификации миокардита, в том числе ассоциированного с токсоплазмозом, а также не описано характерных для миокардита изменений при МРТ сердца. Эти и множество других вопросов к данному случаю сформулировали в своём письме специалисты в области НКМ J Finsterer и C Stöllberger [198].

Еще один случай миокардита при НКМ был описан в 2012 г. в Канаде. Женщина 28 лет с неустойчивой ЖТ в анамнезе была госпитализирована в связи с двумя синкопальными состояниями. Для исключения АКПЖ ей была проведена МРТ сердца, при которой выявлено

умеренное снижение ФВ (47%) и признаки НКМ. При ЭхоКГ изменения также достигали критериев НКМ. Пациентке был назначен амиодарон в сочетании с β -блокаторами, а также имплантирован ИКД. Спустя три месяца были зарегистрированы многократные адекватные срабатывания ИКД по поводу мономорфной устойчивой ЖТ с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса (ПНПГ). ЖТ непрерывно рецидивировала на протяжении трех дней, несмотря на в/в вливания амиодарона, лидокаина и прокаинамида. Антитахикардитическая стимуляция лишь на короткое время купировала пароксизмы ЖТ. Пациентке были выполнены КАГ (коронарные артерии интактны), ЭМБ (с целью уточнения субстрата нарушений ритма) и ЭФИ, при которой была индуцирована аналогичная ЖТ (манifestная), также была индуцирована ЖТ с другой длиной цикла (скрытая), источники обеих тахикардий были локализованы субэпикардиально. По результатам ЭМБ был верифицирован активный миокардит с моноклеарной инфильтрацией. Данные по исследованию миокарда на геном кардиотропных вирусов не представлены. Пациентке была выполнена РЧА эктопических очагов и на фоне терапии амиодароном 200 мг/сут ЖТ не рецидивировала на протяжении 6 мес. Далее вновь появилась ЖТ, соответствующая манифестной по длине цикла и морфологии. При повторной РЧА достигнут результат, однако в процессе процедуры отмечено прогрессирование снижения вольтажа во многих участках миокарда, что говорит о прогрессировании заболевания [163]. В этом клиническом случае нельзя исключить наличие не только НКМ и активного миокардита, но и АКПЖ, с учетом субэпикардиальной локализации очагов, снижения вольтажа и агрессивных к терапии резистентных нарушений ритма. Кроме того, прогрессирование заболевания может быть обусловлено не столько самим НКМ, сколько не леченым миокардитом, т.к. этой публикации отсутствуют указания о назначении ИСТ. Наконец, было бы крайне интересно выполнить ДНК-диагностику этой пациентке, т.к. с большой долей вероятности мутация может быть локализована в генах, которые ассоциированы с агрессивными нарушениями ритма, например, *TMEM43*.

В 2014 году в Индии был описан случай первого (по мнению авторов публикации) случая вирусного миокардита у пациента с НКМ. У 22-летнего мужчины с вирусным миокардитом при обследовании был случайно обнаружен НКМ. За 10 дней до госпитализации он перенес острую вирусную инфекцию с лихорадкой, которая длилась 5 дней, после чего стала быстро нарастать одышка и появились боли в области сердца. На ЭКГ регистрировалась полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). На основании клинических признаков и результатов ЭКГ была заподозрена ишемия миокарда, в связи с чем выполнен анализ крови на тропонин Т. Он оказался слабоположительным, в связи с чем состояние было расценено как инфаркт миокарда. На фоне лечения эноксапаринном, антитромбоцитарными препаратами и фуросемидом отмечалось незначительное улучшение состояния больного. При ЭхоКГ ФВ ЛЖ

составила 20%, а также были выявлены признаки НКМ, который в дальнейшем был верифицирован при МРТ сердца. Помимо НКМ при МРТ отмечалась глобальная гипокинезия, без признаков очагового поражения миокарда. На фоне кардиотропной и диуретической терапии состояние пациента улучшилось, однако ИСТ не назначалась, а ЭМБ не проводилась. Для уточнения этиологии миокардита были выполнены анализы крови на гепатиты и ВИЧ-инфекцию, которые дали отрицательный результат. Таким образом, в пользу вирусной этиологии миокардита при НКМ в данном случае говорит только очевидная связь острого дебюта заболевания с перенесенной инфекцией [322].

В Южной Корее был описан случай, когда близнецы в возрасте 3 лет заболели острым вирусным миокардитом. При этом у одного из них был НКМ, а у второго некомпактный слой отсутствовал. У ребенка с НКМ даже в результате максимальной медикаментозной терапии быстро прогрессировало поражение сердца с исходом в ДКМП. Близнец без НКМ практически полностью выздоровел в результате медикаментозной терапии. [124]. К сожалению, в данной работе отсутствуют результаты ДНК-диагностики у пациентов, которая представляет большой интерес в особенности в случае с близнецами, также не доступны данные о точной этиологии миокардита, констатируется лишь факт его вирусной природы. Наконец, диагноз миокардита была установлен клинически, а не морфологически, однако это довольно часто встречается в педиатрической практике и обусловлено объективными техническими сложностями выполнения ЭМБ таким пациентам.

В Киото в 2020 г. представлены данные о случае фатального миокардита при НКМ, вызванного корью. Ребенку в 21 мес. с высыпаниями на теле и лихорадкой был поставлен диагноз ветряной оспы и назначена противовирусная терапия, однако в состоянии наблюдалась отрицательная динамика. При повторном осмотре педиатром была диагностирована корь, далее в тот же день произошла ВСС во сне. По результатам аутопсии верифицировано наличие некомпактного миокарда и активного миокардита: в интерстициальных пространствах выявлена массивная воспалительная инфильтрация лимфоцитами и нейтрофилами, при ИГХ было подтверждено наличие вируса кори в миокарде. [191]. О способности парамиксовируса вызывать миокардит известно давно [351], однако возникновение такого миокардита на фоне НКМ описано впервые.

В период пандемии COVID-19 во Франции описан случай миокардита, ассоциированного с SARS-CoV-2 у мужчины 27 лет. Он был госпитализирован в клинику в остром периоде новой коронавирусной инфекции в связи с нарастанием одышки. Концентрации высокочувствительного тропонина I и NT-proBNP выходили за рамки референсных значений (100 нг/л и 9300 пг/мл, соответственно), что свидетельствовало о поражении миокарда. Кроме того, при ЭхоКГ обращала на себя внимание дилатация ЛЖ со снижением его ФВ до 20%.

Поражение коронарных артерий было исключено при помощи МСКТ сердца. Состояние пациента улучшилось на фоне приема высоких доз диуретиков и неинвазивной вентиляции легких. Через месяц на фоне кардиотропной терапии ФВ увеличилась до 40%, также при контрольной ЭхоКГ было обнаружено наличие НКМ, который был подтвержден при МРТ сердца. Кроме того, при МРТ отмечено интенсивное LGE субэпикардальной локализации, что было расценено как острый миокардит. ИСТ не назначалась, проводилась стандартная терапия ХСН. Проводилось генетическое обследование пациента и его родных, при котором мутаций обнаружено не было (объем ДНК-диагностики не уточняется) [89]. В литературе также фигурирует отзыв на этот клинический случай от научной группы из Уханя, в которой выражается сомнение в непосредственной связи миокардита и COVID-19. Авторы справедливо указывают на то, что у пациента нет критериев острого миокардита в соответствии с Lake-Louise, а LGE может наблюдаться и при хроническом миокардите даже через несколько лет после его дебюта. [91]. Тем не менее, МРТ не является абсолютной в диагностике миокардита и может быть полностью нормальной даже при высокоактивном миокардите. Решить вопрос наличия миокардита и наличия белков и/или генома коронавируса в миокарде могла бы ЭМБ, которая не была выполнена.

Наконец, относительно недавно описан интересный случай сочетания феохромоцитомы, НКМ и миокардита. У мужчины 51 года с верифицированной феохромоцитомой регистрировалась резистентная к терапии рецидивирующая устойчивая ЖТ. Для исключения АКПЖ была выполнена МРТ сердца, при которой был обнаружен НКМ, а также признаки возможного миокардита. ФВ обоих желудочков была сохранна. Сразу после хирургического удаления феохромоцитомы пациенту был имплантирован ИКД, однако после операции ЖТ не рецидивировала. Авторы клинического случая предполагают комплексную природу ЖТ: наряду с высоким уровнем катехоламинов фоном для ее возникновения стал НКМ в сочетании с миокардитом [259]. Вместе с тем, наличие миокардита в этом случае является спорным, поскольку диагноз был установлен только на основании данных МРТ, которые не детализированы.

Исходя из представленных выше сведений видно, что миокардит при НКМ не является казуистически редким, приводит к появлению или декомпенсации ХСН или усугубляет нарушения ритма и требует отдельного изучения, в частности, его влияния на течение и исходы заболевания и подходов к лечению миокардита при НКМ.

1.4.5. Миокардит при кардиомиопатиях с рестриктивным фенотипом

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) определяется как рестриктивная патофизиология левого и/или правого желудочков при наличии нормального или сниженного диастолического объема (одного или обоих желудочков), нормального или сниженного систолического объема и нормальной толщины стенок желудочков [39, 128]. Термин «рестриктивная патофизиология» фигурирует в большинстве последних европейских документов относительно РКМП. На русский язык этот термин представляется более логичным перевести как «рестриктивный тип гемодинамики». РКМП обычно проявляется увеличением обоих предсердий. Систолическая функция ЛЖ может быть сохранена, но редко сократительная способность бывает полностью нормальной. Рестриктивный тип гемодинамики может присутствовать не на протяжении всего периода болезни, а только на начальной стадии (с переходом в гипокинетико-дилатационную фазу) [359]. Рестриктивная гемодинамика может встречаться и у пациентов с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией в конечной стадии; предпочтительными терминами являются "гипертрофическая" или "дилатационная кардиомиопатия с рестриктивным типом гемодинамики". Причиной рестриктивных нарушений может быть также патология эндокарда (фиброз, фиброэластоз, тромбоз), которая нарушает диастолическую функцию.

Сведения о миокардите при РКМП крайне ограничены. В исследовании M Bennett и соавт., в котором оценивался диагностический вклад ЭМБ в тактику ведения пациентов с ХСН неуточненной этиологии, на которое мы уже ссылались ранее, когда обсуждали частоту миокардита при других КМП, вошло довольно большое количество больных с рестриктивным фенотипом – 286 пациентов, треть от всех участников исследования [183]. Это связано с объективными сложностями в установлении точного нозологического диагноза при РКМП. У пятой части этих пациентов был диагностирован амилоидоз сердца ($n = 57$), а на втором месте по частоте, пусть и с большим отрывом, стоял миокардит, который, по всей видимости, сочетался с первичной РКМП: он был обнаружен у 19 пациентов (6,6%). Еще одно исследование, в котором есть данные о сочетании миокардита и РКМП, выполнялось с целью оценки эхокардиографических особенностей у пациентов с морфологически подтвержденным миокардитом. В это исследование вошел 41 больной. По данным ЭхоКГ при миокардите чаще всего встречалась систолическая дисфункция левого желудочка (69% пациентов), систолическая дисфункция правого желудочка наблюдалась у 23%, гипертрофия левого желудочка у 20%, внутрисердечный тромбоз у 15% и картина "рестриктивного наполнения желудочков" у 7%. Авторами сделан вывод, что эхокардиографические признаки миокардита полиморфны, неспецифичны и могут имитировать дилатационную, гипертрофическую,

рестриктивную или аритмогенную кардиомиопатию [167]. Тем не менее, как видно из представленных данных в обзоре литературы, речь может идти далеко не только об имитации кардиомиопатий миокардитом, но и о сочетании этих двух болезней миокарда.

В литературе описан отдельный клинический случай миокардита при РКМП у новорожденного, вызванного вирусом Коксаки В4. При рождении у ребенка отмечалась лихорадка, которая была расценена как следствие внутриутробной инфекции, поскольку в амниотической жидкости был обнаружен *Staphylococcus epidermidis*. На 5 день жизни у ребенка развилась клиника острого гастроэнтерита, в связи с чем он был переведен в отделение интенсивной терапии, однако на протяжении 7 дней симптомы разрешились, и он был выписан домой. Спустя 2 дня пациент был вновь госпитализирован с тахипноэ и гипотермией до 34,6⁰С. В лабораторных показателях отмечались неспецифические воспалительные изменения (повышение СРБ, прокальцитонина, лейкоцитоз с повышением всех типов клеток), а также значительное повышение NT-проBNP (19 000 нг/л) и тропонина I (1,3 мкг/л) и выраженный метаболический ацидоз. Посевы всех биологических жидкостей были отрицательны, генома ротавируса, аденовируса или норовируса в стуле обнаружено не было, при ПЦР в крови кардиотропных вирусов не выявлено. При ЭхоКГ картина РКМП со снижением ФВ ЛЖ до 44%. Пациент погиб на 17 день жизни. По результатам аутопсии во всех образцах ЛЖ выявлены интерстициальные воспалительные инфильтраты, состоящие в основном из лимфоцитов и небольшого количества макрофагов, процесс носил диффузный характер. Также присутствовали признаки отека и некроза кардиомиоцитов. Кардиомиоциты внутри и в окружении очагов воспаления были обеднены гликогеном (при PAS окрашивании). Иммуногистохимия с использованием антител к HSV1, HSV2, EBV, CMV и токсоплазмозу была отрицательной. Окрашивания по Граму, Грокотту метенамином с серебром и PAS не выявили микроорганизмов. Образцы ПЖ и легких были нормальными. При ПЦР в миокарде был обнаружен энтеровирус, причем число копий в ЛЖ было в тысячу раз выше, чем в правом. Параллельно была исследована сохраненная сыворотка крови пациента, которая тоже оказалась положительной в отношении семейства энтеровирусов, позднее генотипирование вируса идентифицировало вирус Коксаки В4 [324]. В этом случае представлена врожденная РКМП, для которой фатальным стало присоединение миокардита. Интересна генетическая природа этой РКМП, тем более, что семейный анамнез пациента не был отягощен по кардиомиопатиям и, по видимому, некая мутация возникла *de novo*.

Фенотип РКМП может возникать не только как проявление первичной генетически детерминированной кардиомиопатии, но и в рамках других заболеваний: в первую очередь, амилоидоза с поражением сердца, а также при болезнях накопления (гемохроматоз, гликогенозы), митохондриальных заболеваниях, атаксии Фридрейха и при эндомиокардите

Леффлера [39, 219, 397]. Сведения о роли воспаления при амилоидозе с поражением сердца, а также при болезнях накопления представлены выше, в разделе, посвященном ГКМП. Это связано с тем, что при этих заболеваниях возможно наличие как гипертрофического, так и рестриктивного фенотипа, а также их сочетания (как указывалось выше «гипертрофическая кардиомиопатия с рестриктивным типом гемодинамики»). Что касается эндомиокардита Леффлера, то уже из названия этой нозологии видно, что миокардит является неотъемлемой частью патогенеза этого заболевания, поэтому не имеет смысла отдельно обсуждать частоту и роль сопутствующего миокардита при данной нозологии.

В целом, несмотря на редкость РКМП, мы видим, что случаи миокардита при ней не единичны, однако, в связи с небольшим количеством наблюдений, требуется систематизация и уточнение этих сведений в ходе дальнейших исследований.

1.4.6. Миокардит при амилоидозе с поражением сердца

Амилоидоз сердца характеризуется внеклеточным отложением аномального белка в миокарде желудочков с патогномичным гистологическим свойством: яблочно-зеленым двойным лучепреломлением при оценке в поляризованном свете после окрашивания конго красным. [39, 147]. Хотя раньше амилоидоз сердца считался редким заболеванием, данные, полученные в последнее десятилетие, свидетельствуют о том, что он недооценивается как причина распространенных сердечных заболеваний или синдромов, таких как ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, аортальный стеноз или необъяснимая гипертрофия ЛЖ, особенно у пожилых людей [332, 418, 429]. Хотя описано девять различных типов амилоидоза с поражением сердца, большинство случаев соответствует моноклональному амилоидозу, обусловленному иммуноглобулинами легкой цепи (AL), или транстиретиновому амилоидозу (ATTR), как наследственному (ATTRv), так и приобретенному (ATTRwt). Форма ATTRwt, которая связана со старением, в настоящее время считается наиболее частой [39, 147].

Число работ, посвященных тематике миокардита при амилоидозе, ограничено. Наибольший интерес представляет исследование C Siegismund и соавт., в котором наглядно продемонстрирована высокая частота воспаления у пациентов с AL-амилоидозом и обсуждается негативное влияние воспалительного процесса на прогноз. В исследование вошло 54 пациента (средний возраст $68,83 \pm 9,59$ лет) с подтвержденным при помощи ЭМБ амилоидозом сердца: 26 с TTR-амилоидозом и 28 с AL-амилоидозом. С момента диагностической биопсии за пациентами наблюдали в среднем $11,5 \pm 12$ месяцев и сравнивали исходы в группах с воспалением по данным ЭМБ и без воспаления. Наличие воспаления

оценивалось при помощи ИГХ. Признаки активного воспалительного процесса в миокарде были обнаружены у 48,1% пациентов с амилоидозом сердца. Частота воспаления у пациентов с AL-амилоидозом была еще выше и составила 57,1%. При TTR-амилоидозе воспалительные инфильтраты определялись реже, в 38,5% случаев. В результате наблюдения в динамике отмечено, что у пациентов, страдающих амилоидозом, выявлен достоверно худший прогноз при наличии признаков интрамиокардиального воспаления по сравнению с пациентами без воспаления ($p = 0,019$). В ходе анализа отдельных подгрупп продемонстрировано, что AL-амилоидоз оказывает значительное влияние на смертность от всех причин ($p = 0,012$). Более того, пациенты, страдающие AL-амилоидозом с признаками воспаления, имеют значительно худший прогноз по сравнению с AL-амилоидозом без воспаления и ATTR с воспалением или без него ($p = 0,014$ и $p = 0,008$ соответственно). Надо отметить, что другие биомаркеры, такие как уровень NT-proBNP или тропонина, достоверно не различались [251]. На эту работу получен интересный комментарий редакторов журнала *European Journal of Heart Failure*, в котором подчеркивается важность полученных данных, поскольку они могут изменить представления о патогенезе амилоидоза с поражением сердца, а также об отборе пациентов высокого риска. Тем не менее, авторы письма задаются вопросом, почему патологическое влияние воспаления отсутствует в группе TTR-амилоидоза, а также отмечают недостаточное количество пациентов для фундаментальных выводов и непродолжительный период наблюдения. По мнению редакторов, остается нерешенным ключевой вопрос: является ли воспаление маркером прогрессирующего заболевания, который может быть обнаружен при тщательном поиске, или же воспаление является причиной прогрессирования заболевания и, следовательно, должно быть мишенью для терапии? Если воспаление является непосредственной причиной прогрессирования заболевания, то лечение, направленное на коррекцию иммунного ответа, может быть полезным; и наоборот, если воспаление является в первую очередь маркером прогрессирующего заболевания, то иммуномодулирующее лечение вряд ли будет эффективным [371].

При анализе представленных выше данных возникает логичный вопрос: почему именно при AL-амилоидозе влияние воспаления на миокард максимально велико? Ведь при TTR-амилоидозе частота обнаружения воспалительных инфильтратов тоже довольно высока – она отмечается больше чем у трети пациентов. Есть сведения о том, что смерть пациентов с AL-амилоидозом обычно связана с обширной инфильтрацией миокарда аномальным белком, однако сама по себе инфильтрация не коррелирует со степенью тяжести сердечной недостаточности и выживаемостью [95]. В связи с этим группа ученых из Бостона предположила, что циркулирующие моноклональные легкие цепи могут непосредственно нарушать сердечную функцию в дополнение к механическим эффектам отложения амилоидных

фибрилл. Они оценили влияние свободных легких цепей на диастолическую и систолическую функции сердца на модели изолированного сердца мыши. Легкие цепи были получены от пациентов с неамилоидным заболеванием, а также от пациентов с AL-амилоидозом без поражения сердца, с легким поражением сердца и тяжелым AL-амилоидозом с поражением сердца. Физиологический раствор или легкие цепи (100 мкг/мл) вводили в изоволюмически сокращающееся сердце мыши с перфузией Лангендорфа. Инфузии физиологического раствора, легких цепей от пациентов с экстракардиальным амилоидозом или с амилоидозом с легким поражением сердца не приводили к изменению функции сердца *ex vivo*. Напротив, инфузия легких цепей от пациентов с тяжелым поражением сердца при AL-амилоидозе приводила к выраженному нарушению релаксации желудочков при сохранении сократительной функции. Полученные результаты позволяют предположить, что амилоидные свободные легкие цепи могут непосредственно участвовать в патогенезе и быстром прогрессировании амилоидной кардиомиопатии, независимо от отложения внеклеточных фибрилл [247]. Таким образом при AL-амилоидозе дополнительный вклад в развитие миокардита может вносить прямое токсическое воздействие легких цепей на миокард, что приводит к развитию вторичного воспаления [217].

Активно ведутся поиски эхокардиографических и МР-предикторов ВСС: показано, что снижение продольной деформации миокарда повышает риск желудочковых аритмий, а трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата при МРТ и признаки отека ассоциированы с более низкой выживаемостью пациентов с AL-амилоидозом [292, 315, 342]. Отек миокарда – один из признаков активного миокардита, поэтому нельзя исключить, что у пациентов с признаками отека при МРТ истинной причиной ухудшения прогноза является именно присоединение миокардита.

Таким образом, мы видим несомненный вклад воспаления в патогенез амилоидоза с поражением сердца, однако эта проблема требует дальнейшего изучения. В частности, особый интерес представляет попытка лечения миокардита (а в описанных выше исследованиях воспаление достигает критериев миокардита) у пациентов с амилоидозом и оценка влияния его результатов на исходы заболевания.

1.5. Генетические основы миокардита

Выше мы рассмотрели основные данные о миокардите, развивающемся при кардиомиопатиях. Основной линией идет концепция, что, независимо от вида первичной кардиомиопатии, генетически неполноценный миокард является благоприятным фоном для

присоединения миокардита. Закономерно возникает вопрос, а есть ли генетическая предрасположенность к развитию миокардита? Ведь огромное число людей ежегодно переносит различные вирусные инфекции, однако далеко не у каждого развивается инфекционно-иммунный миокардит. Даже среди тех пациентов, у которых после перенесенной вирусной инфекции появились признаки миокардита, его течение значительно отличается и варьирует от бессимптомного или аритмического варианта, до тяжелой сердечной недостаточности, обусловленной выраженной систолической дисфункцией и дилатацией камер сердца [20]. В этой части обзора литературы речь пойдет о возможных генетических факторах, делающих человека предрасположенным к развитию миокардита. На сегодняшний день генетическую склонность к миокардиту объясняют дефектами в генах-регуляторах иммунной системы и в генах, ассоциированных с первичными генетическими кардиомиопатиями [206].

1.5.1. Мутации в генах иммунной системы, повышающие вероятность развития миокардита

Понимание механизмов воспаления миокарда при инфекционных и неинфекционных миокардитах является сложной задачей, поскольку трудно понять, могут ли отдельные конституциональные варианты генов влиять на эти механизмы. Установлено, что важную роль в патофизиологии миокардита играет дезадаптивный ответ иммунной системы на специфические триггеры внешней среды [41, 402, 422]. Поскольку были обнаружены специфические генетические локусы, определяющие различные иммунные реакции на инфекции, было высказано предположение, что генетическая гетерогенность может помочь в понимании различной индивидуальной восприимчивости к миокардиту, в частности, почему, несмотря на одинаковое внешнее воздействие, миокардит может развиваться у конкретных людей с различными клиническими проявлениями кардиомиопатий [302]. Имеющиеся данные, касающиеся иммунных реакций и генетически обусловленных факторов хозяина, противоречивы, о чем свидетельствует недавнее исследование S Belkaya et al., в котором авторам не удалось продемонстрировать связь между дефицитом TLR3 и STAT1 и повышенной восприимчивостью к вирусному миокардиту, вместе с тем в этом исследовании была продемонстрирована большая частота гомозиготных мутаций в генах, ассоциированных с кардиомиопатиями, о чем подробнее будет сказано в следующем разделе [84, 122].

Есть данные, что дизрегуляция воспалительного ответа (характеризующегося повышением уровня цитокинов IL-1beta, IL-17 и TNF и дисбалансом между металлопротеиназами и их ингибиторами), может быть обусловлена мутациями генов главного

комплекса гистосовместимости, в частности HLA-DR4, что приводит к тяжелому течению миокардита с развитием дилатации камер сердца и снижением ФВ ЛЖ [267, 302].

Описаны случаи миокардита у пациентов с первичными иммунодефицитными заболеваниями, преимущественно аутосомно-рецессивными, которые предрасполагают к инфекциям, в том числе вызывающим миокардит [108]. Фенотипы ПИД в целом гетерогенны [113, 114, 388], и генетической причиной является не сама инфекция, а состояние иммунодефицита, лежащее в основе предрасположенности к миокардиту его возникновению [206]. Первичные иммунодефицитные заболевания проявляются преимущественно в детском возрасте, как, например, в случае с ребенком с диссеминированной инфекцией *Mycobacterium avium*, носителем дефицита IL-12R β 1 вследствие сложной гетерозиготности, который в итоге умер от острой сердечной недостаточности в рамках миокардита, вызванного вирусом Коксаки [161]. У взрослых это встречается реже, но возможно. Мутация TLR 3, ассоциированная с иммунодефицитом, была выявлена у взрослого пациента с диагнозом энтеровирусного миокардита [44].

Индивидуальные генетические особенности могут благоприятствовать инфицированию энтеровирусами с последующим развитием миокардита. Есть исследование, посвященное взаимодействию фосфатидилинозитол-киназы 4 и бета/ацил-КоА-связывающего домен-содержащего белка 3 типа как возможному механизму, способствующему эффективной вирусной репликации. Энтеровирусы, как и другие одноцепочные РНК-вирусы, реорганизуют клеточные мембраны хозяина путем рекрутирования фосфатидилинозитол 4-киназы, дефекты которой вызывают моногенную аутосомно-рецессивную перисильвиарную полимикрогирию с гипоплазией мозжечка и артрогрипозом, а острое ингибирование этого фермента ингибиторами киназ приводит к внезапной смерти [214, 326]. За правильную локализацию энтеровирусных белков 3А в клетках хозяина отвечает белок, поддерживающий структуру и функцию аппарата Гольджи, ACBD3 (фосфопротеин Гольджи 1; GOLPH1). У пациентов с мутацией, нарушающей взаимодействие ACBD3-PI4KB, отмечено, что это взаимодействие имеет решающее значение для репликации энтеровируса. Таким образом, домены связывания ацил-коэнзима А (АСВ) и заряженной аминокислотной области (САР) не являются необходимыми для 3А-опосредованного привлечения PI4KB и эффективной репликации энтеровируса [50]. Также было установлено, что экспрессия гена NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain protein 2) в миокарде у инфицированных вирусом Коксаки В3 пациентов выше, чем у пациентов с миокардитом, но без признаков персистирующей инфекции вируса Коксаки В3 [308].

Обсуждаются возможные механизмы предрасположенности и к герпетическому миокардиту. Описан случай тяжелого острого миокардита (боли в груди, повышение уровня кардиоспецифических ферментов, снижение ФВ до 10% с последующим возрастанием ФВ до

45% на фоне кардиотропной и противовирусной терапии) у подростка 17 лет с хромосомно-интегрированным вирусом HHV-6 (сiHHV-6) [51]. СiHHV-6 - редкое наследственное заболевание, при котором полный геном вируса интегрирован в геном хозяина (ОМIM 604474) [126]. сiHHV-6 характеризуется высоким числом вирусных копий в крови или сыворотке ($>6 \log(10)$ копий/мл), распространенность которого среди доноров крови в Великобритании составляет 0,8%. Поэтому обнаружение высокой вирусной нагрузки HHV-6 у клинически здоровых людей подчеркивает необходимость правильной интерпретации сiHHV-6 при лабораторной диагностике HHV-6-инфекции [248, 399] и его роли у пациентов с ДКМП [125]. Интегрированный вирусный геном, в конечном итоге секретирующий вирусные хемокины, может наделять человека генами, имеющими связь с воспалением, и поддерживает реактивацию сiHHV-6А как источника хронической инфекции [57, 125].

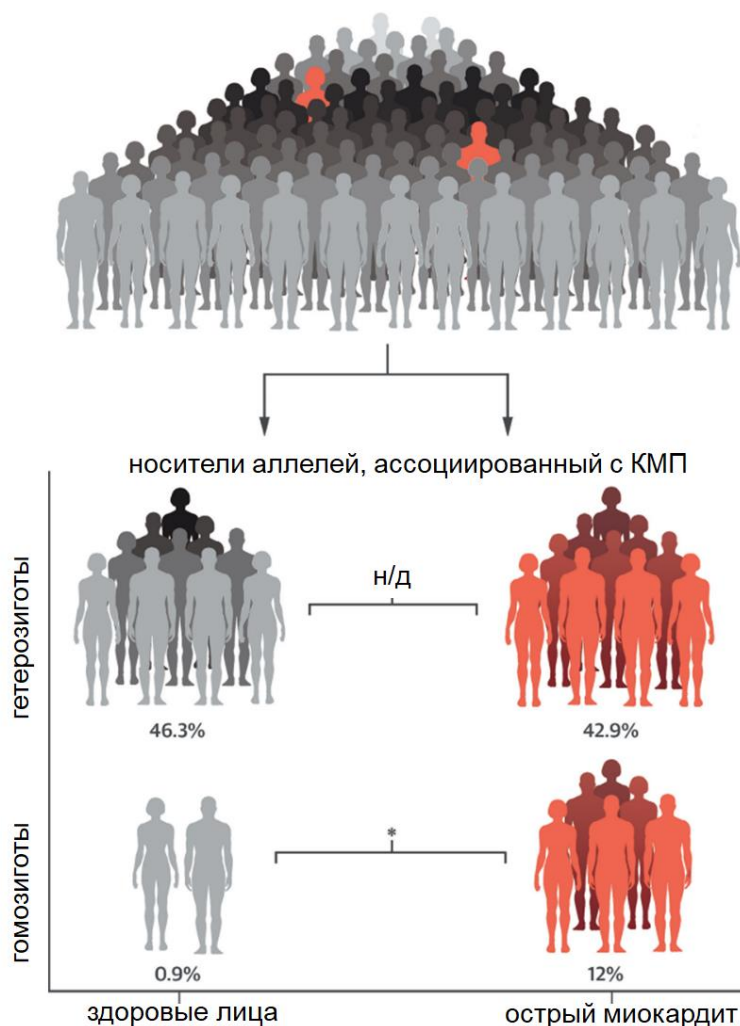
Активно идет поиск возможных генетических причин гигантоклеточного миокардита. На сегодняшний день исследования экспрессии генов не позволили идентифицировать конкретные гены, ассоциированные с этим тяжелым заболеванием, однако способствовали раскрытию некоторых патофизиологических механизмов. Изучение экспрессии генов в миокарде выявило повышение активности генов, участвующих в Т-клеточном иммунном ответе, причем большинство из генов с повышенной активностью участвовали в активации Т-клеток подгруппы Th1 [204]. Кроме того, при гигантоклеточном миокардите отмечается снижение экспрессии плакоглобина, как при АКПЖ, чего не наблюдается при лимфоцитарном миокардите. Перераспределение плакоглобина из зоны межклеточных контактов внутрь клетки связано с влиянием IL-17 и TNF-альфа, которые считаются важными медиаторами гранулематозного миокардита [53]. Подробнее мы обсуждали механизм развития воспаления при транслокации плакоглобина в разделе обзора литературы, посвященному АКПЖ.

1.5.2. Мутации в генах, ассоциированных с первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями, у пациентов с миокардитом

Начиная с 2017 года, был опубликован ряд работ, в которых проводилась ДНК-диагностика у пациентов с миокардитом. Это стало возможным благодаря появлению новых технологий в ДНК-диагностике, позволяющих анализировать большое количество генов: от панелей генов, ассоциированных с различными кардиомиопатиями, до полноэкзомного секвенирования.

Первая работа в данном направлении была опубликована S Velka и соавт в 2017 г. [84]. Она состояла из двух частей: в первой, которую мы упоминали выше, изучалась роль TLR-2 в

развитии вирусного миокардита, а во второй части работы было проведено полноэкзомное секвенирование у 42 детей с острым миокардитом (Рисунок 4).



Результаты полноэкзомного секвенирования 42 детей с острым миокардитом (красный цвет) были сопоставлены с результатами секвенирования здоровых лиц (серые) из базы данных 1000 Genomes. Значимых различий между группами с гетерозиготными носителями редких генетических вариантов получено не было, однако мутации в гомозиготном состоянии встречались достоверно чаще у пациентов с острым миокардитом.

Рисунок 4 – Результаты полноэкзомного секвенирования детей с острым миокардитом и здоровых лиц [84 с изменениями]

Результаты, полученные при анализе структуры мутаций у детей с миокардитом и у здоровых лиц, были неожиданными для исследователей. Оказалось, что в группе с острым миокардитом достоверно чаще выявлялись мутации в гомозиготном состоянии в генах, ассоциированных с различными кардиомиопатиями. Они были обнаружены у 7 (16,7%) из 42 пациентов: у двоих в гене *PKP2*, и по одному пациенту в генах *BAG3*, *DSP*, *RYR2*, *SCN5A* и *TNNI3*. У всех 7 пациентов отмечалось тяжелое течение миокардита, который в 2 случаях привел к летальному исходу. Морфологически миокардит был подтвержден у двух пациентов.

Один пациент (с мутацией в *TNNI3*) был вирус-позитивным по миокарду (обнаружен геном парвовируса B19), а двое – по крови (у пациента с мутацией в *PKP2* выявлен CMV, а с мутацией в *RYR2* – энтеровирус). При этом признаки кардиомиопатий, которые могли бы быть обусловлены обнаруженными мутациями, у пациентов отсутствовали. Возможно, это связано с возрастом пациентов на момент дебюта миокардита, которые варьировал от 1 мес. до 16 лет. Как правило, большинство кардиомиопатий дебютируют в старшем возрасте и могут развиваться у выживших пациентов позднее. Максимальный срок наблюдения в этом исследовании составил 60 мес. За это время признаков кардиомиопатии у ребенка, которому исходно было 9 мес. не появилось, отмечена полная нормализация ФВ ЛЖ с 10% [84].

В 2021 г. была опубликована еще одна работа, посвященная генетике миокардита в педиатрической популяции [320]. В него по стечению обстоятельств, как и в предыдущую работу, было включено 42 ребенка. Во всех случаях миокардит был верифицирован морфологически при помощи ЭМБ, кроме того, проведена ДНК-диагностика с использованием панели генов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий. Пациенты были разделены на 2 группы: с развитием ДКМП ($n = 20$) и без синдрома ДКМП ($n = 22$). Пациенты с ДКМП были младше, у них ожидаемо ярче были проявления сердечной недостаточности. По данным ЭМБ у всех пациентов был диагностирован лимфоцитарный миокардит, однако некроз и мононуклеарные инфильтраты достоверно чаще выявлялись в группе ДКМП, кроме того, в ней было значимо выше количество CD3+ лимфоцитов и CD68+ макрофагов при подсчете. Вирусный геном в миокарде был обнаружен в 58% случаев при ДКМП и в 29% без ДКМП ($p > 0,05$). В результате ДНК-диагностики патогенные мутации были обнаружены у 9 (22%) из 42 пациентов. В 8 из 9 случаев мутации были в гетерозиготном состоянии. Важно отметить, что 7 из 9 пациентов с положительными результатами ДНК-диагностики были из группы с синдромом ДКМП. Мутации были обнаружены в генах, которые могут быть причиной первичной ДКМП: *BAG3* ($n=2$), *DSP* ($n=2$), *LMNA*, *MYH7*, *TNNI3*, *TNNT2*, и *TTN* [324], хотя мутации в *DSP* более типичны для АКПЖ (в том числе с бивентрикулярными формами в сочетании с миокардитом). К сожалению, в этом исследовании сравнивают между собой только пациентов с ДКМП и без, однако не проводится между собой сравнения пациентов с мутациями и без них хотя бы внутри подгруппы ДКМП. Вероятно, это не сделано из-за малого размера групп, однако было бы интересно хотя бы оценить тенденции у этих пациентов.

Имеются данные и по взрослым пациентам с лимфоцитарным миокардитом: в исследование вошло 36 пациентов с морфологически верифицированным активным лимфоцитарным миокардитом, установленным согласно критериям Далласа и результатам ИГХ [275]. Причем, если в большинстве исследований на эту тему анализировались пациенты с острым миокардитом, то здесь этот момент не уточняется, поэтому, нельзя исключить, что в

данную выборку вошли в том числе и пациенты с хроническим миокардитом. Исходя из материалов и методом исследования, показаниями к ЭМБ служили необъяснимая рефрактерная ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ (75%, $n = 27$), необъяснимые жизнеугрожающие и/или рецидивирующие желудочковые нарушения ритма (17%, $n = 6$) или стойкое повышение уровня тропонина, несмотря на чистые коронарные артерии и нормальную фракцию выброса ЛЖ (8%, $n = 3$). ДНК-диагностика проводилась при помощи массивного параллельного секвенирования (NGS) с использованием панелей генов ДКМП, ГКМП и АКПЖ. У 11 пациентов (31%) были выявлены мутации в структурных генах, связанных с кардиомиопатиями: *TTN* ($n = 8$, 73%), *DSP* ($n = 1$), *FLNC* ($n = 1$) и *RBM20* ($n = 1$). Скрининг родственников показал, что 14% пациентов ($n = 5$), 2 с отрицательными и 3 с положительными результатами ДНК-диагностики, имели отягощенный семейный анамнез по ДКМП неуточненной этиологии. Среди 27 пациентов с ХСН частота обнаружения мутаций была аналогична общей когорте ($n = 9$, 34%; в т.ч. 90% - *TTNtv*). Двое из 6 пациентов с нарушениями ритма (30%) оказались носителями мутаций в генах АКПЖ (*DSP* и *FLNC*), в то время как среди пациентов с инфарктоподобным миокардитом мутаций выявлено не было. В этом исследовании доступны результаты наблюдения за пациентами в динамике (средний срок 71 [23; 168] мес.) у 16 (44%) из 36 пациентов отмечена нормализация ФВ ЛЖ, причем у носителей патогенных мутаций ФВ возвращалась к нормальным значениям реже, чем у пациентов без мутаций (18% vs 56%, $p = 0,035$). Нормализация ФВ у пациентов с мутациями была зафиксирована только среди тех, у кого мутации были обнаружены в *TTNtv* [275], что позволяет говорить об относительно «мягком» характере мутаций в этом гене, для реализации которых необходим внешний фактор, в частности в данном исследовании – миокардит.

Еще одно исследование проведено на смешанной популяции (взрослые и дети), туда вошло 117 пациентов с острым миокардитом [304]. В контрольную группу включили 468 лиц без заболеваний сердца. Поиск мутаций осуществлялся в панели из 93 генов, мутации в которых могут приводить к кардиомиопатиям и нейромышечным заболеваниям. У пациентов с миокардитом достоверно чаще выявлялись мутации в генах, ассоциированных с первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями: 16,2% vs 7,3% ($p = 0,003$). Преобладали мутации в генах *TTN* ($n = 8$), *DSP* ($n = 3$) и *DYSF* ($n = 2$), также встречались мутации в *FLNC*, *PKP2*, *MYH7* и генах нейромышечных заболеваний. В этой работе сравнили между собой пациентов с миокардитом с патогенными мутациями и пациентов с миокардитом без мутаций: статистически значимых различий не получено ни по данным гистологического исследования, ни по частоте обнаружения вируса в миокарде, ни по исходам заболевания. Тем не менее, отмечена тенденция к большей частоте лимфоцитарного миокардита среди пациентов с

мутациями, в то время как среди пациентов без мутаций встречались и гигантоклеточный, и эозинофильный, и гранулематозный миокардит [304].

В 2022 г было опубликовано еще 2 исследования, направленных на поиск генетических причин миокардита. Первое исследование выполнено в Испании. В него включено 28 пациентов, которых разделили на 2 группы, в зависимости от тяжести миокардита [337]. К тяжелой форме миокардита относили пациентов с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <30%), кардиогенным шоком или устойчивой ЖТ. Остальные случаи классифицировались как нетяжелый миокардит. Генетическое обследование проводилось в 71 гене из панели кардиомиопатий. В группе с тяжелым миокардитом (n = 12) было выявлено 4 мутации (33,3% пациентов): новая делеция со сдвигом рамки считывания в *FLNC* (у 25-летнего мужчины с устойчивой ЖТ), новая делеция со 2 по 5 экзон в *RBM20* (у 37-летней женщины с кардиогенным шоком), а также ранее зарегистрированная нонсенс-мутация в *BAG3* (у двух неродственных пациентов, оба из которых были госпитализированы кардиогенным шоком и нуждались в трансплантации сердца: 30-летнего мужчины с неотягощенным семейным анамнезом и 15-летней женщины с семейным анамнезом, отягощенным по ДКМП). Среди 16 пациентов с нетяжелым миокардитом мутация была обнаружена лишь у 1 женщины (ген *DSP*, 6,3%) с повышением кардиоспецифических ферментов, выпотом в полости перикарда и нормальной ФВ ЛЖ, семейный анамнез которой оказался отягощен по АКПЖ, что в полной мере соответствует результатам ДНК-диагностики. В целом в этом исследовании патогенные мутации были обнаружены у 17,9% больных с миокардитом, они существенно чаще встречались у пациентов с тяжелыми формами миокардита [337]. Второе исследование включает в себя 336 пациентов с острым миокардитом и является мультицентровым: часть больных была набрана в Лондоне (n = 230), а часть – в Маастрихте (n = 106) [205]. При ДНК-диагностике использовались панели генов, ассоциированных с кардиомиопатиями, точное количество проанализированных генов не уточняется, однако отмечено, что особое влияние уделялось 11 генам ДКМП (*BAG3*, *DES*, *LMNA*, *MYH7*, *PLN*, *RBM20*, *SNC5A*, *TNNC1*, *TNNT2*, *TPM1*, и *TTN*) и 5 генам АКПЖ (*DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *PKP2*, и *JUP*), которые авторы посчитали наиболее значимыми. Сравнение проводилось с 1053 здоровыми лицами, которым был выполнен аналогичный объем ДНК-диагностики. Мутации были обнаружены у 8% пациентов с миокардитом по сравнению с <1% в группе контроля (p = 0.0097). В обеих когортах (Лондон и Маастрихт) в течение 5,0 [3,9; 7,8] смертность от всех причин составила 5,4%. Две трети смертей были сердечно-сосудистыми, связанными с обострением сердечной недостаточности (92%) или ВСС (8%). Риск 5-летней смертности составил 3,3% у пациентов с отрицательными результатами диагностики против 11,1% у пациентов с положительными результатами ДНК-диагностики (p = 0,08). Обращают на себя внимание отличия в частоте обнаружения и

структуре мутаций в зависимости от места набора пациентов. В лондонской когорте мутации были обнаружены у 4,8% ($n = 11$) пациентов с миокардитом, среди них преобладали мутации в генах, ассоциированных с АКПЖ (3,1% случаев vs 0,4% в группе контроля $p = 0,001$), причем у пациентов с нормальной ФВ ЛЖ и желудочковыми нарушениями ритма преобладали мутации в гене *DSP*. В Маастрихте мутации были выявлены у 10,4% ($n = 11$), в этой когорте чаще встречались мутации в генах, ассоциированных с ДКМП, в частности в *TTN*, который был обнаружен у 7% (все с ФВ ЛЖ <50%) по сравнению с 1% в контроле ($p = 0,0116$). [205].

В перспективе интересно было бы провести многоцентровые исследования, направленные на выяснение того, может ли конкретный генетический фон коррелировать с различными клиническими проявлениями миокардита и может ли он быть фактором неблагоприятного прогноза. Выявление "генетического фона высокого риска" имеет большое значение для разработки оптимальной терапии и наблюдения за пациентом. Это откроет путь к новым исследованиям, направленным на изучение взаимодействия генетического фона и эпигенетических факторов с целью поиска новых подходов к ведению пациентов с миокардитом с конкретными мутациями (персонализированный подход).

Заключение. Из представленного обзора литературы мы видим, что сочетание кардиомиопатии и миокардита случайно, напротив, наличие генетически неполноценного миокарда является значимым фактором риска для присоединения миокардита. Описаны отдельные молекулярно-генетические механизмы, которые частично объясняют патогенез возникновения и прогрессирования миокардита при различных кардиомиопатиях. Сведения о частоте миокардита при различных кардиомиопатиях сильно варьируют в зависимости от популяции пациентов, на которых выполнялось исследование, а также от способов его верификации. В целом, исходя из небольших исследований и клинических случаев, видна общая тенденция: присоединение миокардита утяжеляет течение кардиомиопатии за счет появления или нарастания симптомов ХСН, а также за счет возникновения или усугубления нарушений ритма. В отдельных исследованиях показано, что миокардит может влиять и на исходы заболевания, однако таких сведений очень мало. Наконец, практически полностью отсутствуют сведения о лечении миокардита при кардиомиопатиях и его результатах. Таким образом, всестороннее изучение миокардита при различных кардиомиопатиях представляется интересной и клинически значимой проблемой.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения

В исследование вошло **342 пациента с кардиомиопатиями** (Рисунок 5): 100 пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда (ГКМП, болезни накопления, гипертрофия миокарда в рамках нейромышечных заболеваний), 125 пациентов с НКМ; 70 пациентов с АКПЖ; 60 пациентов с первичной ДКМП; и 30 пациентов с рестриктивным фенотипом (первичная РКМП, болезни накопления). Следует отметить, что в нашем исследовании имелись смешанные фенотипы: ГКМП + НКМ ($n = 15$), НКМ + АКПЖ ($n = 9$), НКМ + РКМП ($n = 6$), ГКМП + РКМП ($n = 13$).

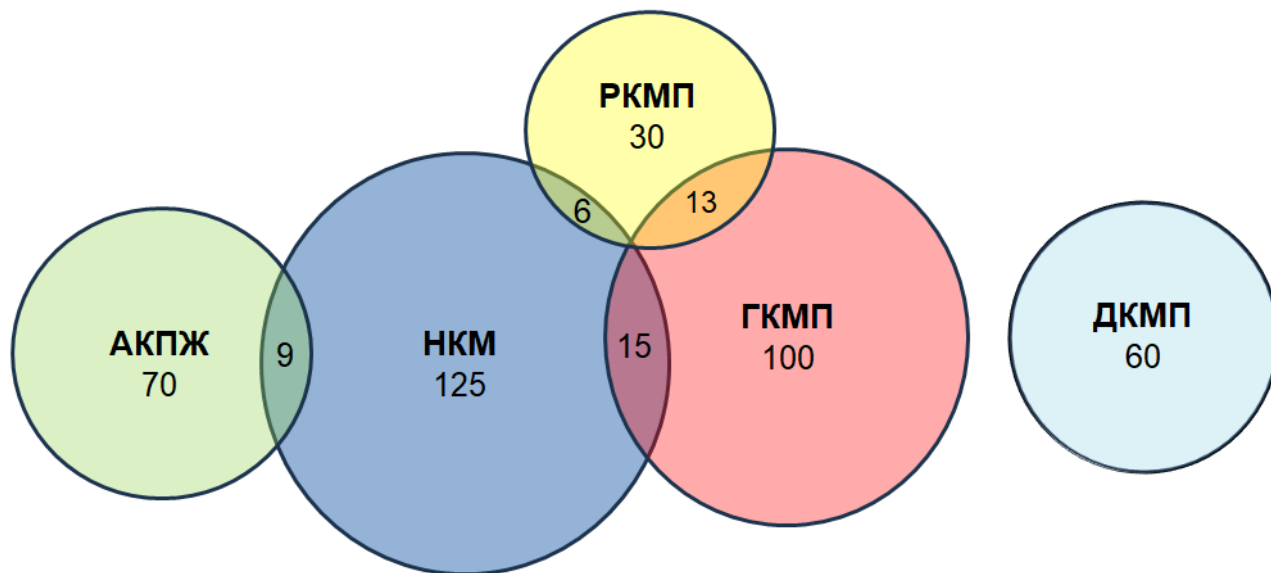


Рисунок 5 – Графическое представление структуры пациентов, включенных в исследование с учетом смешанных фенотипов

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 отсутствия или наличия миокардита. Сравнение пациентов с миокардитом и без проведено внутри соответствующих подгрупп.

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.

2.2. Методы обследования

Исследование проводилось на базе Университетской клинической больницы №1 Сеченовского университета, пациенты проходили обследование и лечение в кардиологическом отделении Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова (ФТК) и межклинических отделениях лабораторной, функциональной, ультразвуковой диагностики, лучевой диагностики, а также отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения и интервенционной кардиологии 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. Сведения об объеме обследования пациентов, включенных в регистр, и их клинических характеристиках представлены ниже.

Общеклиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза и объективное обследование больного. При сборе семейного анамнеза большое значение уделялось внезапным смертям у родственников, в особенности, в возрасте до 35 лет, наличие кардиомиопатий, нарушений ритма и проводимости у родственников первой и второй степени родства. Тщательно уточнялись давность дебюта заболевания, связь с перенесенной инфекцией, наличие острого начала, сопутствующих иммунных проявлений, что необходимо в рамках алгоритма неинвазивной диагностики миокардита [14]. Собирались сведения о нарушениях ритма, регистрировавшихся до обращения в ФТК, об объеме проводимой ранее антиаритмической терапии, ее эффекте, о синкопальных состояниях в анамнезе (их частота, наличие предобморочных состояний, продолжительность потери сознания). Кроме того, детально анализировались старые ЭКГ пациентов, если таковые имелись, с целью оценки динамики выраженности гипертрофии миокарда, снижения вольтажа, изменений реполяризации (наличие ϵ -волны, уширения QRS, расщепления QRS) и деполяризации (негативные зубцы Т в различных отведениях).

Стандартное лабораторное обследование проводилось на базе Сеченовского университета и включало в себя общий и биохимический анализы крови, электрофорез белков, иммунологический анализ крови (уровень СРБ, антистрептолизина-О, РФ), гормональное исследование с целью оценки уровня гормонов щитовидной железы, а также коагулограмму с уровнем фибриногена.

Помимо стандартных лабораторных исследований, подавляющему большинству пациентов проводились специализированные исследования, такие как определение титров антикардиальных антител (Ат), определение генома кардиотропных вирусов в миокарде и ДНК-диагностика.

Определение титров антикардиальных Ат в сыворотке крови осуществлялось с применением метода непрямого иммунофлюоресцентного анализа в лабораториях иммуногистохимии и патоморфологии ФНЦ трансплантологии, МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского или НИИ педиатрии им. Ю.Е.Вельтищева по единой методике. Оценивались титры Ат к антигенам эндотелия (АтЭ), кардиомиоцитов (АтКМиЦ), гладкой мускулатуры (АтГМК), волокон проводящей системы сердца (АтВПС) и ядер кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор, АНФ). Для определения титров Ат фрагменты миокарда быка замораживали в жидком азоте, после чего срезы, приготовленные в криостате,

обрабатывали сывороткой пациента в различных разведениях (1:40, 1:80, 1:160 и 1:320). Проводилась инкубация с сывороткой пациента, затем срезы промывались фосфатным буфером и на них наносились антитела против IgG человека, меченные ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом) производства ФНИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи. Вновь проводилась инкубация, после чего срезы промывались фосфатным буфером и закрывались покровными стеклами с использованием 60% глицерина.

Результаты исследовались при помощи люминесцентного микроскопа Leica (DM4000B) при увеличении $\times 400$. Оценивалось наличие флюоресцентного свечения различных структур миокарда быка, обработанного сывороткой пациента в каждом из разведений (от 1:40 до 1:320). Нормальные значения представлены в таблице 1. Диагностически значимыми считалось обнаружение антинуклеарных Ат в любом титре, остальных Ат – в титрах 1:160-1:320 и выше. Проводилась комплексная оценка всего спектра Ат пациента.

Данный метод применяется с 1970-х гг. и изначально использовался для определения антикардиальных Ат у больных ревматизмом [4]. При обследовании здоровых доноров регистрировались нормальные или незначительно повышенные титры антикардиальных Ат, существенного повышения не регистрировалось [7].

Таблица 1 – Нормы титров антикардиальных антител

Показатель	Норма
Антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов (АНФ)	нет
Антитела к антигенам эндотелия (АтЭ)	титр Ат
Антитела к антигенам кардиомиоцитов (АтКМЦ)	1:40 (дети)
Антитела к антигенам гладкой мускулатуры (АтГМК)	1:80 (взрослые)
Антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца (АтВПС)	

Качественное определение генома кардиотропных вирусов в миокарде методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилось в иммунологической лаборатории «ДНК-технология», центре молекулярной диагностики ФГУ ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Применялись праймеры к вирусам Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV1), Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV2), Cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV), Varicella zoster virus (VZV), Parvovirus B19 (PVB19), Human Herpes Virus 6 (HHV6), Human Herpes Virus 8 (HHV8), а также аденовирусам и в ряде случаев – вирусам гепатита В и С, SARS-CoV-2.

Медико-генетическое консультирование с последующим молекулярно-генетическим исследованием проводилось в лаборатории медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ имени акад. Б.В. Петровского.

Выделение ДНК осуществлялось из периферической крови пациентов при помощи фенол-хлороформной депротеинизации.

Аmplification исследуемых фрагментов ДНК проводили методом ПЦР на амплификаторах Veriti (Applied Biosystems, США) и «Терцик» («ДНК-технология», Россия).

ДНК-диагностика, в зависимости от периода проведения исследования, проводилась при помощи:

1) прямого двунаправленного секвенирования по Сенгеру на автоматическом секвенаторе ABI 3730 XL (Applied Biosystems);

2) высокопроизводительного полупроводникового секвенирования на платформе PGM IonTorrent (Thermo Fisher Scientific). Дизайн панели генов для высокопроизводительного секвенирования проводили по технологии AmpliSeq (Thermo Fisher Scientific). Наличие выявленных мутаций подтверждалось при секвенировании по Сенгеру.

3) полноэкзомного секвенирования на приборе NextSeq550Dx, Illumina, USA.

В случае 2 и 3 наличие обнаруженных мутаций верифицировалось при помощи прямого двунаправленного секвенирования по Сенгеру. Для оценки потенциального клинического значения все выявленные генетические варианты с частотой минорного аллеля <5%, указанной в базах данных Exome Sequencing Project, 1000 Genomes, ExAC, охарактеризованы с применением рекомендаций Американской Коллегии Медицинской генетики (ACMG) [376], Руководства по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [27], литературных и биоинформатических данных.

ДНК-диагностика (за исключением полноэкзомного секвенирования) осуществлялась в следующем объеме. При АКПЖ анализировались гены *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*, *JUP*, *TMEM43*, *TGFB3*, *PLN*, *LMNA*, *DES*, *CTNA3*, *EMD*, *SCN5A*, *LDB3*, *CRYAB*, *FLNC*. Панель генов НКМ включала в себя гены *MYH7*, *MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*, *TNNT2*, *TNNI3B*. В группе с первичной гипертрофией миокарда применялась саркомерная панель генов (*MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYH7*, *TNNI3*, *TNNT2*) и/или проведение таргетного исследования генов, ответственных за возникновение фенокопий ГКМП (*GLA*, *LAMP2*, *TTR*, *FXN*, *PTPN11* и др). Панель ДКМП включала в себя гены *ABCC9*, *ACTN2*, *ANKRD1*, *BAG3*, *CALR3*, *CAV3*, *CAVIN4*, *CSRP3ILK*, *DES*, *DLG1*, *DMD*, *DTNA*, *EMD*, *EYA4*, *FHL1*, *FHOD3*, *FKTN*, *FLNA*, *FOXC1*, *FOXC2*, *GATA4*, *GATA5*, *GATA6*, *GATAD1*, *HSPB1*, *JPH2*, *LAMA4*, *LAMP2*, *LMNA*, *MIB1*, *MYBPC3*, *MYH6*, *MYH7*, *MYLK2*, *MYOZ2*, *MYPN*, *NEBL*, *NEXN*, *NKX2-5*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *PDLIM3*, *PLN*, *PRKAG2*, *PSEN1*, *PSEN2*, *RBM20*, *SDHA*, *SGCA*,

SGCB, SGCD, SGCE, SGCG, SMAD6, SNTA1, TCAP, TMPO, TNNC1, TNNT2, TPM1, TTN, VCL. При РКМП оценивались гены *DES, MYH7, TNNI3, TNNT2, ACTC1, FLNC, TTN, TTR*, кроме того, в анализ могли включаться дополнительные гены, в зависимости от фенотипических особенностей каждого пациента.

При выполнении полноэкзомного секвенирования при всех типах кардиомиопатий биоинформатический поиск генетических вариантов выполнялся в панели «Наследственные заболевания сердца и сосудов», включающей в себя 302 гена: *AARS2, ABCC6, ABCC9, ABLI, ACAD9, ACADVL, ACTA1, ACTA2, ACTC1, ACTN2, ACVR2B, ACVRLI, ADAMTS2, AGK, AGI, AGPAT2, AKAP9, ALMS1, ALPK3, ANK2, ANO5, APOA1, ATPAF2, BAG3, BAG5, BRAF, CACNA1C, CACNA1D, CACNB2, CALMI, CALM2, CALM3, CALR3, CAPN3, CASQ2, CASZI, CAV3, CBL, CDH2, CHRM2, CDK13, CFAP45, CEAP52, CFC1, CHD7, CHST14, CITED2, COLIA1, COLIA2, COLAI, COLSAI, COL5A2, COXIS, CRELDI, CPT2, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DBH, DCHS1, DES, DMD, DNAJCI9, DOLK, DPM3, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, DYSF, EEF1A2, ELAC2, ELN, EMD, ENG, ENPPI, EPG5, EPHB4, ETEA, ETFDH, EYA4, FAH, FBN1, FBN2, FBXL4, FBX032, FHL1, FHOD3, FKBP14, FKRP, FKTN, FLNA, FLNC, FLT4, FOXD4, FOXFI, FOXREDI, FXN, GAA, GATA4, GATAS, GATA6, GATAD1, GATC, GBE1, GDF2, GFMI, GLA, GLB1, GJA1, GJA5, GMPPB, GNAI2, GNB5, GPD1L, GSK3B, GTPBP3, GUSB, HADHA, HAND1, HAND2, HCN4, HFE, HRAS, IDUA, ILK, CRPPA\ISPD, JAG1, JPH2, JUP, KCNAS, KCNE1, KCNE2, KCND3, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, KLHL24, KRAS, LAMA2, LAMA4, LAMP2, LARGE1, LDB3, LEMD2, LMNA, LMOD2, LOX, LRRC10, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MAP3K8, MAPK1, MED13L, MEAP5, MIB1, MIPEP, MLYCD, MMP21, MNS1, MRAS, MRPL3, MRPL44, MRPS22, MTO1, MYBPC3, MYBPHL, MYH6, MYH7, MYHIL, MYL2, MYL3, MYL4, MYLK, MYLK2, MYO18B, MYOT, MYOZ2, MYPN, MYRE, NDUFAF2, NEXN, NFI, NKX2-5, NKX2-6, NODAL, NONO, NOSIAP, NOTCH1, NOTCH2, NPPA, NR2F2, NRAP, NUP155, PARS2, PCCA, PCCB, PKDILI, PKP2, PLDI, PLEC, PLEKHM2, PLN, PNPLA2, POMTI, PPA2, PPCS, PPPICB, PPPIRI3L, PRDM6, PRDMI6, PRKAG2, PRKDI, PRKGI, PSENI, PSEN2, PTPNII, ORSLI, RAFI, RASAI, RASA2, RBCKI, RBM20, RITI, RMNDI, RPL3L, RRAS, RRAS2, RYR2, SALL4, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SCNNIB, SCNNIG, SCO1, SCO2, SDHA, SELENON, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, SHOC2, SKI, SLC2A10, SIC22A5, SLC25420, SLC2543, SLC2544, SLC39A13, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD6, SMCHDI, SNTA1, SOS1, SOS2, SPEG, SPRED1, SPRED2, STAG2, TAB2, TANGO2, TAZ, TBXI, TBX20, TBX3, TCAP, TECRL, TFAP2B, TGFB2, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2, TLL1, TMEM43, TMEM70, TNNC1, TINZ3, TNNI3K, TNNT2, TNXB, TORIAIP1, TPM1, TRDN, TRIM32, TRPM4, TSFM, TTN, TTR, VARS2, VCL, VCP, ZFPM2, ZIC3*.

Стандартное инструментальное обследование было выполнено всем пациентам и включало в себя поверхностную ЭКГ в покое в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, а также трансторакальную ЭхоЭКГ.

Регистрация ЭКГ осуществлялась с применением аппаратов «Marquette Mac 6» и «Schiller», со скоростью движения бумаги 25 мм/с и амплитудой 10 мм/мВ в положении пациента лежа на спине, отдельно регистрировалась ЭКГ на вдохе. Проводился стандартный анализ ЭКГ, кроме того, особое внимание уделялось признакам гипертрофии миокарда ЛЖ и ПЖ, перегрузки предсердий, изменениям зубцов Т, снижению вольтажа комплекса QRS в отведениях от конечностей, а также анализу конечной части комплекса QRS на предмет уширения его конечной части, в т.ч. за счет наличия ϵ -волны. При подозрении на изменения конечной части комплекса QRS, в т.ч. при необходимости оценить продолжительность конечной активации QRS, регистрировалась дополнительная ЭКГ со скоростью протяжки бумаги 50 мм/с. В случае, когда имеющиеся изменения конечной части QRS не являлись типичной ϵ -волной и продолжительность конечной активации QRS не достигала диагностически значимых критериев, пациенту проводилась ЭКГ высокого разрешения.

ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) выполнялась пациентам с АКПЖ в трёх ортогональных отведениях по Франку (X, Y, Z) в покое в положении на спине. Уровень шума при исследовании не превышал 0,3 мкВ. Регистрация сигнала (300 синусовых комплексов) осуществлялась при помощи электрокардиоанализатора «Кардис» («Геолинк-электроникс», РФ). В ходе компьютерной обработки происходили усиление, фильтрация и усреднение кардиоциклов, затем с применением фильтров Баттерворда и быстрого преобразования Фурье полученный персональным компьютером сигнал раскладывался на гармонические колебания. При помощи программного обеспечения, прилагающегося к электрокардиоанализатору «Кардис», анализировались низкоамплитудные (5–20 мкВ) и высокочастотные (20–50 Гц) составляющие. Показатели поздних потенциалов желудочков (ППЖ) и их нормы в соответствии с Модифицированными критериями диагностики АКПЖ 2010, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели поздних потенциалов желудочков

Показатель	Характеристика	Норма
Total QRSf	Продолжительность фильтрованного QRS	< 114 мс
LAS 40	Продолжительность низкоамплитудных сигналов (< 40 мкВ) в конце QRS	< 38 мс
RMS 40	Среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS	> 20 мкВ

В случае наличия ППЖ хотя бы по 1 из 3 в отсутствие уширения QRS ≥ 110 мс на стандартной ЭКГ учитывался малый критерий АКПЖ. Данное исследование выполнено 21 пациенту в группе АКПЖ.

Суточное мониторирование ЭКГ осуществлялось с применением аппаратов «Schiller MT-100» и «Холтер ДМС МЭКГ-НС-02м». Исследование выполнялось как на чистом фоне, так и на фоне антиаритмической терапии с целью оценки ее эффективности.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась с помощью аппаратов «General Electrics Vivid 7» и «Acuson Sequoia C256» в соответствии со стандартным протоколом в положении больного лежа на левом боку и на спине. Оценивались размеры камер сердца, толщина стенок ЛЖ и ПЖ, систолическая (ФВ по Simpson в четырехкамерной и двухкамерной проекциях) и диастолическая функция ЛЖ (по соотношению E/A и другим параметрам в т.ч. с применением тканевого доплера), наличие участков нарушения локальной сократимости, состояние клапанного аппарата, наличие легочной гипертензии, а также НКМ (с расчетом соотношения толщины компактного и некомпактного слоев определением лакунарного кровотока в соответствии с действующими критериями [378]) и других ЭхоКГ-особенностей (напр. гиперэхогенные включения в миокарде у пациентов с болезнями накопления).

Морфологическое исследование миокарда. Материал для исследования был получен либо в ходе ЭМБ ПЖ (ЭМБ выполнялась по стандартному протоколу доступом через бедренную вену биопсийными щипцами Cordis STANDARD 5.5 F 104 FEMORAL с забором 3-5 фрагментов миокарда), либо интраоперационной биопсии миокарда, если пациентам выполнялась операция на открытом сердце, либо при исследовании эксплантированного сердца, либо при аутопсии. Анализ полученного материала выполнялся на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова и включал в себя стандартное гистологическое исследование в световом микроскопе с окраской гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону (для выявления соединительной ткани), по дополнительным показаниям – PAS-реакция с реактивом Шиффа (выявление гликогена и других сложных углеводов), окраска конго-рот на амилоид с исследованием препаратов в поляризующем свете, а также в ряде случаев по Мэссону и Перлсу. Также проводилось иммуногистохимическое исследование миокарда с использованием антител к CD3, CD20, CD45, CD 68 и дополнительного набора антител (при необходимости). Методом ПЦР миокард оценивался на предмет наличия генома кардиотропных вирусов (аденовирусы, Herpes Simplex Virus Type 2, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus Type 1, Epstein-Barr virus, Varicella zoster virus, Parvovirus B19, Human Herpes Virus 6, Human Herpes Virus 8, аденовирусы, в ряде случаев вирусы гепатита В и С, SARS-Cov-2). Для постановки диагноза миокардита при морфологическом исследовании миокарда использовались Далласские критерии, дополненные иммуногистохимическим

исследованием с использованием антител к маркерам Т-лимфоцитов (CD45+ и CD3+), макрофагов (CD68+), В-лимфоцитов (CD20+). [20].

ЭМБ выполнялась пациентам с кардиомиопатиями с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ ЛЖ, которая выходит за рамки основного заболевания, а также при быстром необъяснимом нарастании систолической дисфункции и подозрении на агрессивные формы миокардита, требующие особых подходов к лечению (эозинофильный, гигантоклеточный).

МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием (препарат гадовист или кларискан) с толщиной срезов 4–7 мм по программе TRUFI, TSE в T1-ВИ и в режиме динамического (кино) сканирования в аксиальных и косых плоскостях, а также в плоскостях выводного тракта ПЖ и ЛЖ проводилась на базе УКБ1, а также в ЛРЦ Росздрава, МГУ им. М.В.Ломоносова или НЦССХ имени А.Н.Бакулева. Особое внимание уделялось изменениям миокарда неишемического генеза, в т.ч. феномену отсроченного контрастирования (LGE). Для диагностики миокардита применялись критерии Lake Louise [110], а также их модификация 2018 г. [111]. Диагностика НКМ выполнялась на основании общепринятых МРТ-критериев Petersen [266]. Оценивались характеристики ПЖ: его систолическая функция, соотношение КДО и площади поверхности тела, толщина и структура стенки ПЖ, в т.ч. участки ее истончения, гипо-/дискинезов, аневризмы, включения жировой плотности. Диагностика АКПЖ после 2020 г., в т.ч. левожелудочковых и бивентрикулярных форм, осуществлялась с применением критериев Radua [74].

Мультиспиральная компьютерная томография сердца (МСКТ) проводилась в отделении лучевой диагностики УКБ №1 Сеченовского университета с применением препарата для внутривенного контрастирования омнипак-350. Исследование выполнялось на 320-спиральном компьютерном томографе Toshiba Aquillion One. Помимо состояния коронарных артерий, оценивалось наличие отсроченного накопления контрастного препарата с описанием его локализации, некомпактного слоя в миокарде [255], участков жировой инфильтрации миокарда и внутрисердечного тромбоза. В ряде случаев у пациентов с МР-несовместимыми имплантированными устройствами (ЭКС, ИКД) МСКТ сердца проводилась как альтернатива МРТ.

Сцинтиграфия миокарда проводилась в отделении радионуклидной диагностики УКБ №1 Сеченовского университета. Для диагностики ТТР-амилоидоза использовались сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом. Кроме того, при сцинтиграфии оценивалось наличие диффузного неравномерного распределения РФП, характерного для некоронарогенных заболеваний миокарда, а также очаговых дефектов перфузии в покое.

Коронароангиография (КАГ) выполнялась в отделении рентгенэндоваскулярных методов исследования через бедренную или плечевую артерию, с внутривенным контрастным

усилением препаратом визипак. Исследование выполнялось для исключения коронарного атеросклероза у больных с синдромом ДКМП и/или устойчивой ЖТ, а также для верификации данных МСКТ в случае обнаружения гемодинамически значимых стенозов по данным последней.

Методы обследования для верификации амилоидоза с поражением сердца в группах с синдромом гипертрофии миокарда и рестриктивным фенотипом. Пациентам с подозрением на AL-амилоидоз выполнялось количественное определение свободных лёгких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и в моче методом иммунофиксации (в Гематологическом научном центре). Для диагностики TTR-амилоидоза использовались ДНК-диагностика (ген *TTR*), а также упомянутая выше сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-пирофосфатом. Ряду пациентов для верификации отложения в тканях проводились биопсия слизистой прямой кишки, десны и подкожной жировой клетчатки на амилоид с последующим окрашиванием конго красным и исследованием в поляризованном свете.

Частота проведения отдельных исследований в различных группах представлена в таблице 3.

Таблица 3 – 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

Помимо согласия на участие в исследовании (см. Приложение А), в процессе обследования пациенты подписывали общепринятые в Первом МГМУ имени И.М. Сеченова согласия на обследование в рамках медико-экономических стандартов и на проведение ряда стандартных инструментальных исследований (сцинтиграфии миокарда, МСКТ сердца с в/в контрастированием, КАГ), ЭМБ, а также информированное согласие на хранение биологического материала и генетическое исследование, которое применяется в лаборатории медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ имени акад. Б.В. Петровского.

2.3. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Поскольку в исследование вошли пациенты с кардиомиопатиями, которые существенно различаются по структурно-функциональным параметрам, целесообразно представить характеристики исследуемых групп в зависимости от фенотипа. Кроме того, из-за особенностей дизайна исследования непосредственно при наборе пациенты не разделялись на основную группу и группу сравнения. Наличие или отсутствие миокардита определялось в ходе комплексного обследования пациентов, поэтому характеристики больных, разделенных на две группы по этому признаку будут детально представлены в результатах исследования.

2.3.1. Пациенты с синдромом первичной гипертрофии миокарда

В исследование вошло 100 пациентов с первичной гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), 52 мужчины и 48 женщин, средний возраст $51,5 \pm 15,7$ лет. По результатам комплексного обследования пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда у 68% была диагностирована истинная (саркомерная) ГКМП, у 16% - амилоидоз с поражением сердца, у 10% - болезни накопления, у 3% – нейромышечные заболевания, у 2% гипертрофия миокарда сочеталась с выраженной рестрикцией (смешанный фенотип), а у 1% - синдром LEOPARD (Рисунок 6).

Средний возраст пациентов с ГКМП составил $47,5 \pm 14,1$ лет, 45,6% - мужчины. У 15 (22,1%) пациентов ГКМП сочеталась с НКМ, у 4 (5,9%) диагностирована апикальная форма ГКМП. Морфологическое исследование миокарда в этой подгруппе выполнено 20 пациентам.



Рисунок 6 – Структура этиологии синдрома первичной гипертрофии миокарда

Гипертрофированный миокард ЛЖ является благоприятным фоном для развития желудочковых нарушений ритма. Кроме того, в рамках основного заболевания (напр. амилоидоза сердца) и/или на фоне присоединившегося миокардита у ряда больных наблюдались нарушения проводимости (Таблица 4).

Таблица 4 – Основные нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда

Признак	Значение
Число ЖЭС/сутки, шт.	171 [14; 1494]
Наличие неустойчивой ЖТ, %	47
Наличие устойчивой ЖТ, %	7
Число НЖЭС/сутки, шт.	114 [18; 311]
Наличие мерцательной аритмии (МА), %	50
Пароксизмальная МА, %	20
Персистирующая МА, %	14
Постоянная МА, %	16
Атриовентрикулярная (АВ) блокада I ст., %	8
Полная блокада ЛНПГ, %	12
Блокада передней ветви ЛНПГ, %	21
Полная блокада ПНПГ, %	7
PQ, мс	160 [140; 190]
QRS, мс	100 [90; 120]
Гипертрофия ЛЖ на ЭКГ, %	56
Снижение вольтажа на ЭКГ, %	18
Комплексы QS на ЭКГ, %	21

Практически у половины пациентов присутствовала желудочковая тахикардия (ЖТ), в том числе у 7% были зарегистрирована устойчивая ЖТ. Наджелудочковая экстрасистолия была менее характерна для ГКМП и количество НЖЭС в данной группе относительно невелико. Мерцательная аритмия как отражение перегрузки и ремоделирования предсердий отмечалась у половины пациентов с синдромом гипертрофии миокарда, у 20%, 14% и 16% больных она носила пароксизмальный, персистирующий и постоянный характер соответственно. Среди нарушений проводимости чаще всего встречалась блокада передней ветви ЛНПГ (21%), у 12% на ЭКГ присутствовала полная блокада ЛНПГ, характерная для более тяжелого органического поражения миокарда. Признаки гипертрофии миокарда отмечены только у 56% пациентов, несмотря на то, что при ЭхоКГ гипертрофия миокарда была верифицирована у всех больных. Это связано как с этиологией гипертрофии миокарда (так, для амилоидоза с поражением сердца несоответствие гипертрофии миокарда при ЭхоКГ и по данным ЭКГ является характерным признаком), так и с тем фактом, что чувствительность ЭКГ в диагностике гипертрофии миокарда не является абсолютной. Снижение вольтажа в отведениях от конечностей отмечалось у 18% пациентов. Этот признак является важным как для диагностики болезней накопления, так и для оценки выраженности поражения миокарда, а также может быть

использован как предиктор неблагоприятных исходов. Наконец, у пятой части больных присутствовали комплексы QS на ЭКГ.

Расчетный риск ВСС всем пациентам, независимо от этиологии гипертрофии миокарда, оценивался при помощи калькулятора HCM Risk-SCD.

В таблице 5 представлены структурно-функциональные параметры пациентов с синдромом гипертрофии миокарда, полученные при ЭхоКГ. Средняя толщина МЖП и задней стенки (ЗС) ЛЖ составила 16 и 13 мм соответственно. При этом 18% пациентов (представители подгрупп ГКМП и болезней накопления) отмечалась гипертрофия не только левого, но и правого желудочка. У 13% (n = 13) присутствовала гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта ЛЖ. Из этих 13 пациентов 10 была выполнена миоэктомия, а 3 – алкогольная абляция для устранения обструктивного компонента. Таким образом, наличие обструкции в дальнейшем не сказывалось на клинических характеристиках пациентов.

Таблица 5 – ЭхоКГ-параметры пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда

Эхокардиографические параметры	Значения
КДР ЛЖ, см	4,9±0,8
КДО ЛЖ, мл	86 [69; 119]
КСР ЛЖ, см	3,5 [2,4; 5,1]
Фракция выброса ЛЖ, %	55,7±13,0
Объем ЛП, мл	100 [74; 130]
Объем ПП, мл	67 [50; 90]
ПЗР ПЖ, см	2,8±0,5
Толщина МЖП, мм	16 [15; 19]
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	13 [11; 15]
Гипертрофия ПЖ, %	18
СДЛА, мм. рт. ст.	33 [23; 43]
МР, степень	I [I; II]
ТР, степень	I [0; I]
Градиент давления в выходном тракте ЛЖ у пациентов с обструктивной ГКМП, мм рт.ст.	51 [24,5; 80]
Обструкция выходного тракта ЛЖ, %	13

Сердечная недостаточность имела у 90% больных с синдромом первичной гипертрофии миокарда. Стадия ФК по Стражеско-Василенко в среднем соответствовала ПА [ПА; ПБ], а функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA 2 [1-2; 3]. Структура пациентов с ХСН по стадиям и функциональному классу сердечной недостаточности представлена на диаграммах (Рисунок 7).

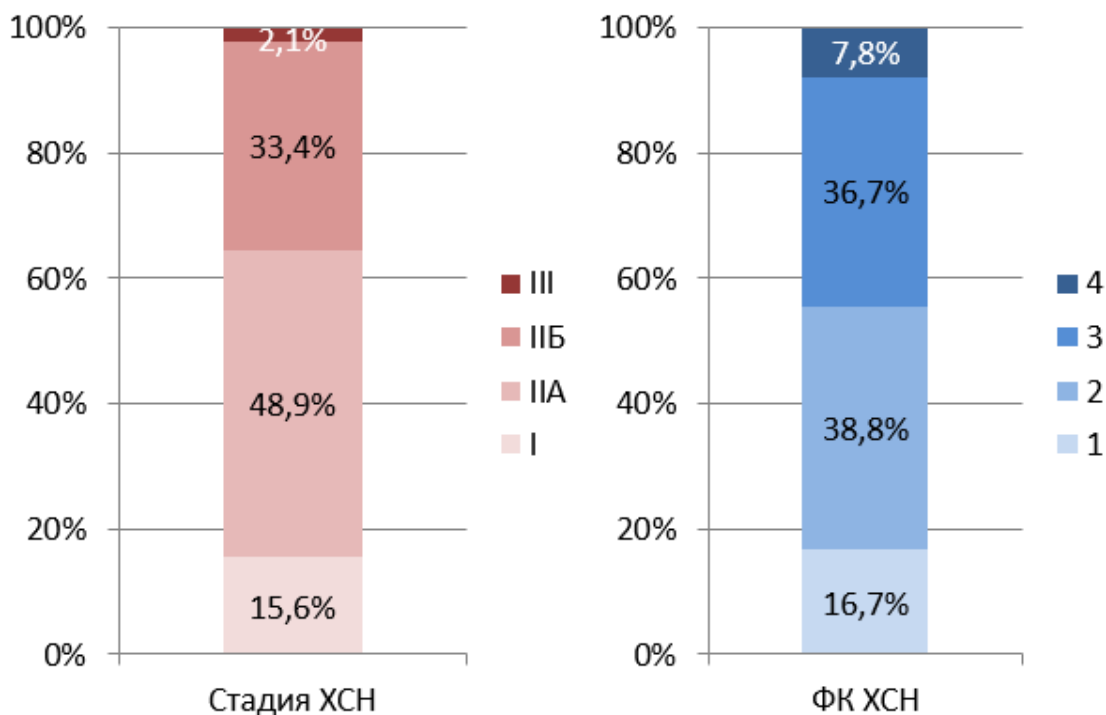


Рисунок 7 – Стадия ХСН по Стражеско – Василенко и функциональный класс ХСН по NYHA у пациентов синдромом первичной гипертрофии миокарда

Динамическое наблюдение за пациентами. Средний срок наблюдения за пациентами составил 11 [3; 36] мес., размах от 1 мес. до 20 лет. На протяжении всего срока наблюдения оценивались первичные (смерть, трансплантация сердца) и вторичные конечные точки (синкопальные состояния, возникновение устойчивой ЖТ, адекватные срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, ИКД). Суточное мониторирование ЭКГ в динамике было оценено 35 пациентам (средний срок 28 [13; 48] мес), а ЭхоКГ – 39 пациентам (средний срок 22 [12; 41] мес). Указан временной промежуток между первым и последним исследованием.

2.3.2. Пациенты с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка

В исследование вошло 125 пациентов с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка (НКМ), 74 (59,2%) - мужчины, 51 (40,8% - женщины), средний возраст $47,2 \pm 16,4$ лет. У 15 (12%) из них НКМ сочетался с ГКМП, у 9 (7,2%) - с АКПЖ, у 6 (4,8%) отмечались признаки выраженной рестрикции, у троих (2,4%) имелись нейромышечные заболевания, вносящие свой вклад в поражение сердца.

Наличие некомпактного слоя может никак себя не проявлять и стать случайной находкой, однако у абсолютного большинства пациентов, включенных в наше исследование, отмечались аритмии и/или сердечная недостаточность. В таблице 6 представлены основные нарушения ритма и проводимости, а также ЭКГ-особенности, которые мы наблюдали в группе НКМ.

Таблица 6 – Основные нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка

Признак	Значение
Число ЖЭС/сутки, шт.	524 [30; 4901]
Наличие неустойчивой ЖТ, %	47,2
Наличие устойчивой ЖТ, %	0,8
Наличие мерцательной аритмии (МА), %	30,4
Пароксизмальная МА, %	13,6
Персистирующая МА, %	8,8
Постоянная МА, %	8,0
Атриовентрикулярная (АВ) блокада I ст., %	11,2
Полная блокада ЛНПГ, %	19,2
Блокада передней ветви ЛНПГ, %	13,6
Полная блокада ПНПГ, %	8,8
PQ, мс	170 [160; 200]
QRS, мс	110 [100; 130]
Гипертрофия ЛЖ на ЭКГ, %	35,2
Снижение вольтажа на ЭКГ, %	12,8
Комплексы QS на ЭКГ, %	14,4
Недостаточная прогрессия зубцов R в грудных отведениях, %	33,6
Синдром слабости синусового узла, %	10,4

Для большинства пациентов была характерна частая желудочковая экстрасистолия, практически у половины были пароксизмы неустойчивой ЖТ, а вот устойчивая ЖТ были лишь у одного человека в группе НКМ, причем у этой пациентки НКМ сочетался с АКПЖ. У трети больных присутствовала мерцательная аритмия, среди них преобладали пациенты с пароксизмальной формой. Более чем у половины пациентов отмечались различные нарушения проводимости по системе ножек пучка Гиса, среди которых чаще всего регистрировалась полная блокада ЛНПГ (19,2%). Признаки гипертрофии ЛЖ, которые могут являться как отражением наличия некомпактного слоя, а также сопутствующей истинной гипертрофии миокарда отмечены у 35% больных. У 12,8%, напротив, отмечалось снижение вольтажа в отведениях от конечностей, а у трети – недостаточное нарастание зубца R в грудных отведениях, что отражает степень поражения миокарда. У 14,4% на ЭКГ присутствовали

комплексы QS. В данной группе больных их наличие в большинстве случаев было связано с перенесенным инфарктом миокарда (16%), в т.ч. эмболической природы, поскольку некомпактный слой может являться источником тромбообразования.

Наличие некомпактного слоя у большинства пациентов было подтверждено как минимум двумя из трех различных методов визуализации (ЭхоКГ, МСКТ или МРТ сердца). У 21 (16,8%) НКМ был верифицирован тремя способами, а у 75 (60%) – двумя. В таблице 7 представлены ЭхоКГ-параметры пациентов из группы НКМ.

Таблица 7 – ЭхоКГ-параметры пациентов с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка

Эхокардиографические параметры	Значения
КДР ЛЖ, см	6,1±0,9
КДО ЛЖ, мл	157 ± 67
Фракция выброса ЛЖ, %	39±14
Фракция выброса ЛЖ < 35%, %	43,2
Размер ЛП, см	4,4±1,1
Объем ПП, мл	63 [47; 88]
ПЗР ПЖ, см	2,9 [2,5; 3,4]
Толщина МЖП, мм	10 [8; 11]
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	10 [9; 11]
Толщина свободной стенки ПЖ	4 [3; 5]
СДЛА, мм. Рт. Ст.	33 [23; 45]
Наличие легочной гипертензии, %	32,8
МР, степень	I-II [I; II]
ТР, степень	I [0-I; I-II]

У пациентов отмечалась тенденция к дилатации левых отделов, средняя ФВ составила 39% за счет некомпактного слоя, а более чем у 40% ФВ ЛЖ была менее 35%. При этом существенных отклонений от нормы со стороны правых отделов и толщины стенок сердца в группе НКМ не отмечалось. В рамках сердечной недостаточности у трети пациентов имелись признаки легочной гипертензии.

Сердечная недостаточность присутствовала в том или ином варианте у 83,2% пациентов. Средняя стадия по Стражеско-Василенко составила IIА [I; IIБ], а клинические проявления в среднем соответствовали 2 [1; 3] ФК по NYHA. На диаграммах (Рисунок 8) представлена структура стадий и функциональных классов ХСН у пациентов с явлениями сердечной недостаточности.

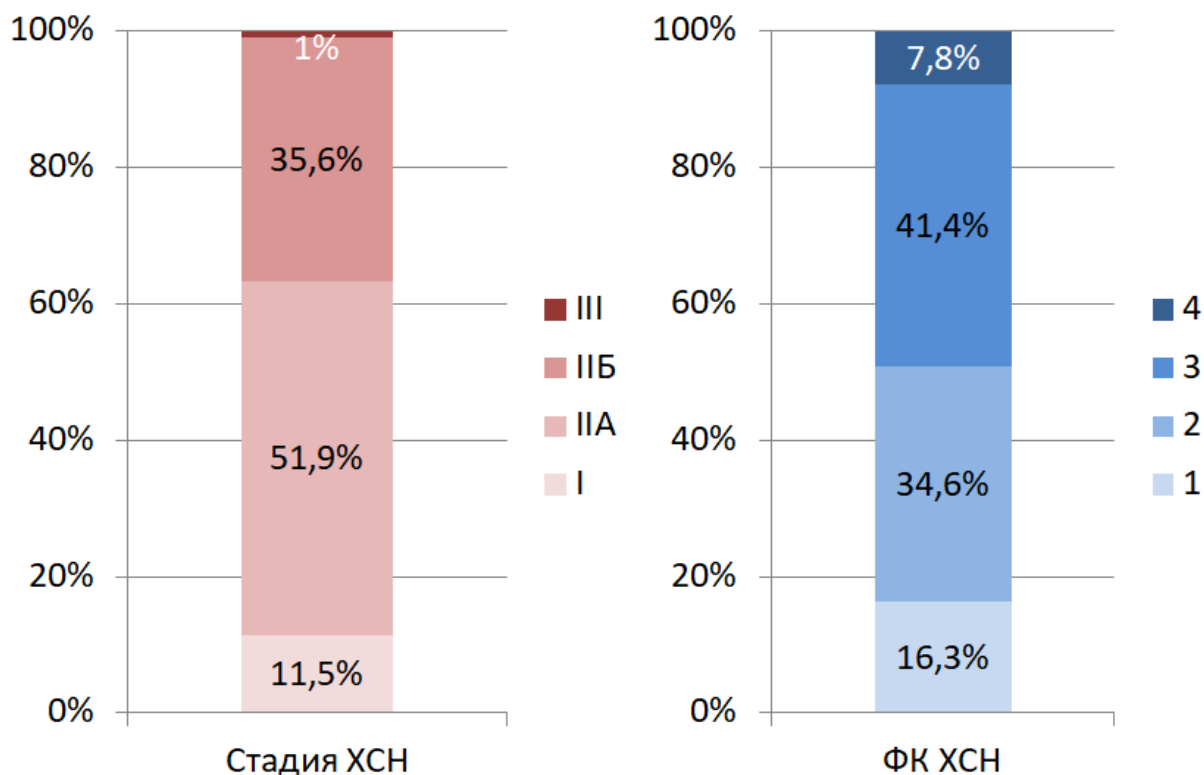


Рисунок 8 – Стадия ХСН по Стражеско – Василенко и функциональный класс ХСН по NYHA у пациентов с синдромом некомпактного миокарда левого желудочка

Динамическое наблюдение за пациентами. Средний срок наблюдения за пациентами составил 14 [4; 41] мес., размах от 1 мес. до 10 лет. На протяжении всего срока наблюдения оценивались первичные (смерть, трансплантация сердца) и вторичные конечные точки (возникновение устойчивой ЖТ, адекватные срабатывания ИКД). Титры антикардиальных антител в динамике были оценены 41 пациенту (средний срок 10 [7; 28] мес.), а ЭхоКГ – 72 пациентам (средний срок 23 [12; 44] мес). Указан временной промежуток между первым и последним исследованием.

2.3.3. Пациенты с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка

В исследование включены 70 пациентов с АКПЖ, их средний возраст составил $38,8 \pm 14,0$ лет, 38 (54,3%) женщин и 32 (45,7%) мужчины. В большинстве случаев диагноз АКПЖ ставился на основании критериев Task Force 2010 (TFC-2010) [149]. Пациенты, включенные в исследование после выхода критериев Падуа [74] с конца 2020 г оценивались также при помощи данных критериев на предмет левожелудочковых и бивентрикулярных форм АКПЖ. Обновленные критерии являются менее «жесткими» в отношении правожелудочковых форм,

поэтому не привели к исключению ни одного из пациентов, диагноз которым был поставлен при помощи TFC-2010 ранее.

Пациенты с АКПЖ были разделены на 4 клинические формы на основании предложенной нами ранее клинической классификации этой кардиомиопатии [2, 13, 129]. Практически у половины пациентов ($n = 34$) была диагностирована латентная аритмическая форма АКПЖ (частая желудочковая экстрасистолия, неустойчивая ЖТ в отсутствие устойчивой). У 13 больных присутствовала развернутая аритмическая форма заболевания (наличие устойчивой ЖТ без признаков сердечной недостаточности). На первый план в клинической картине у 13 пациентов выходила тяжелая сердечная недостаточность, на основании чего эти пациенты были отнесены к АКПЖ с прогрессирующей сердечной недостаточностью. Еще у 9 пациентов АКПЖ сочеталась с НКМ, в связи с чем больные были отнесены к особой клинической форме «АКПЖ в сочетании с НКМ». У одного больного на основании критериев Падуа была диагностирована классическая левожелудочковая форма заболевания, в связи с чем мы не стали относить его ни к одной из вышеперечисленных форм. Структура клинических форм АКПЖ в нашей когорте пациентов представлена на диаграмме (Рисунок 9).

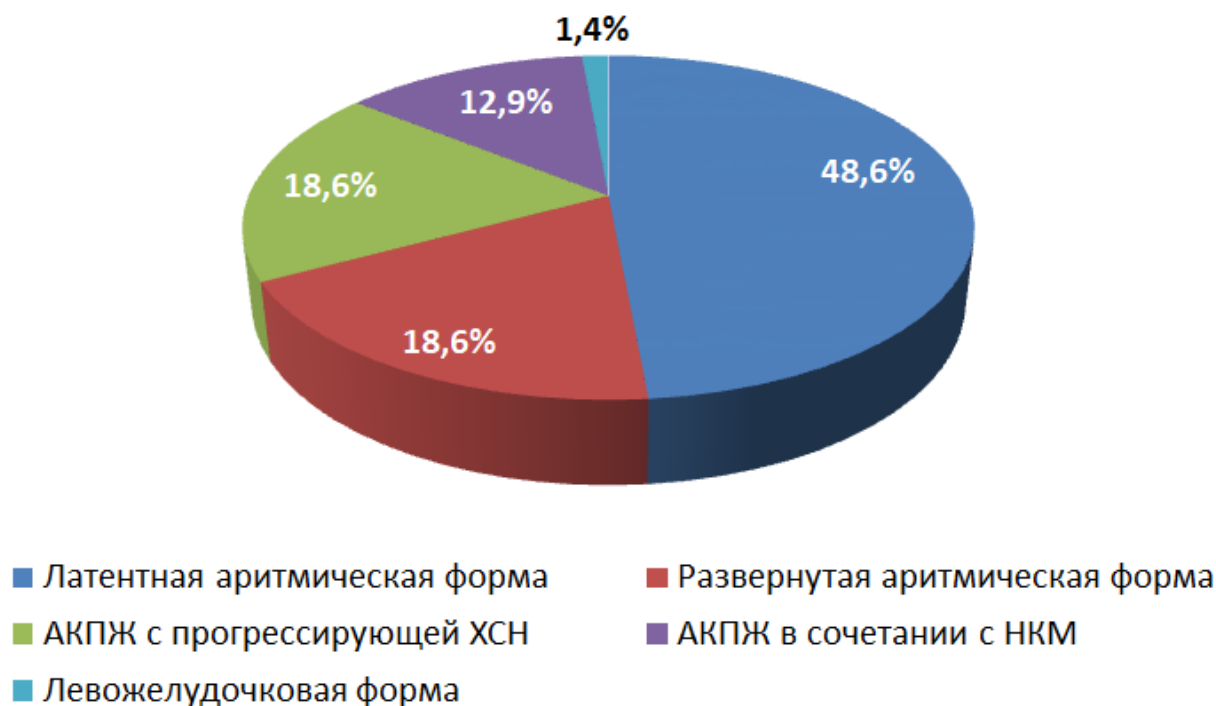


Рисунок 9 – Структура клинических форм АКПЖ

В силу характера заболевания, у всех пациентов присутствовали желудочковые нарушения ритма (Таблица 8). Среднее количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) было велико и составило более 15 тыс/сутки. У 60% больных регистрировалась неустойчивая ЖТ, у трети больных она носила устойчивый характер, при анализе морфологии ЖТ на ЭКГ

установлено, что у 23% пациентов в нашей когорте она носила типичный для АКПЖ характер: имела морфологию блокады ЛНПГ и верхнюю ось (негативные или неопределенные комплексы QRS в отведениях II, III, aVF и положительные в aVL). При этом частота синкопальных состояний была ниже, чем частота развития устойчивой ЖТ и составила 27,1%, что является отражением того факта, что у 4 пациентов устойчивая ЖТ не оказывала критического влияния на гемодинамику. Наджелудочковые нарушения ритма в пациентов с АКПЖ встречались существенно реже: число наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) было минимальным, трепетание предсердий было отмечено лишь у двоих пациентов, а мерцательная аритмия (МА) у 13 (18,6%), причем отмечалась корреляция частоты ее возникновения с возрастом больных ($R = 0,274$, $p = 0,022$). Из нарушений проводимости у пациентов чаще всего фигурировали неполная блокада ПНПГ и АВ-блокада 1 ст (по 14,3%), на втором месте шла полная блокада ПНПГ (10%). Остальные нарушения проводимости представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Основные нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с АКПЖ

Признак	Значение
Число ЖЭС/сутки, тыс.	15,6 [2,8; 31,6]
Наличие неустойчивой ЖТ, n (%)	42 (60)
Наличие устойчивой ЖТ, n (%)	23 (32,9)
ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ и верхней осью, n (%)	16 (22,9)
ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ и нижней или неизвестной осью, n (%)	26 (37,1)
Число НЖЭС/сутки, шт.	6 [0; 20]
Наличие мерцательной аритмии, n (%)	13 (18,6)
Наличие трепетания предсердий, n (%)	2 (2,9)
Атриовентрикулярная (АВ) блокада I ст, n (%)	10 (14,3)
Полная блокада ПНПГ, n (%)	7 (10)
Неполная блокада ПНПГ, n (%)	10 (14,3)
Полная блокада ЛНПГ, n (%)	1 (1,4)
Блокада передней ветви ЛНПГ, n (%)	3 (4,3)

Для оценки **структурно-функциональных параметров ПЖ** при подозрении на АКПЖ предпочтение отдавалось МРТ сердца в связи со сложной геометрией правого желудочка, которую не всегда возможно оценить при трансторакальной ЭхоКГ. Именно для оценки наличия критериев АКПЖ ЭхоКГ было выполнено только одному пациенту, которому невозможно было провести МРТ из-за уже имеющегося имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). В подавляющем большинстве случаев МРТ сердца проводилось до принятия решения о целесообразности имплантации ИКД. Усредненные МРТ- и ЭхоКГ-

параметры представлены в таблице 9. У пациентов с АКПЖ в рамках основного заболевания отмечалась тенденция к дилатации правого желудочка и снижению его сократительной функции, при этом левые отделы у большинства пациентов оставались неизменными, тк в нашей когорте пациентов преобладали классические правожелудочковые формы АКПЖ.

Таблица 9 – ЭхоКГ- и МРТ-параметры пациентов с АКПЖ

Признак	Значение
<i>МРТ-параметры</i>	
КДР ПЖ, см	4,3 ± 1,0
Индексированный объем ПЖ, мл/м ²	93,9 ± 35,8
ФВ ПЖ, %	42,7 ± 11,6
КДО ПЖ, мл	171,7 ± 66,8
КДР ЛЖ, см	5,1 ± 1,3
КДО ЛЖ, мл	168,4 ± 53,0
ФВ ЛЖ, %	54,2 ± 16,0
Дискинезия ПЖ, %	70,0
Жировые включения в миокарде, %	48,6
<i>ЭхоКГ-параметры</i>	
КДР ЛЖ, см	5,3 ± 0,8
КДО ЛЖ, мл	115,6 ± 36,7
ФВ ЛЖ, %	54,7 ± 13,3
ПП, мл	53 [37; 70]
ЛП, мл	59 [43; 82]
Передне-задний размер (ПЗР) ПЖ, см	2,8 [2,2; 3,7]
Толщина свободной стенки ПЖ, мм	3,25 [3,0; 4,0]
Митральная регургитация (МР), степень	1 [0;1]
Трикуспидальная регургитация (ТР), степень	1 [0;1]
Е/А	1,3 [1,1; 1,6]
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), мм рт. ст.	29,1 ± 12,9

Проявления сердечной недостаточности отмечены у 29 (41,4%) пациентов с АКПЖ, однако на первый план в клинической картине явления сердечной недостаточности выходили у 13 (18,6%) пациентов, которые относились к АКПЖ с прогрессирующей сердечной недостаточностью. Структура стадий и ФК ХСН отражена на диаграмме (Рисунок 10). Средняя стадия ХСН по Стражеско-Василенко среди пациентов с ХСН составила IIА [I-IIА; IIБ], а ФК по NYHA 2 [1; 3].

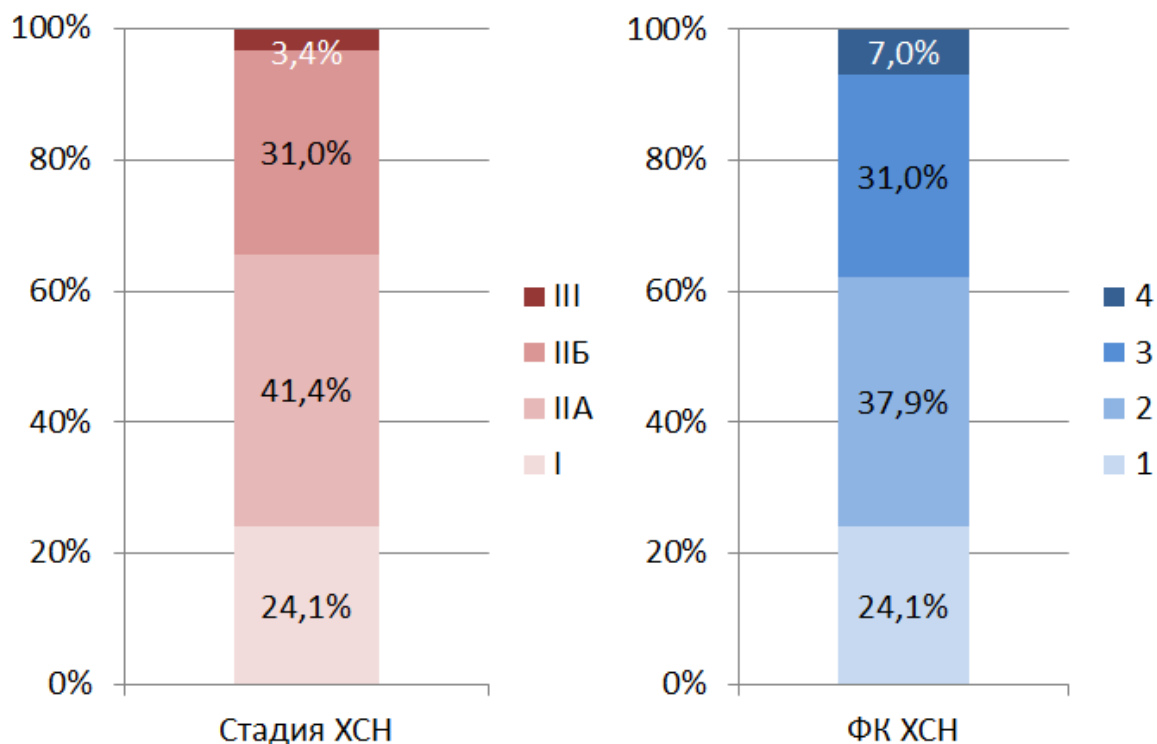


Рисунок 10 – Стадия ХСН по Стражеско – Василенко и функциональный класс ХСН по NYHA у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка

Динамическое наблюдение за пациентами. Средний срок наблюдения за пациентами составил 21 [5; 61] мес. (от 1 мес. до 19 лет). Кроме того, нами был тщательно проанализирован анамнез заболевания, в частности, период от появления первых симптомов до обращения в ФТК. Срок от дебюта заболевания до последнего контакта с пациентами составил в среднем 6,5 [3; 11,7] лет. Наличие неблагоприятных событий (смерть, трансплантация сердца, обмороки, возникновение устойчивой ЖТ, адекватные срабатывания ИКД) у пациентов с АКПЖ оценивалось именно за весь период течения болезни. Суточное мониторирование ЭКГ в динамике оценено 44 (62,9%) больным (средний срок 26,5 [12; 66] мес), ЭхоКГ – 36 (51,4%) пациентам (средний срок 26 [12; 60] мес), а антикардиальные антитела 28 (40%) больным (средний срок 26 [14; 55] мес). В качестве срока указан временной промежуток между первым и последним исследованием.

2.3.4. Пациенты с первичной дилатационной кардиомиопатией

В исследование вошло 60 пациентов с первичной ДКМП. Средний возраст пациентов составил $45 \pm 14,5$ лет, среди пациентов преобладали мужчины – 75% ($n = 45$), женщины – 25% ($n = 15$).

Критерии диагноза ДКМП были стандартными: дилатация камер сердца (как минимум ЛЖ) и снижение сократимости (ФВ ЛЖ < 50%) по данным ЭхоКГ в отсутствие пороков сердца, гипертонии и ИБС [39, 139]. Одной из самых частых причин синдрома ДКМП является миокардит, однако среди всех пациентов с синдромом ДКМП были отобраны больные с первичными формами, а именно с верифицированными мутациями, ассоциированными с фенотипом ДКМП, и/или отягощенным по ДКМП семейным анамнезом, а также пациенты с ранним дебютом заболевания и его постепенным неуклонным прогрессированием. Исключались пациенты с токсической природой ДКМП (алкоголь, химиотерапия и др.). Не входили в эту подгруппу и пациенты с дилатацией сердца как конечной стадией других кардиомиопатий (НКМ, АКПЖ, ГКМП и РКМП).

У пациентов с ДКМП в рамках фиброзных изменений миокарда и/или активного воспалительного процесса нарушалась электрическая однородность миокарда, что проявлялось клинически в виде нарушений ритма и проводимости, а также изменений на ЭКГ (Таблица 10). У больных присутствовала ЖЭС, в среднем порядка 1000/сут, практически у половины регистрировались пробежки неустойчивой ЖТ, а у 8,3% устойчивая ЖТ. У 40% в том или ином виде присутствовала ФП (отдельные ее формы представлены в таблице 10).

Таблица 10 – Основные нарушения ритма и проводимости сердца и особенности ЭКГ у пациентов с первичной ДКМП

Признак	Значение
Число ЖЭС/сутки	960 [62; 4188]
Наличие неустойчивой ЖТ, n (%)	29 (48,3)
Наличие устойчивой ЖТ, n (%)	5 (8,3)
Наличие мерцательной аритмии, n (%)	24 (40,0)
Пароксизмальная мерцательная аритмия, n (%)	9 (15,0)
Персистирующая мерцательная аритмия, n (%)	7 (11,7)
Постоянная мерцательная аритмия, n (%)	8 (13,3)
Полная блокада ПНПГ, n (%)	2 (3,3)
Полная блокада ЛНПГ, n (%)	20 (33,3)
Блокада передней ветви ЛНПГ, n (%)	8 (13,3)
Признаки гипертрофии ЛЖ на ЭКГ, n (%)	22 (36,7)
Низкий вольтаж комплекса QRS, n (%)	11 (18,3)
Недостаточная прогрессия зубца R в грудных отведениях, n (%)	18 (30,0)

Из нарушений проводимости чаще всего наблюдалась полная блокада ЛНПГ, которая присутствовала у каждого третьего пациента, что отражает глубину поражения ЛЖ. Несмотря на фенотип ДКМП, у трети больных были признаки гипертрофии ЛЖ на ЭКГ, у 18,3%, напротив, имелись критерии низкого вольтажа, а еще у трети отмечалось недостаточное нарастание зубца R в грудных отведениях.

При анализе ЭхоКГ параметров, в первую очередь, отмечается характерная для данной группы дилатация ЛЖ (в среднем до 6,6 см и 200 мл) со снижением его ФВ (в среднем 31%), причем у двух третей больных ФВ ЛЖ была ниже 35%, отмечалось снижение среднего показателя VTI (Таблица 11). У большинства больных отмечалась относительная митральная недостаточность, связанная с дилатацией ЛЖ. Кроме того, у многих пациентов, наряду с дилатацией ЛЖ, были расширены оба предсердия. ПЖ был вовлечен в патологический процесс в меньшей степени и его средние размеры в выборке находятся на верхней границе нормы, а ТР на уровне I ст.

Таблица 11 – ЭхоКГ-параметры пациентов с первичной ДКМП

Эхокардиографические параметры	Значения
КДР ЛЖ, см	6,6 ± 0,8
КДО ЛЖ, мл	200,8 ± 81,1
Фракция выброса ЛЖ, %	30,9 ± 10,8
Фракция выброса ЛЖ < 35%, n (%)	37 (61,7)
VTI, см	11,7 ± 3,6
Размер ЛП, см	4,8 ± 0,9
Объем ПП, мл	80 [55; 110]
ПЗР ПЖ, см	3,1 ± 0,7
Толщина МЖП, мм	10 [9; 11]
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	10 [9; 11]
Толщина свободной стенки ПЖ	4 [3,1; 4,4]
СДЛА, мм. рт. ст.	42 [29; 54]
Фиброзное кольцо МК, см	3,7 ± 0,5
МР, степень	II [I; II- III]
ТР, степень	I [I; II]

Сердечная недостаточность в группе ДКМП ожидаемо присутствовала у абсолютного большинства (59 (98,3%) из 60) пациентов. Средняя стадия по Стражеско-Василенко составила ПБ [IIА; IIБ], а клинические проявления в среднем соответствовали 3 [2; 3] ФК по NYHA. На диаграммах (Рисунок 11) представлена структура стадий и функциональных классов ХСН у пациентов с явлениями сердечной недостаточности.

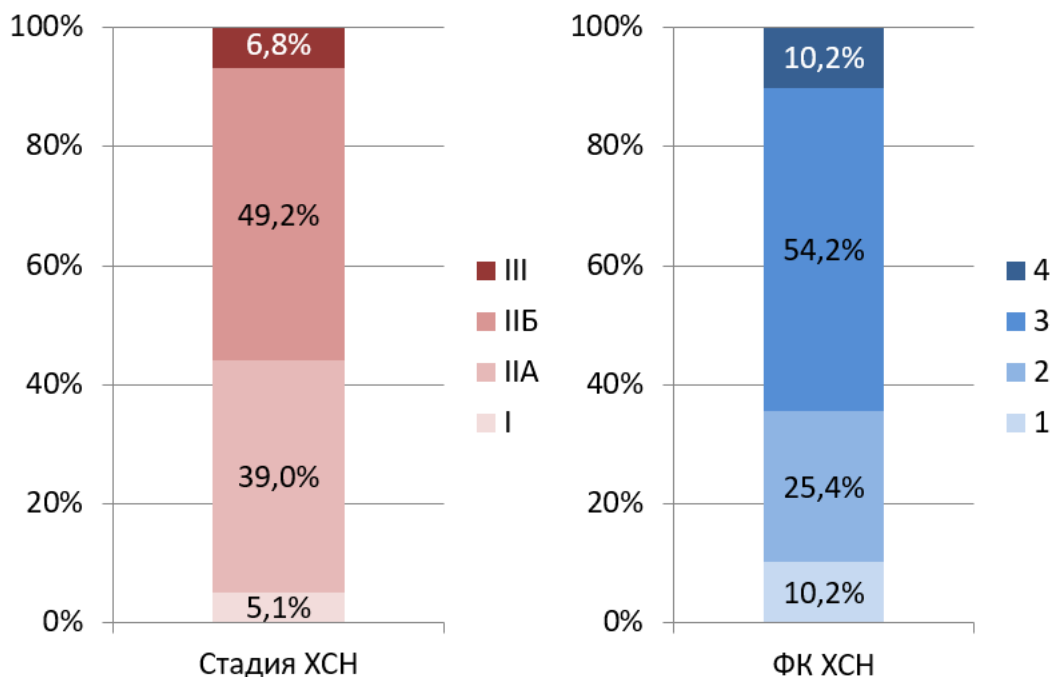


Рисунок 11 – Стадия ХСН по Стражеско – Василенко и функциональный класс ХСН по NYHA у пациентов с первичной дилатационной кардиомиопатией

Динамическое наблюдение за пациентами. Средний срок наблюдения за пациентами составил 15 [5; 47] мес. (от 1 мес. до 10 лет). Кроме того, был тщательно проанализирован анамнез заболевания, в частности, период от появления первых симптомов до обращения в ФТК. Срок от дебюта заболевания до последнего контакта с пациентами составил в среднем 4,8 [2,7; 8] лет. Наличие неблагоприятных событий (смерть, трансплантация сердца, обмороки, возникновение устойчивой ЖТ, адекватные срабатывания ИКД, комбинированная конечная точка «оправданные шоки ИКД + ВСС») у пациентов с ДКМП оценивалось за весь период течения болезни. ЭхоКГ в динамике оценено 34 (56,7%) пациентам (средний срок 19 [7; 50] мес), а антикардиальные антитела 19 (31,7%) больным (средний срок 13 [8; 24] мес). В качестве срока указан временной промежуток между первым и последним исследованием.

2.3.5. Пациенты с рестриктивной кардиомиопатией

Рестриктивная кардиомиопатия является самой редкой из всех кардиомиопатий. В данную группу вошло 30 пациентов, 15 мужчин и 15 женщин, средний возраст $54,9 \pm 14,8$ лет, у которых на первый план в клинической картине выходил рестриктивный компонент: 15 больных с первичной рестриктивной кардиомиопатией, 13 с амилоидозом с поражением сердца (8 – AL-амилоидоз, 5 – TTR-амилоидоз, из которого у 2 мутантный, а у 3 – дикий тип), и по 1

пациенту с болезнью Данона и эндомиокардитом Лёффлера (Рисунок 12). У 6 пациентов с первичной РКМП одновременно присутствовали признаки и у 1 – повышенная трабекулярность, не достигающая критериев НКМ.

Морфологическое исследование миокарда было проведено 11 больным: ЭМБ (n = 9), интраоперационная биопсия (n = 1), аутопсия (n = 1).

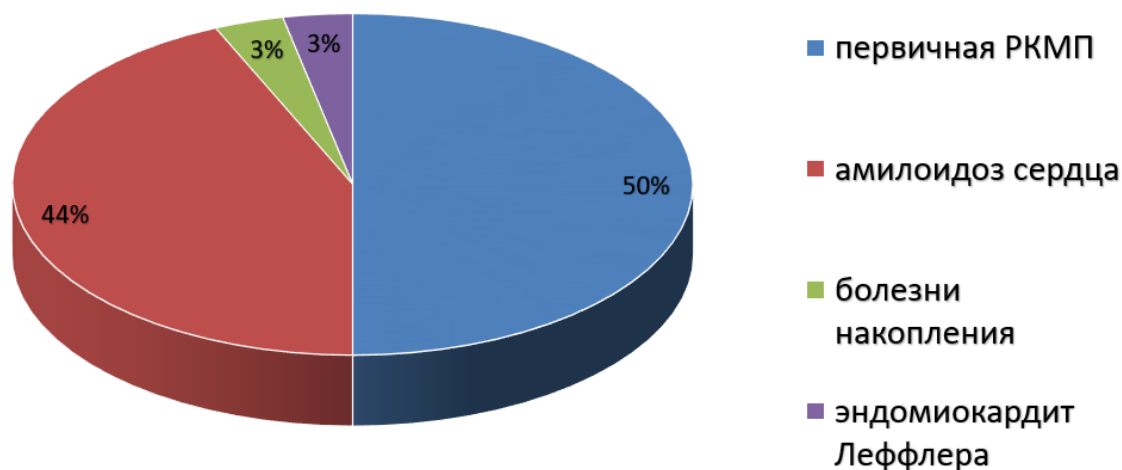


Рисунок 12 – Структура пациентов с рестриктивным фенотипом

Наличие тяжелой рестрикции миокарда стало благоприятным фоном для возникновения различных нарушений ритма и проводимости у пациентов из данной группы (Таблица 12). У двух третей больных (65,6%) как отражение значительной гемодинамической перегрузки и ремоделирования предсердий вследствие повышенной жесткости желудочков регистрировалась МА: у 25% отмечалась постоянная форма ФП, у 15,6% - персистирующая, а у 25% - пароксизмальная. Также стоит отметить, что 44% пациентов имелись и другие нарушения ритма: наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, а также ЖТ, которая во всех случаях носила неустойчивый характер. Нарушения проводимости также встречались достаточно часто в этой группе – АВ блокада 1 степени была зарегистрирована у 18,75% пациентов, полная блокада ЛНПГ – у 6,3%, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса – у 15,6%, блокада правой ножки – также у 15,6%. Снижение вольтажа на ЭКГ отмечалось почти у половины пациентов, что является проявлением болезней накопления, а также отражает выраженность поражения миокарда, и может быть предиктором неблагоприятных исходов. Наконец, у 28% были обнаружены комплексы Q/QS на ЭКГ.

Таблица 12 – Основные нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с рестриктивным фенотипом

Признак	Значение
Число ЖЭС/сутки, шт.	129 [7; 810]
Наличие неустойчивой ЖТ, %	43,8
Наличие устойчивой ЖТ, %	0
Число НЖЭС/сутки, шт.	303 [30; 4503]
Наличие мерцательной аритмии (МА), %	65,6
Пароксизмальная МА, %	25
Персистирующая МА, %	15,6
Постоянная МА, %	25
Атриовентрикулярная (АВ) блокада I ст., %	18,75
Полная блокада ЛНПГ, %	6,3
Блокада передней ветви ЛНПГ, %	15,6
Полная блокада ПНПГ, %	15,6
PQ, мс	185 [160; 220]
QRS, мс	110 [100; 120]
Гипертрофия ЛЖ на ЭКГ, %	12,5
Снижение вольтажа на ЭКГ, %	46,9
Комплексы QS на ЭКГ, %	28,1

При выполнении ЭхоКГ, у всех пациентов с рестриктивным фенотипом из нашей группы было установлено увеличение размеров ЛП, а также объемов ЛП и ПП (Таблица 13).

Таблица 13 – ЭхоКГ-параметры пациентов с рестриктивным фенотипом

Эхокардиографические параметры	Значения
КДР ЛЖ, см	4,8±0,8
КДО ЛЖ, мл	75 [56,75; 116,75]
КСР ЛЖ, см	3,4 [2,1; 5,5]
Фракция выброса ЛЖ, %	50,1±13,1
Объем ЛП, мл	95 [76; 106]
Размер ЛП, см	4,6±0,6
Объем ПП, мл	77,5 [55,25; 107]
ПЗР ПЖ, см	3,1±0,7
Толщина МЖП, мм	12,5 [9; 13]
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	12 [10; 13]
Гипертрофия ПЖ, %	21,9
Е/А	2,7±0,4
СДЛА, мм. рт. ст.	42 [31; 50]
Легочная гипертензия, %	68,8
МР, степень	I [I; II]
ТР, степень	I [I; II]

Ожидаемо присутствовала выраженная диастолическая дисфункция, а у 2/3 больных были признаки легочной гипертензии. Средняя толщина МЖП и ЗС ЛЖ составила 12,5 и 12 мм соответственно, а у 21,6% была также обнаружена гипертрофия ПЖ. Наличие гипертрофии миокарда не характерно для первичной РКМП, однако при характеристике нашей группы пациентов присутствует за счет пациентов с амилоидозом с поражением сердца. Более детальная информация представлена ниже в таблице.

Сердечная недостаточность наблюдалась - у всех пациентов в выборке, функциональный класс по NYHA в среднем соответствовал 3 [2-3; 3], стадия по Стражеско-Василенко ПБ [IIA; IIБ]. Подробная структура пациентов с ХСН представлена на диаграммах (Рисунок 13).

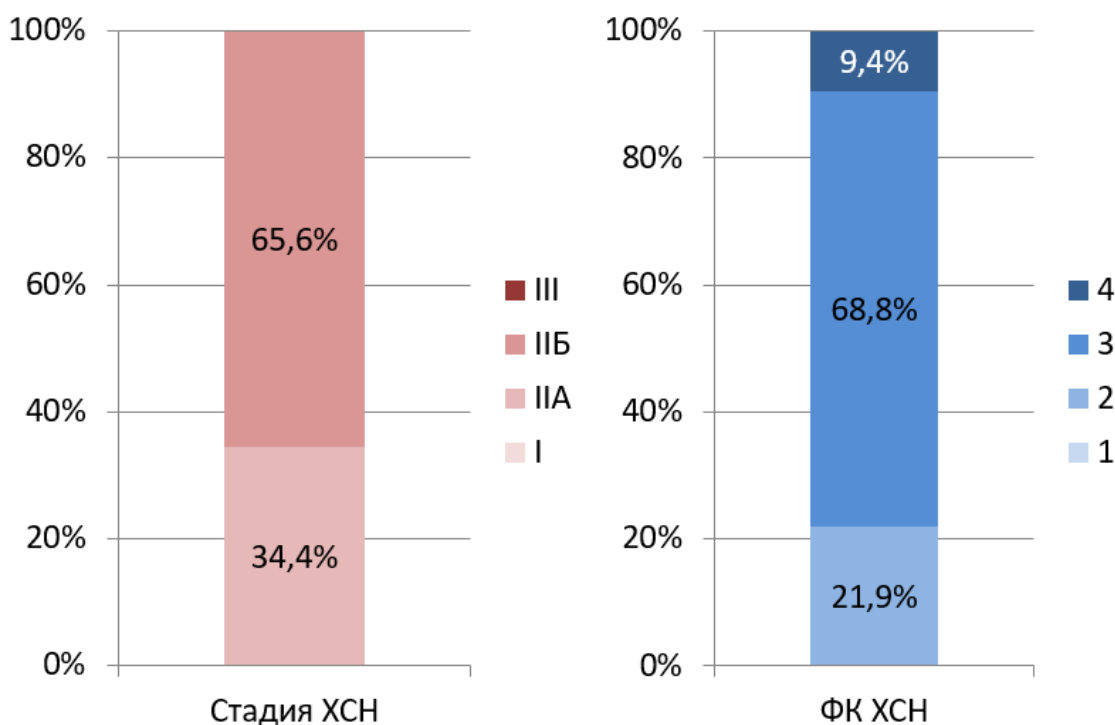


Рисунок 13 – Стадия ХСН по Стражеско – Василенко и функциональный класс ХСН по NYHA у пациентов с рестриктивным фенотипом

Динамическое наблюдение за пациентами. Средний срок наблюдения за пациентами составил 8 [2; 45] мес., размах от 13 дней до 20 лет. На протяжении всего периода оценивались первичные (смерть, трансплантация сердца), а также вторичные конечные точки (синкопе, возникновение ЖТ, срабатывания кардиовертера-дефибриллятора, имплантация ИКД). Суточное мониторирование ЭКГ в динамике было проведено 14 пациентам (средний срок 14,5 [3; 42] мес), а ЭхоКГ – 17 пациентам (средний срок 23 [5; 52] мес). Титры антикардиальных антител повторно оценены 7 пациентам (средний срок 34 [26; 49] мес. Указан временной промежуток между первым и последним исследованием.

2.4. Методика проведения исследования

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 14.

На этапе обследования пациентов в первую очередь оценивалось наличие критериев включения и невключения в исследование. В зависимости от результатов обследования пациенты разделялись на основную группу (пациенты с миокардитом) и группу сравнения (пациенты без миокардита), а также на подгруппы в зависимости от типа кардиомиопатии. Сравнение пациентов с миокардитом и без проводилось внутри соответствующих подгрупп. Диагноз кардиомиопатии устанавливался на основании общепринятых критериев в зависимости от типа кардиомиопатии (см. раздел 2.3.), а наличие миокардита верифицировалось при помощи морфологического исследования миокарда или при помощи алгоритма неинвазивной диагностики миокардита, представленного ниже.

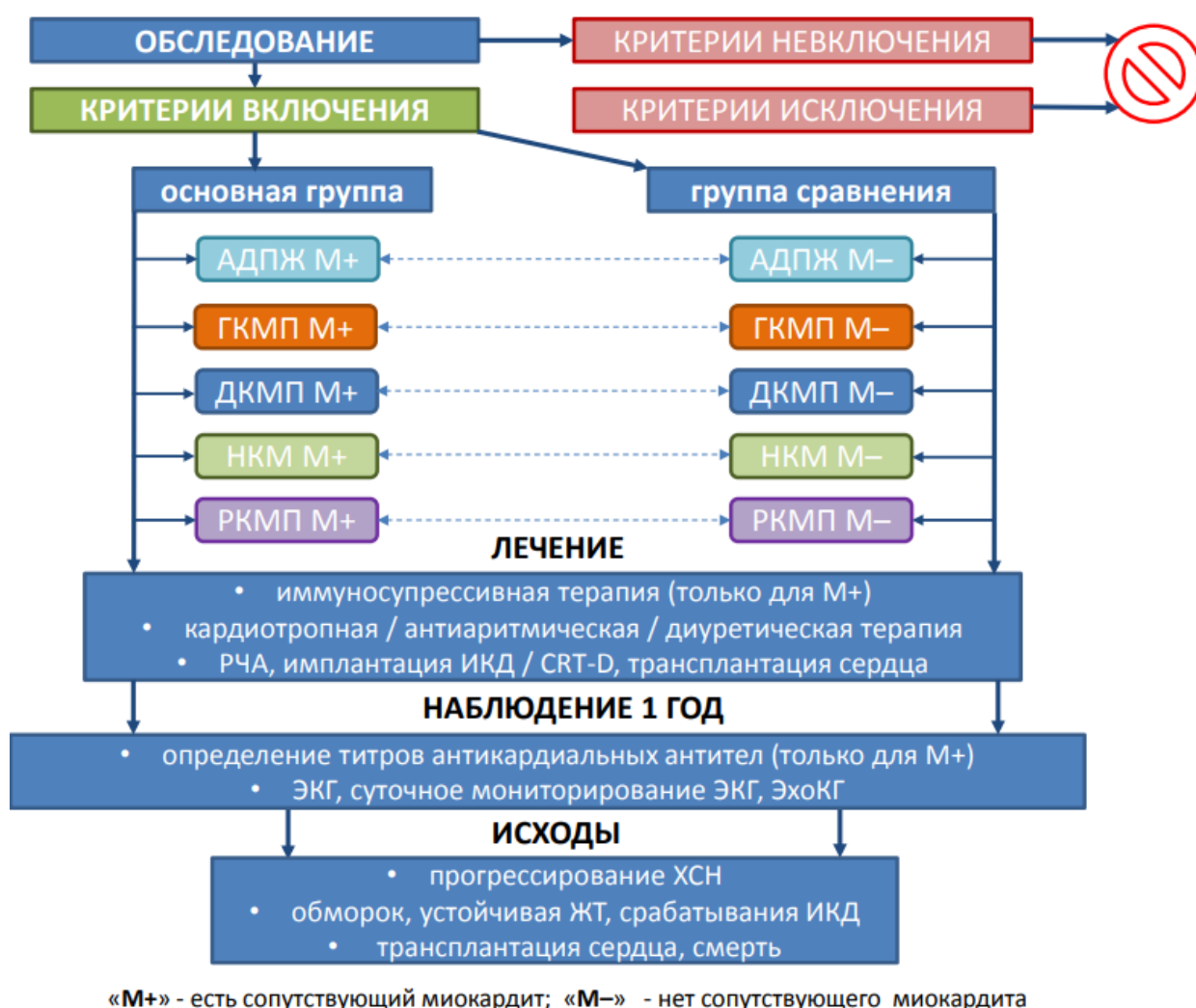


Рисунок 14 – Дизайн исследования

Алгоритм неинвазивной диагностики миокардита.

У пациентов, которым не проводилось морфологическое исследование миокарда, диагностика миокардита осуществлялась неинвазивным образом. Для этого использовался разработанный и валидизированный в ФТК О.В. Благовой, А.В. Недоступом и Ю.В. Осиповой алгоритм неинвазивной диагностики миокардита [14]. Алгоритм разработан на основании оценки диагностической ценности различных неинвазивных критериев в сопоставлении с данными морфологического исследования миокарда у 100 больных. Важное значение в постановке диагноза имели наличие полной анамнестической триады (связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией; острое начало; давность заболевания менее года), системных иммунных проявлений, высоких титров антикардиальных антител (в особенности, специфического АНФ), в качестве дополнительных признаков использовались отсроченное накопление контраста субэпикардальной локализации по данным МРТ или МСКТ сердца и другие малые критерии миокардита. Диагноз миокардита ставился при наличии 5 и более баллов. Более детально данный алгоритм представлен ниже.

Критерии миокардита в соответствии с алгоритмом подразделялись на большие и малые:

Большие критерии миокардита (2 балла за каждый критерий):

- анамнестическая триада (связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией; острое начало; давность заболевания менее 1 года) или острое начало + связь с инфекцией;
- системные иммунные проявления;
- высокие титры антикардиальных антител.

Малые критерии миокардита (1 балл за каждый критерий):

- возраст от 40 лет;
- острое начало;
- связь дебюта/обострения симптомов с инфекцией;
- давность до года;
- ангины/тонзиллит;
- микроваскулярная стенокардия/ишемия (может сочетаться с атеросклерозом);
- вирусный геном в крови;
- лейкоцитоз, СРБ, увеличение СОЭ, фибриногена;
- повышение АСЛО;
- общие иммунные изменения в крови (повышение уровня γ -глобулинов, РФ, антител к ДНК, кардиолипину, стандартный АНФ);
- положительный тропонин;
- патологический Q/ комплексы QS на ЭКГ;
- атриомегалия (для пациентов с аритмиями);

- локальные гипокинезы (ЭхоКГ);
- выпот в перикарде;
- нарушения перфузии (сцинтиграфия);
- отсроченное накопление (КТ/МРТ).

Вероятность миокардита у пациента оценивалась на основании полученной суммы баллов при помощи диагностическое правила:

- 1-2 балла (1 большой / 2 и менее малых критерия) – **низкая**;
- 3-4 (2 больших/ 1 большой и 1-2 малых/ 3-4 малых) – **средняя**;
- 5-7 (3 больших/ 2 больших и 1 малый/ 1 большой и 3-5 малых) – **высокая**;
- 8 и более (3 больших и 2 малых/ 2 больших и 4 малых) – **очень высокая**. [14].

На этапе лечения пациентам в основной группе проводилась ИСТ миокардита в случае отсутствия противопоказаний и возможности адекватного контроля эффективности и безопасности лечения. Выбор режима ИСТ зависил от выраженности клинических проявлений миокардита и индивидуальных особенностей пациентов:

- «мягкий» режим ИСТ (гидроксихлорохин 200-400 мг/сут) применялся при аритмическом варианте миокардита или миокардите с дилатацией камер сердца с умеренными иммунологической активностью (повышены 1-2 типа антикардиальных антител без АНФ) и умеренными клиническими проявлениями (1-2 ФК ХСН) без значимого прогрессирования симптомов на фоне оптимальной кардиотропной терапии, а также при нежелательности назначения глюкокортикостероидов;

- «средний» режим ИСТ (метилпреднизолон 4-28 мг/сут в виде монотерапии или + гидроксихлорохин 200 мг/сутки) применялся при повышении титров нескольких типов антикардиальных антител в 3-4 раза, а АНФ до 1:40-1:80, средней клинической тяжести пациента (2-3 ФК ХСН, ФВ 30-40%), прогрессировании симптомов на фоне оптимальной кардиотропной терапии и нежелательности применения высоких доз глюкокортикостероидов;

- «агрессивный» режим ИСТ (метилпреднизолон в дозе 32-48 мг/сутки в виде монотерапии или в сочетании с гидроксихлорохином 200 мг/сут или азатиоприном 75-150 мг/сут) применялся при высокой иммунологической активности (АНФ в титре 1:160-1:320), тяжелом клиническом течении заболевания (3-4 ФК ХСН, ФВ < 30%, резистентные к терапии, опасные нарушения ритма), остром начале миокардита с быстрым прогрессированием симптомов.

ИСТ продолжалась длительно, не менее года, с целью стойкого подавления активности миокардита и снижения вероятности рецидива. В случае назначения глюкокортикостероидов через месяц от начала лечения начиналось снижение дозы препарата до поддерживающей (4-8 мг/сутки в

пересчете на метилпреднизолон). Полностью структура ИСТ миокардита в каждой из подгрупп будет раскрыта в главе «Результаты».

При наличии соответствующих показаний, пациентам основной группы и группы сравнения проводилось медикаментозное и в ряде случаев хирургическое лечение. В рамках медикаментозного лечения по показаниям выполнялся подбор антиаритмической терапии, а также оптимальной кардиотропной и диуретической терапии при наличии клинических проявлений сердечной недостаточности. Хирургическое лечение представляло собой интервенционное лечение (РЧА аритмогенного фокуса при частой мономорфной ЖЭС или устойчивой ЖТ, МА или трепетания предсердий, дополнительного предсердно-желудочкового соединения; имплантация ИКД/CRT-D) и трансплантацию сердца.

На этапе контроля через 12 месяцев проводилось повторное обследование пациентов, в ходе которого пациентам основной группы оценивались титры антикардиальных Ат в динамике, кроме того пациентам основной группы и группы сравнения проводились контрольные ЭКГ в покое, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и ЭхоКГ. Сроки наблюдения за пациентами и сроки выполнения контрольных обследований указаны отдельно для каждой подгруппы в разделе 2.3. Если пациент длительно наблюдался в ФТК и неоднократно проходил вышеперечисленные обследования, в базу данных вносились все промежуточные результаты, однако при статистической обработке информации в рамках оценки динамики состояния пациентов, использовались данные наиболее поздних исследований. Следует отметить, что включение больных в регистр продолжалось на протяжении всего исследования, чтобы получить более детальную характеристику пациентов с миокардитом и без при различных кардиомиопатиях, поэтому у больных, набранных менее чем за 6 мес. до окончания исследования, отсутствуют данные динамического наблюдения.

На протяжении всего срока наблюдения за пациентами, помимо данных лабораторных и инструментальных исследований, оценивались следующие **конечные точки (исходы заболевания)**:

- смерть от кардиологических и иных причин;
- аритмические события;
 - обмороки;
 - зарегистрированные эпизоды устойчивой ЖТ/ФЖ;
 - адекватные срабатывания ИКД;
- появление или прогрессирование сердечной недостаточности.

На каждом из этапов исследования пациент мог по собственному желанию выйти из исследования (это единственный критерий исключения), однако таких больных не было.

2.5. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программы IBM SPSS Statistics v.26. Дискретные данные представлены в виде распределения абсолютных значений и процентов. Непрерывные данные представлены в виде среднего арифметического \pm среднее квадратичное отклонение, если распределение значений было близким к нормальному, или в виде квартилей 50 [25; 75] в случае, если распределение изучаемых значений существенно отличалось от нормального. Нормальность распределения оценивалась с применением одновыборочного теста Колмогорова – Смирнова при количестве наблюдений от 50 и выше, при меньшем количестве наблюдений использовался тест Шапиро-Уилка.

Сравнение пациентов по группам (независимые выборки) проводилось при помощи χ^2 (для таблиц 2×2 – в варианте точного теста Фишера), а для остальных типов переменных – при помощи T -теста Стьюдента в случае приблизительно нормального распределения и числа наблюдений свыше 50, в противоположном случае использовался U -тест Манна – Уитни. При повторных измерениях с целью оценки динамики стадии и ФК ХСН, титров антикардиальных антител, параметров ЭхоКГ и суточного мониторинга ЭКГ, использовался критерий Уилкоксона. Достоверными (статистически значимыми) считались различия при $p \leq 0,05$.

Для оценки связи между двумя показателями для метрических переменных с приблизительно нормальным распределением использовался коэффициент корреляции Пирсона, для категориальных (дихотомических и порядковых) переменных, а также метрических переменных, распределение которых существенно отличалось от нормального, применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Применение непараметрических методов при анализе малых выборок пациентов направлено на повышение валидности результатов, в том числе за счет снижения вероятности ошибки второго рода (ситуации, когда нулевая гипотеза [отсутствие значимых различий/связей] принимается, несмотря на то, что на самом деле верна альтернативная гипотеза [различия/связи между группами существуют]).

При оценке предикторов неблагоприятных исходов заболевания рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Для однофакторного и многофакторного анализа использовалась линейная регрессия. Также применялся анализ выживаемости, факторы риска проверялись при помощи регрессии Кокса. Если обнаруженный фактор риска был представлен непрерывной переменной, для удобства его применения в клинической практике в качестве предиктора, при помощи ROC-кривых определялось пороговое значение (точка с максимально близкими показателями чувствительности и специфичности), в соответствии с которым наблюдения разделялись на две группы для

последующего анализа. Графически показатели выживаемости, в зависимости от отсутствия или наличия факторов риска, представлены в виде кривых Каплана – Майера.

Полученные в ходе статистического анализа данных результаты представлены в виде таблиц, графиков и диаграмм, созданных при помощи программы SPSS statistics v.26 и пакета приложений Microsoft Office 2010.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

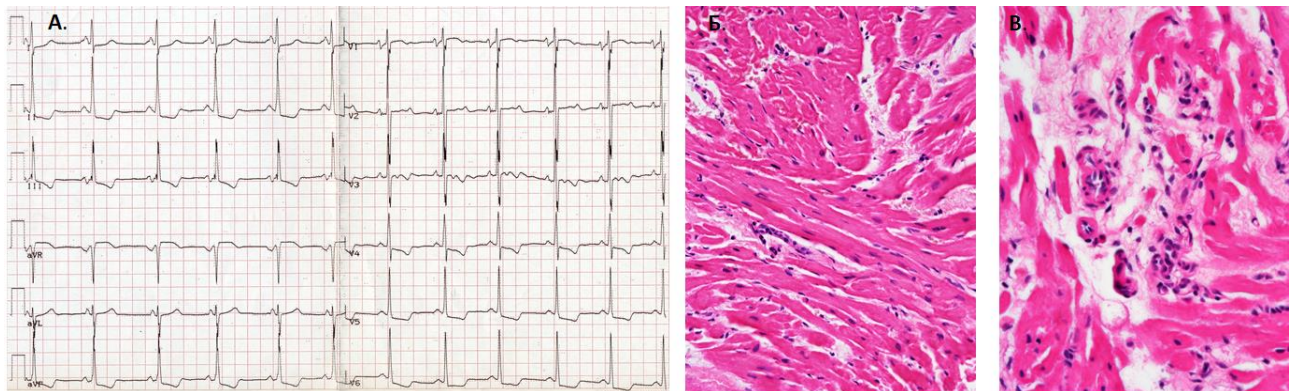
3.1. Миокардит при синдроме первичной гипертрофии миокарда

Сопутствующий миокардит диагностирован у 30% больных. В связи с высокой гетерогенностью выборки отдельно была проанализирована каждая нозологическая группа пациентов.

3.1.1. Гипертрофическая кардиомиопатия

3.1.1.1. Частота миокардита при гипертрофической кардиомиопатии и особенности клинического течения у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с миокардитом

Диагноз ГКМП была диагностирован 68 (68%) пациентам в нашей когорте больных с синдромом гипертрофии миокарда. Из них 37 (54,4%) женщины, 31 (45,6%) – мужчины, средний возраст пациентов $47,5 \pm 14,1$ лет. Миокардит в группе ГКМП был выявлен у 30,9% пациентов ($n = 21$), из них у 7 (33,3% от всех пациентов с миокардитом и 58,3% от пациентов, которым было выполнено морфологическое исследование миокарда) выявлен геном кардиотропных вирусов в миокарде (Рисунок 15). Доля миокардита среди пациентов, которым выполнено морфологическое исследование миокарда, была еще выше и составила 60% ($n = 12$).



А. ЭКГ в покое. Признаки гипертрофии левого предсердия и левого желудочка. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Неглубокие несимметричные отрицательные зубцы Т с депрессией сегмента ST до 2 мм в отв. II, III, aVF, V3-V6, подъем сегмента ST до 1 мм в отв. aVR, V1-V2. **Б, В.** Эндомиокардиальная биопсия, окраска гематоксилином и эозином (Б - малое увеличение; В - большое увеличение). Изменения миокарда в виде причудливой формы ветвящихся кардиомиоцитов, мелкоочагового кардиосклероза с неоангиогенезом и лимфогистиоцитарными инфильтратами в очагах склероза.

Рисунок 15 – Результаты обследования пациентки 3. с сочетанием ГКМП и миокардита

Практически у двух третей больных ($n = 13$) с миокардитом отмечалось острое нарастание симптомов сердечной недостаточности или усугубление нарушений ритма, а также связь декомпенсации с перенесенной инфекцией, что позволило заподозрить этот диагноз (Таблица 14).

Таблица 14 – Характеристики пациентов с ГКМП в зависимости от наличия или отсутствия миокардита [25]

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	IIA [IIA; IIA]	IIA [I; IIA]	н/д
ФК ХСН (NYHA)	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
Имплантиция ИКД, n (%)	6 (28,6)	11 (23,4)	н/д
Смерть, n (%)	7 (33,3)	3 (6,4)	0,01

Пациентов с сочетанием ГКМП и миокардита отличало повышение титров АтКМЦ, остальные титры антикардиальных антител достоверно не различались от таковых у пациентов без миокардита (Рисунок 16).

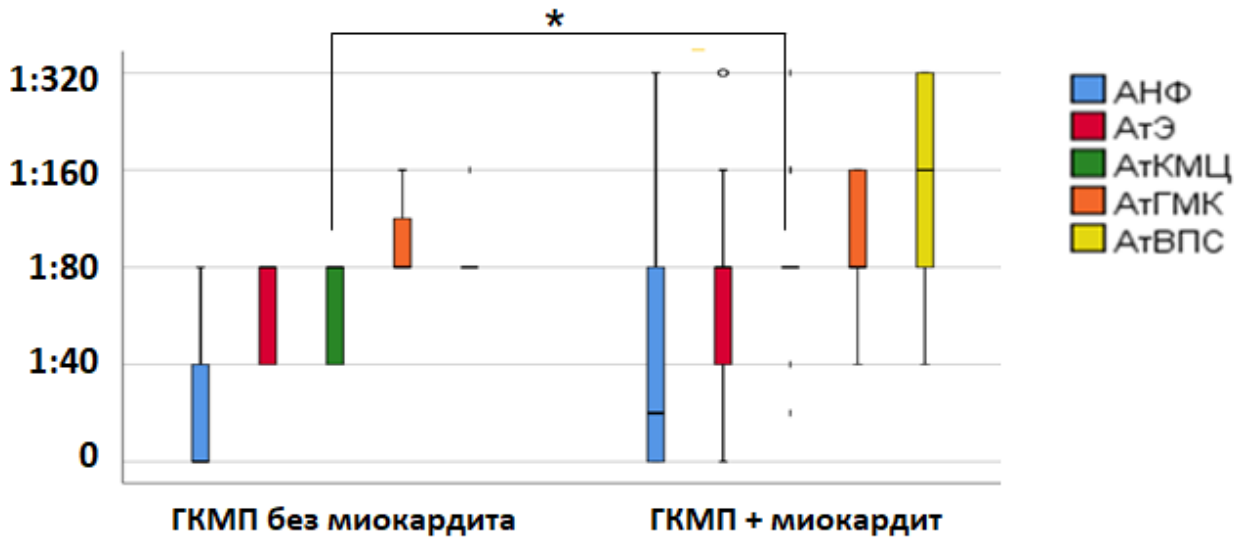


Рисунок 16— Титры антикардиальных антител у пациентов с изолированной ГКМП и ГКМП в сочетании с миокардитом

У пациентов с миокардитом чаще выявлялись патогенные мутации (28,6% vs 17,0%), хотя различия и не достигали уровня статистической достоверности. В подгруппе с миокардитом мутации были идентифицированы у 6 пациентов (у 3 в МҮН7, у 3 в МyBPC3); среди пациентов без миокардита преобладали мутации в МyBPC3 (n = 6), еще у двоих были обнаружены мутации в гене МҮН7 (Рисунок 17). Кроме того, у одного больного были зафиксированы варианты с неясным клиническим значением (VUCs) в генах АСТС1 и МyBPC3, однако мы не учитывали варианты III класса патогенности при подсчете пациентов с мутациями.

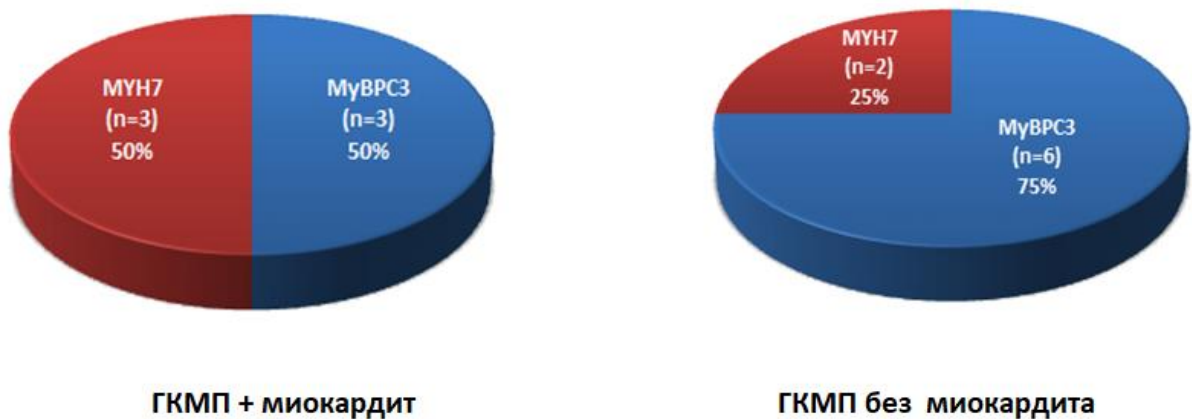


Рисунок 17 – Структура патогенных мутаций у пациентов с изолированной ГКМП и ГКМП в сочетании с миокардитом

ФВ ЛЖ в подгруппах с миокардитом и без достоверно не различалась, однако у больных с сочетанием миокардита и ГКМП ФВ достоверно чаще была ниже 45% (38,1% vs 14,9%, $p = 0,032$).

Интересно, что в подгруппе пациентов с миокардитом толщина миокарда по данным МСКТ сердца была достоверно меньше (18 ± 3 vs $23,1 \pm 6,5$, $p = 0,038$), у них практически в два раза реже встречалась МА (28,6 vs 53,2, $p = 0,044$), однако при этом функциональный класс сердечной недостаточности у этих больных был достоверно выше: 3 [2; 3] vs 2 [1; 3], $p = 0,026$. По риску ВСС, выраженности желудочковых нарушений ритма и частоте имплантации ИКД пациенты не отличались, однако в подгруппе с сочетанием миокардита и ГКМП обращает на себя внимание значительно более высокая смертность: 33,3% vs 6,4%, $p = 0,01$ (Рисунок 18). В подгруппе с миокардитом 3 пациента умерли от прогрессирующей ХСН, один вследствие неконтролируемых желудочковых нарушений ритма по типу электрического шторма, два - от острого нарушения мозгового кровообращения, в одном случае точная причина смерти неизвестна. В подгруппе без миокардита один пациент умер внезапно, один - от инфаркта миокарда, один - от инсульта. Двум пациенткам с сочетанием ГКМП и НКМ (одна больная с миокардитом, вторая - без) была выполнена трансплантация сердца по поводу рефрактерной сердечной недостаточности. Пациентка с миокардитом в последующем умерла от геморрагического инсульта на фоне тромбоцитопении после трансплантации сердца.

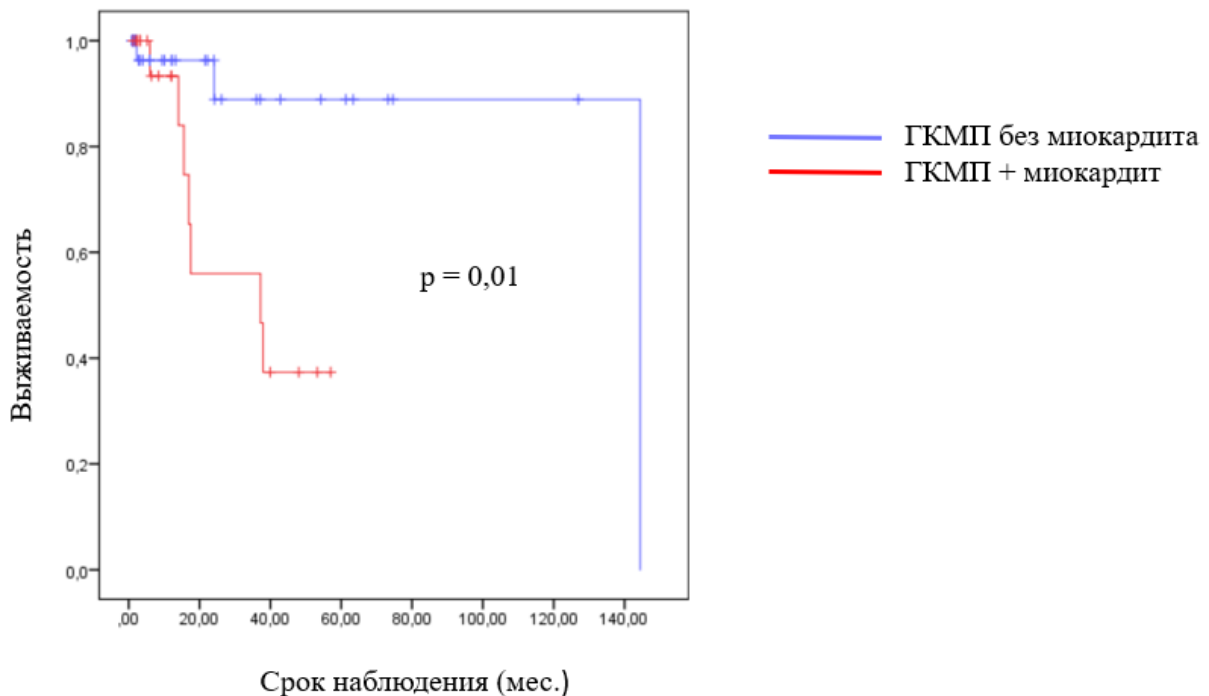


Рисунок 18 – Кривые Каплан-Майера, характеризующие выживаемость пациентов с ГКМП с миокардитом и без миокардита

3.1.1.2. Роль миокардита в оценке риска летального исхода у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Поскольку нами были продемонстрированы значимые различия в выживаемости пациентов с ГКМП в зависимости от наличия или отсутствия миокардита, нам представляется целесообразной разработка математической модели для оценки риска летального исхода у пациентов с ГКМП, которая будет учитывать факт наличия миокардита

С этой целью оценены корреляции летального исхода с параметрами, которые учитывались в базе данных (Таблица 15). Наиболее значимые корреляции в нашей когорте пациентов отмечены с параметрами, характеризующими выраженность сердечной недостаточности (стадия и ФК по NYHA), снижением ФВ менее 45%, наличием миокардита и титром АТВПС. Кроме того, отмечалась связь с наличием некомпактного миокарда и легочной гипертензии.

Таблица 15 – Корреляции летального исхода при ГКМП со структурно-функциональными, лабораторными показателями и наличием миокардита

Параметр	Сила корреляции	p
Наличие некомпактного миокарда	0,280	0,021
Стадия ХСН	0,345	0,004
ФК ХСН (NYHA)	0,345	0,004
АТВПС	0,414	0,035
Наличие миокардита	0,334	0,005
Максимальное количество ЖЭС	0,287	0,024
ФВ ≤ 45%	0,376	0,002
СДЛА	0,324	0,012
Наличие легочной гипертензии	0,269	0,033

Примечание. *p* – достоверность связи между переменными

С целью верификации статистически значимых различий между умершими и выжившими пациентами по признакам, полученными при корреляционном анализе, проведено сравнение между собой этих двух групп (Таблица 16). Все различия по данным параметрам оказались статистически значимы.

Таблица 16 – Характеристика умерших и выживших пациентов с ГКМП по параметрам, отобраным в ходе корреляционного анализа

Параметр	Умершие	Выжившие	p
N	10	58	
Наличие некомпактного миокарда, n (%)	5 (50)	10 (17,2)	0,035
Стадия ХСН	ПБ [ПА; ПБ]	ПА [I; ПА]	0,005
ФК ХСН (NYHA)	3 [2; 4]	2 [1; 3]	0,005

Продолжение Таблицы 16

АтВПС, титр	1:160 [1:80-1:160; 1:320]	1:80 [1:80; 1:160]	0,038
Наличие миокардита (%)	7 (70)	15 (25,9)	0,01
Максимальное количество ЖЭС, шт./сут	1183 [164; 7250]	63 [10; 403]	0,025
ФВ ≤ 45%, n (%)	6 (60)	9 (15,5)	0,007
СДЛА, мм рт.ст.	40,6±11,4	30,7±10,1	0,014
Наличие легочной гипертензии, n (%)	7 (70)	18 (31,0)	0,038

Для удобства использования потенциальных предикторов в практической медицине для непрерывных значений были определены пороговые значения при помощи ROC-анализа. Для каждого из полученных параметров были оценены чувствительность, специфичность, а также отрицательная и положительная предсказательная ценность и отношение шансов (Таблица 17).

Таблица 17 – Возможные предикторы летального исхода у пациентов с ГКМП

Параметр	Чувстви- тельность, %	Специ- фичность, %	Полож. предказ. ценность, %	Отриц. предказ. ценность, %	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Наличие некомпактного миокарда, n (%)	50,0	82,8	33,0	90,6	4,8 (1,2- 19,8)	0,035
Стадия ХСН от ПА и выше	90,0	32,8	18,8	95,0	4,4 (0,5- 37,3)	0,138
ФК ХСН (NYHA) ≥ 3	70,0	72,4	30,4	93,3	6,1 (1,4- 26,7)	0,014
АтВПС, титр > 1:80	77,8	70,6	58,3	85,7	8,4 (1,3- 55,5)	0,025
Наличие миокардита (%)	70,0	74,1	31,8	93,5	6,7 (1,5- 29,3)	0,01
ЖЭС ≥ 245 шт./сут	77,8	71,7	31,8	95,0	8,9 (1,7- 47,8)	0,007
ФВ ≤ 45%, n (%)	60,0	83,9	40,0	92,2	7,8 (1,8- 33,5)	0,007
СДЛА > 35 мм рт.ст.	70,0	66,0	28,0	92,1	4,5 (1,04- 19,7)	0,038

Все отобранные параметры обладали высокой отрицательной предсказательной ценностью. Сопоставимыми между собой чувствительностью и специфичностью, превышающими 70% обладают факт наличия миокардита, ФК ХСН ≥ 3, титр АтВПС, более 1:80, а также количество ЖЭС от 245 в сутки. Первые три параметра отличались наиболее высокой статистической значимостью. Стадия ХСН утратила свою значимость в ходе анализа, кроме того, близкий к единице доверительный интервал отмечался у показателя СДЛА более 35 мм рт.ст.

Для дальнейшей оценки отобранных параметров в качестве предикторов летального исхода при ГКМП был проведен однофакторный анализ с применением регрессии Кокса (Таблица 18). Свою значимость сохранили наличие миокардита, снижение ФВ ЛЖ менее 45%, 3-4 ФК ХСН, а также повышение СДЛА более 35 мм рт.ст. Наличие любого из этих показателей повышает риск смерти более, чем в 6 раз. Эти четыре параметра могут быть использованы в качестве независимых предикторов летального исхода у пациентов с ГКМП.

Таблица 18 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки предикторов смерти у пациентов с ГКМП

Параметр	HR	95% ДИ	P
Наличие некомпактного миокарда, n (%)	2,1	0,57-7,93	0,26
ФК ХСН (NYHA) \geq 3	6,8	1,40-32,94	0,017
АтВПС, титр > 1:80	3,8	0,46-30,70	0,215
Наличие миокардита (%)	6,0	1,24-29,07	0,026
ЖЭС \geq 245 шт./сут	4,2	0,85-20,77	0,079
ФВ \leq 45%, n (%)	7,2	1,77-28,93	0,006
СДЛА > 35 мм рт.ст.	6,7	1,36-33,01	0,019

Примечание. HR – hazard ratio (относительный риск).

На основании выявленных предикторов летального исхода нами выполнен дальнейший анализ с применением линейной регрессии (с учетом относительно небольшого количества наблюдений, закончившихся летальным исходом, применение многофакторного регрессионного анализа Кокса может дать менее точный результат). Для повышения точности математической модели в уравнение были добавлены переменные, которые не проявили себя как независимые предикторы, однако повлияли на показатель R-квадрат в лучшую сторону. Получены следующие коэффициенты (Таблица 19)

Таблица 19 – Коэффициенты математической модели расчета вероятности летального исхода при ГКМП

Параметр	B	Стандартная ошибка	Бета	T	Значимость
Константа	-0,014	0,265	-	-0,054	0,958
ФК ХСН (NYHA) \geq 3	0,093	0,220	0,094	0,423	0,679
Наличие миокардита	-0,196	0,265	-0,177	-0,740	0,472
ФВ \leq 45%	-0,146	0,323	-0,146	-0,451	0,659
СДЛА \geq 35 мм рт.ст.	0,200	0,211	0,203	0,947	0,360
Наличие некомпактного миокарда	-0,017	0,309	-0,017	-0,056	0,956
Титр АтВПС > 1:80	0,442	0,233	0,448	1,896	0,079
ЖЭС \geq 245 шт./сут	0,528	0,226	0,535	2,336	0,035

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**).

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 у пациентов, у которых имелись все необходимые параметры. При значении индекса $< 0,37$ не было зарегистрировано ни одного летального исхода, при значении от $0,37$ до $0,7$ - 4 пациента умерло, 4 выжило, при индексе летальности $> 0,7$ умерли все пациенты. Таким образом, 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 (Рисунок 19) составляет $0,932$, $p < 0,001$. Таким образом, модель позволила предсказать верный результат в 93% случаев в нашей когорте пациентов.

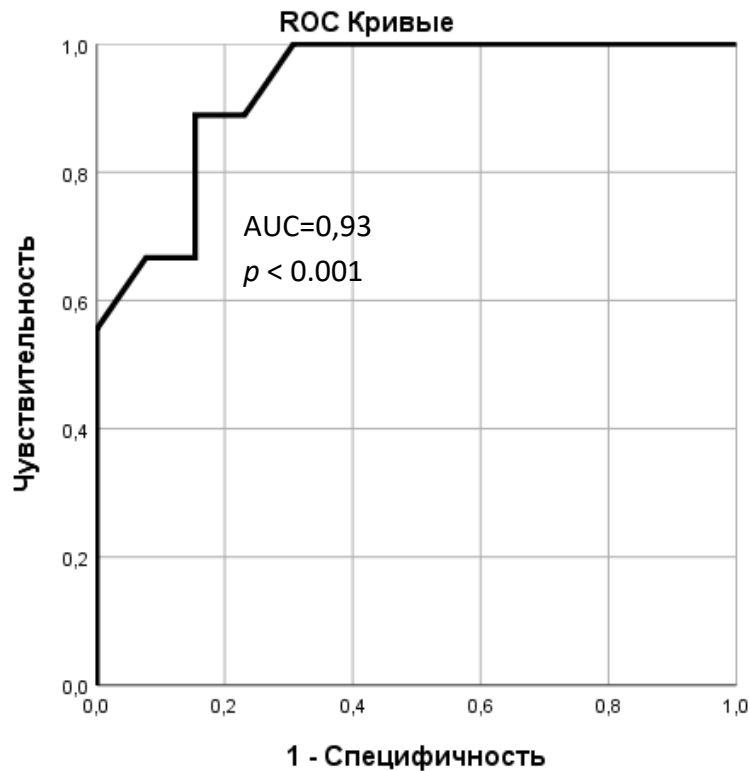


Рисунок 19 – ROC-кривая, характеризующая прогностическую значимость модели для определения риска смерти у пациентов с ГКМП

Например, для пациента с сердечной недостаточностью 2 ФК, миокардитом, повышением АтВПС 1:80, ФВ 40%, СДЛА 30 мм рт.ст., без некомпактного миокарда, у которого зарегистрировано 1800 ЖЭС/сут при холтеровском мониторинге ЭКГ, уравнение математической модели будет выглядеть следующим образом:

$$(0 \times 0,093) - (1 \times 0,196) - (1 \times 0,146) + \\ + (0 \times 0,2) - (0 \times 0,017) + (0 \times 0,442) + (1 \times 0,528) - 0,014 = 0,172$$

Таким образом, индекс летальности у пациента менее 0,37 – риск летального исхода минимален.

3.1.1.3. Особенности пациентов с сочетанием гипертрофической кардиомиопатии, некомпактного миокарда и миокардита

Для того чтобы оценить вклад воспаления в течение заболевания у пациентов с сочетанием ГКМП и НКМ мы сопоставили между собой подгруппы пациентов с ГКМП и НКМ в сочетании с миокардитом (n = 6, 40%) и без него (n = 9, 60%). У подавляющего большинства пациентов с миокардитом отмечалось острое начало декомпенсации и четкая связь с перенесенной инфекцией. У 83% больных с сочетанием ГКМП, НКМ и миокардита (Таблица

20) присутствовалотягощенный по кардиомиопатиям семейный анамнез, чего не наблюдалось в подгруппе без миокардита. Этот факт, по всей видимости, является отражением более агрессивных генетических изменений, которые и являются фоном для присоединения миокардита. Частота обнаружения патогенных мутаций в подгруппе с миокардитом составила 50% (*MyBPC3* у двоих, а у одной больной сочетание мутации в *MyBPC3* с двумя мутациями в *MYH7*) по сравнению с 33,3% при ГКМП в сочетании с НКМ без миокардита (*MyBPC3* у всех троих пациентов с мутациями).

Таблица 20 – Характеристики пациентов с ГКМП и миокардитом в зависимости от наличия или отсутствия НКМ

Признак	ГКМП + НКМ + миокардит	ГКМП + НКМ	p
N (%)	6 (40)	9 (60)	-
Острое начало, n (%)	5 (83,3)	0	0,01
Связь с инфекцией, n (%)	6 (100)	0	0,002
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	5 (83,3)	1 (16,7)	0,04
Мутация, n (%)	3 (50)	3 (33,3)	>0,05
ЛП (ЭхоКГ), см	4,7 ± 0,7	3,5 ± 0,35	0,035
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	37,0 ± 10,8	54,0 ± 8,5	0,014
Гипертрофия ПЖ, n (%)	4 (66,7)	0	0,015
Толщина ПЖ (ЭхоКГ), мм	7 [5,5; 10,5]	3 [3; 4]	0,036
ЖЭС в сутки, шт.	3721 [1924; 10 000]	125 [4; 1852]	0,026

Наличие гипертрофии ПЖ у 2/3 пациентов в подгруппе с миокардитом, которую мы не встретили ни у одного пациента в подгруппе без миокардита, вероятно, также является проявлением особенностей генотипа. У пациентов с миокардитом была достоверно ниже ФВ ЛЖ при меньших размерах ЛП, а также достоверно большее количество ЖЭС в сутки, что подтверждает вклад воспаления в развитие декомпенсации. Вместе с тем, статистически достоверных различий при сравнении титров антикардиальных антител выявлено не было (Рисунок 20), что, вероятно, связано с малым размером анализируемых подгрупп.

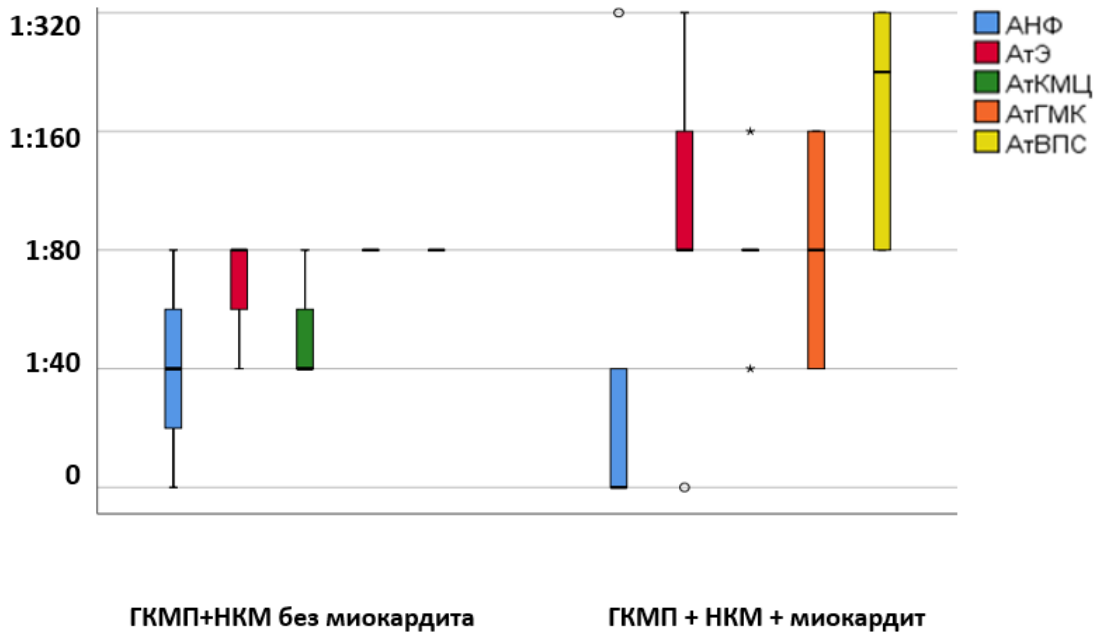


Рисунок 20 – Титры антикардиальных антител у пациентов с ГКМП в сочетании с некомпактным миокардом без миокардита и в сочетании с миокардитом

3.1.1.4. Лечение миокардита у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Иммуносупрессивную терапию (ИСТ) миокардита получали 10 (47,6%) пациентов с ГКМП и миокардитом. В половине случаев это был метилпреднизолон (средняя доза 24 [14; 40] мг/сут), в т. ч. у 1 пациента в сочетании с микофенолатом мофетилем (2 г/сут); три пациента получали гидроксихлорохин (200-400 мг/сут); двое – азатиоприн 100-200 мг/сут (Рисунок 21). Три вирус-положительных по миокарду пациента получали противовирусную терапию (двое – ацикловир, один - валацикловир).



Рисунок 21 – Структура ИСТ миокардита у пациентов с ГКМП

Пациенты, получавшие ИСТ миокардита, были исходно достоверно тяжелее практически по всем основным параметрам (Таблица 21): у них была выше иммунологическая активность миокардита, что отражали большие титры АНФ, худшая систолическая функция ЛЖ, большие размеры ЛЖ и как следствие более тяжелая сердечная недостаточность, а также большее количество ЖЭС, в связи с чем чаще требовалось прибегать к назначению амиодарона.

Таблица 21 – Характеристики пациентов с ГКМП и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ миокардита

Признак	ИСТ+	ИСТ-	p
N	10	11	-
Стадия ХСН	ПА-ПБ [ПА; ПБ]	ПА [I; ПА]	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
Имплантиция 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

Несмотря на то, что пациенты, получавшие ИСТ, были достоверно тяжелее по исходным параметрам, у них отмечена тенденция к снижению функционального класса ХСН в процессе лечения. Кроме того, только в этой подгруппе отмечалась достоверная положительная динамика в отношении снижения количества ЖЭС при наблюдении за пациентами в динамике: 1122 [164; 10 000] vs 1025 [85; 3138], p = 0,043. В группе ГКМП с миокардитом, не получавшей ИСТ, достоверной положительной динамики по количеству ЖЭС в отдаленном периоде не получено 14 [6; 1249] vs 55 [3; 930], p = 0,18, однако это может быть связано с исходно небольшим количеством ЖЭС в этой группе пациентов. По размерам камер сердца и ФВ ЛЖ достоверной динамики в отдаленном периоде не отмечалось ни среди пациентов, получавших ИСТ, ни в подгруппе без ИСТ (Таблица 22). Статистически значимых различий по смертности не выявлено.

Таблица 22 – 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
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), см	5,3 ± 0,8	5,7 ± 0,7	0,348
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; IIB]	IIA-IIB [IIA; IIB]	0,18
ФК ХСН (NYHA)	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
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), см	4,8 ± 0,9	4,4 ± 0,14	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 (NYHA)	2 [2; 3]	1 [0; 2]	0,655

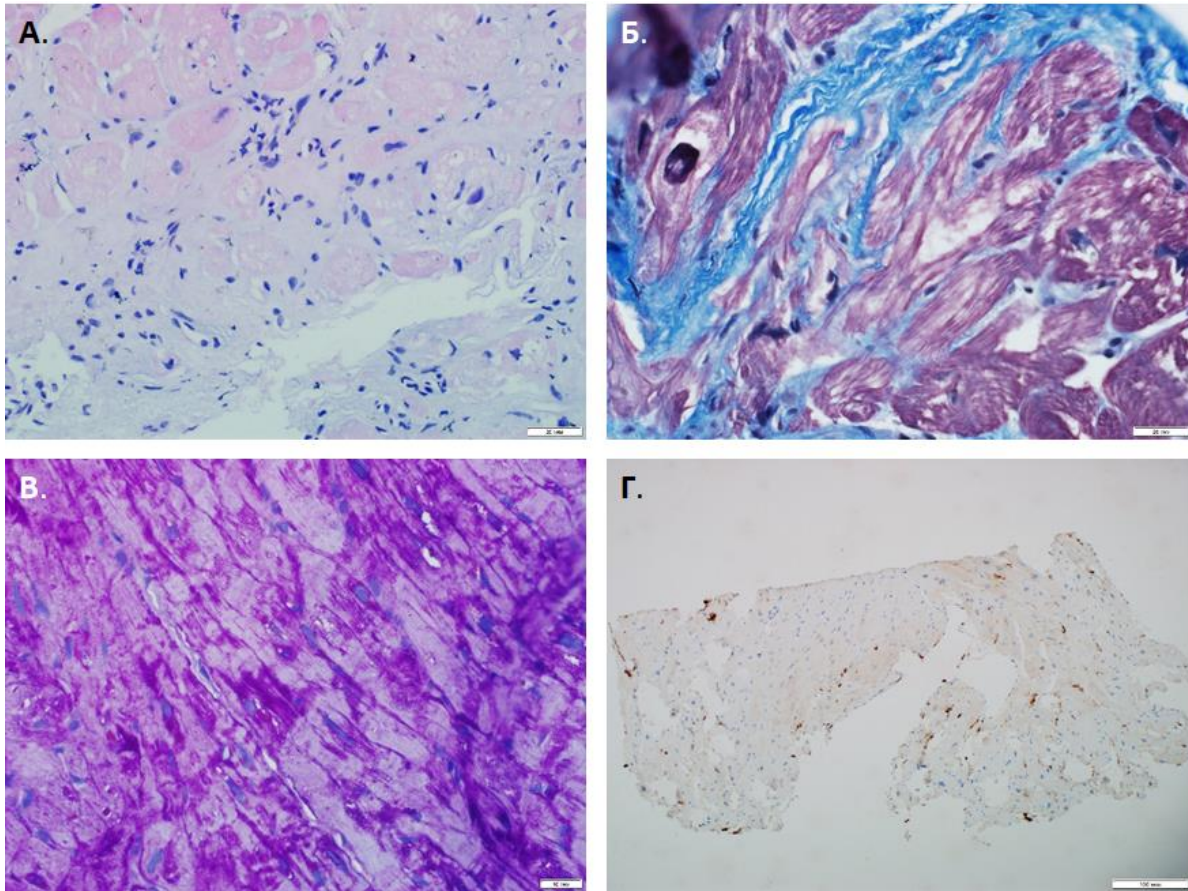
3.1.2. Миокардит при амилоидозе с поражением сердца

Амилоидоз был диагностирован у 16 пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда (AL-амилоидоз: n = 8; TTR-амилоидоз (мутантный тип): n = 6; TTR-амилоидоз без мутаций: n = 2). Миокардит был диагностирован у 5 (31,3%) пациентов в этой подгруппе (у 4 из 8 пациентов с AL-амилоидозом и у 1 из пациентов с TTR-амилоидозом). Особенности миокардита при амилоидозе с поражением сердца будут проанализированы в отдельном разделе 3.6.

3.1.3. Миокардит при болезнях накопления

В нашей выборке присутствует 10 пациентов с болезнями накоплениями: 4 случая болезни Данона, 4 – болезни Фабри и еще 2 пациента с болезнями накопления, точную природу которых установить не удалось. Морфологическое исследование миокарда было выполнено 4 пациентам в этой группе.

Частота сопутствующего миокардита в данной группе составила 30%: миокардит был диагностирован у 2 пациентов с болезнью Фабри и у 1 пациентки с болезнью Данона (в последнем случае миокардит верифицирован морфологически, Рисунок 22).



А. Окраска гематоксилином и эозином. Кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы с фокусами лизиса цитоплазмы и лизиса ядер в отдельных клетках, интерстиций неравномерно расширен, набухший, содержит лимфо-гистиоцитарные элементы (более 14 лимфоцитов при большом увеличении) **Б.** Окраска трихромом по Массону. Выраженный перимускулярный склероз и склероз стенок капилляров **В.** PAS реакция. Очаговые скопления гликогена в цитоплазме кардиомиоцитов **Г.** Иммуногистохимическое исследование (CD45+: 27 клеток на 1 мм²).

Рисунок 22 – Результаты биопсии миокарда пациентки К. с болезнью Данона и миокардитом

У пациентов с миокардитом отмечалось значительное повышение титра АНФ, что свидетельствовало о высокой иммунологической активности (Таблица 23). При ЭхоКГ в этой подгруппе обращало на себя внимание отсутствие значимой гипертрофии правого желудочка, что может являться отражением того факта, что, как и в группе ГКМП, причиной декомпенсации стал именно миокардит, а не прогрессирование основного заболевания. Остальные ЭхоКГ-параметры достоверно не отличались, равно как и выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности. Не отмечено негативного влияния миокардита при болезнях накопления на желудочковые аритмии, напротив, в подгруппе без

миокардита был выше риск ВСС, чаще выполнялась имплантация ИКД и у 2 из 3 пациентов с ИКД в период наблюдения были отмечены адекватные срабатывания. Пациентка с сочетанием миокардита и синдрома Данона получала ИСТ в виде метилпреднизолона в стартовой дозе 24 мг/сут, оба пациента с сочетанием миокардита и болезни Фабри принимали гидроксихлорохин 200 мг/сут. В обеих подгруппах умерло по одному пациенту (в подгруппе с миокардитом от инсульта, в подгруппе без миокардита причина смерти больного доподлинно не известна). Одной пациентке с болезнью Данона без сопутствующего миокардита была выполнена трансплантация сердца в связи с прогрессирующей сердечной недостаточностью [12].

Таблица 23 – Характеристики пациентов с болезнями накопления в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	p
N (%)	3	7	-
Патогенная мутация, n (%)	3 (100)	4 (57,1)	н/д
АНФ, титр	1:160 [1:40; 1:160]	нет [нет; 1:40]	0,042
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	62 ± 15,4	60,6 ± 9,3	н/д
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), см	5,0 ± 0,3	4,7 ± 0,6	н/д
КДР ПЖ (ЭхоКГ), см	3,1 ± 0,8	3 ± 0,2	н/д
Гипертрофия ПЖ, n (%)	0	5 (71,4)	0,048
ЛП (ЭхоКГ), мл	80,5 [76; 80,5]	138 [67; 260]	н/д
ПП (ЭхоКГ), мл	67,5 [50; 67,5]	91 [43; 175]	н/д
Наличие ЖТ, n (%)	1 (33,3)	4 (57,1)	н/д
Риск ВСС, %	4,41 [4,41; 4,41]	12,7 [5,2; 26,2]	н/д
Имплантация ИКД, n (%)	0	3 (42,9)	н/д
Адекватные срабатывания ИКД	0	2/3	н/д
Стадия ХСН	IIA [I; IIA]	IIA [I-IIA; IIB]	н/д
ФК ХСН (NYHA)	2 [1; 3]	2,5 [2; 3]	н/д
Смерть, n (%)	1 (33,3)	1 (14,3)	н/д

3.1.4. Миокардит при поражении сердца в рамках нейромышечных заболеваний

У трех пациентов в ходе обследования были выявлены нейромышечные заболевания: один случай генетически верифицированной атаксии Фридрейха с поражением сердца, один случай миопатии, обусловленной мутацией в гене *ANO5*, которая объясняет как неврологическую симптоматику, так и изменения со стороны сердца (гипертрофия миокарда ЛЖ до 14 мм, ФП, сердечная недостаточность), а также один пациент с недифференцированным нейромышечным заболеванием (прослеживается семейный характер заболевания, однако в саркомерной панели и в гене *TTR* мутаций не обнаружено, продолжается ДНК-диагностика).

Миокардит был обнаружен у одного пациента в данной группе (33,3%). Это больной с *ANO5*-ассоциированной миопатией. Заболевание дебютировало в возрасте 50 лет с минимальных проявлений сердечной недостаточности, позднее появились нарушения ритма и неврологическая симптоматика (слабость в дистальных группах мышц, нарушение мелкой моторики пальцев рук, повышение КФК, типичные для первичной миопатии изменения при биопсии мышцы голени), однако значительное ухудшение состояния связано с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, что, в совокупности со значительным повышением титров антикардиальных антител, повышением уровня тропонина и изменениями на МРТ (картина миоперикардита), позволило говорить о постковидном миокардите, фоном для которого стал генетически неполноценный миокард. Пациент получал метилпреднизолон в дозе 16 мг/сут.

3.1.5. Гипертрофия миокарда с рестриктивным фенотипом

У двух пациентов гипертрофия миокарда сочеталась с ярко выраженными рестриктивными изменениями по данным ЭхоКГ, в связи с чем эти пациенты были выделены в отдельную группу. В обоих случаях состояние было расценено как смешанный фенотип: первичная РКМП и ГКМП, в том числе у одного пациента была выявлена характерная для РКМП мутация в гене *DES*. Данных за сопутствующий миокардит не получено ни в одном из этих случаев (в том числе по данным ЭМБ у одного из пациентов).

3.1.6. Синдром LEOPARD

Наконец, у одного больного было диагностировано заболевание из группы РАСопатий (заболеваний, обусловленных мутациями в генах, кодирующих компоненты и регуляторы RAS/MAPC-сигнального пути). В эту группу, помимо синдрома LEOPARD, который был диагностирован у нашего пациента, входят синдромы Костелло, Нунан, Легиуса, кардиофациокожный синдром, а также синдромы капиллярной и артериовенозной мальформации [356]. У пациента при ЭхоКГ отмечались признаки, характерные для обструктивной ГКМП, были диагностированы интермиттирующий феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта и аксональная моторно-сенсорная полинейропатия с проявлениями периферической вегетативной недостаточности, кроме того, обращали на себя внимание особенности строения лицевого отдела черепа. Были исключены амилоидоз и болезни накопления. Пациент проконсультирован генетиком: заподозрен синдром LEOPARD. При

ДНК-диагностике обнаружена характерная для данного фенотипа мутация в гене *PTPN11*. Признаков миокардита у данного больного выявлено не было.

Таким образом, миокардит был выявлен у трети пациентов с синдромом гипертрофии миокарда. Отдельно в группах ГКМП, амилоидоза с поражением сердца, болезней накопления и нейромышечных заболеваний миокардит присутствовал также примерно у трети пациентов. Его частота была выше в подгруппах ГКМП в сочетании с НКМ (40%), AL-амилоидоза (50%) и болезни Фабри (50%). У пациентов с РКМП и синдромом LEOPARD пока не зафиксировано случаев сопутствующего миокардита (Рисунок 23).

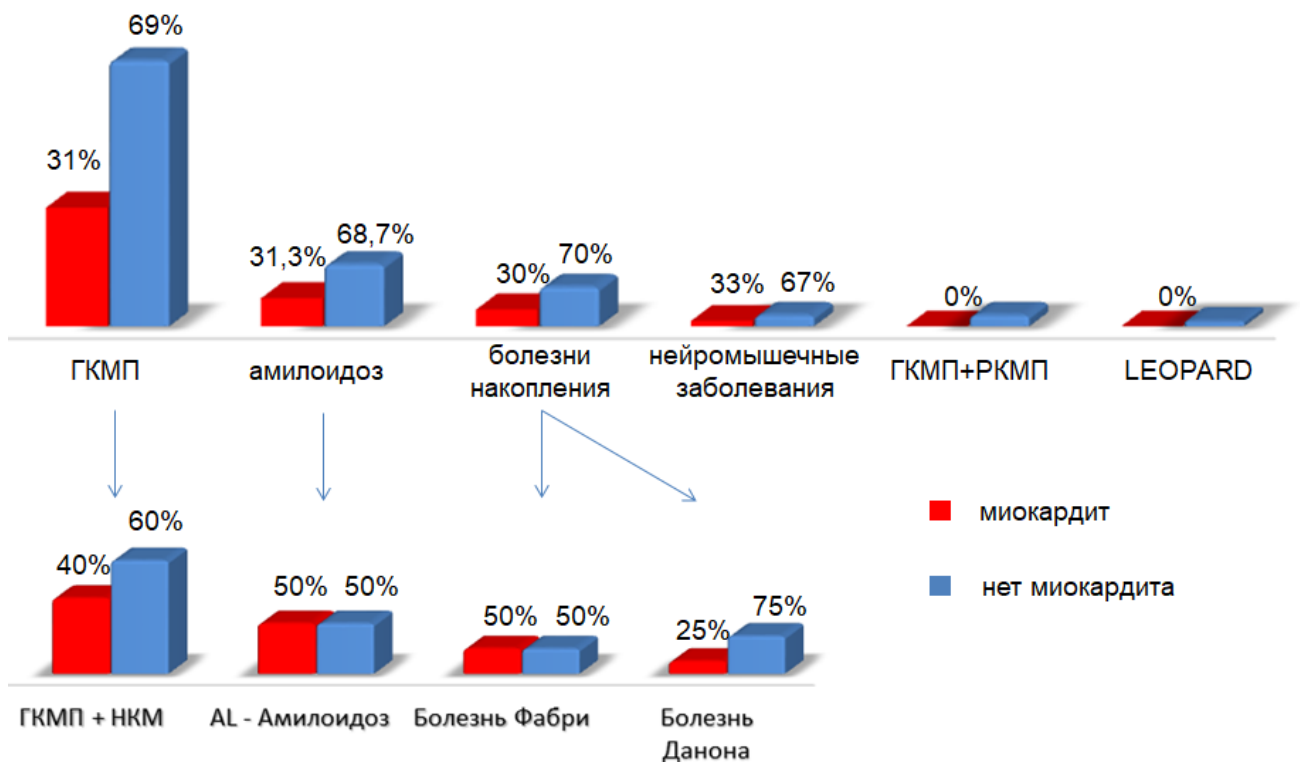


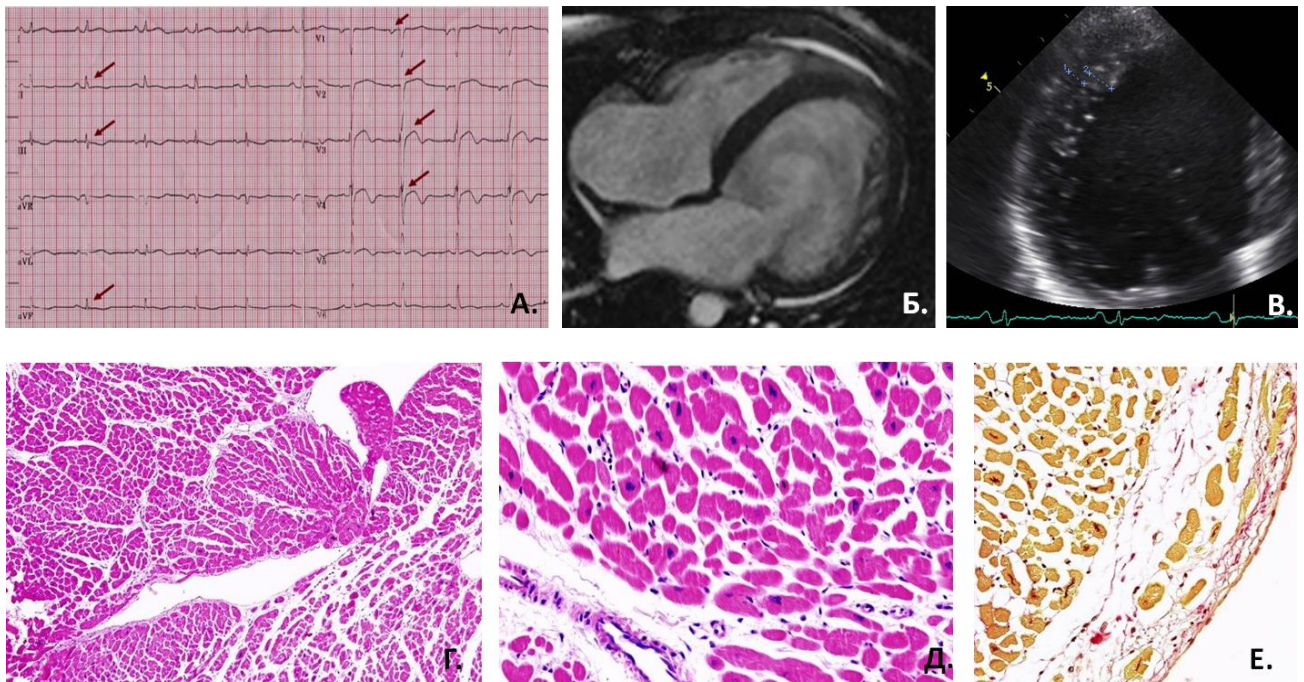
Рисунок 23 – Частота миокардита при различных причинах синдрома гипертрофии миокарда

Заключение. При комплексном обследовании пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда наиболее часто диагностировалась ГКМП (68%, в т.ч. в 15% случаев ГКМП в сочетании с НКМ), на втором месте по частоте находится амилоидоз с поражением сердца (16%, из них 8 % AL- и 8% TTR- амилоидоз), а на третьем – болезни накопления (10%). Сопутствующий миокардит выявлен у трети (30%) пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда. Его частота максимальна при ГКМП в сочетании с НКМ (40%) и AL-амилоидозе (50%). Наличие сопутствующего миокардита приводило к прогрессированию сердечной недостаточности, усугублению желудочковых нарушений ритма и, как следствие,

увеличению риска ВСС, а также повышало вероятность летального исхода при ГКМП (33,3% vs 6,4%, $p = 0,01$). Наибольшее влияние миокардита на течение заболевания и прогноз отмечено при ГКМП, особенно в сочетании с НКМ. Необходимо активно диагностировать миокардит у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда в состоянии декомпенсации и назначать ИСТ при его наличии, поскольку лечение миокардита позволяет стабилизировать состояние пациентов.

3.2. Миокардит при синдроме некомпактного миокарда левого желудочка

Некомпактный миокард был диагностирован у 125 пациентов в нашей выборке. Среди них преобладали мужчины: 74 (59,2%) vs 51 (40,8%), средний возраст пациентов составил $47,2 \pm 16,4$ лет. У 15 (12%) из них НКМ сочетался с ГКМП, у 9 (7,2%) - с АКПЖ, у 7 (5,6%) отмечались признаки выраженной рестрикции, у троих (2,4%) имелись нейромышечные заболевания, вносящие свой вклад в поражение сердца. **Частота миокардита при НКМ составила 54,4% (n = 68)**. Морфологическое исследование миокарда было выполнено 26 пациентам в группе НКМ, миокардит подтвержден у 21 (80,8%) из этих пациентов (Рисунок 24), в т.ч. у 10 из них – вирусопозитивный (что составляет 47,6% от пациентов с морфологически верифицированным миокардитом): у 6 был идентифицирован PVB19, у 1 сочетание HSV1+HHV6, у 1 – EBV, у 1 сочетание HHV6+EBV, у 1 микст HHV6+ EBV+CMV+ PVB19.



А. ЭКГ в покое. Признаки гипертрофии левого предсердия и левого желудочка, подъёма сегмента ST в грудных отведениях с формированием отрицательного зубца Т. **Б.** МРТ сердца – соотношение некомпактного и компактного слоя в ЛЖ 2,5:1. **В.** ЭхоКГ – соотношение некомпактного и компактного слоя в ЛЖ 2:1. **Г, Д, Е.** Эндомиокардиальная биопсия, окраска гематоксилином и эозином (Г,Д) и пикрофуксином по Ван Гизону (Е); Г- малое увеличение, Д, Е - большое увеличение). Картина миокардита с продуктивными капилляритами и развитием интерстициального склероза: миокард разделен фиброзными септами неравномерной толщины на дольки, отмечается неравномерная гипертрофия ядер, сосуды с набухшим эндотелием и периваскулярными скоплениями лимфоидных элементов, более 14 в поле зрения при большом увеличении. Методом ПЦР в миокарде выявлен геном парвовируса В19.

Рисунок 24 – Результаты обследования пациентки Ш. с сочетанием НКМ и подострого псевдоинфарктного парвовирус В19-положительного миокардита

3.2.1. Клиническое течение заболевания у пациентов с некомпактным миокардом в сочетании с миокардитом

С целью оценки особенностей течения миокардита при НКМ и его влияния на клиническую картину проведено сравнение между собой пациентов с НКМ с миокардитом и без миокардита (Таблица 24).

Таблица 24 – Характеристики пациентов с НКМ в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	р
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

Продолжение Таблицы 24

Морфологическое исследование миокарда, n (%)	21 (30,9)	5 (8,8)	-
Вирусный геном в миокарде, n (% от пациентов с морфологическим исследованием миокарда)	10 (47,6)	1 (20)	>0,05
АтКМЦ, титр	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	0,046
АтГМК, титр	1:160 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	0,002
АтВПС, титр	1:160 [1:160; 1:320]	1:80 [1:80; 1:160]	<0,001
Антистрептолизин-О	0 [0; 44]	64 [0; 129]	0,024
Патогенные мутации, n (%)	8 (11,8)	5 (8,8)	>0,05
Отягощенный семейный анамнез	9 (13,2)	17 (29,8)	0,02
Недостаточная прогрессия з. Р в грудных отведениях, %	28 (41,2)	14 (24,6)	0,052
QRS > 120 мс, n (%)	28 (41,2)	14 (24,6)	0,063
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
Наличие ГКМП, n (%)	5 (7,4)	10 (17,5)	0,071
Сравнение ЭхоКГ-параметров в динамике			
КДР динамика, см	6 [5,4; 6,7]	5,6 [5,0; 6,4]	0,095
КДО динамика, мл	150 [117; 198]	115 [96; 161]	0,022
КСО динамика, мл	101 [63; 128]	68 [49; 92]	0,024
ФВ динамика, %	39 ± 13	47 ± 12	0,017
ЛП динамика, мл	90 [65; 120]	86 [58; 124]	>0,05
ПП динамика, мл	76 [50; 97]	61 [44; 85]	>0,05
КДР динамика, см	6 [5,4; 6,7]	5,6 [5,0; 6,4]	0,095
КДО динамика, мл	150 [117; 198]	115 [96; 161]	0,022
КСО динамика, мл	101 [63; 128]	68 [49; 92]	0,024
ФВ динамика, %	39 ± 13	47 ± 12	0,017
ЛП динамика, мл	90 [65; 120]	86 [58; 124]	>0,05
ПП динамика, мл	76 [50; 97]	61 [44; 85]	>0,05
Параметры, характеризующие сердечную недостаточность			
Стадия ХСН	IIА [IIА; IIБ]	IIА [I; IIА]	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

Продолжение Таблицы 24

Параметры, характеризующие нарушения ритма			
Наличие ФП, n (%)	22 (32,4)	16 (28,1)	>0,05
Назначение антикоагулянтов, n (%)	38 (55,9)	22 (38,6)	0,017
ЖЭС в сутки, шт.	736 [48; 4850]	329 [23; 5053]	>0,05
Наличие ЖТ, n (%)	46 (67,6)	20 (35,1)	<0,001
Устойчивая ЖТ, n (%)	12 (17,6)	6 (10,5)	>0,05
Имплантиция 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

Пациентов с миокардитом отличало прежде всего наличие анамнестической триады: у них была достоверно меньше давность заболевания, у трех четвертей по сравнению с четвертью пациентов без миокардита отмечалось острое начало заболевания, более, чем у половины пациентов с миокардитом по сравнению с 16% без миокардита прослеживалась связь декомпенсации с перенесенной инфекцией. У пациентов с НКМ в сочетании с миокардитом были достоверно выше титры АтКМЦ, АтГМК и АтВПС, что является отражением вовлечения различных структур миокарда в воспалительный процесс (Рисунок 25). Интересно, что у пациентов без миокардита были достоверно выше титры антител к антистрептолизину-О, что позволяет говорить о том, что среди пациентов с НКМ этот фактор тонзиллогенной интоксикации не имеет существенной этиологической роли в возникновении миокардита.

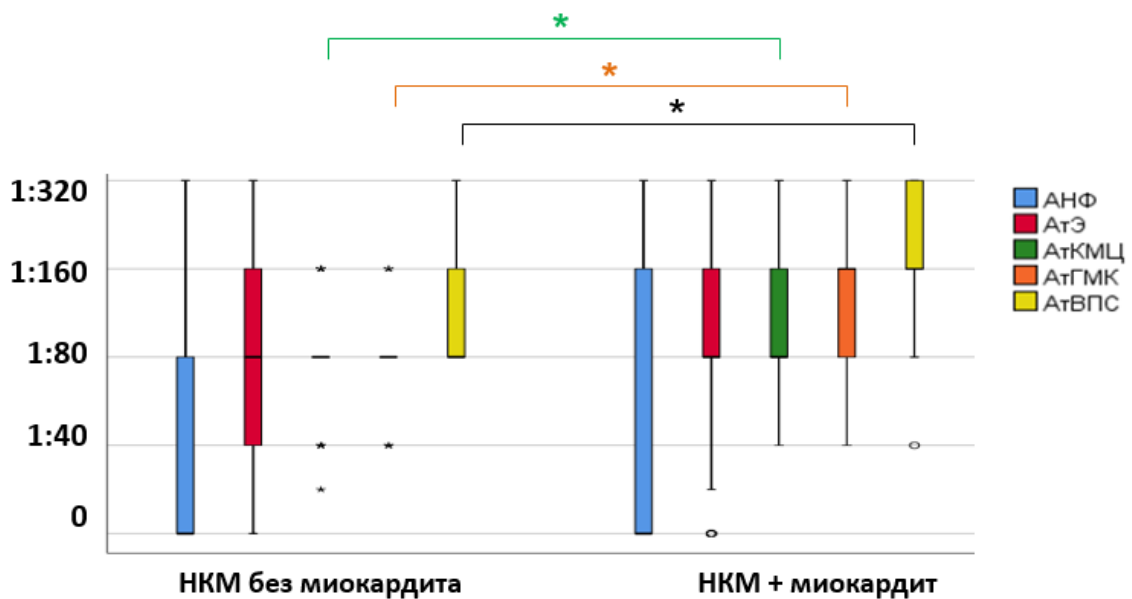


Рисунок 25 – Титры антикардиальных антител у пациентов с НКМ без миокардита и в сочетании с миокардитом

Частота патогенных мутаций в подгруппах НКМ с миокардитом и без достоверно не отличалась и составила 13% и 9% соответственно. Среди пациентов с миокардитом и без миокардита преобладали мутации в *MyBPC3* (4 и 3 пациента соответственно), кроме того, в подгруппе с миокардитом встретилось по 2 пациента с мутациями в *DES* и *DSP* (последние два – с сочетанием ГКМП и АКПЖ), а в подгруппе без миокардита 1 с мутацией в *TTN* и 1 пациентка с сочетанием НКМ и синдрома Данона с мутацией в *LAMP2* (Рисунок 26). Кроме того, у двух пациентов с миокардитом были обнаружены VUCs (у одного в *MYH7*, у второго – одновременно в *DSP* и *TMEM43*, у последнего НКМ сочетается с АКПЖ). В подгруппе без миокардита VUCs присутствовали у троих больных (у одного в *MYH7*, у второго – в *MyBPC3*, а у третьего – одновременно в *MyBPC3* и *ACTC1*). Интересно, чтоотягощенный по кардиомиопатиям семейный анамнез встречался достоверно чаще у пациентов в подгруппе без миокардита. Вероятно, это связано с более агрессивным генетическим фоном, для реализации которого не нужно присоединения миокардита. Тот факт, что патогенные мутации обнаружены не у всех пациентов с семейными формами заболевания, является отражением сложности генетической диагностики синдрома НКМ, поскольку НКМ может быть вызван далеко не только мутациями в саркомерных генах, и оптимальным подходом является выполнение полноэкзомного секвенирования.

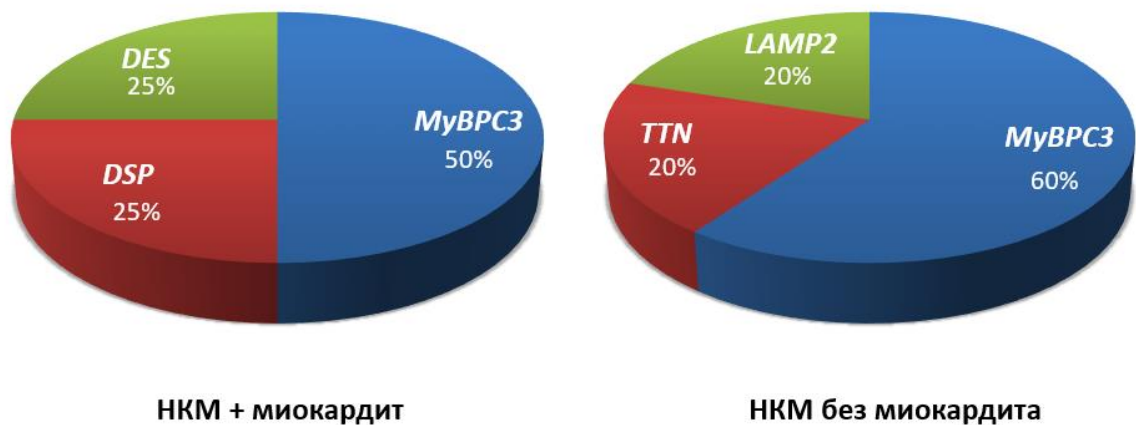


Рисунок 26 – Структура патогенных мутаций у пациентов с изолированным НКМ и НКМ в сочетании с миокардитом

На ЭКГ у пациентов с НКМ в сочетании с миокардитом недостаточное нарастание зубца R на ЭКГ отмечалось практически в два раза чаще, чем у пациентов без миокардита, кроме того, при сочетании НКМ и миокардита присутствовала тенденция к уширению комплекса QRS. Что касается ЭхоКГ-параметров, у пациентов с сочетанием НКМ и миокардита были достоверно хуже показатели, характеризующие состояние ЛЖ: отмечалась дилатация ЛЖ, средняя ФВ составила 35%, причем пациентов со снижением ФВ менее 35% было больше

половины, в то время как в подгруппе без миокардита, где ФВ была снижена только за счет некомпактного слоя, таких было меньше трети, а средняя ФВ была 43%. Важно, что при контроле ЭхоКГ в динамике различия по ФВ, КДО и ФВ в подгруппах без миокардита и с миокардитом сохранялись, также появлялись достоверные различия не только по объему правого, но и левого предсердия. Далее будет отдельно проанализирована динамика парных измерений ЭхоКГ в каждой из подгрупп.

По результатам ЭхоКГ и/или МРТ сердца у 5 (7,4%) пациентов с НКМ и миокардитом и 10 (17,5%) с НКМ без миокардита была диагностирована ГКМП. Эта подгруппа была проанализирована в разделе, посвященном синдрому первичной гипертрофии миокарда.

При МРТ сердца отсроченное накопление контрастного препарата отмечалось ожидаемо чаще (39,7% vs 15,8%, $p = 0,004$) в подгруппе с миокардитом, поскольку использовалось как дополнительный диагностический критерий миокардита, однако в подгруппе без миокардита LGE также было описано у 10 пациентов, что говорит о том, что его чувствительность и специфичность в диагностике миокардита у пациентов с НКМ не абсолютны.

Пациенты с миокардитом были тяжелее как по стадии, так и ФК сердечной недостаточности. Как следствие, у них была достоверно выше частота назначения иАПФ, иАПФ в сочетании с β -блокаторами, а также антагонистом минералкортикоидных рецепторов. Это говорит о том, что, помимо собственно некомпактного слоя, важное значение в развитии симптомов ХСН принадлежало именно присоединению миокардита.

Достоверных различий по частоте МА у пациентов с миокардитом и без него не было, однако частота назначения антикоагулянтной терапии у больных с сочетанием миокардита и НКМ была выше, т.к. при НКМ антикоагулянты назначались не только в связи с ФП, но и в случае значительного снижения ФВ, поскольку некомпактный слой является дополнительным источником тромбообразования. Что касается желудочковых нарушений ритма, число ЖЭС в сутки достоверно не различалось, однако у больных в подгруппе с миокардитом практически в два раза чаще регистрировалась ЖТ, причем у 17,6% по сравнению с 10,5% в подгруппе без миокардита она была устойчивой.

ИКД был имплантирован 38,2% пациентов с миокардитом vs 22,8% без миокардита ($p = 0,048$), что подчеркивает влияние воспаления не только на клиническую картину, но и на тактику профилактики ВСС. Адекватные срабатывания ИКД были зарегистрированы у 42,3% пациентов в подгруппе сочетания НКМ и миокардита по сравнению с 23,1% у пациентов с изолированным НКМ. Эти различия не достигают статистически значимой достоверности, однако это может быть связано с небольшим числом наблюдений, т.к. в данном случае производилось сравнение лишь тех пациентов, кому был имплантирован ИКД.

Смертность была в 4 раза выше в подгруппе НКМ в сочетании с миокардитом (23,5% vs 5,3%, $p = 0,004$, Рисунок 27). Из 16 пациентов с миокардитом пятеро умерли внезапно, 3 – от прогрессирующей ХСН, 1 - от ОНМК, 1 – после трансплантации сердца от геморрагического инсульта, обусловленного тромбоцитопенией на фоне ИСТ, в остальных случаях точная причина летального исхода неизвестна и, наиболее вероятно, смерть наступила из-за внесердечных причин. Среди пациентов с НКМ без миокардита двое умерли внезапно, а один – от инфаркта миокарда и ОНМК.

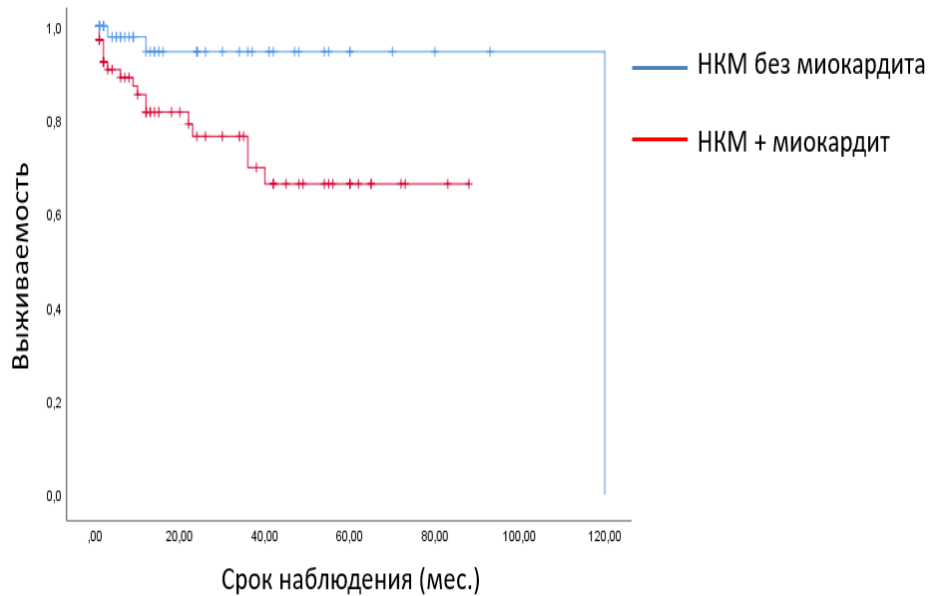


Рисунок 27 – Кривые Каплан-Майера, характеризующие выживаемость пациентов с НКМ с миокардитом и без миокардита

3.2.2. Роль миокардита в оценке риска летального исхода у пациентов с некомпактным миокардом

Если для ГКМП описано огромное количество предикторов неблагоприятных исходов и имеется общепризнанный калькулятор для оценки риска ВСС (HCM Risk-SCD), для АКПЖ также ведется постоянных предикторов ВСС и аритмических событий, то в отношении НКМ эти сведения значительно скромнее. Учитывая высокую частоту сопутствующего миокардита и его несомненное влияние на исходы, мы поставили перед собой цель не только рассмотреть отдельные независимые предикторы смерти, но и создать математическую модель, которая бы позволила оценивать риск летального исхода в том числе с учетом наличия или отсутствия миокардита.

В рамках поиска потенциальных предикторов были оценены корреляции смерти с различными параметрами пациентов (Таблица 25). Наиболее значимые корреляции летального исхода отмечались с параметрами, характеризующими сократительную функцию ЛЖ (его ФВ,

в том числе снижение ФВ менее 35%, а также VTI). Кроме того, присутствовала связь со степенью выраженности сердечной недостаточности (как со стадией, так и с ФК по NYHA), наличием миокардита, ГКМП, фактом острого начала заболевания / острого развития декомпенсации, что может быть отражением присоединившегося миокардита, а также с выраженностью желудочковых аритмий (частая ЖЭС, неустойчивая ЖТ), повышением СДЛА и уровнем фибриногена.

Таблица 25 – Корреляции летального исхода при НКМ со структурно-функциональными, лабораторными показателями и наличием миокардита

Параметр	Сила корреляции	p
Наличие миокардита	0,253	0,004
Стадия ХСН	0,264	0,003
ФК ХСН (NYHA)	0,280	0,002
ФК ≥ 3	0,231	0,009
ФВ ЛЖ, %	-0,325	<0,001
ФВ $\leq 35\%$	-0,349	<0,001
VTI	-0,432	0,002
СДЛА	0,218	0,041
ЖЭС > 500/сут	0,180	0,045
Наличие неустойчивой ЖТ	0,266	0,003
Полная блокада ЛНПГ	0,190	0,034
Наличие ГКМП	0,203	0,023
Острое развитие декомпенсации	0,212	0,02
Фибриноген	0,226	0,042

Примечание. *p* – достоверность связи между переменными

С целью дальнейшего отбора параметров, которые могут быть использованы в качестве предикторов летального исхода, проведено непосредственное сравнение групп умерших и выживших пациентов по отобранным при помощи корреляционного анализа показателям (Таблица 26). Все отобранные показатели подтвердили свою значимость. Миокардит был диагностирован у 84% умерших пациентов и у половины выживших. В группе умерших пациентов были значительно ниже ФВ ЛЖ ($27,5 \pm 12,6\%$ vs $40,6 \pm 13,3\%$, $p < 0,001$) и VTI, выше СДЛА, и они как следствие имели более высокие стадию и ФК ХСН. Среди умерших пациентов отмечались более агрессивные желудочковые аритмии (у 2/3 регистрировалась частая ЖЭС, у них в два раза чаще регистрировалась неустойчивая ЖТ) и нарушения проводимости (полная блокада ЛНПГ отмечалась вдвое чаще, чем в группе выживших). Кроме того, у четверти погибших больных, помимо НКМ, имелись признаки ГКМП. Среди выживших сочетание этих двух КМП присутствовало только у 8,5%. Отмечается небольшое различие в уровне фибриногена в абсолютных цифрах, однако для этого параметра значимость также была

<0,05. В дальнейшем данный показатель будет оценен при ряде других тестов для подтверждения его прогностической значимости.

Таблица 26 – Характеристика умерших и выживших пациентов с НКМ по параметрам, отобраным в ходе корреляционного анализа

Параметр	Умершие	Выжившие	p
N	19	106	-
Наличие миокардита, n (%)	16 (84,2)	52 (49,1)	0,004
Стадия ХСН	ПБ [ПА; ПБ]	ПА [I; ПБ]	0,003
ФК ХСН (НУНА)	3 [2; 3]	2 [1; 3]	0,002
ФК ≥ 3 , n (%)	12 (63,2)	34 (32,1)	0,011
ФВ ЛЖ, %	27,5 \pm 12,6	40,6 \pm 13,3	<0,001
ФВ $\leq 35\%$, n (%)	16 (84,2)	38 (35,9)	<0,001
VTI, см	9,1 \pm 2,5	12,7 \pm 3,6	0,003
СДЛА, мм рт.ст.	41 [31; 50]	30 [21; 43]	0,042
ЖЭС > 500/сут, n (%)	13 (68,4)	46 (43,4)	0,039
Наличие неустойчивой ЖТ, n (%)	16 (84,2)	50 (47,2)	0,002
Полная блокада ЛНПГ, n (%)	7 (36,8)	17 (16,0)	0,041
Наличие ГКМП, n (%)	5 (26,3)	9 (8,5)	0,039
Острое развитие декомпенсации, n (%)	15 (79,0)	51 (48,1)	0,017
Фибриноген, г/л	3,9 \pm 0,7	3,7 \pm 1,4	0,043

Следующим этапом были оценены пороговые значения для непрерывных переменных при помощи ROC-анализа (Таблица 27).

Таблица 27 – Возможные предикторы летального исхода у пациентов с НКМ

Параметр	Чувствительность, %	Специфичность, %	Полож. предсказ. ценность, %	Отриц. предсказ. ценность, %	ОШ (95% ДИ)	p
Наличие миокардита	84,2	50,9	23,5	94,7	5,54 (1,5-20,2)	0,004
Стадия ХСН ПА и выше*	94,7	30,2	19,6	97,0	7,8 (1,07-61,0)	0,016
ФК ≥ 3	63,1	67,9	26,1	91,1	3,6 (1,3-10,1)	0,011
ФВ $\leq 30\%$	63,2	79,0	35,3	92,2	6,5 (2,3-18,4)	<0,001
VTI < 11 см	75,0	65,8	40,1	65,8	5,8 (1,3-25,1)	0,016
СДЛА > 35 мм рт.ст.	68,7	63,9	29,7	90,2	3,9 (1,2-12,5)	0,018
ЖЭС > 500/сут*	68,4	56,6	22,0	90,9	2,8 (1,05-8,0)	0,039
Наличие неустойчивой ЖТ	84,2	52,8	24,4	94,9	6,0 (1,6-21,8)	0,002
Полная блокада ЛНПГ*	36,8	84,0	29,2	88,1	3,1 (1,05-8,9)	0,041
Наличие ГКМП	26,3	91,5	35,7	87,4	3,9 (1,1-13,2)	0,039
Острое развитие декомпенсации	78,9	50,0	22,7	92,7	3,8 (1,2-12,1)	0,017
Фибриноген > 3,67 г/л	71,4	67,2	31,3	91,8	5,1 (1,4-18,2)	0,009

* - параметры, 95% доверительный интервал которых близок к 1.

Этот шаг необходим для более удобного применения полученных предикторов на практике. Для каждого из полученных параметров были оценены чувствительность, специфичность, а также отрицательная и положительная предсказательная ценность и отношение шансов. Достаточно высокой прогностической ценностью обладали ЭхоКГ параметры, а также уровень фибриногена. Наличие ЖТ и острое начало заболевания обладали высокой чувствительностью при низкой специфичности, а факт сочетания с ГКМП обладал самой высокой специфичностью, однако при этом небольшой чувствительностью. Следует отметить, что большинство проанализированных параметров обладали высокой отрицательной предсказательной ценностью. Кроме того, у ряда параметров (стадия ХСН, частая ЖЭС и полная блокада ЛНПГ) при расчете отношения шансов нижняя граница 95% доверительного интервала была близка к 1, что делает менее желательным их использование в качестве предикторов.

Дальнейшая оценка потенциальных предикторов была проведена при помощи однофакторного анализа с применением регрессии Кокса (Таблица 28). Свою значимость сохранили наличие миокардита, высокий ФК сердечной недостаточности, снижение ФВ ЛЖ менее 30% а VTI менее 11 см, наличие легочной гипертензии (СДЛА > 35 мм рт.ст.), неустойчивой ЖТ и повышение уровня фибриногена > 3.67 г/л. Эти параметры могут быть использованы как независимые предикторы летального исхода у пациентов с НКМ. Самый высокий относительный риск получен для наличия миокардита и снижения ФВ < 30%. Пограничный уровень значимости получен также для наличия полной блокады ЛНПГ, которая является отражением органического поражения сердца.

Таблица 28 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки предикторов смерти у пациентов с НКМ

Параметр	HR	95% ДИ	P
Наличие миокардита	5,8	1,3-25,0	0,02
Стадия ХСН IIА и выше	33,1	0,4-2716,3	0,12
ФК ≥ 3	4,0	1,5-10,8	0,005
ФВ ≤ 30%	5,8	2,2-15,5	<0,001
VTI < 11 см	4,3	1,2-16,0	0,029
СДЛА > 35 мм рт.ст.	3,8	1,2-11,8	0,024
ЖЭС > 500/сут	2,1	0,8-5,6	0,14
Наличие неустойчивой ЖТ	4,3	1,2-14,9	0,021
Полная блокада ЛНПГ	2,60	1,006-6,7	0,049
Наличие ГКМП	2,3	0,78-7,2	0,13
Острое развитие декомпенсации	3,4	0,98-11,7	0,055
Фибриноген > 3.67 г/л	4,3	1,3-13,9	0,016

Примечание. HR – hazard ratio (относительный риск).

Наконец, на основании выявленных предикторов смерти, была разработана математическая модель для прогнозирования летального исхода при НКМ. Для этого использовалась линейная регрессия. Полученные коэффициенты представлены ниже в таблице 29. Полученная модель обладает высокой прогностической значимостью (R-квадрат 0,719). В нее вошли часть выявленных ранее предикторов, а также дополнительные параметры, которые не сработали в качестве независимых предикторов, однако позволили существенно улучшить качество математической модели в комплексе с другими параметрами: наличие мутаций, ассоциированных с НКМ, и устойчивой ЖТ.

Таблица 29 – Коэффициенты математической модели расчета вероятности летального исхода при НКМ

Параметр	<i>B</i>	Стандартная ошибка	Бета	<i>T</i>	Значимость
Константа	-0,163	0,190		-0,858	0,411
Наличие миокардита	0,240	0,221	0,254	1,085	0,303
Стадия ХСН ПА и выше	0,003	0,200	0,004	0,017	0,987
ФК ≥ 3	-0,150	0,206	-0,159	-0,726	0,485
ФВ $\leq 30\%$	0,230	0,228	0,230	1,011	0,336
СДЛА > 35 мм рт.ст.	0,211	0,204	0,233	1,038	0,324
Фибриноген > 3.67 г/л	0,237	0,186	0,261	1,271	0,232
Наличие ГКМП	1,052	0,341	0,868	3,084	0,012
Устойчивая ЖТ	0,266	0,258	0,282	1,032	0,326
Наличие мутации, ассоциированной с НКМ	-0,410	0,261	-0,464	-1,571	0,147

Непосредственно в уравнение математической модели 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).

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 у пациентов, у которых имелись все необходимые параметры. При значении индекса $\leq 0,6$ не было зарегистрировано ни одного летального исхода, а при индексе летальности $> 0,6$ умерли все пациенты. Таким образом, вероятность летального исхода минимальна при значении индекса летальности $\leq 0,6$, а при индексе $> 0,6$ вероятность летального исхода максимально высока.

Для оценки прогностической значимости полученной математической модели был выполнен ROC-анализ. Площадь под кривой (Рисунок 28) составляет 1, $p < 0,001$. Таким образом, модель позволила предсказать верный результат в 100% случаев в нашей когорте пациентов.

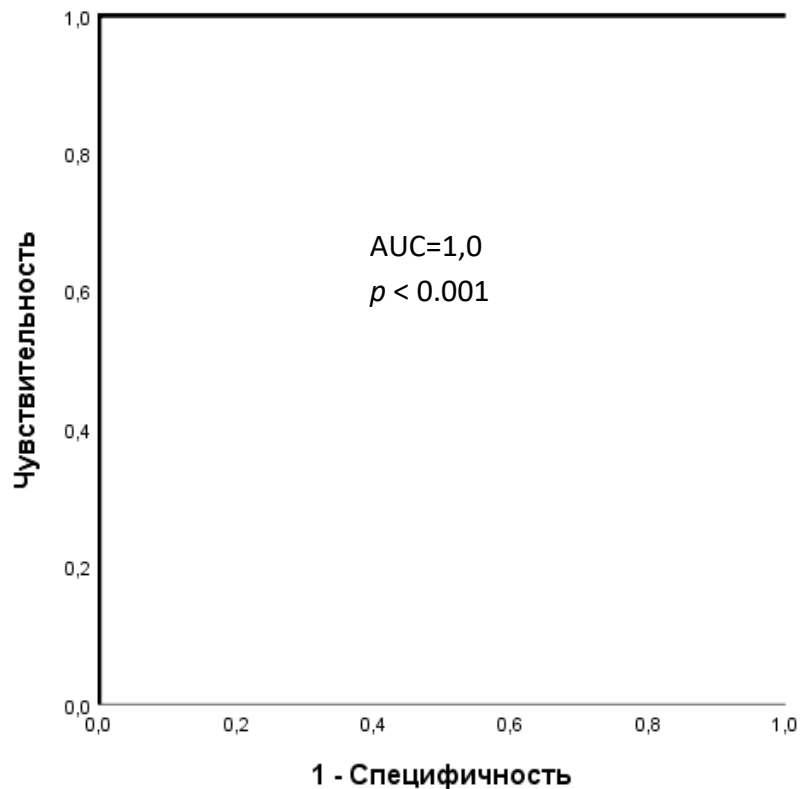


Рисунок 28 – ROC-кривая, характеризующая прогностическую значимость модели для определения риска смерти у пациентов с НКМ

Например, для пациента с НКМ в сочетании с миокардитом без признаков ГКМП, с неизвестным генотипом, у которого ПА ст. и 3 ФК ХСН, по данным ЭхоКГ ФВ составляет 34%, СДЛА 38 мм рт.ст., уровень фибриногена 4,1 г/л, имеется устойчивая ЖТ в анамнезе, уравнение будет выглядеть так:

$$\begin{aligned}
 & (1 \times 0,24) + (1 \times 0,003) - (1 \times 0,15) \\
 & + (0 \times 0,23) + (1 \times 0,211) + (1 \times 0,237) + \\
 & + (0 \times 1,052) + (1 \times 0,266) - (0 \times 0,41) - 0,163 = 0,64
 \end{aligned}$$

Индекс летальности превышает 0,6, в связи с чем риск летального исхода у такого пациента крайне высок, что требует особо внимательного подхода к лечению ХСН и профилактике ВСС.

3.2.3. Лечение миокардита у пациентов с некомпактным миокардом

ИСТ получали 63,2% (n = 43) пациента 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 быть сочетания препаратов и переход с одной схемы на другую. Так, монотерапию ГКС получали 11 пациентов, азатиоприном – двое, а гидроксихлорохином – 19. У 7 человек имело место быть сочетание ГКС и азатиоприна, а четверо сперва получали ГКС, а в последующем были переведены на поддерживающую ИСТ гидроксихлорохином. С учетом этих деталей структура ИСТ миокардита представлена на рисунке 29.

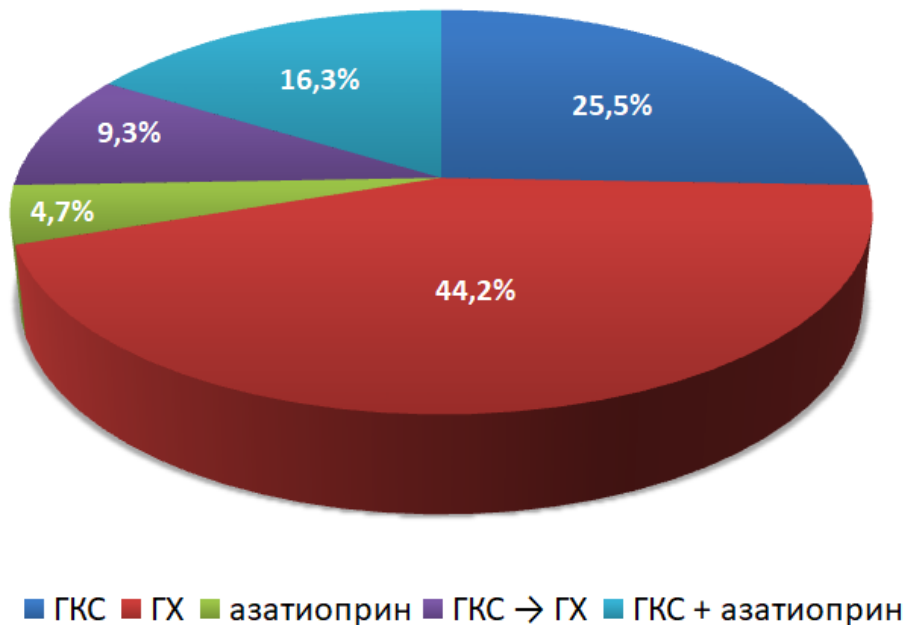


Рисунок 29 – Структура ИСТ миокардита у у пациентов с НКМ. ГХ – гидроксихлорохин

Пять вирус-положительных по миокарду пациентов получали противовирусную терапию (трое – ацикловир, двое - валацикловир), кроме того, одному пациенту с высоким количеством

копий цитомегаловируса в крови был назначен валганцикловир. Одной больной назначалась терапия в/в иммуноглобулином класса G (габриглобин).

При сопоставлении между собой групп пациентов, которые получали и не получали ИСТ, было выявлено, что больные без ИСТ были исходно тяжелее по ряду параметров, что затрудняет последующее сравнение с пациентами, получавшими ИСТ при наличии миокардита (Таблица 30). Тем не менее, несмотря на различия по стадии ХСН, ее ФК у пациентов достоверно не различалась. В отношении иммунологической активности миокардита различался лишь титр АтЭ. По ЭхоКГ-параметрам в подгруппе без ИСТ достоверно хуже была систолическая функция ЛЖ, однако размеры камер сердца, состояние клапанного аппарата, СДЛА и другие параметры достоверно не различались. При сравнении же ЭхоКГ-показателей в динамике различий не обнаружено вовсе, включая ФВ ЛЖ и VTI. Не было обнаружено и достоверных различий в отношении нарушений ритма и проводимости, потребности в назначении кардиотропной, диуретической и антикоагулянтной терапии. Вместе с тем, в подгруппе без ИСТ были близки к достоверным различия по общей смертности: она была значительно выше в подгруппе без ИСТ (16,3% vs 36 %, $p = 0,062$). Кроме того, получены достоверные различия по комбинированной конечной точке, которая включала в себя смерть и трансплантацию сердца: в подгруппе без ИСТ вероятность неблагоприятного исхода была выше более чем в два раза (20,9% vs 44%, $p = 0,042$). Настолько существенная разница в исходах не может быть объяснена только умеренным различием систолической функции ЛЖ ($\approx 5\%$ разницы в ФВ ЛЖ и 3 см в VTI) и как следствие более высокой стадией сердечной недостаточности и позволяет говорить о положительном влиянии ИСТ миокардита на исход заболевания.

Таблица 30 – Характеристики пациентов с НКМ и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ миокардита

Признак	ИСТ+	ИСТ-	p
N	43	25	-
Стадия ХСН	ПА [ПА; ПБ]	ПБ [ПА; ПБ]	0,042
ФК ХСН (NYHA)	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
КДО ЛЖ (ЭхоКГ) в динамике, мл	151,0 ± 46,4	176,8 ± 66,4	>0,05
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) в динамике, %	40,3 ± 12,4	35,6 ± 13,6	>0,05
VTI (ЭхоКГ) в динамике, см	13,8 ± 3,6	15,4 ± 5,3	>0,05
Конечные точки			
Смерть, n (%)	7 (16,3)	9 (36,0)	0,062
Смерть + трансплантация, n (%)	9 (20,9)	11 (44,0)	0,042

Для более детальной оценки результатов ИСТ миокардита при синдроме НКМ были проанализированы титры антикардиальных антител и ЭхоКГ-параметры в динамике. В таблице 31 представлены титры антител у пациентов с миокардитом, которые получали и не получали ИСТ. В подгруппе с ИСТ отмечена тенденция к снижению всех групп антикардиальных антител. Достоверная положительная динамика зафиксирована в отношении титров АтВПС, близкая к достоверной – в отношении титров АтКМЦ (Рисунок 30).

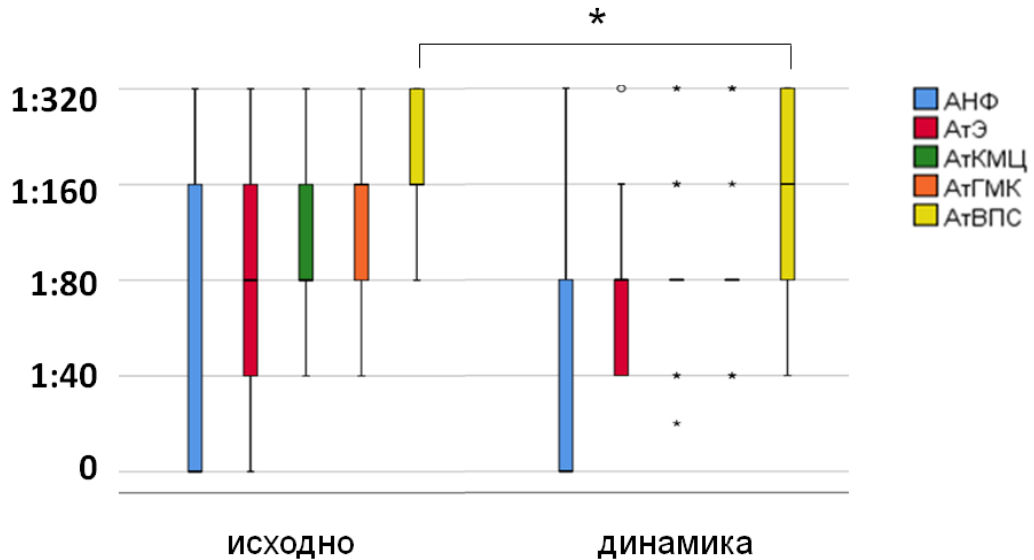


Рисунок 30 – Динамика титров антикардиальных антител у пациентов с НКМ в сочетании с миокардитом, получавших ИСТ

Таблица 31 – Титры антикардиальных антител у пациентов с НКМ и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ миокардита при наблюдении в динамике

Тип антител	исходно	в динамике	р
ИСТ+			
АНФ	0 [0; 1:160]	0 [0; 1:80]	0,475
АтЭ	1:80 [1:40; 1:160]	1:80 [1:40; 1:80]	0,236
АтКМЦ	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	0,055
АтГМК	1:160 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	0,175
АтВПС	1:160 [1:160; 1:320]	1:160 [1:80; 1:320]	0,003
ИСТ-			
АНФ	0 [0; 1:160]	1:80 [0; 1:80]	0,180
АтЭ	1:160 [1:80; 1:320]	1:80 [1:40; 1:160]	0,317
АтКМЦ	1:80 [1:80; 1:80]	1:80 [1:80; 1:160]	0,414
АтГМК	1:80-1:160 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:160]	0,655
АтВПС	1:160 [1:80; 1:320]	1:80 [1:80; 1:160]	0,257

Среди пациентов с миокардитом, не получавших ИСТ, достоверных положительных изменений не отмечено, напротив, присутствовала тенденция к росту АНФ и АтКМЦ (Таблица 31).

При оценке эхокардиографических параметров только в подгруппе, получавшей ИСТ, отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ (Таблица 32). Также отмечена тенденция к уменьшению размеров левого и правого желудочков и снижению СДЛА ($38,2 \pm 15,1$ мм рт.ст. vs $33,7 \pm 15,3$ мм рт.ст., $p = 0,078$). В группе без ИСТ достоверной положительной динамики не отмечено ни по одному из показателей. Напротив, отмечалась статистически значимая отрицательная динамика в виде нарастания степени митральной недостаточности.

Таблица 32 – ЭхоКГ-параметры пациентов с НКМ и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ миокардита при наблюдении в динамике

Параметр	исходно	в динамике	р
ИСТ+			
КДР ЛЖ, см	$6,1 \pm 0,7$	$5,9 \pm 0,8$	0,257
КДО ЛЖ, мл	$157,6 \pm 51,4$	$151,0 \pm 46,4$	0,147
КСО ЛЖ, мл	$100,2 \pm 45,4$	$93,4 \pm 39,9$	0,103
ФВ ЛЖ, %	$36,8 \pm 13,3$	$40,3 \pm 12,4$	0,008
ЛП, мл	$96,0 \pm 35,4$	$97,1 \pm 43,5$	0,603
ПП, мл	$77,7 \pm 39,6$	$81,9 \pm 42,3$	0,809
ПЖ, см	$3,1 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,7$	0,192
VTI, см	$12,6 \pm 3,3$	$13,8 \pm 5,3$	0,345
MP, ст	I-II [I; II]	I-II [I; II]	0,363
TP, ст	I [0-I; II]	I [0-I; I-II]	0,369
СДЛА, мм рт.ст.	$38,2 \pm 15,1$	$33,7 \pm 15,3$	0,078
ИСТ-			
КДР ЛЖ, см	$6,4 \pm 0,8$	$6,4 \pm 0,8$	0,210
КДО ЛЖ, мл	$186,5 \pm 87,7$	$176,8 \pm 66,4$	0,131
КСО ЛЖ, мл	$132,8 \pm 78,1$	$118,7 \pm 63,1$	0,534
ФВ ЛЖ, %	$31,4 \pm 11,8$	$35,6 \pm 13,6$	0,195
ЛП, мл	$96,1 \pm 30,1$	$94,9 \pm 31,5$	0,230
ПП, мл	$73,0 \pm 22,3$	$80,6 \pm 28,8$	0,185
ПЖ, см	$3,1 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,5$	0,197
VTI, cv	$9,3 \pm 4,0$	$15,4 \pm 5,3$	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.	$36,1 \pm 16,6$	$29,2 \pm 6,6$	0,553

Таким образом, пациентам с сочетанием НКМ и миокардита целесообразно назначение ИСТ, т.к. это позволяет контролировать иммунологическую активность миокардита и способствует улучшению сократительной функции ЛЖ.

3.2.4. Особенности течения некомпактного миокарда в сочетании с гипертрофической кардиомиопатией и миокардитом по сравнению с пациентами с изолированным некомпактным миокардом и миокардитом

В разделе, посвященном миокардиту при ГКМП, мы проанализировали отдельно подгруппу с ГКМП и НКМ, в зависимости от наличия или отсутствия миокардита.. Было показано, что пациенты с сочетанием ГКМП, НКМ и миокардита отличаются более тяжелым течением заболевания и повышенным риском неблагоприятных исходов. При анализе когорты пациентов с НКМ мы сравнили между собой пациентов с ГКМП, НКМ и миокардитом с пациентами с НКМ и миокардитом без ГКМП. В наше исследование вошло 15 пациентов с сочетанием ГКМП и НКМ. Миокардит был диагностирован у 5 (33,3%) из них, в том числе у одной пациентки – вирусопозитивный (HHV6 + EBV).

У пациентов с сочетанием трех заболеваний в три раза чаще, чем в подгруппе чистого НКМ с миокардитом, выявлялись патогенные мутации (60% vs 20,6%, $p = 0,056$) и практически в четыре раза чаще присутствовал отягощенный по кардиомиопатиям семейный анамнез, причем различия по этим показателям близки к достоверным, несмотря на небольшое количество пациентов в одной из подгрупп (Таблица 33). Это говорит о важном вкладе генетической основы для реализации подобного смешанного фенотипа.

У пациентов с сочетанием ГКМП, НКМ и миокардита на ЭКГ достоверно чаще присутствовали комплексы QS, что является отражением более распространенного поражения миокарда. Толщина стенок ЛЖ была ожидаемо толще в подгруппе с ГКМП, более того, у этих пациентов был достоверно толще и правый желудочек, что говорит о весьма патогенной генетической основе, затрагивающей в том числе и миокард ПЖ, что не всегда наблюдается у пациентов с изолированной ГКМП. Систолическая функция была значительно снижена в обеих подгруппах за счет сочетания НКМ и миокардита. Неустойчивая ЖТ чаще регистрировалась в подгруппе с ГКМП, однако частота устойчивой ЖТ была сопоставима в обеих подгруппах. Вместе с тем, потребность в назначении амиодарона для контроля желудочковых нарушений ритма была вдвое выше в подгруппе с ГКМП (100% vs 52,4%, $p = 0,040$). Как следствие примерно одинаковых уровня ФВ ЛЖ и частоты устойчивой ЖТ, не выявлено и достоверных различий в частоте имплантации ИКД, однако частота его срабатываний, несмотря на антиаритмическую терапию амиодароном, была выше в подгруппе сочетания ГКМП, НКМ и миокардита (50% vs 15,9%, $p > 0,05$). Наконец, смертность была втрое выше в подгруппе сочетания трех заболеваний миокарда и составила 60% против 20,6% в подгруппе с изолированным НКМ в сочетании с миокардитом.

Таблица 33 – Характеристики 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
Имплантиция ИКД, n (%)	2 (40)	24 (38,1)	0,639
Оправданные срабатывания ИКД, n (% от пациентов с ИКД)	1 (50)	10 (15,9)	0,677
Назначение амиодарона, n (%)	5 (100)	33 (52,4)	0,040
Смерть, n (%)	3 (60)	13 (20,6)	0,047

При сравнении титров антикардиальных антител достоверных различий не выявлено (рисунок 31). Высокая иммунологическая активность присутствовала в обеих подгруппах. Наиболее существенно в обеих группах были повышены АтВПС, что находит клиническое отражение в виде нарушений ритма у пациентов.

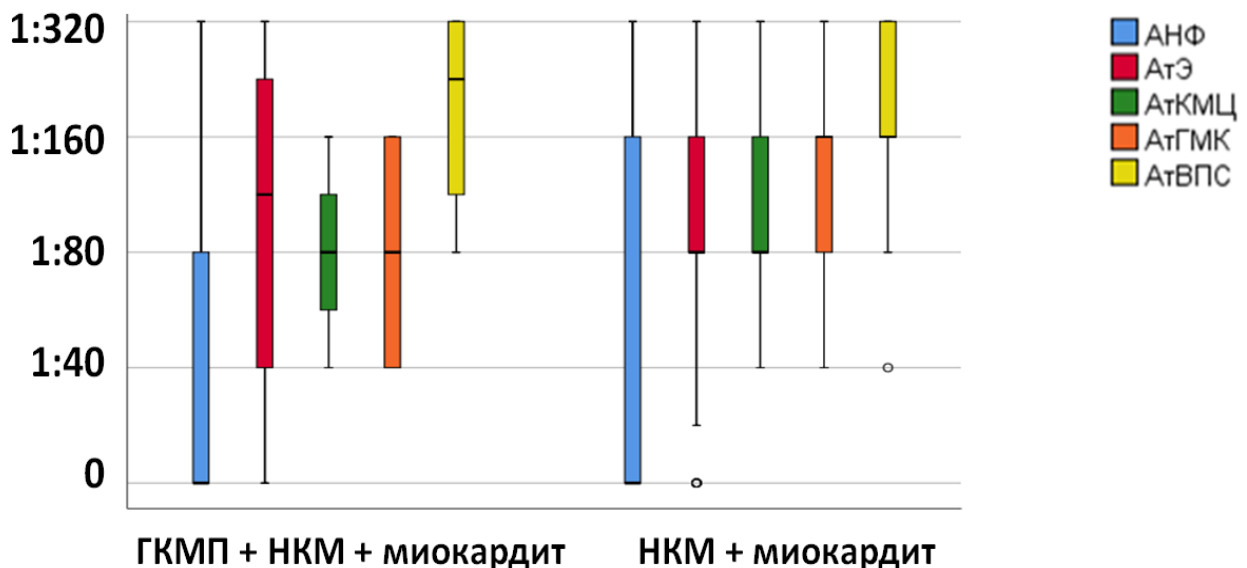


Рисунок 31 – Титры антикардиальных антител у пациентов с ГКМП, НКМ и миокардитом в сопоставлении с пациентами с НКМ и миокардитом без ГКМП

3.2.5. Особенности пациентов с некомпактным миокардом в сочетании с острым и подострым миокардитом

Особого внимания и отдельного анализа заслуживает подгруппа пациентов с НКМ и острым или подострым миокардитом. Таких пациентов было 15: пятая часть (22,1%) от пациентов с сочетанием НКМ и миокардита и 12% от всех пациентов с НКМ, 11 мужчин и 4 женщин. У троих (20%) из 15 пациентов НКМ и миокардит сочетались с ГКМП. Наличие миокардита в этой подгруппе было морфологически верифицировано у 7 пациентов: пятерым выполнена ЭМБ, в двух случаях – аутопсия. У двоих пациентов в миокарде был обнаружен геном RVB19. Для того, чтобы оценить особенности течения острого/подострого миокардита при НКМ, мы сравнили этих пациентов с больными с НКМ в сочетании с хроническим миокардитом.

Пациенты с острым/подострым и хроническим миокардитом были сопоставимы по полу и возрасту (Таблица 34). Исходя из самого определения, у пациентов с острым/подострым миокардитом была ожидаемо меньше давность заболевания. Интересно, что у всех пациентов в подгруппе острого/подострого миокардита до присоединения миокардита не было известно о наличии НКМ, у 100%, по сравнению с 68% в подгруппе хронического миокардита, отмечалось острое начало заболевания, и именно миокардит стал триггером для быстрой декомпенсации.

Таблица 34 – Характеристики пациентов с НКМ в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Острый/подострый миокардит	Хронический миокардит	р
N	15	53	
Возраст, лет	43,7 ± 13,2	47,1 ± 17,4	0,503
Давность заболевания, мес.	2 [1; 3]	40 [13; 117]	<0,001
Острое начало, n %	15 (100)	36 (67,9)	0,015
Связь с инфекцией, n %	13 (86,7)	27 (50,9)	0,020
Вирусный геном в миокарде, n (% от пациентов с морфологическим исследованием миокарда)	2 (13,3)	8 (15,1)	0,13
Патогенные мутации, n (%)	1 (6,7)	7 (13,2)	0,606
Отягощенный семейный анамнез	2 (13,3)	7 (13,2)	0,640
Наличие ГКМП, n (%)	3 (20,0)	2 (3,8)	0,067
Некроз миокарда, n (%)	7 (46,7)	8 (15,1)	0,015
Тромбоз/эмболии, n (%)	6 (40,0)	3 (5,7)	0,003

Продолжение Таблицы 34

Лабораторные параметры			
Лейкоциты, л*10 ⁹	9,0 ± 2,7	6,7 ± 1,9	0,006
АНФ, титр	0 [0; 1:40]	1:80 [0; 1:160]	0,135
АтЭ, титр	1:80 [1:80; 1:320]	1:80 [1:80; 1:160]	0,867
АтКМЦ, титр	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:160]	0,371
АтГМК, титр	1:80-1:160 [1:40; 1:160]	1:160 [1:80; 1:160]	0,639
АтВПС, титр	1:160 [1:160; 1:320]	1:160 [1:160; 1:320]	0,692
Структурно-функциональные параметры			
Блокада передней ветви ЛНПГ (ЭКГ), n (%)	6 (40,0)	6 (11,3)	0,016
Гипертрофия ЛЖ (ЭКГ), n (%)	9 (60,0)	13 (24,5)	0,020
Депрессии сегмента ST (ЭКГ), n (%)	5 (33,3)	6 (11,3)	0,053
Комплексы QS (ЭКГ), n (%)	3 (20,0)	4 (7,5)	0,175
КДО, (ЭхоКГ), мл	194 [127; 208]	161 [109; 202]	0,193
ПЖ, (ЭхоКГ), см	3,2 ± 0,5	3,0 ± 0,7	0,307
ЛП, (ЭхоКГ), см	4,7 ± 0,5	4,4 ± 0,9	0,287
ПП, (ЭхоКГ), мл	86 [66; 90]	67 [48; 90]	0,105
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	23 [20; 33]	36 [29; 48]	0,006
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) ≤ 35%, n (%)	13 (86,7)	24 (45,3)	0,005
МЖП (ЭхоКГ), мм	10,7 ± 2,1	9,7 ± 2,1	0,048
Параметры, характеризующие сердечную недостаточность			
Наличие ХСН, n (%)	15 (100)	44 (83,0)	0,09
Стадия ХСН	ПБ [ПА; ПБ]	ПА [ПА; ПБ]	0,014
ФК ХСН (NYHA)	3 [2; 3-4]	2 [1; 3]	0,009
Потребность в назначении петлевых диуретиков, n (%)	14 (93,3)	26 (49,1)	0,002
Назначение β-блокаторов, n (%)	14 (93,3)	34 (64,2)	0,055
Назначение спиронолактона, n (%)	14 (93,3)	33 (62,3)	0,041
Параметры, характеризующие нарушения ритма			
Наличие ФП, n (%)	2 (13,3)	20 (37,7)	0,067
Назначение антикоагулянтов, n (%)	12 (80,0)	26 (49,1)	0,078
ЖЭС в сутки, шт.	129 [30; 6075]	1026 [55; 4568]	0,609
Наличие ЖТ, n (%)	10 (66,7)	36 (67,9)	0,579
Устойчивая ЖТ, n (%)	1 (6,7)	11 (17,5)	0,194
Имплантация ИКД, n (%)	3 (20,0)	23 (43,4)	0,087
Конечные точки			
Оправданные срабатывания ИКД, n (% от пациентов с ИКД)	1 (33,3)	10 (43,5)	0,593
Смерть, n (%)	5 (33,3)	11 (20,8)	0,246
Смерть + трансплантация сердца, n (%)	6 (40,0)	14 (26,4)	0,239

Связь с инфекцией присутствовала у 87% пациентов по сравнению с 51% в подгруппе с хроническим миокардитом ($p = 0,02$). По частоте обнаружения патогенных мутаций и отягощенного по кардиомиопатиям семейного анамнеза подгруппы достоверно не различались

(мутация в *MyBPC3* была обнаружена лишь у одной больной из подгруппы острого/подострого миокардита), однако в подгруппе с острым/подострым миокардитом чаще диагностировалась ГКМП в сочетании с НКМ (20% vs 3,8%, $p = 0,067$). Сочетание двух кардиомиопатий являлось дополнительным фактором риска для присоединения миокардита. Следует отметить, что почти у половины больных в подгруппе острого/подострого миокардита отмечались признаки некроза миокарда, причем у 6 из 7 пациентов отсутствовали признаки коронарного атеросклероза. Некроз миокарда у пациентов проявлялся в виде повышения уровня кардиоспецифических ферментов, ишемической динамики на ЭКГ, признаков нарушения перфузии по данным сцинтиграфии миокарда и/или МРТ, а также быстрым прогрессированием симптомов сердечной недостаточности. У двоих пациентов на фоне некроза миокарда развилась ФЖ с последующей асистолией, что привело к летальному исходу. Тромбоэмболические осложнения, которые в целом достаточно характерны для НКМ даже в отсутствии ФП за счет губчатого слоя, также чаще отмечались в подгруппе острого/подострого миокардита: у 40% пациентов отмечен внутрисердечный тромбоз, в том числе у 1 пациентки развился кардиоэмболический инсульт. В подгруппе хронического миокардита частота внутрисердечного тромбоза и эмболий была существенно ниже и составила 5,7%.

В лабораторных показателях обращал на себя внимание достоверно более высокий уровень лейкоцитов в подгруппе острого/подострого миокардита, хотя лейкоцитоз и не является обязательным признаком миокардита. При этом титры антикардиальных антител у пациентов достоверно не отличались (Рисунок 32).

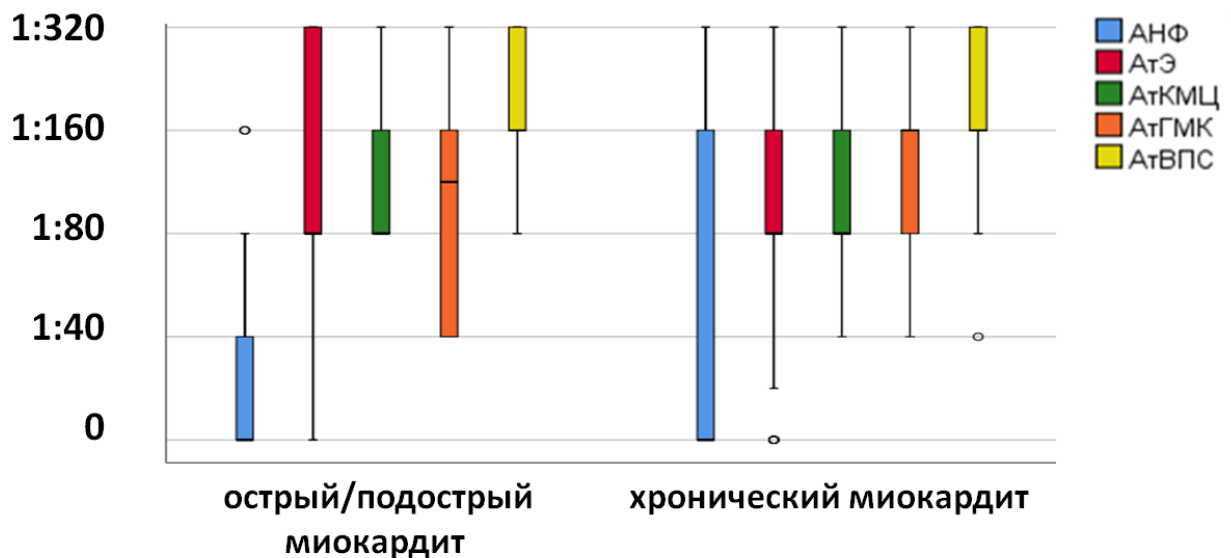


Рисунок 32 — Титры антикардиальных антител у пациентов с НКМ и миокардитом в зависимости от течения миокардита

У пациентов с острым/подострым миокардитом на ЭКГ практически в 4 раза чаще регистрировалась блокада передней ветви ЛНПГ, признаки гипертрофии ЛЖ на ЭКГ встречались у 60% по сравнению с 24,5% в подгруппе хронического миокардита, что соответствовало достоверно большей толщине ЛЖ при ЭхоКГ. Как отражение некроза миокарда у части пациентов в подгруппе острого/подострого миокардита по сравнению с хроническим на ЭКГ в три раза чаще присутствовали депрессия сегмента и комплексы QS. Различия по этим показателям не достигли статистически значимой достоверности, что может быть связано с небольшим количеством наблюдений в подгруппе острого/подострого миокардита.

Размеры камер сердца по данным ЭхоКГ достоверно не отличались, однако ФВ ЛЖ была существенно ниже в подгруппе острого/подострого миокардита; у 87% больных по сравнению с 45,3% ФВ была ниже 35% ($p = 0,005$). Явления сердечной недостаточности присутствовали у всех пациентов в группе острого/подострого миокардита. Стадия и ФК ХСН у этих пациентов были достоверно выше, чем в подгруппе хронического миокардита. Как следствие, лечение ХСН в подгруппе острого/подострого миокардита было агрессивнее: пациентам достоверно чаще назначались диуретики, антагонисты минералкортикоидных рецепторов и β -блокаторы.

МА практически в три раза чаще встречалась у пациентов с хроническим миокардитом, однако при этом необходимость в назначении антикоагулянтов была выше у пациентов с острым/подострым течением миокардита, т.к. в данной подгруппе антикоагулянты назначались не только в связи с мерцательной аритмией, но и в связи со значительным снижением ФВ и внутрисердечным тромбозом. В отношении выраженности желудочковых нарушений ритма достоверных различий между подгруппами не выявлено. Вместе с тем, у пациентов с хроническим миокардитом чаще регистрировалась устойчивая ЖТ и им чаще выполнялась имплантация ИКД, хотя различия и не достигают достоверных.

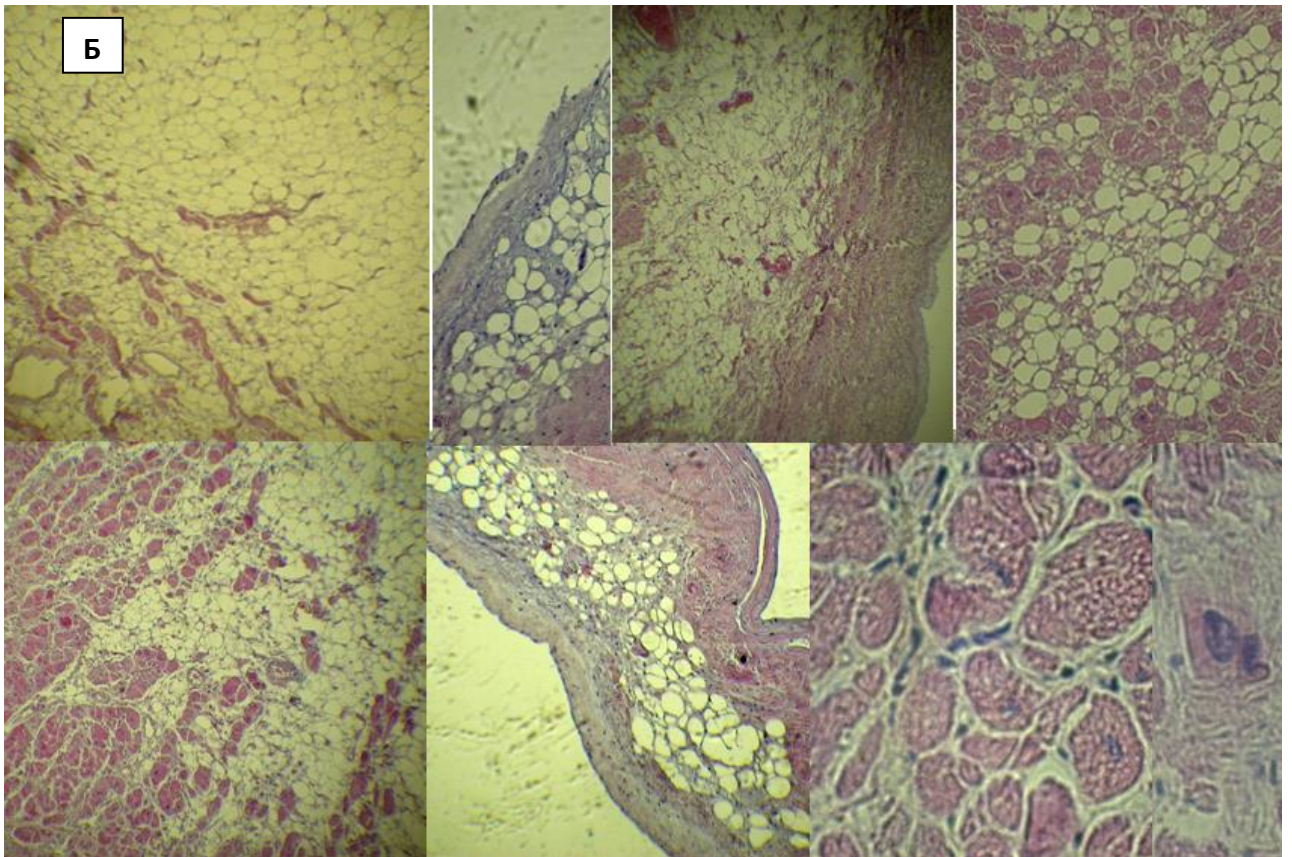
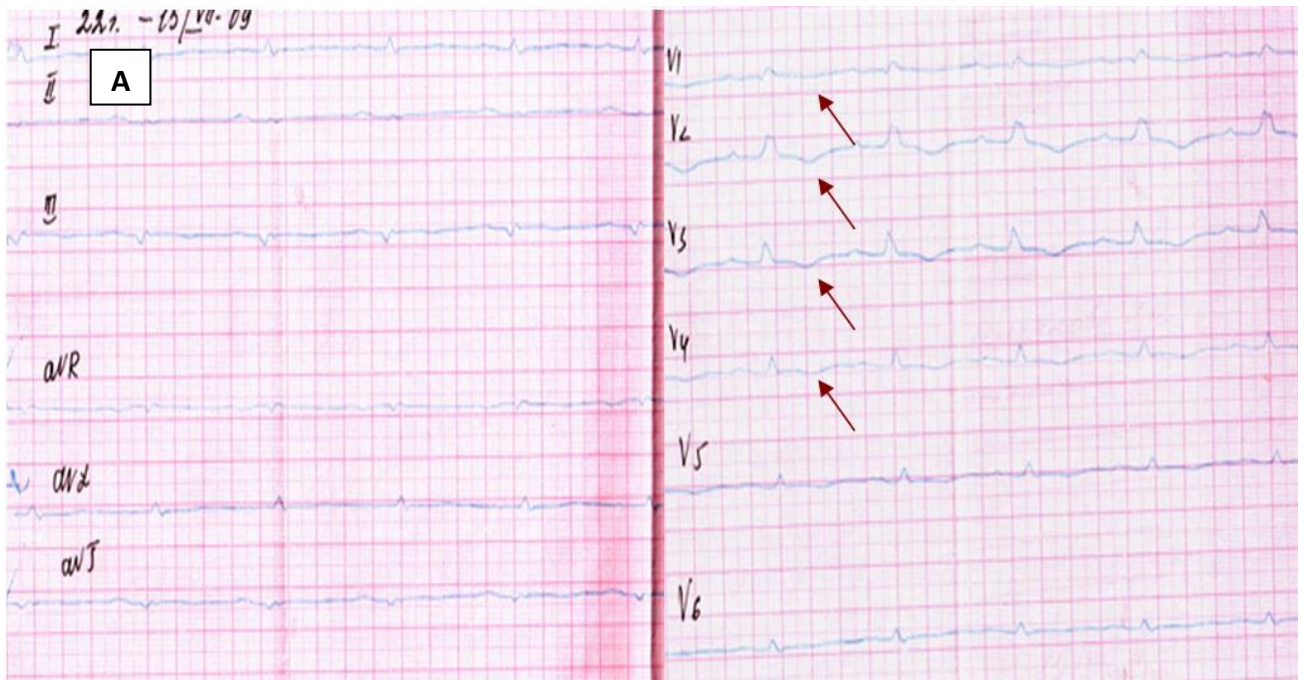
При анализе конечных точек достоверных различий по частоте адекватных срабатываний ИКД не получено. В частоте летальных исходов и комбинированной конечной точки, включающей в себя смерть и выполнение трансплантации сердца, достоверных различий также не отмечено, хотя наблюдалась тенденция к более высокой частоте неблагоприятных исходов в подгруппе острого/подострого миокардита.

Заключение. Частота миокардита при НКМ составила 54,4%. Миокардит в значительной степени утяжелял течение синдрома НКМ, а у ряда пациентов стал первым проявлением заболевания сердца. У пациентов с миокардитом были достоверно ниже сократительная функция ЛЖ и существеннее дилатация ЛЖ, что привело к более тяжелым проявлениям сердечной недостаточности как по стадии, так и по ФК, и потребовало более агрессивной кардиотропной и диуретической терапии. У пациентов с сочетанием НКМ и

миокардита в два раза чаще регистрировалась ЖТ, в связи с чем (наряду со значительной систолической дисфункцией) пациенты с миокардитом чаще нуждались в имплантации ИКД. Наличие миокардита влияло на исходы заболевания: смертность была в 4 раза выше в подгруппе НКМ в сочетании с миокардитом по сравнению с изолированным НКМ (23,5% vs 5,3%, $p = 0,004$). Миокардит при НКМ может использоваться в качестве независимого предиктора летального исхода: его наличие повышает вероятность смерти в 5,8 раз (95% ДИ 1,3-25,0; $p = 0,02$). Лечение миокардита при НКМ приводит к достоверному снижению титров АтВПС и нарастанию ФВ ЛЖ. Особенно ярко выражен положительный ответ на ИСТ у пациентов в подгруппе острого/подострого миокардита. Пациенты с сочетанием ГКМП, НКМ и миокардита отличаются более тяжелым течением заболевания и повышенным риском неблагоприятных исходов по сравнению с пациентами с НКМ в сочетании с миокардитом без ГКМП.

3.3. Миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Миокардит диагностирован у 52 (74,3%) пациентов с АКПЖ. Морфологическое исследование миокарда выполнено 9 пациентам с АКПЖ (в 7 случаях ЭМБ, а в 2 - аутопсия). Признаки активного миокардита были обнаружены у 8 из 9 пациентов (Рисунок 33). У 4 (50%) пациентов миокардит был вирус-положительным (у одного пациента обнаружен SARS-CoV-2 в миокарде; у одной больной идентифицирован PVB19; у двоих пациентов при аутопсии верифицировано наличие HHV6, в т.ч. у одного из них в сочетании с HSV1). Остальным 44 пациентам диагноз миокардита был установлен при помощи алгоритма неинвазивной диагностики.



А. На ЭКГ обращают на себя внимание негативные зубцы Т в правых грудных отведениях, а также низкий вольтаж, который является отражением фиброзно-жирового замещения миокарда.
Б. Выявлены признаки активного миокардита. Отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация с единичными «вирусными» клетками в ЛЖ. Методом ПЦР обнаружен геном вируса HHV6 в миокарде. Обращает на себя внимание практически тотальное фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ (площадь сохранного миокарда в некоторых участках не превышает 25%) с образованием соединительно-тканых септ, прослойки жировой ткани присутствуют даже в клапанах.

Рисунок 33 — ЭКГ и результаты морфологического исследования миокарда при аутопсии пациентки Е, 22 лет

3.3.1. Клиническое течение заболевания у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка в сочетании с миокардитом

Для того, чтобы оценить вклад миокардита в течение АКПЖ, мы сравнили между собой пациентов с сочетанием АКПЖ и миокардита и с изолированной АКПЖ (Таблица 35). Между пациентами не выявлено различий ни по давности заболевания, ни по частоте острого начала болезни. Это говорит о более скрытом, латентном характере миокардита при АКПЖ. В то же время у половины пациентов с миокардитом, в отличие от группы сравнения, прослеживалась связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией [19].

Таблица 35 — Клинические характеристики пациентов с АКПЖ в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	<i>p</i>
N	52 (74,3%)	18 (25,7%)	-
Возраст, лет	38,7 ± 13,8	39,1 ± 14,7	0,877
Давность заболевания, мес.	37,5 [11; 103,5]	45 [18; 90]	0,676
Острое начало, n (%)	29 (55,8)	8 (44,4)	0,364
Связь с инфекцией, n (%)	28 (53,8)	2 (11,1)	0,002
АКПЖ в семье, n (%)	4 (7,7)	5 (27,7)	0,043
ВСС в семье, n (%)	4 (7,7)	6 (33,3)	0,015
Патогенные мутации, n (%)	15 (28,9)	7 (38,9)	0,380
Обмороки в анамнезе, n (%)	11 (21,2)	8 (44,4)	0,057
ЖЭС, тыс.	18,2 [3,2; 36,0]	13,7 [2,1; 19,0]	0,161
Устойчивая ЖТ, n (%)	14 (26,9)	9 (50,0)	0,075
Назначение амиодарона, n (%)	33 (63,5)	8 (44,4)	0,137
Имплантиция ИКД, n (%)	9 (17,3)	7 (38,9)	0,064
Адекватные срабатывания ИКД, n (% от пациентов с ИКД)	5 (55,5)	4 (57,1)	0,545
РЧА, n (%)	16 (30,8)	3 (16,7)	0,187
Эффективность РЧА, n (% от пациентов с РЧА)	8 (50)	3 (100)	0,470
Снижение вольтажа QRS, n (%)	16 (30,8)	8 (44,4)	0,220
ХСН, n (%)	22 (42,3)	7 (38,9)	0,513
Стадия ХСН	0 [0; I]	0 [0; II]	0,501
ФК ХСН (NYHA)	0 [0; 1]	0 [0; 2]	0,319
ФК ХСН (NYHA) ≥ 3, n (%)	8 (15,4)	0	0,09
Назначение β-блокаторов, n (%)	29 (55,8)	12 (66,7)	0,239
Назначение иАПФ, n (%)	23 (44,2)	4 (57,1)	0,097
Назначение спиронолактона, n (%)	18 (34,6)	2 (11,1)	0,079
Потребность в петлевых диуретиках, n (%)	11 (21,2)	1 (5,6)	0,161
Антикардиальные антитела			
АНФ, титр	нет [нет; 1:80]	нет [нет; нет]	0,041
АтЭ, титр	1:160 [1:80; 1:320]	1:40-1:80 [1:40; 1:80]	<0,001

Продолжение Таблицы 35

АтКМЦ, титр	1:80 [1:80; 1:80]	1:80 [1:40; 1:80]	0,049
АтГМК, титр	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	0,137
АтВПС, титр	1:160 [1:160; 1:160-1:320]	1:80 [1:80; 1:160]	0,004
МРТ-параметры			
КДР ПЖ, см	4,3 ± 1,0	4,2 ± 1,0	0,692
ФВ ПЖ, %	45,0 [34,5; 49,5]	42,0 [37,5; 51,5]	0,835
КДР ЛЖ, см	5,2 ± 1,5	5,1 ± 0,5	0,445
ФВ ЛЖ, %	54,3 ± 17,3	54,0 ± 11,1	0,898
КДО ЛЖ / КДО ПЖ	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,1	0,158
Выявление жира в ПЖ, n (%)	22 (42,3)	12 (66,7)	0,040
Истончение ПЖ, n (%)	16 (30,8)	11 (61,1)	0,010
Отсроченное накопление контрастного препарата (LGE), n (%)	27 (51,9)	7 (38,9)	0,618
ЭхоКГ-параметры			
КДР ЛЖ, см	5,3 ± 0,8	5,0 ± 0,6	0,236
ФВ ЛЖ, %	53,1 ± 14,3	60,0 ± 7,5	0,071
ФВ ЛЖ <35%, n (%)	6 (11,5)	0	0,192
ПЗР ПЖ, см	3,1 ± 1,1	2,8 ± 1,0	0,371
ПП, мл	54 [37; 70]	51 [37; 76,5]	0,928
ЛП, мл	60 [44; 86]	58 [41; 72,3]	0,083
КДР ЛЖ / ПЗР ПЖ	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,7	0,503
Конечные точки			
Смерть	6 (11,5)	3 (16,7)	0,420
ТС	2 (3,9)	0	0,549
Смерть и ТС вследствие прогрессирующей ХСН	5 (9,6)	0	0,215

Если сопоставить эти данным с больными, у которых миокардит был верифицирован морфологически, то как раз в 50% случаев он также был вирус-позитивным. Эта тенденция сохраняется и на всей выборке пациентов с АКПЖ и миокардитом.

Частота патогенных мутаций среди пациентов с миокардитом и без достоверно не различалась, хотя в процентном соотношении мутации чаще выявлялись у пациентов без миокардита. Структура мутаций представлена на диаграмме (Рисунок 34). Среди пациентов с миокардитом преобладали мутации в гене десмоплакина, на второе и третье место по частоте разделили мутации в гене филамина и мутации в саркомерных генах, последнее не характерно для АКПЖ, однако является отражением того, что встречаются и перекрестные варианты генотипа и фенотипа. Совсем иной была картина мутаций среди пациентов без миокардита. На первом месте стоят мутации в гене *PKP2*, которые не встретились ни у одного больного с миокардитом, на втором месте по частоте оказались мутации в гене десмоглеина и только на третьем месте стоит десмоплакин в виде единственной мутации и в сочетании с мутацией в гене *SCN5A*.

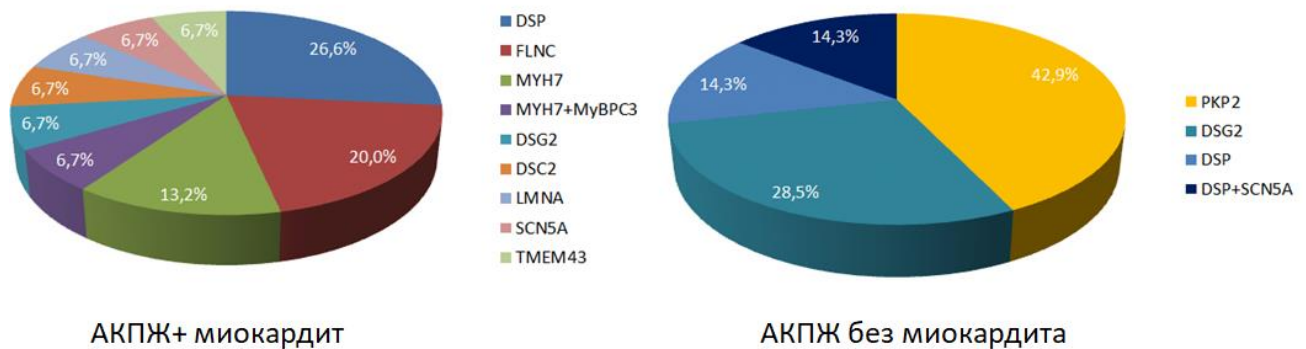


Рисунок 34 – Структура патогенных мутаций у пациентов с АКПЖ с миокардитом и без

Помимо мутаций (IV-V класс патогенности по ACMG 2015), мы фиксировали наличие у пациентов вариантов III класса патогенности (VUCS). У пациентов с сочетанием АКПЖ и миокардита они были обнаружены у 8 больных, а при изолированной АКПЖ у 3. Среди пациентов с миокардитом у двоих были выявлены варианты в гене титина, которые могут не быть непосредственно связанными с фенотипом АКПЖ, однако являться дополнительным фоном для присоединения миокардита, у двоих были обнаружены VUCs в *PKP2*, которые, вероятно, не обладали достаточно высокой патогенностью и для реализации аномальной генетической программы потребовалось присоединения миокардита, а также по одному пациенту имели варианты с неясным значением в генах *LMNA*, *RYR*, *DSC2* и *DSP2*. У пациентов с изолированной АКПЖ были обнаружены VUCs в генах *PKP2*, *LDB3* и *JUP*. Если учитывать классы патогенности с III по V, тогда бы среди пациентов с миокардитом пациентов с генетическими находками было 23 (44,2%), а среди пациентов без миокардита – 10 (55,5%).

Интересно, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий по частоте мутаций, в группа без миокардита существенно чаще отмечался отягощенный по АКПЖ и по ВСС семейный анамнез. Несмотря на то, что количество ЖЭС в сутки было выше среди пациентов с миокардитом, в группе без миокардита у пациентов в два раза чаще регистрировались устойчивая ЖТ и синкопальные состояния (у 50% и 44,4% больных соответственно). Как следствие, пациентам в группе без миокардита вдвое чаще выполнялась имплантация ИКД. По всей видимости, более тяжелое течение в отношении желудочковых нарушений ритма у пациентов без миокардита является отражением агрессивной генетической основы, для реализации которой не требуется присоединение миокардита. Тем не менее, следует отметить, что достоверных различий по частоте адекватных срабатываний между группами с миокардитом и без отмечено не было: они отмечались у 55,5% и 57,1% пациентов с ИКД соответственно. Кроме того, в подгруппе с миокардитом для контроля над желудочковыми аритмиями в двух третях случаев пришлось прибегнуть к назначению

амиодарона, в то время как среди больных без миокардита необходимость в амиодароне была ниже и составила 44,4%. РЧА выполнялась в два раза чаще пациентам с миокардитом (30,8% vs 16,7%), однако важно отметить, что ее эффективность у этих больных была лишь 50%, в то время как в группе без миокардита процедура дала результат у всех пациентов.

При анализе параметров, характеризующих ХСН достоверных различий между пациентами с АКПЖ с миокардитом и без не выявлено ни по частоте развития ХСН, ни по её стадии, ни по ФК. Тем не менее, среди пациентов без миокардита не было ни одного больного с 3 и более высоким ФК ХСН, в то время как среди больных с миокардитом таких было 15,4%, а ФВ ЛЖ была ниже 35% у 11,5% больных с миокардитом, а в подгруппе с изолированной АКПЖ такие пациенты отсутствовали. Как следствие, более агрессивное лечение ХСН требовалось именно пациентам с АКПЖ в сочетании с миокардитом: они чаще нуждались в назначении петлевых диуретиков и антагонистов минералкортикоидных рецепторов.

Ожидаемо, титры антикардиальных антител были выше в подгруппе с миокардитом, поскольку их повышение расценивалось как один из диагностических критериев наличия миокардита. Тем не менее, следует отметить, что, по сравнению с иными кардиомиопатиями (ГКМП, НКМ, РКМП и ДКМП), при АКПЖ в группе с миокардитом по сравнению группой сравнения были достоверно выше все виды антикардиальных антител за исключением АтГМК, хотя тенденция к повышению последних также присутствовала (Рисунок 35). Данный результат говорит о высоком уровне иммунологической активности миокардита и подчеркивает не только его первичную, вирусно-иммунную природу, но и вторичный, аутоиммунный характер. Вероятно, именно данный механизм был ведущим у вирус-негативных пациентов. Отдельно следует отметить, что у ряда пациентов с АКПЖ и миокардитом при выполнении анализа крови на антикардиальные антитела отмечалась фиксация антител не только в области ядер, эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы, но и в области вставочных дисков, что является отражением основного механизма развития АКПЖ – поражения белков десмосом с последующим нарушением межклеточных контактов. Таким образом, при реализации этого механизма имеет значение не только генетический дефект, приводящий к неполноценности десмосомных белков, но и аутоиммунный компонент.

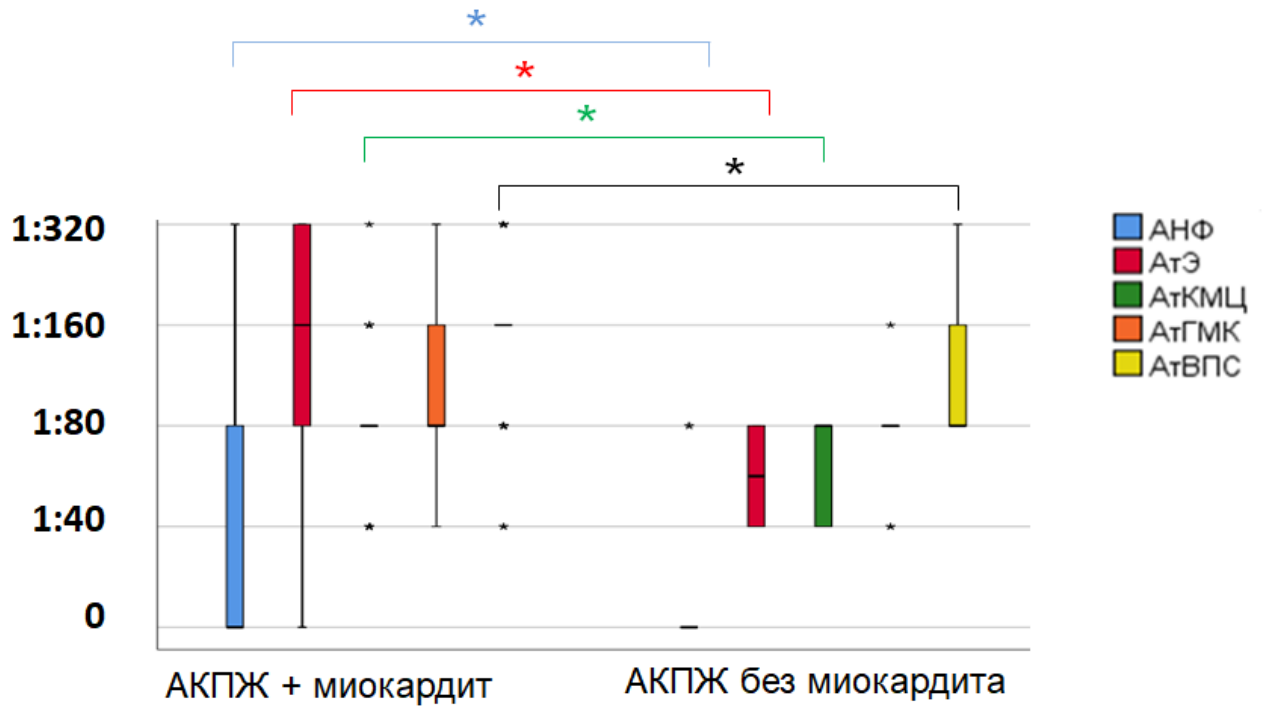


Рисунок 35 – Титры антикардиальных антител у пациентов с АКПЖ в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

При анализе МРТ-параметров пациентов достоверных различий не выявлено ни по размерам камер сердца (в т.ч. по соотношению между собой левых и правых отделов), ни по сократительной способности ЛЖ и ПЖ. Интересно, что в группе с изолированной АКПЖ достоверно чаще обнаружилось истончение ПЖ и наличие в нем жировых включений, что, опять же, подчеркивает более агрессивное течение основного заболевания. Важно отметить, что статистически значимых различий по частоте LGE между подгруппами с миокардитом и без не обнаружено, что говорит о том, что данный критерий при АКПЖ следует интерпретировать крайне осторожно и он может указывать не только на наличие воспаления, но и на фиброзно-жировое замещение миокарда в рамках основного заболевания, которое имеет субэпикардальную локализацию, как и при миокардите.

По данным ЭхоКГ у пациентов с миокардитом отмечалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ ($53,1 \pm 14,3$ vs $60,0 \pm 7,5$, $p = 0,071$), как уже упоминалось выше, у 11,5% с миокардитом она была ниже 35%. Размеры камер сердца и иные ЭхоКГ-параметры у пациентов с миокардитом и без достоверно не различались.

Статистически значимых различий в отношении летальных исходов у пациентов с АКПЖ и миокардитом и без миокардита получено не было. В подгруппе с миокардитом умерло 6 (11,5%) пациентов: трое от терминальной ХСН, в т.ч. у одного из них была зарегистрирована ФЖ перед смертью, один от ОНМК, один от онкологического заболевания и один от

осложнения после ТС (см. ниже). Среди пациентов с изолированной АКПЖ умерло трое (16,7%): двое внезапно и один предположительно от ОНМК.

Трансплантация сердца была проведена двум пациентам с АКПЖ и миокардитом в связи с рефрактерной сердечной недостаточностью: у одного больного операция прошла успешно, а второй умер в связи с первичной дисфункцией трансплантата. В подгруппе без миокардита показаний к выполнению ТС не было.

Следует отметить, что терминальная ХСН приводила к смерти или ТС только у пациентов с сочетанием АКПЖ и миокардита 5 (9,6%), в то время как в подгруппе без миокардита регистрировалась ВСС или смерть от других причин (Рисунок 36). По комбинированной конечной точке (смерть или ТС от рефрактерной ХСН) отмечалось расхождение кривых, хотя из-за относительно небольшого количества наблюдений в группе без миокардита различия по данному показателю не достигали статистически значимого уровня достоверности ($p = 0,215$).

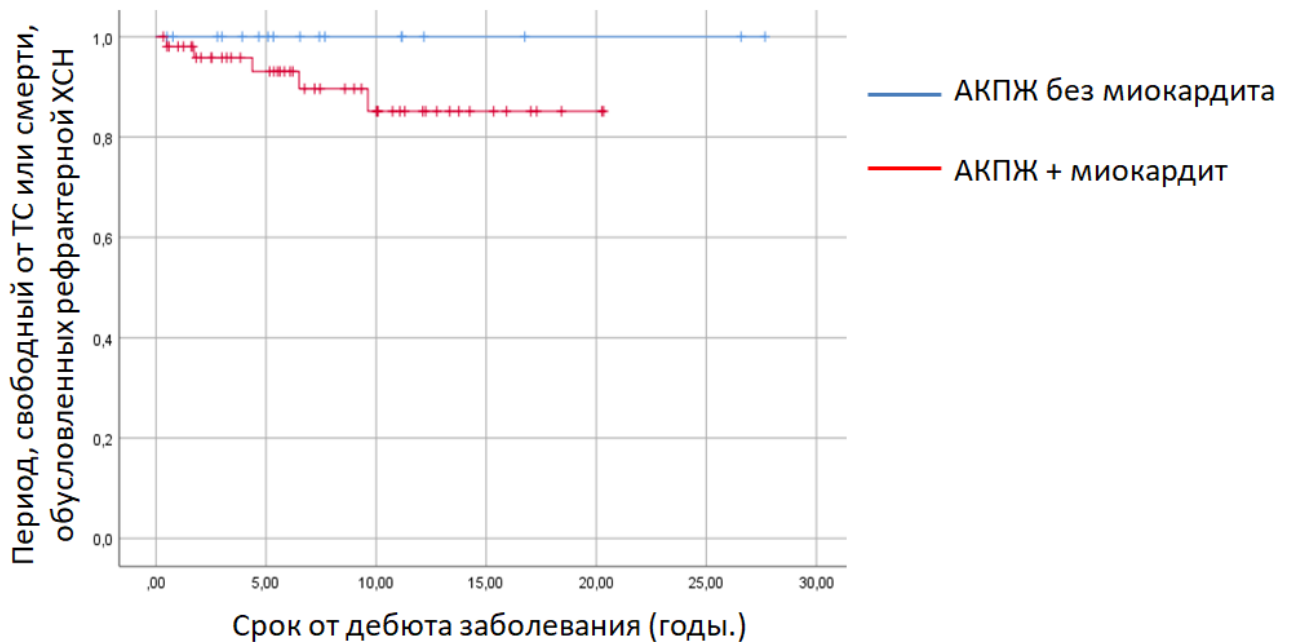


Рисунок 36 — Кривые Каплан-Майера, характеризующие период, свободный от смерти или ТС вследствие прогрессирующей ХСН у пациентов с АКПЖ с миокардитом и без миокардита

3.3.2. Роль миокардита в оценке риска летального исхода у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка

Одной из особенностей АКПЖ является высокий риск ВСС. Существует целый ряд работ, в которых осуществляется поиск предикторов развития устойчивой ЖТ, адекватных срабатываний ИКД и летального исхода. Есть исследования, в которых изучаются предикторы

возникновения ХСН у пациентов с АКПЖ, хотя частота её развития сильно варьирует в зависимости от выборки пациентов (в нашем регистре ХСН диагностирована у 41,4% пациентов). Вместе с тем, отсутствуют данные, которые оценивали бы вероятность неблагоприятных исходов (смерть и ТС) от прогрессирующей ХСН у пациентов с АКПЖ, хотя в нашей выборке именно терминальная ХСН стала основной причиной ТС и летального исхода.

Для оценки потенциальных предикторов смерти + ТС от рефрактерной ХСН мы выполнили корреляционный анализ. В ходе анализа было обнаружено большое количество значимых корреляций, и в таблице 36 представлены лишь наиболее значимые из них.

Таблица 36 – Корреляции летального исхода или ТС вследствие рефрактерной ХСН при АКПЖ со структурно-функциональными, лабораторными показателями и наличием миокардита

Параметр	Сила корреляции	p
Устойчива ЖТ в анамнезе	0,267	0,025
Фибрилляция желудочков в анамнезе	0,354	0,003
Фибрилляция предсердий	0,437	<0,001
ЖЭС > 500/сут	0,247	0,042
Стадия ХСН	0,455	<0,001
ФК ХСН (НУНА)	0,527	<0,001
ФК ХСН ≥ 3	0,772	<0,001
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ)	-0,436	<0,001
ФВ $\leq 35\%$ (ЭхоКГ)	0,506	<0,001
Объем ЛП (ЭхоКГ)	0,345	0,007
Объем ПП (ЭхоКГ)	0,392	0,002
ТР 2 ст и выше (ЭхоКГ)	0,640	<0,001
ПЗРПЖ (ЭхоКГ)	0,346	0,002
КДР ЛЖ / ПЗРПЖ < 1,5 (ЭхоКГ)	0,462	0,002
КДР ПЖ (МРТ)	0,417	0,002
КДО ЛЖ (МРТ)	0,314	0,043
Наличие дискинезов ПЖ (МРТ)	-0,287	0,026
Наличие миокардита	0,163	0,177
СРБ > 0,6 г/л	0,272	0,027
Полная блокада ПНПГ	0,273	0,026

Примечание. *p* – достоверность связи между переменными

Для дальнейшей разработки математической модели были отобраны те показатели, использование которых представляется наиболее логичным и технически удобным в реальной клинической практике. Так, из анализа были исключены такие параметры как высокий ФК ХСН или ФВ < 35%, ФЖ в анамнезе, т.к. у таких пациентов вероятность достижения комбинированной конечной точки существенно выше, а также показатели, которые являются критериями АКПЖ (например, ЖЭС > 500 /сут). При наличии близких параметров были отобраны те, которые продемонстрировали большую силу корреляции (например, из ЭхоКГ параметров было выбрано соотношение ЛЖ и ПЖ > 1,5 по сравнению с абсолютным ПЗП ПЖ).

Пороговые значения для степени ТР и соотношения левого и правого желудочков по ЭхоКГ в данном случае были отобраны нами при помощи ROC-анализа. Для проверки отобранных предикторов проведено сравнение между собой по данным признакам пациентов, достигших и не достигших конечной точки (таблица 37). Свою статистическую значимость подтвердили все параметры, за исключением устойчивой ЖТ, которая достаточно часто регистрировалась и у пациентов, не достигших заданной конечной точки.

Таблица 37 – Характеристика пациентов с АКПЖ, которые достигли и не достигли комбинированной конечной точки «смерть + ТС вследствие рефрактерной ХСН» по параметрам, отобранным в ходе корреляционного анализа

Параметр	Смерть+ТС от ХСН	Выжившие без ТС	p
Устойчивая ЖТ в анамнезе, n (%)	3 (60,0)	20 (30,8)	0,104
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (80,0)	9 (13,8)	0,004
ФК ХСН (НУНА)	3 [3; 3-4]	0 [0; 2]	<0,001
Объем ЛП, мл (ЭхоКГ)	119 [76; 178]	58 [43; 77]	0,005
Объем ПП, мл (ЭхоКГ)	177 [105; 201]	50 [37; 66]	<0,001
ТР 2 ст и выше (ЭхоКГ), n (%)	5 (100)	6 (9,2)	<0,001
КДР ЛЖ / ПЗРПЖ < 1,5 (ЭхоКГ), n (%)	3 (60)	5 (7,7)	0,018
КДР ПЖ, мм (МРТ)	57 [52; 57]	40,5 [34; 46,5]	0,002

Следующим этапом для всех дихотомических переменных, выступающих в качестве потенциальных предикторов достижения комбинированной конечной точки были рассчитаны чувствительность, специфичность, а также отрицательная и положительная предсказательная ценность и отношение шансов (Таблица 38) Максимальной чувствительностью и специфичностью обладала ТР от 2 степени и выше. Все отобранные показатели обладали высокой отрицательной предсказательной ценностью, однако их положительная предсказательная ценность была не высокой, тк данные параметры могут встречаться достаточно часто, поэтому для их использования важна комплексная оценка пациента.

Таблица 38 – Возможные предикторы летального исхода или ТС вследствие рефрактерной ХСН при АКПЖ

Параметр	Чувствительность, %	Специфичность, %	Полож. предсказ. ценность, %	Отриц. предсказ. ценность, %	ОШ (95% ДИ)	p
Фибрилляция предсердий, n (%)	80,0	85,9	30,8	98,2	24,4 (2,1-142,1)	0,004
ТР 2 ст и выше (ЭхоКГ), n (%)	90,1	90,0	45,5	99,1	90 (4,4-1866,1)	<0,001
КДР ЛЖ / ПЗРПЖ < 1,5 (ЭхоКГ), n (%)	75,0	86,8	37,5	97,1	19,8 (1,7-230,4)	0,018

Далее нами был выполнен анализ независимых предикторов достижения комбинированной конечной точки с применением регрессии Кокса (Таблица 39). Помимо отобранных выше предикторов мы оценили значимость нескольких традиционных показателей, таких как ФВ < 35% или ФК ≥ 3 , которые мы в перспективе не станем включать в математическую модель для расчета индекса достижения комбинированной конечной точки в силу их малой практической значимости. В качестве независимых предикторов смерти или ТС вследствие рефрактерной ХСН при АКПЖ могут быть использованы наличие любой формы ФП, соотношение размеров ЛЖ и ПЖ при ЭхоКГ более 1,5, объем ЛП и ПП при ЭхоКГ более 96 и 138 мл соответственно, а также снижение ФВ ЛЖ < 35%. Также нами был проведен анализ непрерывных переменных, использование которых в качестве независимых предикторов в клинической практике нецелесообразно, однако позволяет включать их в комплексную математическую модель. Свою высокую прогностическую значимость продемонстрировали КДР ПЖ по данным МРТ, а также ФК ХСН. При регрессии Кокса свою статистическую значимость утратили ТР, ФВ ЛЖ (в абсолютных значениях) и ФК ХСН ≥ 3 .

Таблица 39 – Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки предикторов летального исхода или ТС вследствие рефрактерной ХСН при АКПЖ

Параметр	HR	95% ДИ	P
Фибрилляция предсердий	16,2	1,8-145,5	0,013
ТР 2 ст и выше (ЭхоКГ)	20148,7	0-5,28*10 ²⁴	0,679
ТР (ЭхоКГ)	472,9	0,088-2,5*10 ⁶	0,160
КДР ЛЖ / ПЗРПЖ < 1,5 (ЭхоКГ)	17,9	1,847-173,950	0,013
КДР ЛЖ / ПЗРПЖ (ЭхоКГ)	0,018	0,001-0,551	0,021
Объем ЛП > 96 мл (ЭхоКГ)	35,8	3,992-321,450	0,001
Объем ЛП (ЭхоКГ)	1,026	1,011-1,041	0,001
Объем ПП > 138 мл (ЭхоКГ)	36,3	4,055-324,705	0,001
Объем ПП (ЭхоКГ)	1,021	1,009-1,034	0,001
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ)	1	0,008-130,4	1,0
ФВ \leq 35% (ЭхоКГ)	1,2	1,054-1,296	0,003
ФК ≥ 3	47166,4	0-2,13*10 ³⁴	0,757
ФК ХСН (НУНА)	8,9	1,957-39,339	0,005
КДР ПЖ > 51 мм (МРТ)	0,904	0,851-0,961	0,001
КДР ПЖ (МРТ)	24,2	3,950-148,439	0,001

Примечание. HR – hazard ratio (относительный риск).

На основании изученных нами предикторов была разработана математическая модель для оценки вероятности летального исхода или трансплантации сердца вследствие рефрактерной ХСН. Для создания данной модели использовалась линейная регрессия из-за небольшого числа наблюдений, достигших искомой комбинированной конечной точки. Ниже представлены коэффициенты математической модели (Таблица 40) Помимо ранее обсуждавшихся предикторов, в уравнение вошли факт наличия миокардита и факт наличия

устойчивой ЖТ. Ни один из этих параметров не продемонстрировал своей значимости в качестве независимого предиктора, однако при комплексном анализе они помогли улучшить характеристики модели: при добавлении этих переменных R-квадрат возрос с 0,728 до 0,736.

Таблица 40 – Коэффициенты математической модели расчета вероятности летального исхода или трансплантации сердца вследствие рефрактерной ХСН при АКПЖ

Параметр	<i>B</i>	Стандартная ошибка	Бета	<i>T</i>	Значимость
Константа	0,005	0,055		0,084	0,934
ФК ХСН (NYHA)	0,054	0,026	0,224	2,095	0,041
Фибрилляция предсердий	-0,148	0,077	-0,206	-1,921	0,061
Устойчивая ЖТ	-0,081	0,052	-0,128	-1,545	0,129
Объем ЛП > 96 мл (ЭхоКГ)	-0,138	0,126	-0,160	-1,097	0,278
Объем ПП > 138 мл (ЭхоКГ)	0,741	0,147	0,741	5,044	0,000
Степень ТР (ЭхоКГ)	0,118	0,035	0,372	3,365	0,001
Наличие миокардита	-0,071	0,058	-0,103	-1,220	0,228

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 у 57 пациентов из выборки, которые имели все необходимые параметры для подсчета. При значении индекса < 0,4 не было зарегистрировано ни одного летального исхода или ТС из-за ХСН (n = 51), при значении индекса от 0,4 до 0,71 конечной точки достиг один из двух пациентов, которые находились в

данном диапазоне, причем, надо отметить, что второй пациент также умер, но по нашим данным смерть наступила от ОНМК, а не от прогрессирования ХСН. При значении индекса $\geq 0,73$ все пациенты достигли указанной комбинированной конечной точки ($n = 4$).

Для оценки прогностической значимости математической модели проведен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,996, $p < 0,001$ (Рисунок 37). Таким образом, данная модель обладает высокой прогностической значимостью, однако, как и все модели, нуждается в дальнейшей проспективной проверке на расширенной выборке пациентов [17].

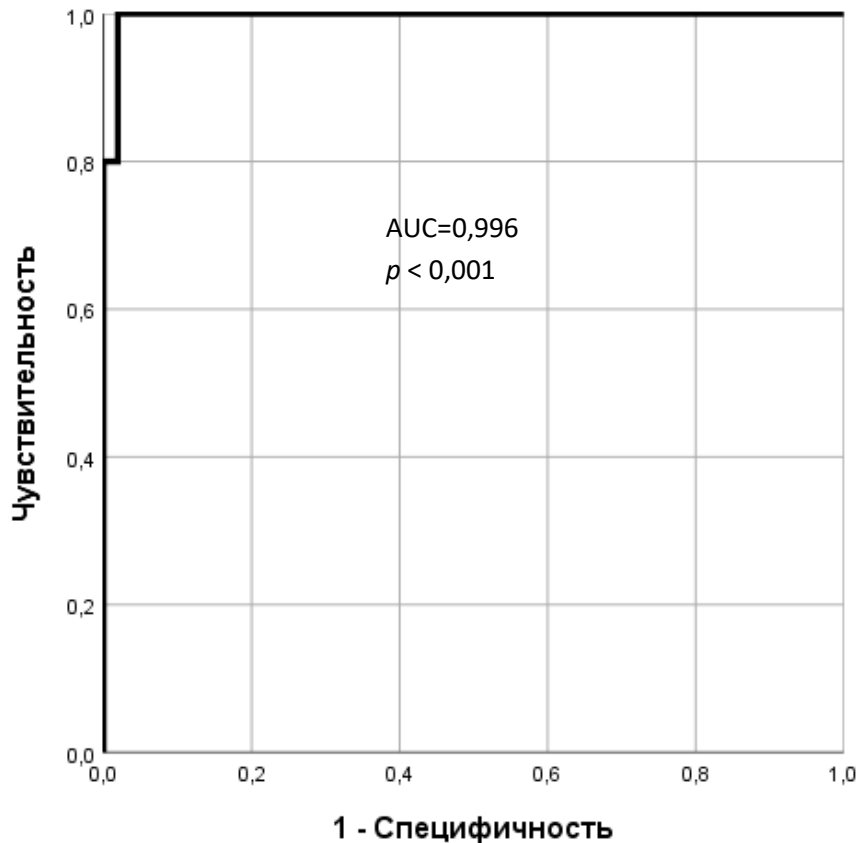


Рисунок 37 – ROC-кривая, характеризующая прогностическую значимость модели для определения риска смерти или ТС вследствие рефрактерной ХСН у пациентов с АКПЖ

Например, для пациентки с АКПЖ в сочетании с миокардитом с 2 ФК ХСН, без пароксизмов ЖТ и МА, у которой по данным ЭхоКГ размеры ЛП и ПП составляют 90 мл и 60 мл соответственно, а ТР 0-1 ст уравнение будет выглядеть следующим образом:

$$\begin{aligned} & (2 \times 0,054) - (0 \times 0,148) - (0 \times 0,081) - (0 \times 0,138) + \\ & + (0 \times 0,741) + (0,5 \times 0,118) - (1 \times 0,071) + 0,005 = \\ & = 0,108 + 0,059 - 0,071 + 0,005 = 0,101 \end{aligned}$$

Индекс летальности $< 0,4$, что говорит о том, что вероятность умереть или подвергнуться ТС вследствие прогрессирующей ХСН у данной больной минимальна.

3.3.3. Лечение миокардита при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

ИСТ миокардита получали 73,1% (38) пациентов с миокардитом. В абсолютных числах структура ИСТ представлена следующим образом: 13 (34,2%) пациентов принимали 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. Тем не менее, следует отдельно оговорить, что использовались разные режимы ИСТ (Рисунок 38): монотерапия ГКС (n = 3), переход с ГКС на гидроксихлорохин (n = 5), комбинация ГКС и азатиоприна (n = 5), а также монотерапия гидроксихлорохином (n = 25).

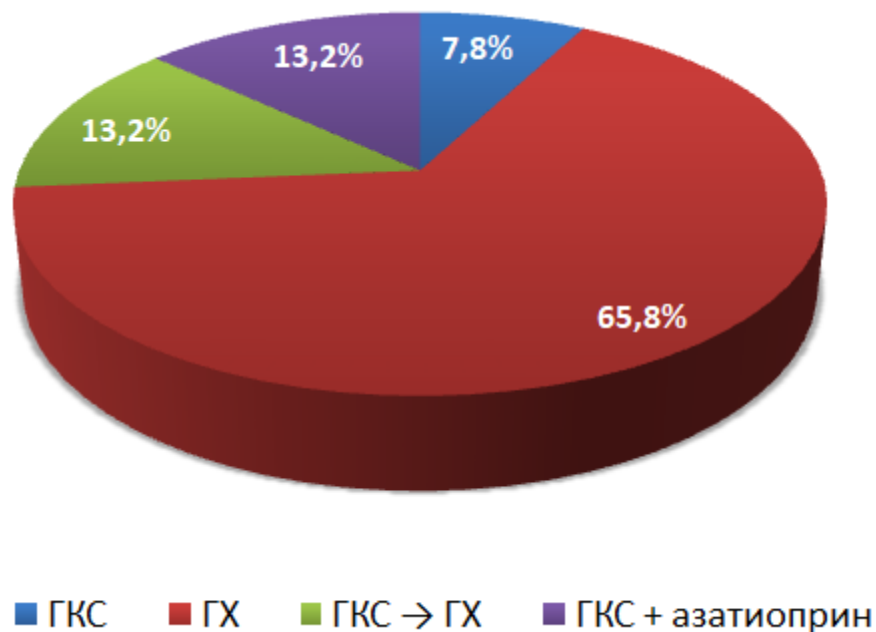


Рисунок 38 – Структура ИСТ миокардита у пациентов с АКПЖ

С целью оценки эффективности ИСТ у пациентов с АКПЖ и миокардитом мы сопоставили между собой больных с АКПЖ в сочетании с миокардитом, которые получали и не получали ИСТ (последние в рамках имеющихся противопоказаний к ИСТ или трудностей контроля). Пациенты в группе, получавшей ИСТ миокардита, были тяжелее по целому ряду параметров (Таблица 41): у них была достоверно большая давность заболевания, выше уровень иммунологической активности миокардита (в т.ч. за счет АНФ), в четверти случаев отмечалось отсроченное накопление контрастного препарата субэпикардальной локализации, а также были хуже показатели, характеризующие состояние ЛЖ: его дилатация по данным МРТ, а также более низкая исходная ФВ по данным ЭхоКГ ($51,4 \pm 13,7$ vs $57,4 \pm 15,5\%$, $p = 0,071$), что указывает на более глубокое поражение миокарда.

Таблица 41 – Исходные характеристики и конечные точки у пациентов с сочетанием АКПЖ и миокардита, получавших и не получавших ИСТ

Признак	ИСТ+	ИСТ-	<i>p</i>
<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

Несмотря на тот факт, что изначально пациенты, получавшие ИСТ были более тяжелыми, зафиксирована значительная разница в частоте неблагоприятных исходов: смерть в группе ИСТ была достоверно ниже и составила 5,3% против 28,6% в группе без ИСТ, что уже на данном этапе позволяет говорить о целесообразности назначения ИСТ пациентам с сочетанием АКПЖ и миокардита.

Для более детальной оценки эффективности ИСТ миокардита при АКПЖ мы сравнили у пациентов, получавших и не получавших ИСТ, титры антикардиальных антител, ЭхоКГ-параметры и результаты суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру в динамике.

Ранее мы показали, что при АКПЖ в сочетании с миокардитом по сравнению с изолированной АКПЖ отмечается повышение всех видов антикардиальных антител. В результате лечения миокардита положительная динамика также регистрируется среди всех видов антикардиальных антител, чего не наблюдается при других кардиомиопатиях в сочетании с миокардитом (Таблица 42, Рисунок 39).

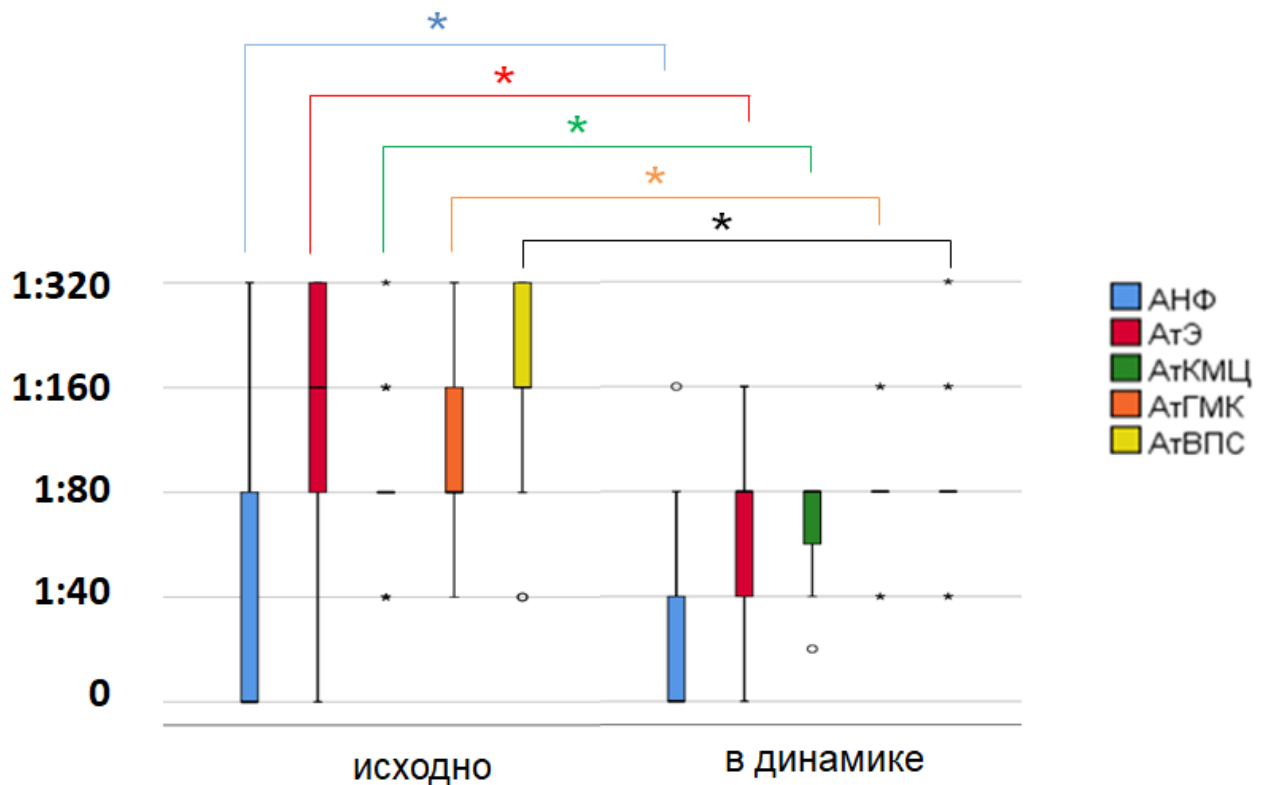


Рисунок 39 – Титры антикардиальных антител в динамике у пациентов с АКПЖ и миокардитом, которые получали ИСТ

Таблица 42 – Титры антикардиальных антител у пациентов с АКПЖ и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ при наблюдении в динамике

Тип антител	исходно	в динамике	р
ИСТ+			
АНФ	1:40 [нет; 1:80]	нет [нет; 1:40]	0,045
АтЭ	1:160 [1:80; 1:320]	1:80 [1:40; 1:80]	0,015
АтКМЦ	1:80 [1:80; 1:80]	1:80 [1:40; 1:80]	0,047
АтГМК	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	0,014
АтВПС	1: 160 [1: 160; 1:320]	1:80 [1:40; 1:80]	0,002
ИСТ-			
АНФ	<i>нет [нет; нет]</i>	<i>нет [нет; 1:80]</i>	0,564
АтЭ	1:80 [1:80; 1:160]	1:40-1:80 [1:40; 1:80]	0,046
АтКМЦ	<i>1:40-1:80 [1:40; 1:80]</i>	<i>1:80 [1:80; 1:80]</i>	0,083
АтГМК	1:80 [1:40; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	1,000
АтВПС	1:160 [1:80; 1:160]	1:80-1:160 [1:80; 1:160]	0,317

Среди пациентов с АКПЖ и миокардитом, которые не получали ИСТ, наблюдалась иная картина: отмечалась тенденция к росту АНФ и АтКМЦ, лишь АтЭ продемонстрировали со временем тенденцию к небольшому самостоятельному снижению.

Таким образом, ИСТ миокардита при АКПЖ успешно влияет на иммунные механизмы возникновения и прогрессирования миокардита.

При динамической оценке ЭхоКГ-параметров продемонстрировано, что только у пациентов, которые получали ИСТ, сократительная функция ЛЖ и размеры камер сердца оставались стабильными (Таблица 43). В группе без ИСТ отмечалось статистически значимое прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ, а также отчетливая тенденция к дилатации левых отделов.

Следовательно, ИСТ миокардита при АКПЖ влияет не только на исходы и уровень иммунологической активности, но и непосредственно на структурно-функциональные параметры, позволяя стабилизировать состояние пациентов.

Таблица 43 – ЭхоКГ-параметры пациентов с АКПЖ в сочетании с миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ

Параметр	исходно	в динамике	p
ИСТ +			
КДР ЛЖ, см	5,4 ± 0,7	5,6 ± 0,6	0,337
КДО ЛЖ, мл	126 ± 37,5	133,3 ± 44,1	0,459
КСО ЛЖ, мл	65,7 ± 33,0	73,1 ± 33,6	0,372
ФВ ЛЖ, %	51,0 ± 13,6	50,9 ± 12,5	0,166
ЛП, мл	62 [48; 85,5]	65 [55; 88]	0,435
ПП, мл	53,5 [38,5; 70]	57 [44; 72]	1,000
ПЖ, см	3,0 [2,4; 3,7]	3,0 [2,3; 3,7]	0,679
МР, ст	I [0; I]	I [0; I]	0,257
ТР, ст	I [0-I; I]	I [0; I]	0,820
СДЛА, мм рт.ст.	29,9 ± 13,6	29,9 ± 7,7	0,674
КДР ЛЖ / ПЗРПЖ	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,5	0,968
ИСТ -			
КДР ЛЖ, см	5,2 ± 1,0	5,2 ± 1,3	1,000
КДО ЛЖ, мл	108,3 ± 39,8	127,7 ± 41,0	0,462
КСО ЛЖ, мл	49,9 ± 31,8	55,0 ± 26,9	0,893
ФВ ЛЖ, %	57,7 ± 16,1	53,6 ± 10,6	0,018
ЛП, мл	47 [27; 77]	57 [50; 61]	0,611
ПП, мл	50,5 [28; 129]	44 [32; 76]	0,463
ПЖ, см	2,7 [1,9; 3,6]	2,6 [1,6; 3,3]	0,104
МР, ст	I [0; I - II]	0-I [0; I]	0,593
ТР, ст	I [0; II - III]	0-I [0; I - II]	0,480
СДЛА, мм рт.ст.	31,4 ± 13,5	33,7 ± 12,8	0,618
КДР ЛЖ / ПЗРПЖ	2,0 ± 0,6	2,4 ± 0,5	0,091

Не менее важной при АКПЖ в сочетании с миокардитом является оценка влияния ИСТ на нарушения ритма в дополнение к антиаритмической терапии (Таблица 44). У пациентов, получавших ИСТ, отмечена статистически значимая положительная динамика в отношении всех желудочковых нарушений ритма: многократно снизилось количество ЖЭС, полностью подавлена устойчивая ЖТ и в два раза уменьшилась частота регистрации неустойчивой ЖТ при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру. У пациентов без ИСТ также отмечалась положительная динамика на фоне антиаритмической терапии, однако она была не столь яркой,

как в группе ИСТ: среднее количество ЖЭС снизилось не до 700 шт/сут, а до 3700/сут, а различия по устойчивой ЖТ, несмотря на полное ее отсутствие, статистически не значимы.

Таблица 44 – Результаты суточного мониторирования ЭКГ пациентов с АКПЖ в сочетании с миокардитом при наблюдении в динамике в зависимости от наличия или отсутствия ИСТ

Параметр	исходно	в динамике	р
ИСТ +			
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 -			
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

Отдельный интерес представляет структура антиаритмической терапии у пациентов с АКПЖ и миокардитом, получавших и не получавших ИСТ (Таблица 45). Здесь, как и выше, учитывался сам факт назначения того или иного препарата. В реальной практике препараты многократно менялись и комбинировались друг с другом для достижения оптимального эффекта. Статистически значимые различия отмечена только по частоте назначения соталола: его достоверно чаще использовали в группе с ИСТ. Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов, получавших ИСТ, абсолютно все препараты, за исключением этацизина, назначались чаще. Это связано с тем, что исходно пациенты в группе ИСТ были тяжелее, в том числе и по ФВ ЛЖ, в связи с чем чаще нуждались в β -блокаторах и препаратах III класса. Тем не менее, благодаря сочетанию оптимальной антиаритмической терапии и ИСТ был достигнут лучший эффект, чем просто на фоне антиаритмических препаратов в группе без ИСТ. Таким образом, лечение миокардита оказывает положительный эффект и на результаты антиаритмической терапии.

Таблица 45 – Структура антиаритмической терапии у пациентов с АКПЖ в сочетании с миокардитом в зависимости от отсутствия или наличия ИСТ

Класс/препарат	ИСТ +	ИСТ -	р
IC класс, %	47,4	42,9	0,567
II класс, %	60,5	42,9	0,280
III класс, %	84,2	57,1	0,096
Аллапинин, %	26,3	7,1	0,144
Этацизин, %	39,5	42,9	0,486
Пропафенон, %	21,1	7,1	0,250
Соталол, %	44,7	7,1	0,015
Амиодарон, %	65,8	57,1	0,471

3.3.4. Динамическое наблюдение за пациентами с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка в сочетании с миокардитом и пациентами с изолированной аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка

Для дальнейшей оценки влияния миокардита на течение болезни мы оценили параметры ЭхоКГ и суточного мониторирования по холтеру в динамике у пациентов с АКПЖ с миокардитом и без него. Статистически значимых различий при оценке показателей в динамике не отмечено ни в группе с миокардитом, ни в группе без него (Таблица 46). Вместе с тем, отмечались некоторые тенденции. Так, в группе с миокардитом присутствовала отчетливая тенденция к дилатации ЛЖ, чего не отмечалось в подгруппе без миокардита, в то время как у пациентов с изолированной АКПЖ наблюдалась положительная динамика в виде тенденции к уменьшению объема правого предсердия. Скорее всего, отсутствие статистически достоверных различий связано с недостаточным количеством наблюдений (28 в группе с миокардитом и 8 в группе без миокардита), тк ЭхоКГ в динамике оценивалось не у всех пациентов.

Таблица 46 – ЭхоКГ-параметры пациентов с АКПЖ при наблюдении в динамике в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Параметр	исходно	в динамике	р
АКПЖ + миокардит			
КДР ЛЖ, см	5,3 ± 0,8	5,6 ± 0,8	0,428
КДО ЛЖ, мл	119,5 ± 39,1	139,5 ± 50,5	0,265
КСО ЛЖ, мл	60,3 ± 33,0	68,7 ± 32,5	0,475
ФВ ЛЖ, %	53,1 ± 14,3	51,5 ± 11,9	0,838
ЛП, мл	60 [44; 85]	65 [55,5; 89]	0,946
ПП, мл	54 [37; 70]	55 [42,5; 73,5]	0,948
ПЖ, см	2,9 [2,3; 3,7]	2,9 [2,1; 3,7]	0,520
МР, ст	I [0; I]	I [0; I]	0,294
ТР, ст	I [0; I]	I [0; I]	0,879
СДЛА, мм рт.ст.	30,3 ± 13,9	31,0 ± 10,5	0,674
КДР ЛЖ / ПЗРПЖ	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,5	0,395
АКПЖ без миокардита			
КДР ЛЖ, см	5,0 ± 0,6	4,8 ± 0,4	0,552
КДО ЛЖ, мл	103,3 ± 24,8	107 ± 13,2	0,753
КСО ЛЖ, мл	42,1 ± 15,1	45,1 ± 9,7	0,528
ФВ ЛЖ, %	60,0 ± 7,5	58,6 ± 12,6	0,396
ЛП, мл	58 [41; 73]	57 [49; 60]	1,000
ПП, мл	51 [37; 77]	44 [38,5; 64,5]	0,655
ПЖ, см	2,7 [1,9; 3,6]	3,0 [2,4; 3,9]	0,916
МР, ст	I [0; I]	I [0; I]	0,102
ТР, ст	I [0; I]	I [0; I]	0,785
СДЛА, мм рт.ст.	23,6 ± 2,9	22,2 ± 7,4	0,703
КДР ЛЖ / ПЗРПЖ	2,0 ± 0,7	1,7 ± 0,7	0,176

Также мы сравнили параметры холтеровского мониторирования в динамике у пациентов с АКПЖ с миокардитом и без него (Таблица 47). У пациентов с миокардитом отмечена убедительная положительная динамика в отношении всех желудочковых нарушений ритма, которая достигнута за счет антиаритмической терапии и лечения миокардита (3/4 пациентов с миокардитом получали ИСТ). Среди пациентов без миокардита в результате антиаритмической терапии также достигнута положительная динамика как по количеству ЖЭС, так и по частоте регистрации устойчивой и неустойчивой ЖТ, хотя снижение частоты неустойчивой ЖТ и не достигает статистической достоверности.

Таблица 47 – Результаты суточного мониторирования ЭКГ пациентов с АКПЖ при наблюдении в динамике в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Параметр	исходно	в динамике	р
АКПЖ + миокардит			
ЖЭС, тыс./сут	18,5 [3,2; 36]	0,8 [0,01; 4,1]	<0,001
Неустойчивая ЖТ, %	59,6	30,6	0,003
Устойчивая ЖТ, %	26,9	0	0,005
АКПЖ без миокардита			
ЖЭС, тыс./сут	13,7 [2,1; 19,0]	0,7 [0,05; 3,8]	0,028
Неустойчивая ЖТ, %	61,1	25,0	0,180
Устойчивая ЖТ, %	50,0	0	0,025

Для более полного понимания результатов антиаритмической терапии в группах с миокардитом и без имеет смысл полностью рассмотреть ее структуру. Следует оговорить, что лечение аритмий является краеугольным камнем в ведении пациентов с АКПЖ и многие пациенты получали комбинации антиаритмических препаратов, кроме того, для достижения максимального антиаритмического эффекта схемы неоднократно менялись, поэтому для целостного представления мы указываем в таблице 48 частоту назначения тех или иных классов антиаритмических препаратов (по Vaughan-Williams) и их конкретных представителей.

Таблица 48 – Структура антиаритмической терапии у пациентов с АКПЖ в зависимости от отсутствия или наличия миокардита

Класс/препарат	Есть миокардит	Нет миокардита	р
IC класс, %	46,2	44,4	0,585
II класс, %	55,8	66,7	0,239
III класс, %	76,9	61,1	0,207
Аллапинин, %	21,2	27,8	0,33
Этацизин, %	40,4	38,9	0,592
Пропафенон, %	17,3	27,8	0,251
Соталол, %	34,6	44,4	0,28
Амиодарон, %	63,5	44,4	0,137

Пациентам в обеих группах назначались препараты IC, II и III классов. Достоверных различий по частоте назначения различных классов антиаритмических препаратов или их конкретных представителей не было. Тем не менее, среди пациентов с миокардитом для достижения максимального антиаритмического эффекта чаще приходилось прибегать к препаратам III класса, в частности, к амиодарону и, как следствие, им реже назначались β -блокаторы из-за тенденции к брадикардии.

3.3.5. Частота и значение миокардита при различных клинических формах аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

В дополнение к оценке частоты миокардита и влияния его на клиническую картину болезни и исходы у всех пациентов с АКПЖ, мы оценили его особенности при различных клинических формах. Это имеет важное прикладное значение, т.к. пациенты с АКПЖ достаточно гетерогенны, в зависимости от формы болезни, и требуют разного подхода к лечению [6, 129].

3.3.5.1. Миокардит при латентной аритмической форме аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

У 48,6% (n = 34) пациентов в нашей когорте диагностирована латентная аритмическая форма АКПЖ. Частота миокардита при данной клинической форме высока и составила 79,4%. Для уточнения влияния миокардита на формирование фенотипа у этих пациентов мы сравнили между собой пациентов с латентной аритмической формой с миокардитом и без (Таблица 49).

Таблица 49 — Клинические характеристики пациентов с латентной аритмической формой АКПЖ в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	<i>p</i>
N (%)	27 (79,4)	7 (20,6)	-
Отягощенный по АКПЖ семейный анамнез, n (%)	1 (3,7)	2 (28,4)	0,042
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, n (%)	1 (3,7)	2 (28,6)	0,042
Патогенные мутации, n (%)	5 (18,5)	0	0,215
Острое начало, n (%)	12 (44,4)	4 (57,1)	0,429
Связь с инфекцией, n (%)	12 (44,4)	1 (14,3)	0,153
АтЭ, титр	1:160 [1:80; 1:160-1:320]	1:80 [1:40; 1:80]	0,038
АтВПС, титр	1:160 [1:160; 1:320]	1:80 [1:80; 1:160]	0,014

Продолжение Таблицы 49

Фибриноген, г/л	3,0 ± 0,6	3,6 ± 0,6	0,051
Выносящий тракт ПЖ (МРТ), мм	25,2 ± 4,3	29,2 ± 2,6	0,018
Наличие жира (МРТ), n (%)	13 (48,1)	6 (85,7)	0,04
Жидкость в перикарде (МРТ), мм	3 [0; 5]	0 [0; 1]	0,066
Блокада передней ветви ЛНПГ, n (%)	0	1 (14,3)	0,023
ЖЭС/сут, тыс.	20 [7; 40]	16,8 [5,2; 20,3]	0,225
Неустойчивая ЖТ, n (%)	11 (40,7)	2 (28,6)	0,561
Малые ЭКГ-критерии АКПЖ, n (%)	5 (18,5)	4 (57,1)	0,042
Назначение β-блокаторов, n (%)	11 (40,7)	6 (85,7)	0,037
ФВ ЛЖ, %	60,2 ± 8,7	62,5 ± 5,3	0,622
ПЗР ПЖ (ЭхоКГ), см	2,5 [1,9; 3,2]	1,9 [1,8; 2,1]	0,079
МЖП (ЭхоКГ), мм	8 [8; 10]	10 [9; 10]	0,078
Задняя стенка ЛЖ (ЭхоКГ), мм	8 [8; 10]	10 [10; 10]	0,029
Пролапс МК (ЭхоКГ), %	2 (7,4)	4 (57,1)	0,004
Е/А (ЭхоКГ)	1,5 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,013
Соотношение ЛЖ/ПЖ (ЭхоКГ)	2,1 ± 0,6	2,5 ± 0,5	0,057
РЧА, n (%)	7 (25,9)	1 (14,3)	0,465
Эффект РЧА, n (% от пациентов с РЧА)	4 (57,1)	1 (100)	0,625
Смерть, n (%)	0	0	-

У пациентов с миокардитом достоверно реже, чем у пациентов с изолированной АКПЖ, встречался отягощенный по АКПЖ и ВСС семейный анамнез, однако патогенные мутации (VI-V класс патогенности по ACMG) у этих пациентов были обнаружены в 18,5% (Рисунок 40), в то время как в подгруппе без миокардита были выявлены лишь VUCs (у 1 пациента в *JUP*, у 1 - в *LDB3*). Мутации у пациентов с АКПЖ и миокардитом были разнообразны и лишь 2 из них были локализованы в классических десмосомных генах *DSG2* и *DSP*. Еще у 5 пациентов с миокардитом были обнаружены VUCs: *PKP2* (n = 2); *LMNA* (n = 1); *TTN* (n = 1); CryAb (n = 1), последние три также не очень типичны для АКПЖ. Таким образом, у пациентов с миокардитом воспаление, по всей видимости, является необходимым эпигенетическим фактором для реализации генотипа, в то время как у пациентов без миокардита имеются иные генетические дефекты, связь которых с АКПЖ пока не установлена и для их обнаружения необходимо выполнение полноэкзомного секвенирования с оценкой генов, ассоциированных не только с АКПЖ, но и с другими кардиомиопатиями.

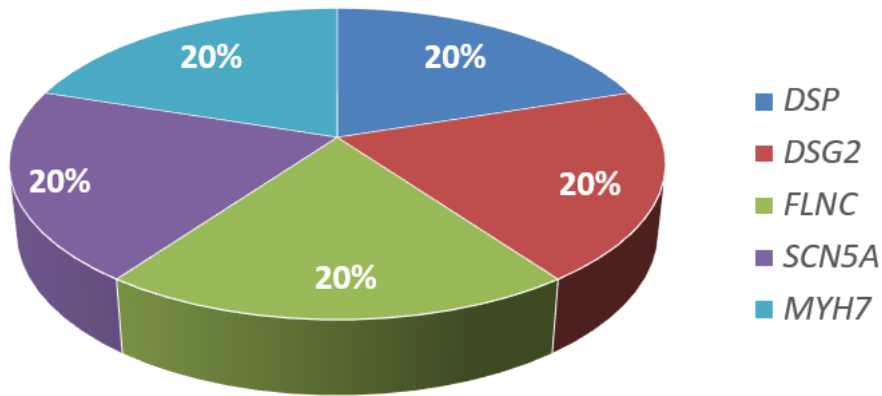


Рисунок 40 — Структура мутаций у пациентов с латентной аритмической формой в сочетании с миокардитом

У пациентов с латентной аритмической формой по сравнению с больными без миокардита не отмечено статистически значимой разницы ни в отношении острого начала заболевания, ни в отношении очевидной связи дебюта с перенесенной инфекцией. При миокардите были достоверно выше титры АтЭ и АтВПС, отмечалась тенденция и к повышению остальных титров антикардиальных антител (Рисунок 41). При этом уровень фибриноген у пациентов с миокардитом был достоверно ниже. Как правило, этот показатель не коррелирует с активностью хронического миокардита, поэтому данные различия, скорее всего, имеют случайный генез.

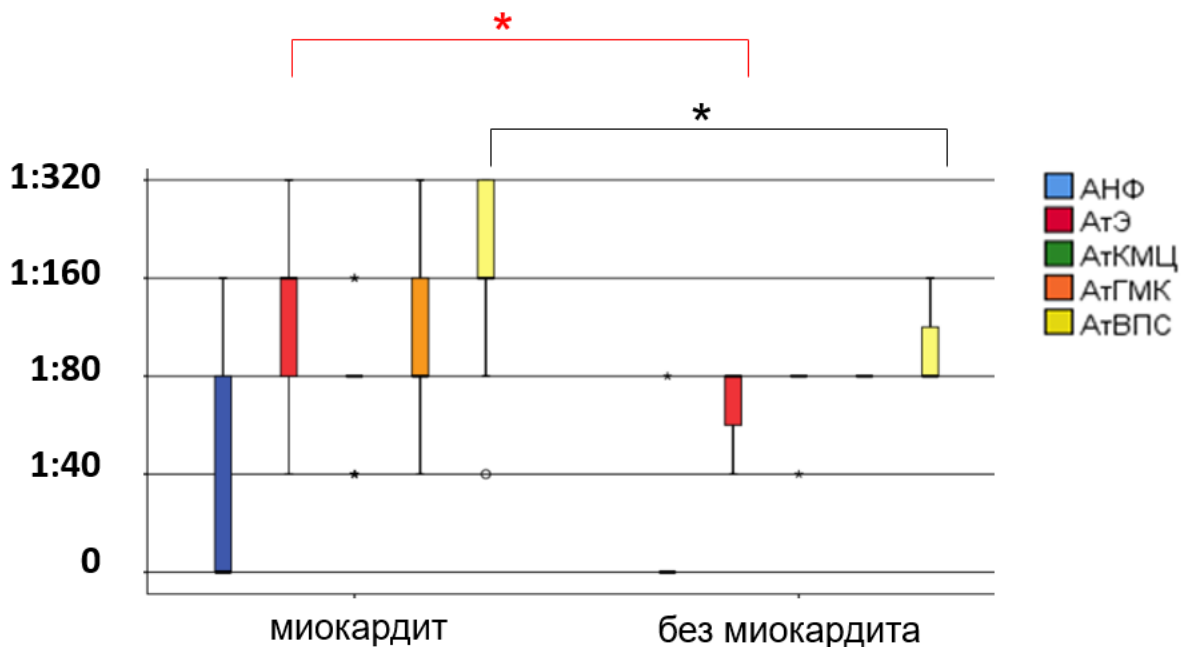


Рисунок 41 — Титры антикардиальных антител у пациентов с латентной аритмической формой АКПЖ

По данным МРТ у пациентов без миокардита был больше диаметр выносящего тракта и в два раза чаще, чем у пациентов с миокардитом обнаруживался жир в миокарде правого желудочка.

Этот признак на данный момент не является диагностическим критерием АКПЖ, однако указывает на более глубокие органические изменения миокарда ПЖ в рамках некоей более патогенной генетической основы (возможно, в том числе недооценивается влияние VUCs в гене *PKP2*), для реализации которой не требуется присоединения миокардита. В подгруппе с миокардитом в полости перикарда достоверно чаще обнаруживался малый выпот, что говорит о наличии миоперикардита, тк застойные явления с гидроперикардом не характерны для латентной аритмической формы.

По результатам ЭхоКГ у пациентов с миокардитом за счет сочетания основного заболевания и воспаления отмечалась тенденция к дилатации ПЖ, хотя, возможно, это связано с особенностями оценки ПЖ при ЭхоКГ, тк при анализе результатов МРТ данная тенденция отсутствовала. Кроме того, у пациентов без миокардита был больше толщина МЖП и ЗС, тенденция к диастолической дисфункции и достоверно чаще встречался пролапс МК. Всё это, в особенности пролапс МК, может указывать на некую специфическую генетическую основу у этой подгруппы пациентов. Так, например, в классификации 1998 г [201] пролапс МК даже выделяли в особую форму АКПЖ, поскольку у 2/3 молодых пациентов с пролапсом МК, умерших внезапно, при аутопсии в регионе Венето встречались гистологические признаки АКПЖ [383].

РЧА эктопического очага в подгруппе с миокардитом было результативно только у 4 из 7 пациентов, а без миокардита было выполнено с эффектом одному больному. Это может говорить о меньшей эффективности РЧА при миокардите, что мы отмечали и выше, однако при конкретной клинической форме требуется значительно большее количество наблюдений.

Летальных исходов не было зарегистрировано ни у пациентов с миокардитом, ни без, что является благоприятной особенностью латентной аритмической формы.

3.3.5.2. Миокардит при развернутой аритмической форме аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Развернутая аритмическая форма АКПЖ диагностирована у 18,6% (n = 13) больных. Миокардит выявлен у 5 (38,5%) из них. Для оценки его вклада в развитие клинической картины проведено сравнение подгрупп с миокардитом и без между собой (Таблица 50).

Таблица 50 — Клинические характеристики пациентов с развернутой аритмической формой АКПЖ в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	<i>p</i>
N (%)	5 (38,5)	8 (61,5)	-
Связь с инфекцией, n (%)	4 (80)	1 (12,5)	0,032
Острое начало, n (%)	4 (80)	4 (50)	0,315

Продолжение Таблицы 50

АтЭ, титр	1:8 [1:80; 1:160-1:320]	1:40 [1:40; 1:80]	0,034
АтКМЦ, титр	1:80 [1:80; 1:80]	1:40 [1:40; 1:40]	0,014
АтВПС, титр	1:160-1:320 [1:160; 1:320]	1:80 [1:80; 1:80-1:160]	0,037
Мутации, n (%)	1 (20)	5 (62,5)	0,273
Обмороки, n (%)	1 (20)	6 (75)	0,063
Имплантация ИКД, n (%)	0	5 (62,5)	0,044
Адекватные срабатывания ИКД, n (% от пациентов с ИКД)	-	3 (60)	-
Неполная блокада ПНПГ, n (%)	0	4 (50)	0,047
Толщина ПЖ (ЭхоКГ), мм	3 [3; 3]	7 [4; 8]	0,055
РЧА, n (%)	3 (60)	2 (25)	0,249
Эффект РЧА, n (% от пациентов с РЧА)	1 (33,3)	2 (100)	0,300
Смерть, n (%)	0	2 (25)	0,359

Несмотря на малый размер сравниваемых подгрупп, что существенно повышает вероятность ошибки второго рода, по целому ряду признаков были выявлены статистически значимые различия. При диагностике миокардита у пациентов с развернутой аритмической формой имела важное значение связь с перенесенной инфекцией (она отмечалась у 80% пациентов с миокардитом), а также повышение титров антикардиальных антител АтЭ, АтКМЦ и АтВПС, кроме того прослеживалась тенденция к повышению АНФ (Рисунок 42).

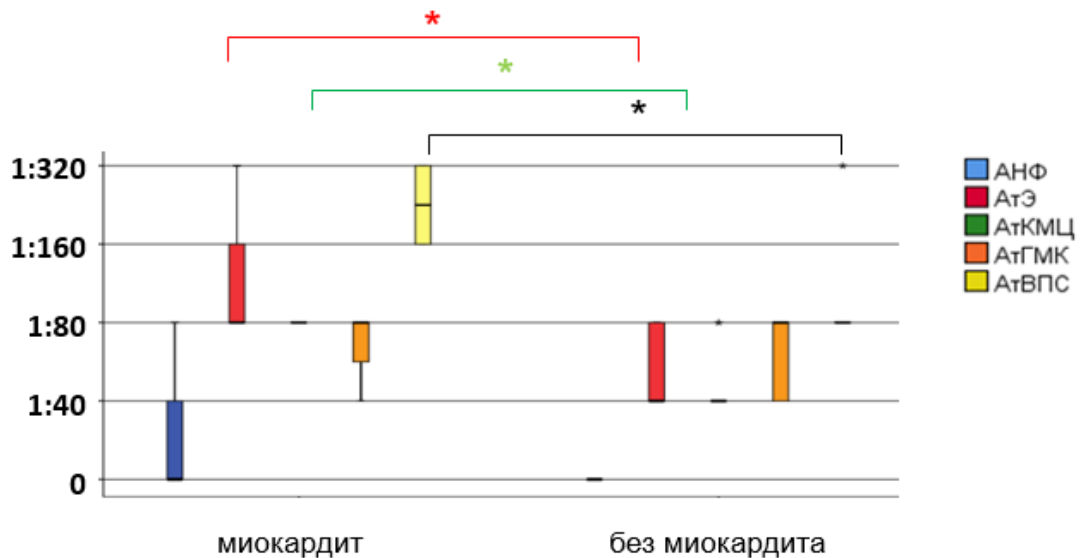


Рисунок 42 – Титры антикардиальных антител у пациентов с развернутой аритмической формой АКПЖ

Мутации выявлены у 62,5% пациентов без миокардита и лишь у 20% ($n = 1$) с миокардитом. Их структура у пациентов без миокардита представлена на диаграмме (Рисунок 43): преобладали мутации в гене *PKP2*, характерные для развернутой аритмической формы. Мутации в данном гене ассоциированы с агрессивными нарушениями ритма и для их реализации присоединения воспаления не требуется. У пациентки с миокардитом выявлена мутация в гене *TMEM43*, изменения в котором также сами по себе коррелируют с жизнеугрожающими аритмиями, однако у этой больной периоды активности миокардита состояние существенно ухудшалось и количество ЖЭС достигало 70 тыс/сут. Вариантов с неясным клиническим значением при данной клинической форме зарегистрировано не было.

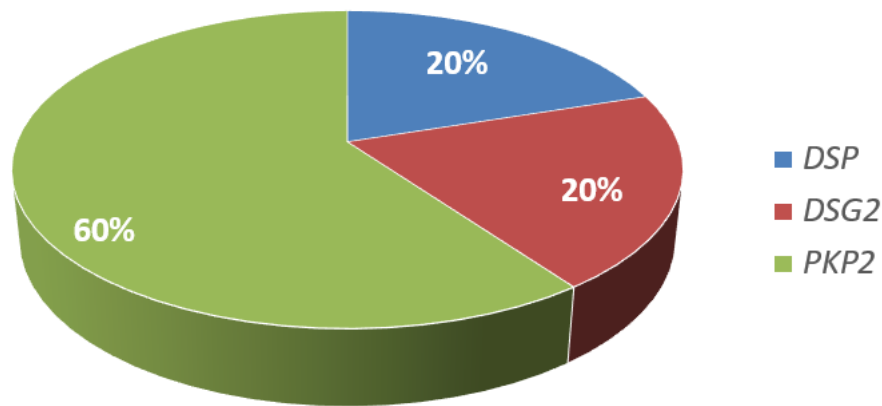


Рисунок 43 – Структура мутаций у пациентов с развернутой аритмической формой без миокардита

Устойчивая ЖТ регистрировалась у всех пациентов с развернутой аритмической формой по определению, однако синкопальные состояния чаще развивались у пациентов без миокардита, что является отражением того, что ЖТ у них чаще была гемодинамически значимой. Как следствие, ИКД был имплантирован 62,5% пациентам в группе без миокардита, и адекватные срабатывания регистрировались у 60% из них. РЧА дала результат только у 1 из 3 пациентов с миокардитом, но была результативна у обоих пациентов в подгруппе без миокардита, что требует дальнейшего наблюдения и изучения на больших группах пациентов.

Достоверно чаще (50% vs 0%) у пациентов без миокардита на ЭКГ были признаки неполной блокады ПНПГ и у них чаще отмечалась гипертрофия ПЖ по ЭхоКГ, что указывает на более глубокое поражение ПЖ, обусловленное высоко патогенными мутациями.

Достоверных различий по частоте летальных исходов не было, однако в подгруппе без миокардита умерла четверть пациентов, в то время как в подгруппе с миокардитом летальных

исходов не зарегистрировано. Вероятно, это связано в том числе с результатами лечения миокардита (60% в подгруппе с миокардитом получали ИСТ), которое как показано выше, позволяет снизить смертность пациентов.

3.3.5.3. Миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью

Сердечная недостаточность выходила на первый план в клинической картине у 18,6% (n = 13) пациентов с АКПЖ. Миокардит был диагностирован у 11 (84,6%) из них и был ведущим эпигенетическим фактором прогрессирования болезни. В связи с тем, что в подгруппе без миокардита всего 2 пациента, статистическое сравнение средних представляется нецелесообразным.

Мутации обнаружены у 6 (46,2%) пациентов с АКПЖ с прогрессирующей ХСН: у 4 (36,4%) с миокардитом и у 2 (100%) без него, последнее говорит о том, что данная клиническая форма является не просто следствием тяжелого миокардита, а именно самостоятельной формой заболевания, причем в обоих случаях это мутации в типичных для АКПЖ десмосомных генах, одна из которых сочетается с мутацией в *SCN5A*. В подгруппе с миокардитом у пациентов присутствовали мутации как в десмосомных (десмоплакин и десмоколлин), так и в недесмосомных генах (филамин С, ламин). Структура мутаций представлена на диаграмме (Рисунок 44). У одного пациента с миокардитом был также обнаружен VUCS в гене *RYR2*.

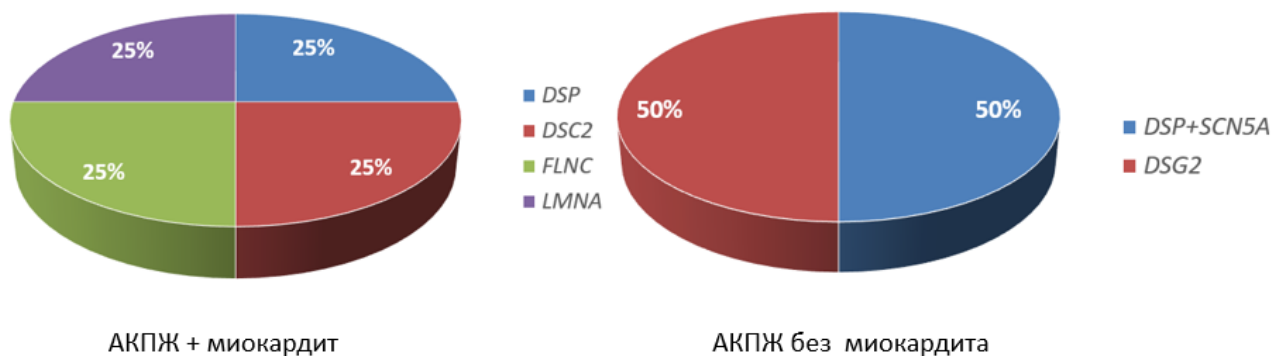


Рисунок 44 — Структура мутаций у пациентов с АКПЖ с прогрессирующей ХСН

Присоединение миокардита при АКПЖ с прогрессирующей оказывало существенное влияние на течение заболевания и исходы (Таблица 51). У $\frac{3}{4}$ пациентов с миокардитом регистрировалась неустойчивая, а у половины – устойчивая ЖТ, в то время как в подгруппе без

миокардита ЖТ не регистрировалась вовсе. У четверти пациентов в подгруппе с миокардитом были синкопальные состояния, а трети был имплантирован ИКД, у половины больных с ИКД в последствии были зарегистрированы адекватные срабатывания. В подгруппе без миокардита ИКД был имплантирован одному пациенту в связи со снижением ФВ, данных об адекватных срабатываниях не было. Наконец, в подгруппе без миокардита летальных исходов зарегистрировано не было, в то время как в подгруппе с миокардитом умерло 45,5% пациентов.

Таблица 51 – Характеристики пациентов с АКПЖ с прогрессирующей ХСН в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита
N (%)	11	2
Острое начало, n (%)	6 (54,6)	0
Связь с инфекцией, n (%)	6 (54,6)	0
Неустойчивая ЖТ, n (%)	8 (72,7)	0
Устойчивая ЖТ, n (%)	5 (45,5)	0
Обмороки, n (%)	3 (27,3)	0
Имплантиция ИКД, n (%)	4 (36,4)	1 (50,0)
Адекватные срабатывания ИКД, n (% от пациентов с ИКД)	2 (50,0)	0
РЧА, n (%)	4 (36,4)	0
Эффект РЧА, n (% от пациентов с РЧА)	3 (75,0)	0
Смерть, n (%)	5 (45,5)	0

3.3.5.4. Миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка в сочетании с некомпактным миокардом левого желудочка

АКПЖ сочеталась с НКМ у 12,9% (n = 9) пациентов. Миокардит был диагностирован у 8 (88,9%) пациентов, что делает полностью невозможным сравнение средних и существенно затрудняет оценку влияния на клинические характеристики пациентов отдельно миокардита и отдельно некомпактного слоя [6, 28].

Рассмотрим, в первую очередь, генетические особенности пациентов. У половины пациентов (n = 4) с миокардитом были обнаружены мутации: у двоих в гене *DSP*, типичном для сочетания АКПЖ и НКМ; у двоих – в *MYH7*, причем у одной больной в сочетании с мутацией в *MyBPC3*, а у другой с VUCs в гене *DSP* (Рисунок 45). Еще у троих пациентов были обнаружены VUCs: у одного – в генах *DSP* и *TMEM43*, у второго - в гене *DSC2* и у третьего - в генах *TTN* и *FLNC*. Лишь у одного пациента в результате ДНК-диагностики не было находок в

генах, ассоциированных с АКПЖ или НКМ. У пациента без миокардита был обнаружен VUCS в гене *PKP2*.

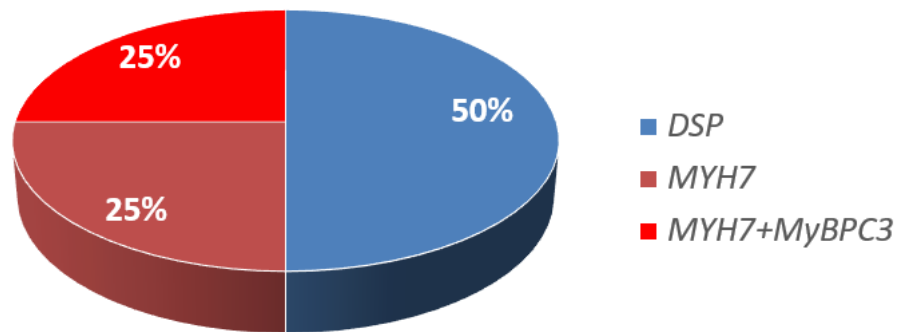


Рисунок 45 – Структура мутаций у пациентов с АКПЖ в сочетании с НКМ и миокардитом

У 7 из 8 пациентов с АКПЖ в сочетании с НКМ и миокардитом отмечалось острое начало заболевания, у $\frac{3}{4}$ прослеживалась связь дебюта с перенесенной инфекцией (Таблица 52). Больше, чем у половины больных ($n = 5$) с миокардитом регистрировалась устойчивая ЖТ, в том числе у 3 пациентов она была гемодинамически значимой и приводила к синкопальным состояниям. ИКД был имплантирован 4 пациентам и у 3 из них отмечались адекватные срабатывания. У двух пациентов была предпринята попытка РЧА, но ни в одном случае она не увенчалась успехом, что может быть обусловлено комбинацией двух кардиомиопатий и активного миокардита.

Таблица 52 – Характеристики пациентов с АКПЖ в сочетании с НКМ в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита
N (%)	8	1
Острое начало, n (%)	7 (87,5)	0
Связь с инфекцией, n (%)	6 (75)	0
Неустойчивая ЖТ, n (%)	6 (75)	1 (100)
Устойчивая ЖТ, n (%)	5 (62,5)	1 (100)
Обмороки, n (%)	3 (37,5)	1 (100)
Имплантация ИКД, n (%)	4 (50)	1 (100)
Адекватные срабатывания ИКД, n (% от пациентов с ИКД)	3 (75)	1 (100)
РЧА, n (%)	2 (25)	0
Эффект РЧА, n (% от пациентов с РЧА)	0	0
Смерть, n (%)	1 (12,5)	1 (100)

Смертность по сравнению с АКПЖ с прогрессирующей ХСН была относительно невысока (12,5), что в том числе обусловлено лечением миокардита (ИСТ получали 7 из 8

пациентов). У единственного пациента с АКПЖ и НКМ без миокардита регистрировалась устойчивая ЖТ с эпизодами потери сознания, ему был имплантирован ИКД, который неоднократно срабатывал, однако в дальнейшем пациент внезапно умер, вероятно, вследствие неэффективности разрядов ИКД. Есть данные, что мутации в гене *FLNC* ассоциированы со злокачественными нарушениями ритма, и уже сама по себе мутация в этом гене является дополнительным показанием к имплантации ИКД [37]. Вероятно, имевшийся у больного VUCS в данном гене имел патогенный характер, что привело к развитию комбинированного фенотипа и ВСС.

3.3.5.5. Миокардит при левожелудочковой форме аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Поскольку критерии диагностики Падуа [34, 74], позволяющие ставить диагноз левожелудочковой формы АКПЖ появились относительно недавно, на сегодняшний момент у нас имеется один пациент с данной формой. Это мужчина 49 лет, у которого, наряду с частой ЖЭС и неустойчивой ЖТ, имеются характерные для данной формы гипокинезы и паттерн LGE в ЛЖ, а также обнаружена мутация в гене *FLNC* при полноэкзомном секвенировании. У пациента диагностирован сопутствующий миокардит на основании значительного повышения титров антикардиальных антител в сочетании с признаками воспаления при МРТ. На данный момент показания к имплантации ИКД отсутствуют, продолжается наблюдение за пациентом.

3.3.5.6. Вклад мутаций и воспаления в формирование клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Генетические варианты IV-V класса патогенности по ACMG (мутации) были выявлены у 22 (31,4%) пациентов, а варианты III класса патогенности (VUCS) у 12 (17,1%) пациентов. Сочетание миокардита и мутаций было отмечено у 15 (21,4%) пациентов, а миокардита и VUCS у 9 (12,9%). Соответственно, больше, чем у трети (34,3%) пациентов с АКПЖ генетические изменения (мутации + VUCS) сочетались с миокардитом [6, 16, 31]. Выше при оценке структуры мутаций мы учитывали только IV-V класс патогенности, однако здесь мы рассмотрим и VUCS при каждой из форм, в зависимости от отсутствия или наличия миокардита (Таблица 53).

Таблица 53 – Сводная таблица по результатам ДНК-диагностики при различных клинических формах АКПЖ, в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Латентная аритмическая форма (n = 34)		Развернутая аритмическая форма (n = 13)		АКПЖ с прогрессирующей ХСН (n = 13)		АКПЖ в сочетании с НКМ (n = 9)	
М+ (n = 27)	М- (n = 7)	М+ (n = 5)	М- (n = 8)	М+ (n = 11)	М- (n = 2)	М+ (n = 8)	М- (n = 1)
IV-V класс патогенности							
<i>DSG2</i> <i>DSP</i> <i>FLNC</i> <i>SCN5A</i> <i>MYH7</i> (n = 5)	нет	<i>TMEM43</i> (n = 1)	<i>PKP2-3</i> <i>DSG2</i> <i>DSP</i> (n = 5)	<i>DSC2</i> <i>DSP</i> <i>FLNC</i> <i>LMNA</i> (n = 4)	<i>DSP+SCN5A</i> <i>DSG2</i> (n = 2)	<i>DSP-2</i> <i>MYH7</i> <i>MYH7+MyBPC3</i> (n = 4)	-
III класс патогенности							
<i>PKP2-2</i> <i>LMNA</i> <i>TTN</i> <i>CryAb</i> (n = 5)	<i>JUP</i> <i>LDB3</i> (n = 2)	-	-	<i>RYR2</i> (n = 1)	-	<i>DSP+TMEM43</i> <i>DSC2</i> <i>TTN+FLNC</i> (n = 3)	<i>PKP2</i> (n = 1)
III-V класс патогенности							
<i>DSG2</i> <i>DSP</i> <i>FLNC</i> <i>SCN5A</i> <i>MYH7</i> <i>PKP2-2</i> <i>LMNA</i> <i>TTN</i> <i>CryAb</i> (n = 10)	<i>JUP</i> <i>LDB3</i> (n = 2)	<i>TMEM43</i> (n = 1)	<i>PKP2-3</i> <i>DSG2</i> <i>DSP</i> (n = 5)	<i>DSC2</i> <i>DSP</i> <i>FLNC</i> <i>LMNA</i> <i>RYR2</i> (n = 5)	<i>DSP+SCN5A</i> <i>DSG2</i> (n = 2)	<i>DSP-2</i> <i>MYH7</i> <i>MYH7+MyBPC3</i> <i>DSP+TMEM43</i> <i>DSC2</i> <i>TTN+FLNC</i> (n = 7)	<i>PKP2</i> (n = 1)

При латентной аритмической форме и АКПЖ с прогрессирующей сердечной недостаточностью картина выявленных мутаций была наиболее разнообразной: встречались мутации как в десмосомных, так и в недесмосомных генах. При развернутой аритмической форме АКПЖ картина была иная: отчетливо преобладали мутации в гене *PKP2*, причем они не зарегистрированы ни у одного больного с миокардитом. Только у одной пациентки с миокардитом в этой подгруппе была найдена мутация в недесмосомном гене *TMEM43*. Ожидаемо, наличие развернутой аритмической формы положительно коррелировало с наличием мутаций в гене *PKP2* ($R = 0,443$, $p < 0,001$). При АКПЖ в сочетании с НКМ встречались мутации как в десмосомных, так и в саркомерных генах. У троих пациентов с АКПЖ в сочетании с НКМ и миокардитом были обнаружены варианты в гене *DSP*. Форма АКПЖ + НКМ коррелировала с наличием мутаций и в гене *DSP* ($R = 0,299$, $p = 0,012$), и в

саркомерных генах ($R = 0,340$, $p = 0,004$), а также с фактом сочетания мутаций и VUCS с миокардитом ($R = 0,352$, $p = 0,003$).

При корреляционном анализе достоверных положительных связей между мутациями в конкретных генах и наличием миокардита не обнаружено. Напротив, мутации в гене *PKP2* были ассоциированы с отсутствием миокардита ($R = -0,36$, $p = 0,002$), как и сама развернутая форма АКПЖ ($R = -0,391$, $p = 0,001$).

Мы проанализировали вклад генетических и воспалительных механизмов, в зависимости от клинической формы АКПЖ (Рисунок 46).

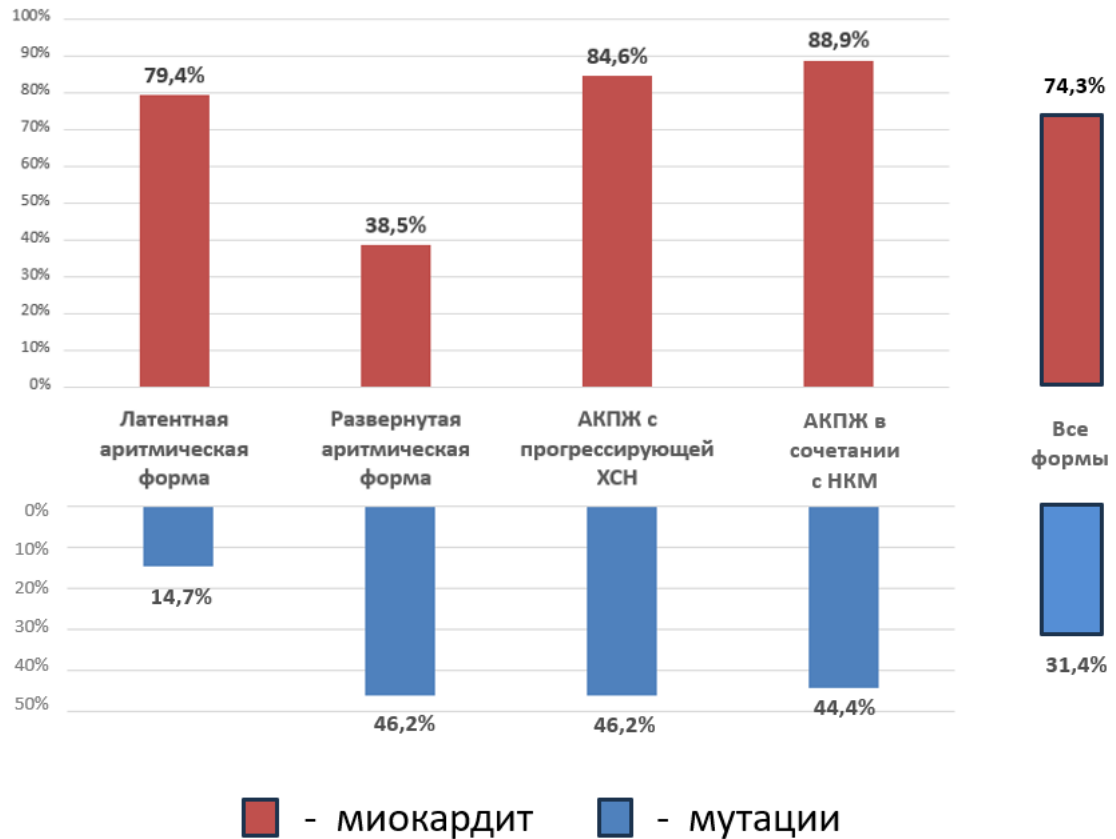


Рисунок 46 — Частота выявления миокардита и патогенных мутаций при различных клинических формах АКПЖ

Так, при латентной аритмической форме ведущий вклад в формирование клинической картины принадлежал миокардиту, который, по всей видимости, становился триггером для реализации аномальной генетической программы, которая не проявляла себя без эпигенетических факторов. При развернутой аритмической форме, напротив, главная роль принадлежала агрессивным патогенным мутациям, для проявления которых в фенотипе не требовалось дополнительных внешних факторов, а миокардит в большей степени усугублял течение болезни у пациентов с более мягкими генетическими вариантами (за исключением *TMEM43*). При АКПЖ с прогрессирующей ХСН вклад мутаций и воспаления одинаково важен,

присоединение миокардита приводило к прогрессированию систолической дисфункции ЛЖ наряду с правожелудочковой недостаточностью в рамках основного заболевания.

Также мы оценили частоту сочетания миокардита и патогенных мутаций при различных клинических формах АКПЖ (Рисунок 47). При латентной аритмической форме и АКПЖ в сочетании с НКМ у всех пациентов с мутациями имелся сопутствующий миокардит (14,7% и 44,4% пациентов в этих формах соответственно). При развернутой аритмической форме миокардит сочетался с наличием патогенных мутаций только в 7,7% случаев, а при АКПЖ с прогрессирующей ХСН сочетанием миокардита и мутации было зафиксировано практически у трети пациентов (30,8%).

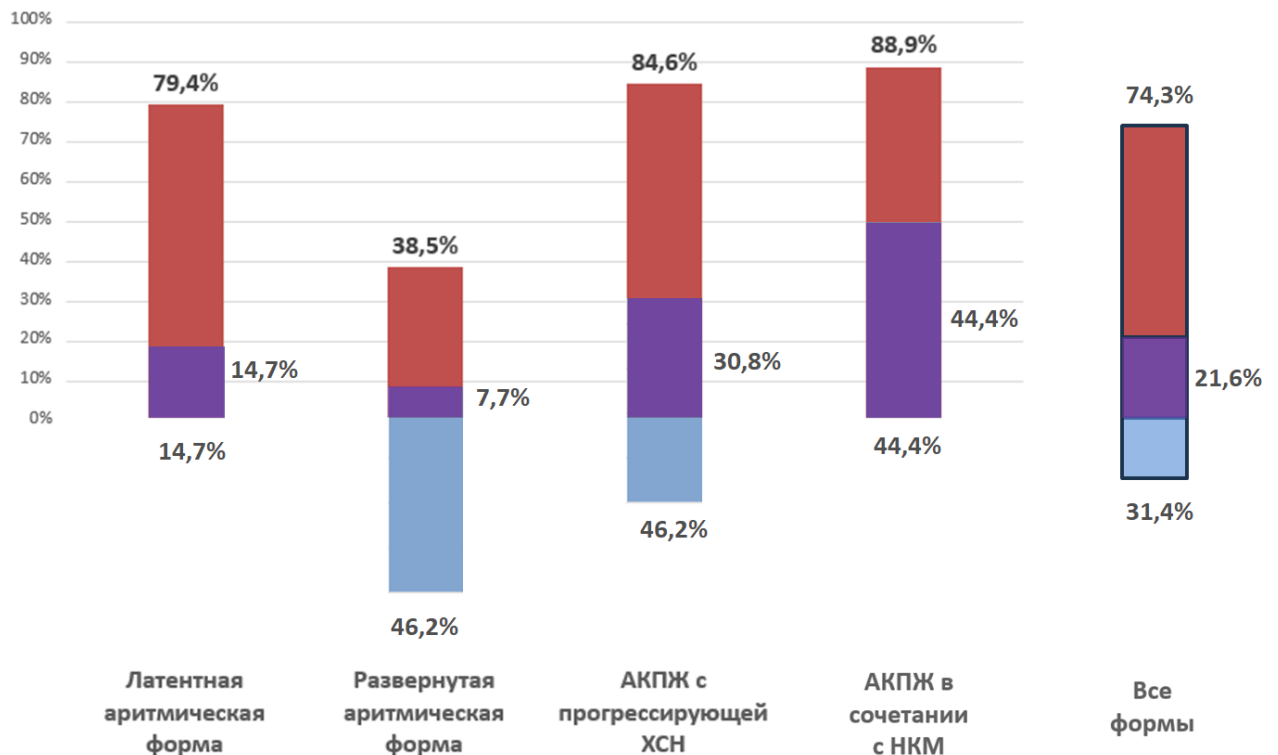


Рисунок 47 — Частота сочетания миокардита и патогенных мутаций при различных клинических формах АКПЖ

Заключение. Частота миокардита при АКПЖ составила 74,3%. Миокардит при АКПЖ имеет более скрытое, латентное течение, по сравнению с миокардитом при других кардиомиопатиях, и может иметь как первичную (вирусную), так и вторичную (аутоиммунную) природу. Среди пациентов с АКПЖ в сочетании с миокардитом преобладают мутации в гене *DSP* (26,6%) и *FLNC* (20,0%), в то время как при изолированной АКПЖ чаще всего встречаются мутации в гене *PKP2* (42,9%) и *DSG2* (28,5%). Сочетание миокардита и патогенных мутаций отмечено у 21,6% пациентов. Сам факт наличия миокардита достоверно не влияет на исходы,

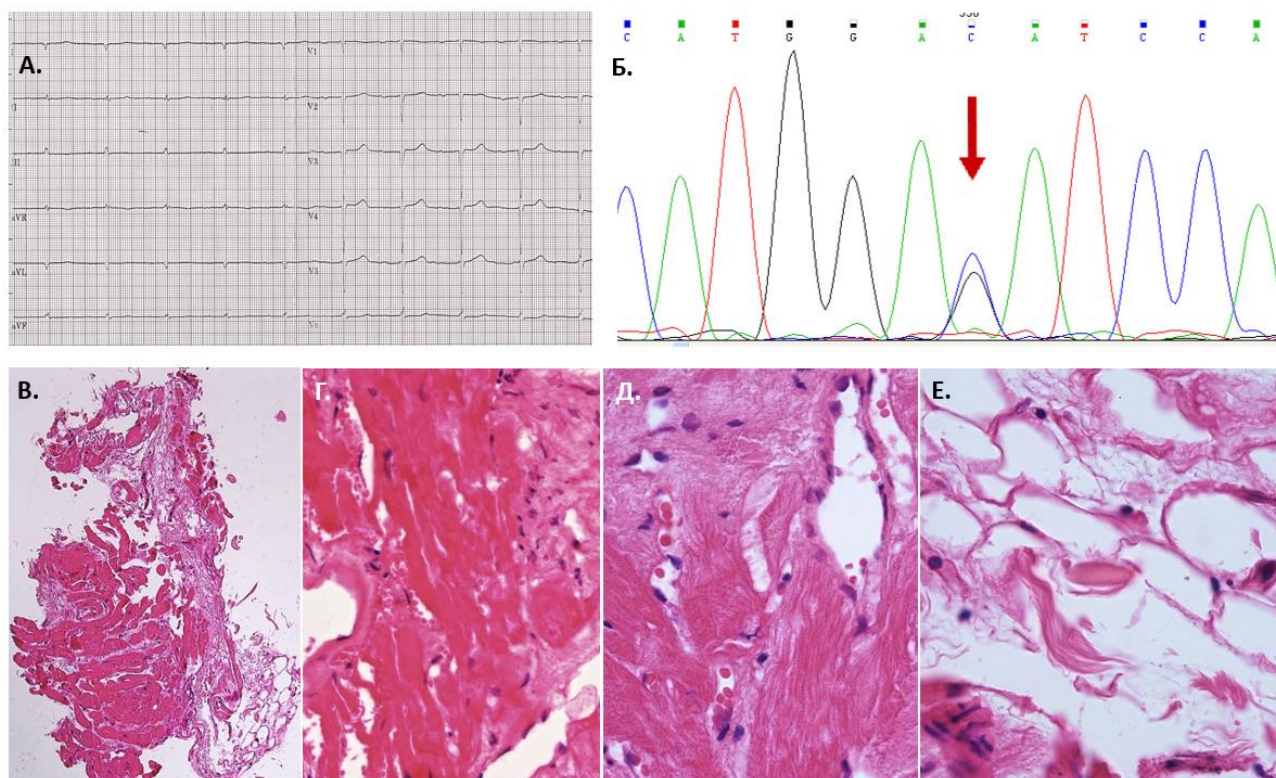
однако повышает риск смерти или ТС от рефрактерной сердечной недостаточности при комплексной оценке прогноза.

Лечение сопутствующего миокардита при помощи ИСТ имеет крайне важное значение, поскольку существенно уменьшает вероятность летального исхода (5,3% против 28,6% в группе без ИСТ, $p = 0,021$), приводит к снижению всех титров антикардиальных антител, повышает эффективность антиаритмической терапии (в том числе при отдаленном наблюдении за пациентами), а также позволяет стабилизировать ФВ ЛЖ, в то время как в подгруппе без ИСТ отмечается ее прогрессирующее снижение.

Частота и роль миокардита и генетических факторов неодинакова при различных клинических формах АКПЖ. При латентной аритмической форме частота миокардита составила 79,4%, а патогенные мутации были обнаружены у 14,7% пациентов, во всех случаях мутации сочетались с миокардитом; при данной форме миокардит является важнейшим эпигенетическим фактором, способствующим реализации аномальной генетической программы. При развернутой аритмической форме частота миокардита была самой низкой и составила 38,5%, мутации были обнаружены у 46,2%, а сочетание миокардита и мутаций у 7,7%; ведущая роль в формировании клинической картины при этой форме принадлежит патогенным мутациям (чаще всего в гене *RCP2*). При АКПЖ с прогрессирующей ХСН и АКПЖ в сочетании с НКМ частота миокардита составила 84,6% и 88,9%, а мутаций 46,2% и 44,4%, их сочетание отмечалось у 30,8% и 44,4% соответственно, вклад воспаления и генетической основы в формирование фенотипа был равнозначен. Сочетание АКПЖ и НКМ может быть обусловлено мутациями как в десмосомных (преимущественно *DSP*), так и в саркомерных генах.

3.4. Миокардит при первичной дилатационной кардиомиопатии

Частота сопутствующего миокардита при ДКМП составила 56,7% ($n = 34$). Морфологическое исследование миокарда было выполнено 20 (33,3%) пациентам: в 14 случаях это была ЭМБ, в 1 – интраоперационная биопсия миокарда, в 2 – исследование эксплантированного сердца и в 3 случаях – аутопсия. Наличие активного миокардита было верифицировано при помощи морфологического исследования у 16 (80%) из 20 пациентов (Рисунок 48). Из этих 16 четверо (25%) были вирус-позитивными по миокарду: у 1 был обнаружен геном *PVB19*, у 1 – сочетание *PVB19 + HHV6*, у 1 – *EBV*, у 1 – сразу 4 вируса *HHV6 + EBV + CMV + PVB19*. Среди 4 пациентов без миокардита двое были вирус-позитивны: у одного обнаружен геном *HHV6*, у второго – *PVB19*.



А. ЭКГ. Скорость регистрации 25 мм/с. Ритм синусовый, резкое снижение вольтажа в отведениях от конечностей, отклонение ЭОС влево, АВ-блокада 1 ст. (PQ 260 мс), комплексы QS в правых грудных отведениях. **Б.** Прямое секвенирование по Сенгеру. Фрагмент 6 экзона *LMNA*. Красной стрелкой указана мутация с.1116G>C (p.E372D) в гетерозиготном состоянии. **В – Е.** Результаты ЭМБ. Окраска гематоксилином и эозином. **В.** Общий вид препарата на малом увеличении: сочетание гипертрофии с дистрофией кардиомиоцитов, явления склероза и липоматоза, лимфогистиоцитарные элементы периваскулярно и в интерстиции. **Г – Е.** Большое увеличение. **Г.** Тяжелые дистрофические изменения кардиомиоцитов, т.н. «лаковые» кардиомиоциты с исчезновением поперечной исчерченности за счет гомогенизации цитоплазмы. **Д.** Лимфогистиоцитарные инфильтраты периваскулярно и в интерстиции. **Е.** Замещение жировой тканью погибших кардиомиоцитов.

Рисунок 48 – Данные **пациента Н., 22 лет** с сочетанием первичной генетически детерминированной кардиомиопатии, обусловленной мутацией в гене ламина, и миокардита со снижением ФВ до 17%, которому была выполнена трансплантация сердца

3.4.1. Клиническое течение заболевания у пациентов с первичной дилатационной кардиомиопатией в сочетании с миокардитом

С целью оценки вклада миокардита в течение и исходы заболевания проведено сравнение между собой пациентов с первичной ДКМП в сочетании с миокардитом и без миокардита (Таблица 54). При анализе критериев диагностики миокардита достоверных различий в давности заболевания не отмечено, что говорит о том, что данный критерий не является оптимальным для пациентов с первичной ДКМП. Острое начало отмечено более, чем

у 90% больных с миокардитом, в то время как в подгруппе без миокардита симптомы появились остро у $\frac{3}{4}$ пациентов. Различия по данному параметру близки к достоверному, однако в полной мере использовать данный критерий для неинвазивной диагностики миокардита также сложно из-за низкой специфичности. Анамнестическая связь появления первых симптомов с перенесенной инфекцией прослеживается более, чем у половины пациентов с миокардитом, и лишь у $\frac{1}{4}$ больных без миокардита, $p = 0,018$, что делает данный параметр возможным для использования в алгоритме неинвазивной диагностики миокардита у этой категории пациентов.

Таблица 54 – Характеристики пациентов с ДКМП в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	p
N (%)	34 (56,7)	26 (43,3)	-
Возраст, лет	44,1 ± 15,9	46,2 ± 12,6	0,676
Давность заболевания, мес.	30 [5; 60]	36 [12; 84]	0,207
Острое начало, n %	31 (91,2)	20 (76,9)	0,065
Связь с инфекцией, n %	19 (55,9)	7 (26,9)	0,018
АтЭ, титр	1:80 [1:80; 1:320]	1:80 [1:40; 1:160]	0,052
АтВПС, титр	1:160 [1:80; 1:320]	1:160 [1:80; 1:160]	0,030
Патогенные мутации, n (%)	7 (20,6)	5 (19,2)	0,580
Полная блокада ЛНПГ, n (%)	14 (41,2)	6 (23,1)	0,101
Недостаточная прогрессия з. Р в грудных отведениях, %	11 (32,4)	7 (26,9)	0,344
Структурно-функциональные параметры при ЭхоКГ			
КДО, мл	182 [126; 233]	198 [142; 243]	0,584
КДР, см	6,5 ± 0,8	6,7 ± 0,8	0,223
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	25 [20; 38]	33 [27; 41]	0,041
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ) ≤ 35%, n (%)	22 (64,7)	15 (57,7)	0,387
ПП, мл	77 [52; 95]	94 [57; 132]	0,113
ЛП, мл	102 [77; 125]	129 [88; 175]	0,047
МЖП, мм	9 [8; 10]	11 [9; 12]	0,024
Фиброзное кольцо МК, см	3,5 ± 0,4	4,1 ± 0,4	0,005
МР, ст	II [I; II-III]	II [I; II-III]	0,714
ТР, ст	I [I; II]	I [0-I; II]	0,899
Сравнение ЭхоКГ-параметров в динамике			
КДР динамика, см	6,3 ± 1,0	6,3 ± 0,9	0,539
КДО динамика, мл	177 [132; 222]	171 [128; 274]	0,703
КСО динамика, мл	118 [73; 165]	92 [72; 188]	0,819
ФВ динамика, %	30 [20; 39]	47 [27,5; 51]	0,028
ЛП динамика, мл	94,5 [73; 143]	90 [85; 140]	0,782
ПП динамика, мл	76 [52,5; 108]	72 [58; 84]	0,761
ПЗР ПЖ, см	3,0 [2,7 3,8]	3,6 [2,9; 3,9]	0,291
МР динамика, ст.	II [I; II]	I-II [I; II]	0,580
ТР динамика, ст	I [0-I; II]	I [0-I; II]	0,501

Продолжение Таблицы 54

Параметры, характеризующие сердечную недостаточность			
Стадия ХСН	ПБ [ПА; ПБ]	ПА [ПА; ПБ]	0,632
ФК ХСН (НУНА)	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,651
Назначение β -блокаторов, n (%)	28 (82,4)	19 (73,1)	0,302
Потребность в назначении фуросемида, n (%)	13 (38,2)	14 (53,8)	0,173
Потребность в назначении торасемида, n (%)	17 (50,0)	6 (23,1)	0,031
Параметры, характеризующие нарушения ритма			
Наличие ФП, n (%)	13 (38,2)	11 (42,3)	0,515
ЖЭС в сутки, шт.	961 [160; 5227]	658 [6; 4281]	0,406
Неустойчивая ЖТ, n (%)	20 (58,8)	9 (34,6)	0,054
Устойчивая ЖТ, n (%)	3 (8,8)	2 (7,7)	0,628
Назначение амиодарона, n (%)	23 (67,6)	12 (46,2)	0,059
Имплантация ИКД, n (%)	13 (38,2)	7 (26,9)	0,261
Конечные точки			
Оправданные срабатывания ИКД, n (% от пациентов с ИКД)	5 (38,5)	3 (42,9)	0,608
Смерть, n (%)	12 (35,3)	7 (26,9)	0,342
ВСС, n (%)	5 (14,7)	1 (3,8)	0,171
ВСС+шоки ИКД, n (%)	10 (29,4)	4 (15,4)	0,168
Трансплантация сердца, n (%)	4 (11,8)	2 (7,7)	0,472

Титры антикардиальных антител достоверно различались по АтВПС, близкие к статистически значимым различия получены по уровню АтЭ, кроме того, у пациентов с сочетанием ДКМП и миокардита отмечалась четкая тенденция к более высокому уровню АНФ и АтКМЦ, что отражает аутоиммунную агрессию в отношении непосредственно кардиомиоцитов, включая ядра и сократительные волокна (Рисунок 49). Таким образом, миокардит при ДКМП, вероятно, имеет не только инфекционную, но иммунную природу.

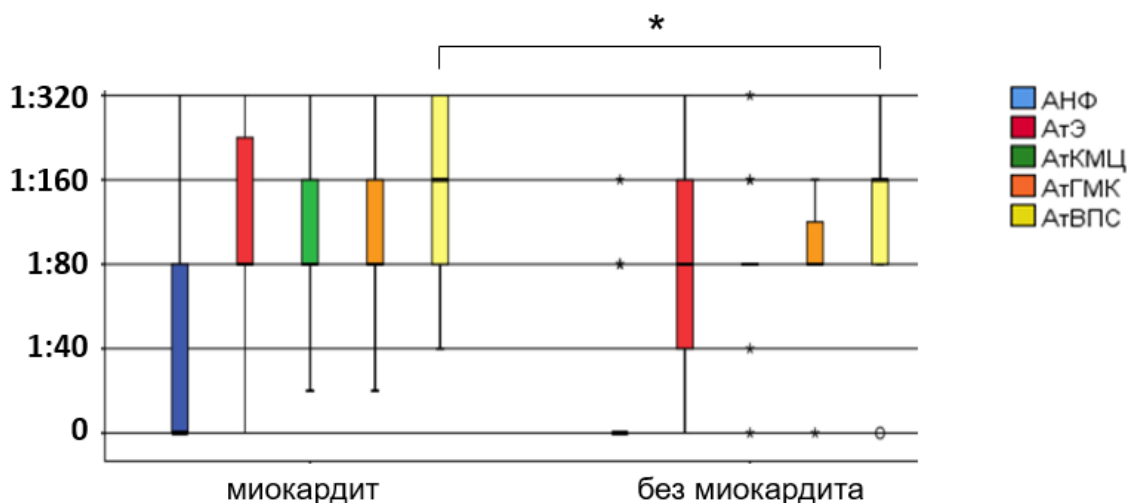


Рисунок 49 — Титры антикардиальных антител у пациентов с ДКМП без миокардита и в сочетании с миокардитом

Частота выявления патогенных мутаций у пациентов с миокардитом и без него была практически одинаковой, однако их спектр существенно различался (Рисунок 50).

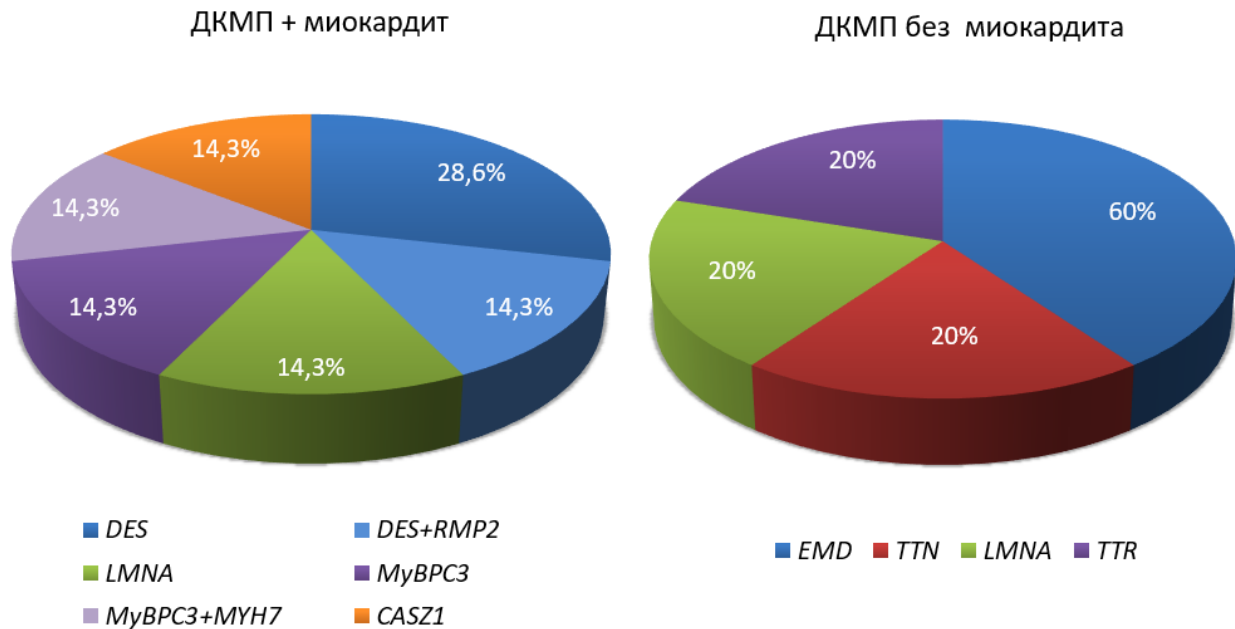


Рисунок 50 – Структура патогенных мутаций у пациентов с изолированной ДКМП и ДКМП в сочетании с миокардитом

Из 7 мутаций в подгруппе с миокардитом у троих больных (42,9% пациентов с положительными результатами ДНК-диагностики) присутствовала мутация в *DES*, в т.ч. в одном случае в сочетании с мутацией в гене *RMP2*, которая, вероятно, не имеет отношения к фенотипу. На втором месте стояли мутации в саркомерных генах (28,6% - два больных с мутацией *MyBPC3*, в т.ч. в одном случае в сочетании с *MYH7*, что в сочетании с миокардитом привело к крайне тяжелому течению заболевания и ТС), которые не встретились ни у одного пациента без миокардита. Вполне возможно, что в этих случаях именно миокардит стал мощным эпигенетическим фактором, приведшим к развитию фенотипа ДКМП, а не ГКМП. По одному пациенту (14,3%) являлись носителями мутаций в генах *LMNA* и *CASZ1*, последний является фактором транскрипции мотива цинкового пальца в структуре белков, однако в литературе есть данные об его ассоциации с фенотипом ДКМП [43, 116, 314]. Из пяти пациентов с верифицированными мутациями в подгруппе с ДКМП без миокардита у двоих были обнаружены мутации в гене *EMD* (мать и сын с мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса, сыну была выполнена ТС), и еще по одному пациенту были мутациями в генах *TTN*, *LMNA* и *TTR* (первые два гена типичны для первичной ДКМП, а у пациента с амилоидозом с поражением сердца наряду с гипертрофией миокарда имелась дилатация камер сердца со

значительный снижением ФВ, что соответствовало критериям ДКМП и позволило его отнести к данной когорте больных).

При анализе ЭКГ у пациентов с миокардитом практически вдвое чаще встречалась полная блокада ЛНПГ, что отражает более глубокое поражение миокарда. У больных с миокардитом по сравнению с четвертью пациентов без миокардита отмечалось недостаточное нарастание зубца R в грудных отведениях, что может быть следствием более выраженного фиброза, который формируется не только в рамках основного заболевания, но и в рамках воспаления. По данным ЭхоКГ, у пациентов с сочетанием ДКМП и миокардита была достоверно ниже сократимость ЛЖ (ФВ ЛЖ 25 [20; 38]% vs 33 [27; 41]%, $p = 0,041$), несмотря на тот факт, что размеры ЛЖ достоверно не различались, а левое предсердие и фиброзное кольцо МК были больше у пациентов с изолированной ДКМП. Это говорит о том, что более тяжелые нарушения сократимости обусловлены именно присоединением миокардита, а не основным заболеванием. При сравнении ЭхоКГ параметров, оцененных в динамике, сохранялось различие по ФВ (30 [20; 39]% vs 47 [27,5; 51]%, $p = 0,028$), в то время как различия по размерам камер сердца на фоне лечения в обеих группах практически нивелировались. Динамика повторных измерений внутри каждой группы будет оценена ниже.

Стадия сердечной недостаточности была выше у пациентов с сочетанием миокардита и ДКМП как следствие более низкой ФВ, однако ФК ХСН достоверно не различался, как и частота назначения иАПФ, β -блокаторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов или петлевых диуретиков. Единственное, пациентов с ДКМП в сочетании с миокардитом чаще удавалось перевести на торасемид с приема фуросемида, по всей видимости, за счет дополнительного резерва для улучшения состояния в рамках лечения миокардита.

Частота развития МА у пациентов с ДКМП в сочетании с миокардитом и без него достоверно не отличалась. Среднее количество ЖЭС у пациентов с миокардитом было несколько выше, у них практически в два раза чаще регистрировались пробежки неустойчивой ЖТ (различия близки к статистически достоверным), в связи с чем для контроля над желудочковыми нарушениями ритм существенно чаще приходилось прибегать к назначению амиодарона. По частоте устойчивой ЖТ достоверных различий не было, однако пациентам с миокардитом чаще выполнялась имплантация ИКД, в т.ч. из-за значительного снижения ФВ.

Частота оправданных срабатываний ИКД в группах с миокардитом и без практически не различалась, тем не менее, частота достижения комбинированной конечной точки, объединяющей случаи ВСС и адекватные срабатывания ИКД, была вдвое выше в группе с миокардитом, что может говорить о том, что наличие воспаления усугубляет электрическую нестабильность миокарда. Достоверных различий по частоте летальных исходов не обнаружено. В группе с миокардитом умерло 12 (35,3%) пациентов: пятеро внезапно, один от

ОНМК, остальные - вследствие декомпенсации ХСН. Среди пациентов без миокардита умерло 7 больных (26,9%): один внезапно, а 6 - из-за прогрессирующей ХСН. При анализе выживаемости визуально видно расхождение кривых Каплан-Майер, хотя различия между группами не достигают статистически значимой достоверности (вероятно, в связи с небольшим размером анализируемых групп, Рисунок 51).

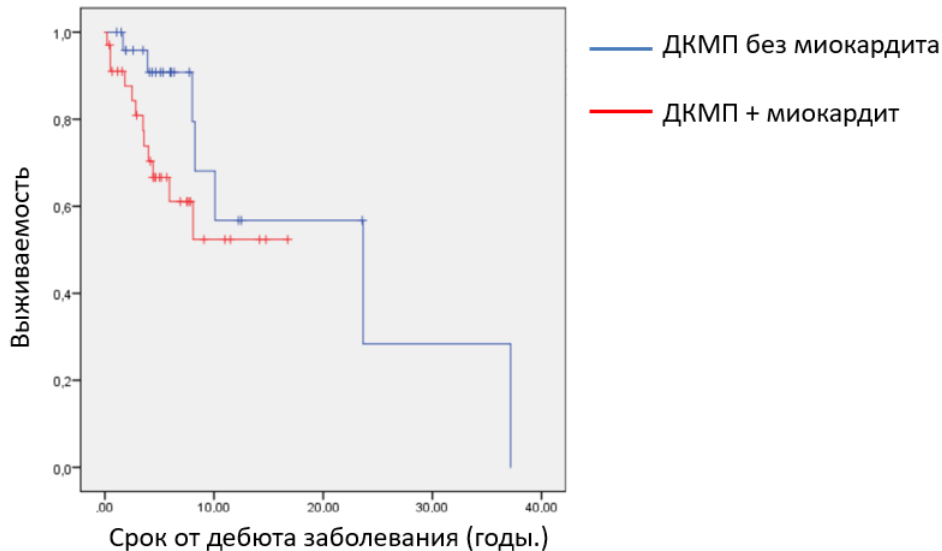


Рисунок 51 — Кривые Каплан-Майера, характеризующие выживаемость пациентов с ДКМП с миокардитом и без миокардита

3.4.2. Роль миокардита в оценке риска летального исхода у пациентов с дилатационной кардиомиопатией

Предсказание летального исхода при синдроме ДКМП является важной задачей и этой теме посвящено немало исследований, тем не менее данных о предикторах смерти именно среди пациентов с первичной, генетически детерминированной, ДКМП в литературе обнаружить не удалось.

На первом этапе поиска потенциальных предикторов смерти у пациентов с ДКМП был проведен корреляционный анализ летального исхода с клиническими параметрами пациентов (Таблица 55). Статистически значимые корреляции были получены с миокардитом, подтвержденным морфологически и острым началом заболевания, наличием неустойчивой ЖТ (в отсутствие устойчивой), степенью МР и ТР, толщиной свободной стенки ПЖ (по данным ЭхоКГ), а также параметрами, характеризующими ХСН: стадией, ФК по NYHA и ФВ ЛЖ. Следует отметить, что традиционная «отрезная точка» для ФВ < 35%, не достигла статистически значимого уровня достоверности, в связи с чем в перспективе нужно будет определить для ФВ новое пороговое значение.

Таблица 55 – Корреляции летального исхода при ДКМП со структурно-функциональными, лабораторными показателями и наличием миокардита

Параметр	Сила корреляции	p
Морфологически верифицированный миокардит	0,400	0,002
Острое начало заболевания	0,273	0,036
Стадия ХСН	0,397	0,002
ФК ХСН (НУНА)	0,430	0,001
ФВ ЛЖ, %	-,0259	0,046
ФВ ≤ 35%	0,242	0,063
Неустойчивая ЖТ (без устойчивой)	0,322	0,012
Толщина ПЖ (ЭхоКГ), мм	0,488	0,016
МР (ЭхоКГ), ст.	0,283	0,028
ЛР (ЭхоКГ), ст.	0,295	0,023

Примечание. *p* – достоверность связи между переменными

В ходе дальнейшего отбора параметров для оценки вероятности летального исхода было проведено сравнение групп умерших и выживших пациентов с ДКМП по признакам, отобраным в ходе корреляционного анализа (Таблица 56).

Таблица 56 – Характеристика умерших и выживших пациентов с ДКМП по параметрам, отобраным в ходе корреляционного анализа

Параметр	Умершие	Выжившие	p
N	19	41	-
Морфологически верифицированный миокардит, n (%)	10 (52,6)	6 (14,6)	0,003
Острое начало заболевания, n (%)	19 (100)	32 (78,0)	0,035
Стадия ХСН	2Б [2Б; 2Б]	2А [2А; 2Б]	0,002
ФК ХСН (НУНА)	3 [3; 3-4]	3 [2; 3]	0,001
ФВ ЛЖ, %	26,5 ± 11,6	32,9 ± 9,9	0,047
ФВ ≤ 35%, n (%)	15 (78,9)	22 (53,7)	0,054
Неустойчивая ЖТ (без устойчивой), n (%)	12 (63,2)	12 (29,3)	0,014
Толщина ПЖ (ЭхоКГ), мм	5 [4; 5,5]	4 [3; 4]	0,019
МР (ЭхоКГ), ст.	II [II; III]	II [I; II]	0,030
ЛР (ЭхоКГ), ст.	I [0; I-II]	0 [0; I]	0,025

Морфологически миокардит был подтвержден у 52,6% умерших пациентов и 14,6% выживших. Это связано с тем, что ЭМБ в первую очередь выполнялась более тяжелым больным. Ожидаемо у умерших пациентов были выше стадия и ФК сердечной недостаточности, а также достоверно ниже ФВ ЛЖ (26,5 ± 11,6% vs 32,9 ± 9,9%, *p* = 0,047) и более выраженные МР и регургитация на клапане легочной артерии. У умерших пациентов была больше толщина миокарда свободной стенки ПЖ, однако этот параметр был оценен только у 23 пациентов из 60, что делает его нежелательным для использования в качестве предиктора при дальнейшей разработке комплексной математической модели. Отличалась в

группах умерших и выживших и частота неустойчивой ЖТ: она практически вдвое чаще регистрировалась у умерших пациентов, что является отражением электрической нестабильности миокарда.

Для каждого из возможных предикторов смерти при ДКМП были рассчитаны чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность (Таблица 57). Предварительно для непрерывных переменных при помощи ROC-анализа были обнаружены пороговые значения. Для ФВ ЛЖ в нашей когорте пациентов оптимальным стало значение не менее 35%, а менее 36%. Наибольшей чувствительностью обладали острое начало заболевания, ПБ стадия ХСН и ФВ < 36%, а специфичностью - толщина ПЖ и морфологически верифицированный миокардит. Наиболее близкими значения чувствительности и специфичности были у легочной регургитации от I ст и выше. Кроме того, у ряда параметров нижняя граница доверительного интервала была близка к единице (острое начало заболевания, ФВ < 36%), в связи с чем при последующем анализе данные показатели могут не продемонстрировать себя в качестве предикторов.

Таблица 57 – Возможные предикторы летального исхода у пациентов с ДКМП

Параметр	Чувствительность, %	Специфичность, %	Полож. предсказ. ценность, %	Отриц. предсказ. ценность, %	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Морфологически верифицированный миокардит	52,6	85,4	62,5	79,6	6,5 (1,85-22,6)	0,003
Острое начало заболевания *	97,5	20,7	37,5	94,4	10,2 (0,56-187,3)	0,035
Стадия ХСН ≥ ПБ ст	84,2	58,5	48,5	88,9	7,5 (1,89-30,01)	0,002
ФК ХСН ≥ 3 (НУНА)*	78,9	48,7	41,7	83,3	3,4 (1,01-12,6)	0,037
ФВ ≤ 36%*	84,2	43,9	41,0	85,7	4,2 (1,05-16,6)	0,030
Неустойчивая ЖТ (без устойчивой)	63,2	70,7	50,0	80,6	4,1(1,31-13,10)	0,014
Толщина ПЖ ≥ 5 мм (ЭхоКГ)	60,0	89,5	60,0	89,5	12,8 (1,26-129,2)	0,042
МР ≥ II ст. (ЭхоКГ)*	79,0	48,8	41,7	83,3	3,6 (1,01-12,63)	0,037
ЛР ≥ I ст. (ЭхоКГ)	68,4	63,4	46,4	81,3	3,8 (1,18-11,97)	0,021

* - параметры, 95% доверительный интервал которых близок к 1.

При помощи однофакторного анализа с применением регрессии Кокса произведена оценка всех отобранных показателей (Таблица 58). В качестве независимых предикторов летального исхода свою значимость продемонстрировали морфологически верифицированный

миокардит, стадия ХСН от II и выше, и высокий (3 и более) ФК ХСН, а также ФВ ЛЖ < 36% и наличие ЛР от I ст. и выше. Наиболее высокий относительный риск получен для стадии сердечной недостаточности: в случае признаков застоя по обоим кругам кровообращения риск летального исхода у пациентов с первичной ДКМП увеличивается в 8,3 раза. Единственный параметр, у которого нижняя граница ДИ близка к единице (1,028), это ФВ < 36%, однако при этом показатель не утратил своей достоверности. Острое начало заболевания, наличие неустойчивой ЖТ, толщина ПЖ и степень МР не подтвердили своей значимости в качестве независимых предикторов летального исхода, однако могут использоваться при комплексной оценке вероятности смерти в составе уравнения математической модели.

Таблица – 58 Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки предикторов смерти у пациентов с НКМ

Параметр	HR	95% ДИ	P
Морфологически верифицированный миокардит	3,6	1,433-9,249	0,004
Острое начало заболевания	30,0	0,07-9746,4	0,090
Стадия ХСН ≥ 2Б ст	8,3	1,894-36,077	0,001
ФК ХСН ≥ 3 (НУНА)	3,9	1,126-13,512	0,021
ФВ ≤ 36%	3,6	1,028-12,487	0,033
Неустойчивая ЖТ (без устойчивой)	2,1	0,826-5,538	0,109
Толщина ПЖ ≥ 5 мм (ЭхоКГ)	3,4	0,556-20,632	0,161
МР ≥ II ст. (ЭхоКГ)	2,3	0,768-7,144	0,123
ЛР ≥ I ст. (ЭхоКГ)	3,6	1,272-10,057	0,010

Примечание. HR – hazard ratio (относительный риск).

При помощи линейной регрессии была разработана математическая модель для оценки вероятности летального исхода при первичной ДКМП на основании отобранных ранее предикторов (таблица 59). Кроме независимых предикторов летального исхода, полученных выше в ходе однофакторного анализа, для увеличения прогностической ценности модели, в нее были добавлены переменные. Это стали ранее отобранные потенциальные предикторы, за исключением толщины ПЖ, которая оценивалась лишь у трети пациентов в нашей выборке. Кроме того, добавлен сам факт наличия миокардита (диагноз установлен или морфологически, или при помощи алгоритма неинвазивной диагностики). На первый взгляд, этот параметр может показаться лишним, т.к. «золотым стандартом» диагностики миокардита является именно морфологическая верификация, но этот параметр позволил улучшить точность модели (R-квадрат увеличился с 0,584 до 0,606). Это связано с тем, что без факта наличия миокардита

(который является потенциальной мишенью для терапевтического воздействия и как следствие улучшения прогноза) модель предрекала летальный исход всем больным с исходно низкой ФВ, значительной дилатацией камер сердца и тяжелой ХСН. Тем не менее в дальнейшем, в результате ИСТ миокардита при его наличии, состояние этих пациентов значительно улучшалось.

Таблица 59 – Коэффициенты математической модели расчета вероятности летального исхода при ДКМП

Параметр	<i>B</i>	Стандартная ошибка	Бета	<i>T</i>	Значимость
Константа	-,108	,167		-,651	,518
Морфологически верифицированный миокардит	,425	,157	,396	2,707	,009
Стадия ХСН \geq ПБ ст	,141	,145	,150	,975	,334
ФК ХСН ≥ 3 (НУНА)	,079	,127	,083	,622	,537
ФВ $\leq 36\%$,037	,130	,038	,287	,775
ЛР \geq I ст. (ЭхоКГ)	-,035	,131	-,038	-,269	,789
Острое начало заболевания	,156	,177	,114	,881	,383
Неустойчивая ЖТ (без устойчивой)	,189	,116	,199	1,634	,109
МР \geq II ст. (ЭхоКГ)	,143	,116	,151	1,231	,224
Наличие миокардита (верифицированного любым способом)	-,192	,134	-,204	-1,426	,160

Полученная математическая модель обладает высокой прогностической значимостью (AUC 0,886, $p < 0,001$, Рисунок 52). При помощи нее был рассчитан индекс летальности, при значении которого $< 0,28$ выжили все пациенты (т.е. вероятность летального исхода минимальна), при значении от 0,28 до 0,64 10 пациентов умерло и 10 выжило (т.к. вероятность летального исхода 50%), а при индексе более 0,64 умерло 9 пациентов, а выжило 2. Однако обоим пациентам с высоким индексом летальности была выполнена ТС, таким образом, наша модель не ошиблась в отношении неблагоприятного исхода у этих больных, который был бы несомненным в случае невозможности выполнить ТС. Таким образом, при индексе летальности более 0,64 вероятность смерти максимально высока. Тот факт, что модель распознала больных, которым была выполнена ТС, как пациентов крайне высокого риска, говорит в пользу ее валидности. Тем не менее, более логичным и удобным для применения в клинической практике представляется доработка предложенной нами модели для предсказания не летального исхода, а комбинированной конечной точки «смерть или ТС».

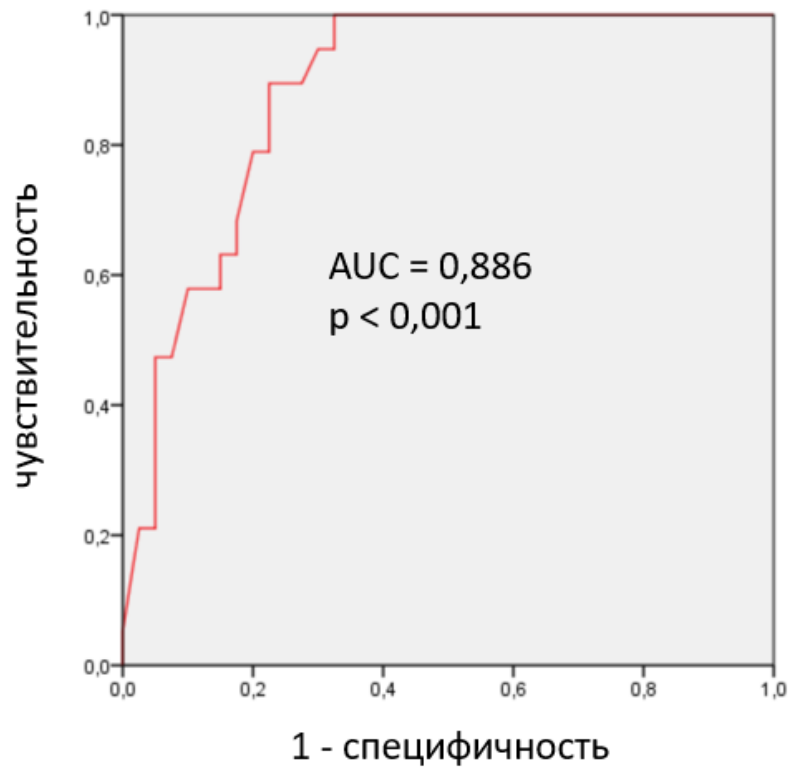


Рисунок 52 – ROC-кривая, характеризующая прогностическую значимость модели для определения риска смерти у пациентов с ДКМП

При разработке модели для оценки вероятности достижения комбинированной конечной точки «смерть или ТС» был использован тот же набор переменных, однако рассчитаны новые коэффициенты, которые представлены в таблице 60.

Таблица 60 – Коэффициенты математической модели расчета вероятности летального исхода при ДКМП

Параметр	<i>B</i>	Стандартная ошибка	Бета	<i>T</i>	Значимость
Константа	-,007	,166		-,045	,965
Морфологически верифицированный миокардит	,492	,156	,437	3,158	,003
Стадия ХСН ≥ ПБ ст	,202	,144	,204	1,407	,166
ФК ХСН ≥ 3 (NYHA)	,124	,126	,124	,983	,330
ФВ ≤ 36%	-,026	,129	-,026	-,204	,839
ЛР ≥ I ст. (ЭхоКГ)	-,009	,130	-,010	-,072	,943
Острое начало заболевания	,055	,176	,038	,314	,755
Неустойчивая ЖТ (без устойчивой)	,178	,115	,178	1,544	,129
МР ≥ II ст. (ЭхоКГ)	,194	,116	,194	1,680	,099
Наличие миокардита (верифицированного любым способом)	-,200	,134	-,202	-1,494	,142

Тенденция относительно вклада в прогноз наличия морфологически подтвержденного миокардита в новой модели остается прежней: наличие миокардита, подтвержденного морфологически (в т.ч. при аутопсии), повышало вероятность летального исхода, в то время как наличие миокардита, диагностированного любым образом, вероятность смерти снижало. Вероятно, такая тенденция связана с тем, что ЭМБ выполнялась изначально более тяжелым больным.

Полученная модель, также как и предыдущая, обладает высокой прогностической значимостью (AUC 0,88, $p < 0,001$), Рисунок 53. Показатель R-квадрат, по сравнению с предыдущей моделью, возрос с 0,606 до 0,659. При помощи данной модели был рассчитан индекс «смерть или ТС» для каждого из пациентов. При его значениях $< 0,3$ ни один из больных не достиг комбинированной конечной точки (таким образом, вероятность смерти или ТС минимальна), при значениях от 0,3 до 0,8 половина пациентов ($n = 13$), входящих в диапазон достигла данной точки (соответственно вероятность смерти или ТС 50%), а при индексе $> 0,8$ все 11 пациентов достигли конечной точки (т.к. при значении индекса $> 0,8$ вероятность летального исхода или ТС максимально высока).

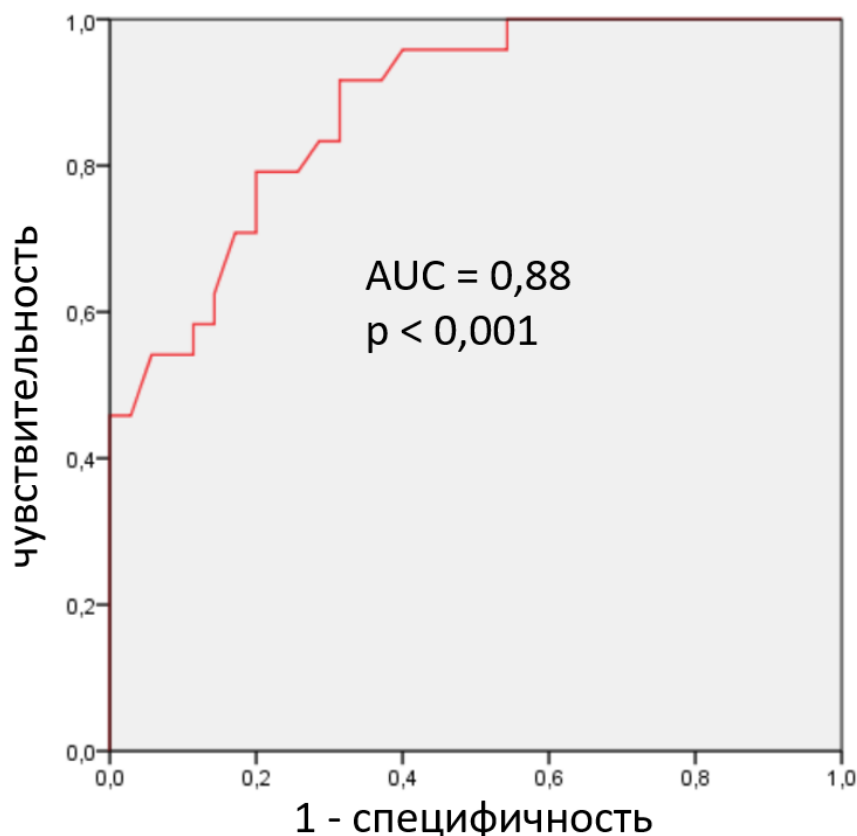


Рисунок 53 — ROC-кривая, характеризующая прогностическую значимость модели для определения риска достижения комбинированной конечной точки «смерть или ТС» у пациентов с ДКМП

Уравнение математической модели выглядит следующим образом:

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

В уравнение входят следующие переменные:

- **наличие морфологически подтвержденного миокардита** (если есть – присвоить параметру 1, если нет – 0);
- **стадия ХСН** (если ПБ 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).

Например, для пациента 58 лет с сочетанием ДКМП и миокардита, установленного на основании алгоритма неинвазивной диагностики (острое начало заболевания, связь с перенесенной инфекцией и повышенные титры антикардиальных антител) без ЖТ при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, ПБ стадией и 3 ФК ХСН, с ФВ 25%, МР II-III ст., ЛР I-II ст. по данным ЭхоКГ, уравнение будет выглядеть следующим образом:

$$\begin{aligned} & (0 \times 0,492) + (1 \times 0,202) + (0 \times 0,124) - \\ & - (1 \times 0,026) - (1 \times 0,009) + (1 \times 0,194) + \\ & + (1 \times 0,055) + (0 \times 0,178) - (1 \times 0,2) - 0,007 = \\ & = 0,202 - 0,026 - 0,009 + 0,194 + 0,055 - 0,2 - 0,007 = 0,209 \end{aligned}$$

Полученный индекс «смерть или ТС» $< 0,3$, следовательно, вероятность летального исхода или ТС у пациента минимальна.

3.4.3. Динамическое наблюдение за пациентами с первичной дилатационной кардиомиопатией в зависимости от отсутствия или наличия миокардита

Для оценки влияния миокардита при ДКМП на прогноз были оценены ЭхоКГ-параметры в динамике у пациентов с миокардитом и без (Таблица 61). У пациентов с миокардитом статистически значимой динамики по размерам камер сердца не было, отмечалась к уменьшению размеров ЛЖ, однако тенденция к дилатации предсердий. В подгруппе без миокардита присутствовала достоверная положительная динамика в отношении размера ЛЖ, а также тенденция к сокращению объемов предсердий, однако зарегистрирована статистически значимая отрицательная динамика по размерам ПЖ. Важно, что у пациентов с миокардитом отмечалась достоверная положительная динамика ФВ ЛЖ ($28,5 \pm 11,7\%$ vs $35,1 \pm 13,7\%$, $p = 0,016$), по всей видимости, обусловленная лечением миокардита, а в подгруппе без миокардита была лишь тенденция к улучшению сократимости ЛЖ, однако она не достигла статистически значимого уровня. Что касается степени МР и ТР, а также уровня СДЛА, по всем этим параметрам отмечалась положительная динамика в обеих подгруппах, однако статистически значимого уровня различий достигнуто не было.

Таблица 61 – ЭхоКГ-параметры пациентов с первичной ДКМП при наблюдении в динамике в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Параметр	исходно	в динамике	p
ДКМП + миокардит			
КДР ЛЖ, см	$6,5 \pm 0,8$	$6,3 \pm 1,0$	0,981
КДО ЛЖ, мл	182 [126; 233]	177 [132; 222]	0,433
ФВ ЛЖ, %	$28,5 \pm 11,7$	$35,1 \pm 13,7$	0,016
ЛП, мл	$101,9 \pm 33,6$	$106,1 \pm 38,4$	0,426
ПП, мл	$78,9 \pm 31,1$	$89,8 \pm 51,2$	0,235
ПЖ, см	$3,1 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,7$	0,593
МР, ст	II [I; II-III]	II [I; II]	0,279
ТР, ст	I [I; II]	I [0-I; II]	0,695
СДЛА, мм рт.ст.	$42,4 \pm 14,2$	$35,8 \pm 14,7$	0,155
ДКМП без миокардита			
КДР ЛЖ, см	$6,7 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,9$	0,040
КДО ЛЖ, мл	197,5 [142; 243]	171 [128; 274]	0,507
ФВ ЛЖ, %	$33,9 \pm 8,8$	$41,6 \pm 12,1$	0,132
ЛП, мл	$133,6 \pm 60,1$	$107,3 \pm 42,8$	0,463
ПП, мл	$98,2 \pm 43,0$	$79,0 \pm 33,2$	0,249
ПЖ, см	$3,1 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,7$	0,055
МР, ст	II [I; II-III]	I-II [I; II]	0,618
ТР, ст	I [0-I; II]	I [0-I; II]	0,429
СДЛА, мм рт.ст.	$43,2 \pm 19,4$	$37,5 \pm 17,0$	1,000

3.4.4. Лечение миокардита у пациентов с дилатационной кардиомиопатией

ИСТ миокардита получали 21 (61,8%) из 34 пациентов с миокардитом. В данном разделе будут представлены структура ИСТ, а также ее результаты в виде частоты достижения конечных точек, динамики титров антикардиальных антител и ЭхоКГ-параметров.

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. Препараты сочетались между собой, а также осуществлялся переход с приема одного препарата на другой (в частности, с терапии ГКС некоторые пациенты переводились на гидроксихлорохин для достижения стойкого эффекта лечения). На диаграмме представлена непосредственно структура ИСТ с учетом сочетаний препаратов и перехода от одной схемы к другой (Рисунок 54). Треть ($n = 7$) пациентов получала монотерапию ГКС, пятеро получали ГКС с последующим переходом на гидроксихлорохин, четверо пациентов получали ГКС в сочетании с азатиоприном и четверо гидроксихлорохин, а один - монотерапию азатиоприном.

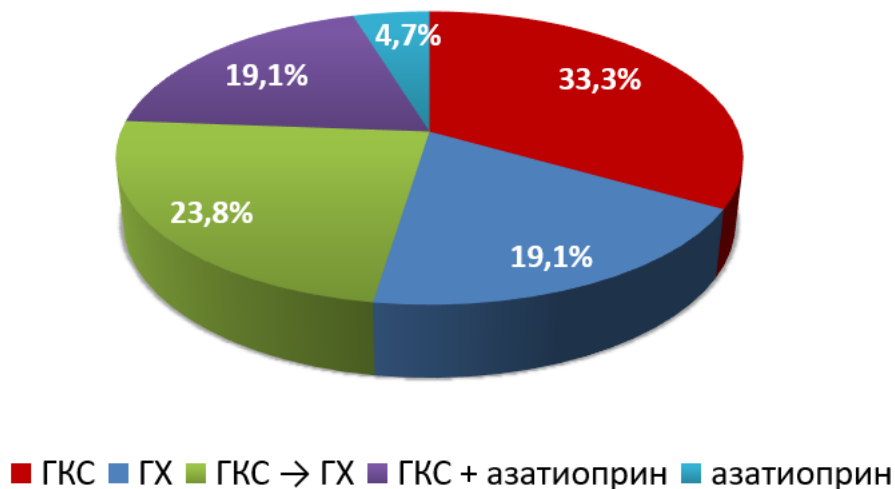


Рисунок 54 – Структура ИСТ миокардита у пациентов с ДКМП. ГХ – гидроксихлорохин

Для оценки эффективности и, следовательно, целесообразности назначения ИСТ пациентам с первичной ДКМП в сочетании с миокардитом пациенты, которые получали и не получали ИСТ, были сравнены между собой по исходным параметрам и частоте достижения конечных точек. Пациенты с миокардитом, получавшие и не получавшие ИСТ, исходно не различались по давности заболевания и уровню иммунологической активности миокардита. Что особенно важно, не отмечено статистически значимых различий по стадии и ФК ХСН, ФВ ЛЖ и размеру ЛЖ (Таблица 62). В группе ИСТ были несколько больше размеры предсердий, а в

группе без ИСТ – достоверно больше размер ПЖ и выше степень МР. Иных достоверных различий между группами не выявлено, что делает группы вполне сопоставимыми и дает возможность оценивать влияние ИСТ на состояние пациентов в динамике и на частоту достижения конечных точек.

Таблица 62 – 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]	IIIB [IIA; IIIB]	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
КДО (ЭхоКГ), мл	189 [123,5; 212,5]	171 [148; 291]	0,706
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

Пациенты не различались достоверно в частоте имплантации ИКД и его адекватных срабатываний, однако в подгруппе, получавшей ИСТ, близкие к достоверным различия получены по уровню смертности (23,8% vs 53,8%, p = 0,08). Смертность была в два раза ниже у пациентов, получавших ИСТ, что говорит об ее эффективности и целесообразности у пациентов с сочетанием первичной ДКМП и миокардита.

Для более точной оценки результатов назначения ИСТ мы оценили динамику уровня антикардиальных антител до начала ИСТ и на фоне лечения (Таблица 63). В результате ИСТ отмечена достоверная положительная динамика в виде снижения титров АтЭ, ат КМЦ и АтВПС. Положительная динамика прослеживалась и по остальным видам антител. Таким образом, ИСТ позволяет снизить уровень иммунологической активности миокардита у пациентов с первичной ДКМП.

Таблица 63 – Титры антикардиальных антител у пациентов с ДКМП и миокардитом, получавшими ИСТ миокардита при наблюдении в динамике

Тип антител	исходно	в динамике	р
АНФ	нет [нет; 1:80-1:160]	1:40 [нет; 1:40-1:80]	0,230
АтЭ	1:160 [1:80; 1:320]	1:80 [1:40; 1:80]	0,012
АтКМЦ	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	0,038
АтГМК	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	0,166
АтВПС	1:160 [1:160; 1:320]	1:80 [1:80; 1:160]	0,004

Помимо уровня иммунологической активности миокардита, проводилась оценка в динамике ЭхоКГ-параметров у больных, получавших и не получавших ИСТ (Таблица 64). Только у пациентов, получавших ИСТ, была зарегистрирована статистически значимая положительная динамика ФВ ЛЖ ($29,8 \pm 11,7\%$ vs $35,9 \pm 13,9\%$, $p = 0,036$). В подгруппе без ИСТ также присутствовала тенденция к ее улучшению на фоне кардиотропной и диуретической терапии, однако она не достигала статистической достоверности. Кроме того, у пациентов, получавших ИСТ, размеры камер сердца оставались стабильными, в то время как без ИСТ прослеживалась тенденция к их дальнейшей дилатации.

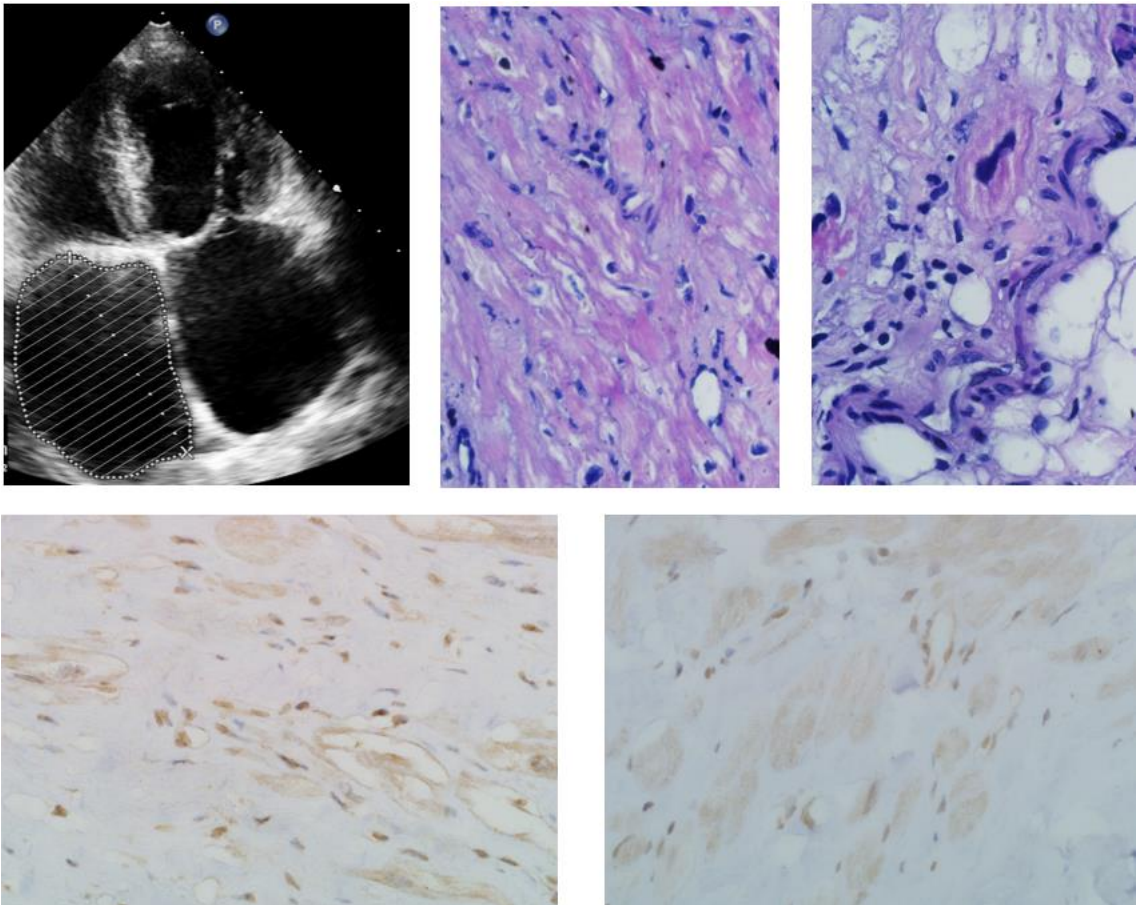
Таблица 64 – ЭхоКГ-параметры пациентов с ДКМП и миокардитом, получавшими и не получавшими ИСТ миокардита при наблюдении в динамике

Параметр	исходно	в динамике	р
ИСТ +			
КДР ЛЖ, см	$6,5 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,8$	0,929
КДО ЛЖ, мл	189 [124; 213]	192 [124; 228]	0,272
ФВ ЛЖ, %	$29,8 \pm 11,7$	$35,9 \pm 13,9$	0,036
ЛП, мл	$106,1 \pm 35,5$	$101,7 \pm 37,3$	1,000
ПП, мл	$81,8 \pm 34,4$	$85,7 \pm 57,2$	0,635
ПЖ, см	$2,9 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,8$	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.	$38,8 \pm 14,4$	$33,7 \pm 16,7$	0,308
ИСТ -			
КДР ЛЖ, см	$6,5 \pm 0,9$	$6,4 \pm 1,4$	1,000
КДО ЛЖ, мл	171 [148; 291]	167 [133; 199]	0,686
ФВ ЛЖ, %	$26,5 \pm 11,9$	$33,6 \pm 14,2$	0,208
ЛП, мл	$91,9 \pm 28,2$	$114,3 \pm 42,0$	0,225
ПП, мл	$71,0 \pm 19,4$	$97,4 \pm 40,6$	0,144
ПЖ, см	$3,6 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,6$	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.	$47,2 \pm 12,9$	$40,0 \pm 9,1$	0,497

Заключение. Таким образом, частота миокардита среди пациентов с первичной ДКМП составила 56,7%, миокардит имел как вирусную, так и вторичную, аутоиммунную, природу. Среди пациентов с миокардитом преобладали мутации в гене десмина, который является благоприятным фоном для присоединения воспаления. У пациентов с сочетанием ДКМП и миокардита была достоверно ниже исходная ФВ ЛЖ (25 [20; 38] % vs 33 [27; 41]%, $p = 0,041$) и ФВ ЛЖ при оценке в динамике (30 [20; 39]% vs 47 [27,5; 51]%, $p = 0,028$), и как следствие более высокая стадия ХСН, несмотря на одинаковые размеры ЛЖ. В подгруппе с миокардитом практически в два раза чаще регистрировались пробежки неустойчивой ЖТ, в связи с чем для контроля над желудочковыми нарушениями ритм существенно чаще приходилось прибегать к назначению амиодарона. Пациенты с миокардитом чаще умирали внезапно и достигали комбинированной конечной точки «ВСС + адекватные срабатывания ИКД». 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 ЛР \geq I ст. В результате ИСТ удается достичь снижения уровня иммунологической активности миокардита, а также статистически значимого прироста ФВ ЛЖ и стабилизации размеров камер сердца, в то время как без ИСТ различия по ФВ ЛЖ не достоверны и, напротив, отмечается тенденция к дилатации обоих предсердий, что отражает сохраняющуюся гемодинамическую перегрузку. Смертность была в два раза ниже у пациентов с миокардитом, получавших ИСТ (23,8% vs 53,8%, $p = 0,08$), в сравнении с не получавшими ее, что говорит об ее эффективности и целесообразности у пациентов с сочетанием первичной ДКМП и миокардита.

3.5. Миокардит при рестриктивной кардиомиопатии

РКМП является самой редкой из всех кардиомиопатий, поэтому данная группа пациентов ожидаемо оказалась самой малочисленной в нашем исследовании. Среди 30 пациентов с рестриктивным фенотипом, независимо от этиологии, миокардит был диагностирован у 11 (36,7%), в т.ч. у пяти его наличие было подтверждено морфологически. У одной из 5 пациентов (20%) с морфологически подтвержденным миокардитом в миокарде был обнаружен SARS-CoV-2 (Рисунок 55). Среди 6 пациентов с морфологическим исследованием миокарда без признаков миокардита у одного больного был обнаружен парвовирус В19. В связи с тем, что этиология рестриктивного поражения миокарда в нашей группе различна, в дальнейшем будут проанализированы отдельные подгруппы пациентов.



А – выраженная атриомегалия по данным ЭхоКГ (апикальный доступ, четырехкамерная позиция); **Б, В** – эндомикардиальные биоптаты ПЖ, окраска гематоксилином и эозином, выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, участки липоматоза, дистрофические изменения кардиомиоцитов; **Г, Д** – ИГХ исследование с антителами к нуклеокапсиду (**Г**) и Spike-антигену (**Д**) SARS-CoV-2.

Рисунок 55 – Данные обследования пациентки М., 56 лет с первичной РКМП, обусловленной мутациями в генах *MyBPC3* и *LZTR1*

3.5.1. Миокардит при первичной рестриктивной кардиомиопатии

Первичная РКМП была диагностирована у 15 пациентов в нашей когорте больных с рестриктивным фенотипом. Из них 9 (60%) женщины, 6 (40%) – мужчины, средний возраст пациентов $50,9 \pm 17,0$ лет. Морфологическое исследование миокарда в этой подгруппе было выполнено 3 пациентам, из которых у 2 (66,6%) присутствовали признаки миокардита, в т.ч. у 1 пациентки он был вирус-позитивным (SARS-CoV-2). В целом миокардит был диагностирован у трети ($n = 5$) пациентов с первичной РКМП.

3.5.1.1. Клинические особенности пациентов с рестриктивной кардиомиопатией в сочетании с миокардитом

Для уточнения особенностей его течения и влияния на клиническую картину произведено сравнение между собой пациентов с миокардитом и без (Таблица 65). Поскольку сравнение проводилось между малыми подгруппами, включавшими в себя 5 и 10 человек, что затрудняет статистический анализ, мы будем говорить не только о статистически значимых различиях, но и о тенденциях. Кроме того, не будет производиться поиск предикторов неблагоприятных исходов из-за недостаточного количества наблюдений.

Таблица 65 – Характеристики 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
Перенесенная новая коронавирусная инфекция, n (%)	2 (40)	0	0,143
Патогенные мутации, n (%)	2 (40)	3 (30)	0,566
Отягощенный по КМП семейный анамнез, n (%)	0	3 (30)	0,264
АНФ, титр	1:160 [1:40; 1:160]	1:40-1:80[нет; 1:160]	0,353
АтЭ, титр	1:80-1:160 [1:40; 1:160]	1:40-1:80 [1:40; 1:80]	0,222
АтКМЦ, титр	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	0,317
АтГМК, титр	1:80-1:160 [1:40; 1:320]	1:160 [1:80; 1:320]	0,549
АтВПС, титр	1:160 [1:160; 1:320]	1:160 [1:80; 1:320]	0,617
Нарушения ритма и проводимости			
RQ, 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	ПБ [ПА; ПБ]	ПА [ПА; ПБ]	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
ФВ в динамике (ЭхоКГ), %	41 [38; 41]	55 [46; 61]	0,086
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
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), мм	5,0 [4,5; 6,0]	5,2 [4,6; 5,5]	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

Продолжение Таблицы 65

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
СДЛА (ЭхоКГ), мм рт.ст.	31 [28; 46]	45,5 [42; 62]	0,086
Наличие легочной гипертензии	1 (20)	9 (90)	0,017
Конечные точки			
ИКД, n (%)	0	2 (20)	0,462
Адекватные срабатывания ИКД (n, % от пациентов с ИКД)	-	1 (50)	-
Смерть, n (%)	0	2 (20)	0,429

При оценке критериев неинвазивной диагностики миокардита обращает на себя внимание тот факт, что острое начало болезни не было отмечено ни у одного пациента с миокардитом. Этот критерий оказался неэффективен при РКМП, что говорит о более скрытом варианте течения миокардита, как при АКПЖ. Связь декомпенсации с перенесенной инфекцией в подгруппе с миокардитом прослеживалась вдвое чаще, чем у пациентов без миокардита, причем в обоих случаях это была новая коронавирусная инфекция.

Уровень иммунологической активности достоверно не различался у пациентов с миокардитом и без, тем не менее у пациентов с миокардитом отмечалась отчетливая тенденция к более высокому уровню АНФ, и АтЭ (Рисунок 56). Именно высокий уровень АНФ отличал пациентов с миокардитом при РКМП от пациентов с миокардитом при других КМП, о чем будет сказано в следующем разделе. Интересно, что у всех пациентов с РКМП, независимо от наличия миокардита, отмечалось значительное повышение Ат к ГМК, что может быть особенностью данной КМП.

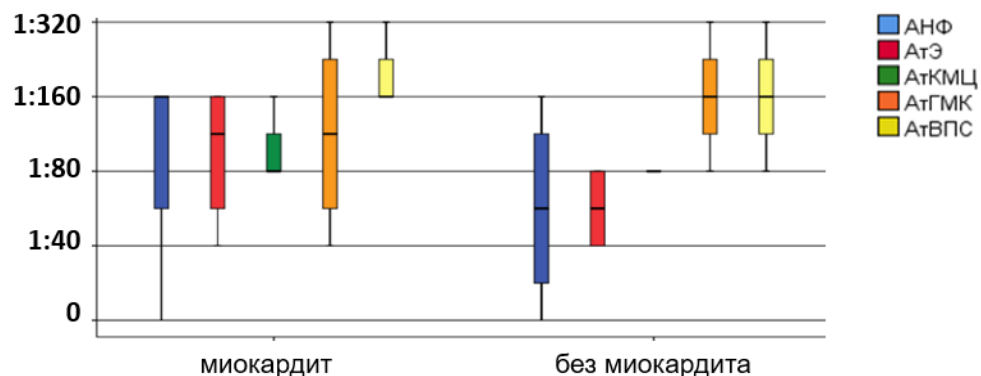


Рисунок 56 – Титры антикардиальных антител у пациентов с первичной РКМП, в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Патогенные мутации были обнаружены у 2 пациенток с миокардитом (у одной - мутация в саркомерном гене *MyBPC3*, а у второй две мутации в генах *MyBPC3* и *LZTR1*, а также VUCS в гене *KCNH2*) и у 4 пациентов с изолированной РКМП (у одного пациента в гене *MyBPC3*, у одного - в *DES* в сочетании с гетерозиготной мутацией в гене *HFA*, у одного – в

гене *TMP1*, а еще у одной пациентки при анализе панели кардиомиопатий отклонений от нормы выявлено не было, однако была обнаружена гомозиготная мутация в гене *MTHFR*, и гетерозиготная мутация в *MTR*, которые не имеют прямой связи с поражением сердца, однако являются причиной тромбофилии у пациентки). Вероятно, мутации в гене *MyBPC3* являются благоприятным фоном для присоединения миокардита, а у пациентов с миокардитом без общеизвестных мутаций воспаление является триггером для запуска аномальной генетической программы, которая могла бы не проявить себя без эпигенетических факторов, в то время как у пациентов с мутациями без миокардита сами генетические «поломки» имели более патогенный характер, в связи с чем дополнительных факторов для их реализации в фенотипе не потребовалось. Кроме того, нельзя исключить, что наличие мутантных белков в миокарде приводит к аутоиммунной агрессии у пациентов с РКМП без миокардита. Это может отчасти объяснить природу повышения у них титров антикардиальных антител, в частности, АтЭ. Семейный анамнез был отягощен по кардиомиопатиям только у пациентов без миокардита, что может указывать на более агрессивный характер мутаций у пациентов с изолированной РКМП.

У пациентов с миокардитом был достоверно длиннее интервал PQ, хотя достигал уровня АВ-блокады I степени только у одной пациентки. Тем не менее, замедление АВ-проводимости достаточно характерно для миокардита. Кроме того, у пациентов с миокардитом было существенно выше количество ЖЭС при суточном мониторинге ЭКГ и у них чаще регистрировалась неустойчивая ЖТ, что указывает на большую электрическую нестабильность миокарда за счет воспаления и фиброза. Частота МА была сопоставима. Данная аритмия характерна для РКМП в целом вследствие гемодинамической перегрузки предсердий, которая ведет к их ремоделированию.

Стадия сердечной недостаточности была выше в подгруппе с миокардитом, хотя ее ФК у пациентов с миокардитом и с изолированной РКМП не отличался. При анализе ЭхоКГ-параметров исходная ФВ существенно не различалась, однако при контроле показателя в динамике у пациентов с миокардитом в сочетании с РКМП она была ниже, чем у пациентов без миокардита. Кроме того, у пациентов с миокардитом была более выраженная диастолическая дисфункция по рестриктивному типу, которая, вероятно, была обусловлена не только основным заболеванием, но и фиброзом в рамках миокардита. Как следствие, у пациентов с миокардитом были больше размеры предсердий в рамках гемодинамической перегрузки. В целом, независимо от наличия или отсутствия миокардита, объемы предсердий превышали объем желудочка, что является характерной особенностью РКМП. Следует отметить, что у пациентов с изолированной РКМП, несмотря на более низкий показатель Е/А, был выше уровень СДЛА и у них чаще присутствовала легочная гипертензия как таковая.

При анализе конечных точек следует отметить, что ИКД был имплантирован только 2 пациентам без миокардита, и у одного из них отмечались его адекватные срабатывания, в дальнейшем он умер от прогрессирующей ХСН. Еще один больной в подгруппе также скончался от декомпенсации ХСН. Среди пациентов с миокардитом летальных исходов зарегистрировано не было. Выживаемость у пациентов с миокардитом была выше, что говорит о том, что миокардит, вероятно, служил триггером декомпенсации у исходно менее тяжелых пациентов, а смерть наступала в рамках прогрессирования основного заболевания, хотя различия по частоте летальных исходов между группами и не достигали статистической значимости (Рисунок 57).

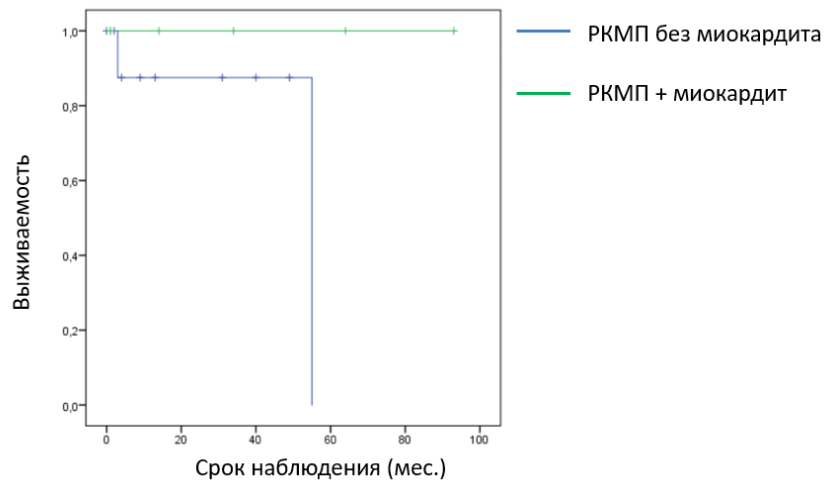


Рисунок 57 – Кривые Каплан-Майера, хаарктеризующие выживаемость у пациентов с РКМП, в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

3.5.1.2. Лечение миокардита при первичной рестриктивной кардиомиопатии

Из пяти пациентов с миокардитом в сочетании с РКМП ИСТ получали трое (60%). В двух случаях это был метилпреднизолон в стартовой дозе 16 мг/сут, в т.ч. у одной из больных в сочетании с гидроксихлорохином 200 мг/сут, в третьем случае была назначена более мягкая ИСТ в виде сочетания 8 мг/сут метилпреднизолона с 200 мг/сут гидроксихлорохина. Выполнить сравнение в динамике пациентов, получавших и не получавших ИСТ миокардита, как мы делали в предыдущих разделах, не представляется возможным из-за малого количества наблюдений, поэтому просто представим результаты лечения трех пациенток с ИСТ. Больная, получавшая 8 мг/сут метилпреднизолона в сочетании с гидроксихлорохином, хорошо ответила на базисную терапию, что проявлялось в виде существенного снижения титров антикардиальных антител и прироста ФВ ЛЖ с 39% до 50%, регрессировал выпот в полости перикарда. Вторая пациентка, которая получала метилпреднизолон 16 мг/сут в сочетании с гидроксихлорохином, напротив,

не продемонстрировала ответа на ИСТ: у нее отмечалось прогрессирование ХСН, несмотря на проводимое лечение, что, вероятно, было обусловлено в первую очередь самой РКМП. Наконец, третьей пациентке ИСТ была назначена сравнительно недавно и пока мы не имели возможность оценить ее эффективность при контроле показателей в динамике.

3.5.1.3. Наблюдение за пациентами с рестриктивной кардиомиопатией в динамике, в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Для оценки влияния миокардита на течение болезни, мы сравнили не только параметры пациентов с миокардитом и без между собой, но и оценили изменение структурно-функциональных показателей в динамике в подгруппах сочетания РКМП и миокардита и в изолированной РКМП (Таблица 66).

У пациентов с РКМП и миокардитом отмечался хороший контроль над желудочковыми нарушениями ритма. Несмотря на то, что ЖЭС у пациентов с миокардитом было исходно больше, чем у пациентов с изолированной РКМП, в обеих группах отмечено снижение их количества. Неустойчивая ЖТ контролировалась более успешно среди пациентов с миокардитом.

Сократительная способность миокарда ЛЖ снижалась у пациентов с миокардитом, в то время как в группе без миокардита отмечалась тенденция к ее нарастанию. Среди пациентов с сочетанием РКМП и миокардита прослеживалась тенденция к дилатации ЛЖ, однако сокращению размеров предсердий и снижению соотношения Е/А, в то время как в группе с изолированной РКМП отмечалось уменьшение размеров ЛЖ (что нельзя однозначно расценивать как положительную динамику при РКМП) и, напротив, тенденция к дилатации предсердий, соотношение Е/А у пациентов оставалось стабильным. Вместе с тем, ни в одной из групп не отмечено статистически значимой динамики ЭхоКГ-параметров.

Функциональный класс и стадия ХСН у пациентов с миокардитом не изменились, а у больных с изолированной РКМП отмечалась тенденция к усугублению стадии ХСН при незначительном снижении ее ФК ($p > 0,05$).

Таблица 66 – 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

Продолжение Таблицы 66

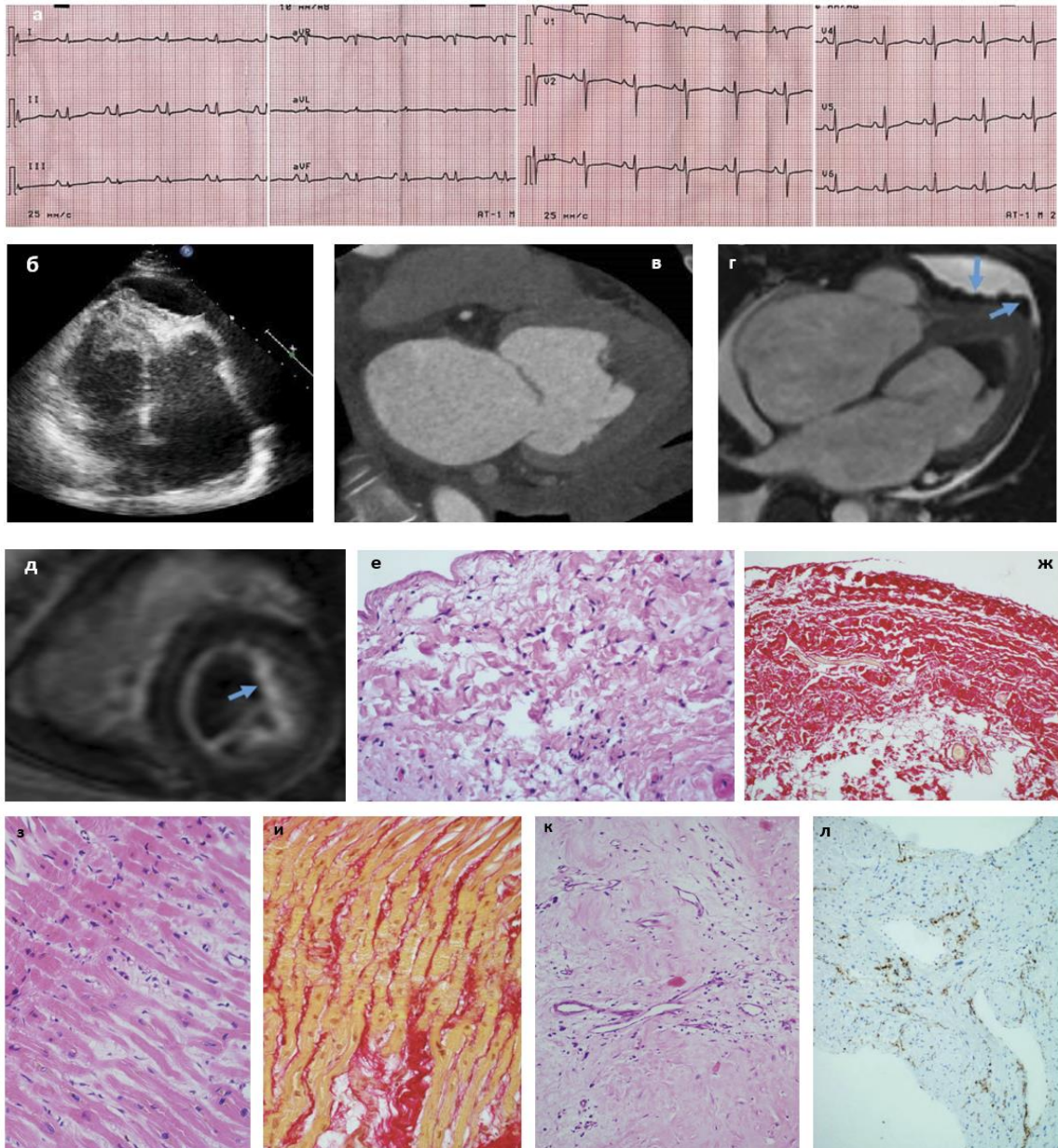
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), см	5,0 [4,5; 6,0]	5,2 [4,9; 6,0]	0,276
ПЖ (ЭхоКГ), см	2,5 [2,5; 4,2]	3,1 [2,9; 3,9]	0,655
ЛП (ЭхоКГ), мл	129 [63; 138]	106 [101; 135]	0,593
ПП (ЭхоКГ), мл	120 [47,5; 136]	86 [80; 250]	0,593
Е/А (ЭхоКГ)	3,6 [2,6; 3,3]	2,6 [2,2; 3,6]	0,317
МР (ЭхоКГ), ст	I [0-I; II]	I [I; II- III]	0,157
ТР (ЭхоКГ), ст	I [I; I-II]	I [I; II]	1,000
СДЛА (ЭхоКГ), мм рт.ст.	31 [28; 46]	45 [26; 50]	0,655
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, п (%)	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
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), см	5,2 [4,6; 5,5]	4,7 [4,4; 6,0]	0,465
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
МР (ЭхоКГ), ст	I [I; I-II]	I-II [I; II]	0,317
ТР (ЭхоКГ), ст	I-II [I; III]	II [I; III]	0,705
СДЛА (ЭхоКГ), мм рт.ст.	45,5 [42; 62]	48,5 [38; 73,8]	0,167
Стадия ХСН	ПА [ПА; ПБ]	ПБ [ПА; ПБ]	0,655
ФК ХСН (НУНА)	3 [3; 3]	3 [2; 3]	0,102

3.5.2. Миокардит у пациентов с другими причинами рестриктивного фенотипа

Второй по частоте причиной рестриктивного типа гемодинамики в нашей выборке стал амилоидоз с поражением сердца (44%, $n = 13$). Эти пациенты будут детально проанализированы ниже (п. 3.6.) совместно с пациентами с амилоидозом сердца, у которых преобладал гипертрофический фенотип.

Помимо первичной РКМП и амилоидоза с поражением сердца, в нашей когорте пациентов встречались и более редкие причины, приведшие к формированию рестриктивного фенотипа.

Одной пациентке в нашей выборке был поставлен диагноз «**эндомиокардит Лёффлера**». Диагноз был подтвержден морфологически при помощи интраоперационной биопсии, когда пациентке выполнялась частичная резекция перикарда и тромбэктомия из ЛЖ: (Рисунок 58). В соответствии с результатами морфологического исследования миокарда и перикарда, у больной имелся не просто эндомиокардит, а панкардит.



А. ЭКГ в покое в 12 отведениях, скорость 25 мм/сек. Ритм синусовый, снижение вольтажа комплексов QRS, признаки гипертрофии обоих предсердий. Б, В, Г. ЭхоКГ, КТ и МРТ сердца соответственно, на изображениях визуализируется тромб в верхушке левого желудочка, а также осумкованная жидкость в полости перикарда и фибриновые наложения. Д. МРТ сердца в отсроченную фазу контрастирования: активное LGE по эндокарду обоих желудочков. Е, Ж. Гистологическое исследование эндокарда, большое увеличение, окраска гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону соответственно. Эндокард резко утолщен, склерозирован, с лимфогистиоцитарными элементами и эозинофилами. З, И. Гистологическое исследование миокарда, большое увеличение, окраска гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону соответственно. Очаг грануляционной ткани в миокарде, липофусциноз кардиомиоцитов, интерстиций неравномерно расширен и содержит лимфогистиоцитарные элементы до 10 лимфоцитов в п/з. К. Гистологическое исследование перикарда, увеличение $\times 20$, окраска гематоксилином и эозином. Отмечается лимфоидная инфильтрация и склероз перикарда. Л. Иммуногистохимическое исследование миокарда и эндокарда, увеличение $\times 20$. Яркая выраженная экспрессия CD45.

Рисунок 58 – Результаты инструментальных обследований и интраоперационной биопсии пациентки Ф, 42 лет

Непосредственно в момент госпитализации эозинофилия, характерная для эндомиокардита Лёффлера, отсутствовала, однако за год до появления симптомов было зарегистрировано единичное повышение уровня эозинофилов до 16%. Кроме того, обращали на себя внимание достаточно высокие титры антикардиальных антител (АНФ 1:160 – АНФ; остальные типы Ат - 1:80), а также положительные рАНСА при отсутствии других клинических признаков системного васкулита. После хирургического лечения пациентке проводилась ИСТ метипредом в стартовой дозе 24 мг в сутки, в результате чего отмечены положительная клиническая динамика и снижение титров антикардиальных антител.

У пациентки с **болезнью Данона** миокардит был подтвержден морфологически и именно он стал причиной декомпенсации в виде возникновения нарушений ритма (мерцание-трепетание предсердий, частая ЖЭС, неустойчивая ЖТ), а также появления и прогрессирования симптомов сердечной недостаточности. До 40 лет, несмотря на мутацию в гене *LAMP2*, больная оставалась бессимптомной. Дебют заболевания четко ассоциирован с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. При госпитализации в ФТК отмечалось значительное повышение титров антикардиальных антител: АНФ 1:40, антитела к антигенам кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы сердца 1:160, снижение ФВ до 41%, присутствовали признаки тяжелой диастолической дисфункции по рестриктивному типу. Пациентке был назначен метилпреднизолон в стартовой дозе 24 мг/сут в комбинации с кардиотропной и диуретической терапией, на фоне чего отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности симптомов ХСН и увеличения ФВ до 50%.

Заключение. Среди пациентов с рестриктивным фенотипом преобладали больные с первичной рестриктивной кардиомиопатией (50%), на втором месте стоял амилоидоз с поражением сердца (44%).

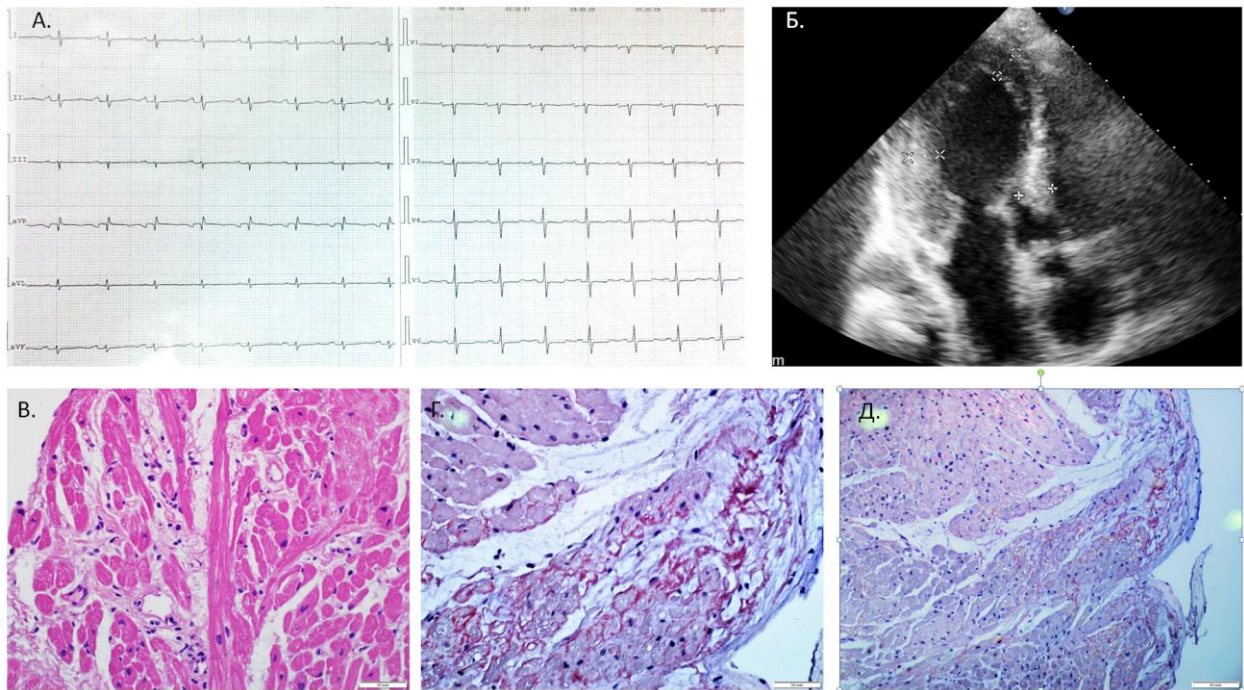
При первичной РКМП миокардит диагностирован у трети пациентов. В группе с миокардитом преобладали мутации в *MyBPC3*, обращал на себя внимание высокий уровень иммунологической активности в виде повышения АНФ и АтЭ, отмечались более агрессивные желудочковые нарушения ритма, которые в дальнейшем хорошо поддавались медикаментозной терапии, тяжелая диастолическая дисфункция, тенденция к снижению ФВ и дилатации ЛЖ в динамике, однако летальные исходы в группе с миокардитом не зарегистрированы. Результаты лечения миокардита при первичной РКМП требуют дальнейшего изучения на большей выборке пациентов.

3.6. Миокардит при амилоидозе с поражением сердца

Амилоидоз был диагностирован у 19 пациентов (AL-амилоидоз: $n = 11$; TTR-амилоидоз (мутантный тип): $n = 6$; TTR-амилоидоз без мутаций: $n = 2$). У 6 пациентов преобладал гипертрофический фенотип, у 3 – рестриктивный, а у 10 отмечалось сочетание выраженной гипертрофии миокарда с тяжелыми рестриктивными нарушениями гемодинамики. Морфологическое исследование миокарда было проведено 6 больным (5 с AL- и 1 с TTR-амилоидозом).

3.6.1. Клинические особенности пациентов с сочетанием амилоидоза и миокардита

Миокардит был диагностирован у 6 (31,6%) пациентов с амилоидозом с поражением сердца (у 5 пациентов с AL-амилоидозом, в т.ч. 1 морфологически верифицированный (Рисунок 59), и у 1 пациента с TTR-амилоидозом).



А. ЭКГ в покое. Обращают на себя внимание низкий вольтаж в отведениях от конечностей, недостаточное нарастание зубцов R в грудных отведениях, отсутствие признаков гипертрофии миокарда. **Б.** Эхокардиография. Симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, миокард неоднородный по эхоплотности, гиперэхогенный. **В, Г, Д** – в биоптатах миокарда присутствуют лимфоцитарная инфильтрация (**В**, окраска гематоксилином и эозином), а также отложение гомогенных конгофильных масс в стенках сосудов и стромальных септах (**Г**, окраска Конго красным), которые дают двойное лучепреломление с яблочно-зеленым оттенком (**Д**, микроскопия в поляризованном свете).

Рисунок 59 – Результаты обследования пациента Ш. с сочетанием амилоидоза и миокардита

Если говорить о частоте миокардита при отдельных типах амилоидоза, то он существенно чаще встречался при AL-амилоидозе, в 45,5% случаев, в то время как при TTR-амилоидозе его частота составила 12,5%.

У пациентов с амилоидозом в сочетании с миокардитом достоверно чаще отмечались острое начало заболевания и четкая связь декомпенсации или дебюта болезни с перенесенной инфекцией. Симптомы сердечной недостаточности появились и быстро прогрессировали у всех пациентов с сочетанием амилоидоза и миокардита, причем в половине случаев инфекционным агентом выступала новая коронавирусная инфекция (Таблица 67).

Таблица 67 – Характеристики пациентов с амилоидозом с поражением сердца в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	p
N (%)	6	13	-
Возраст, лет	61,8 ± 10,8	62,0 ± 12,8	0,965
Острое начало, n (%)	83,3	15,4	0,018
Связь с инфекцией, n (%)	100	23,1	0,007
Вирусный геном в миокарде, n (% от пациентов с морфологическим исследованием миокарда)	0	20	0,634
COVID-19 в анамнезе, n (%)	3 (50)	2 (15,4)	0,714
Комплекс QRS, мс	120 [100; 150]	90 [80; 110]	0,026
Снижение вольтажа QRS, %	50,0	92,3	0,041
Комплексы QS на ЭКГ, %	16,7	61,5	0,091
Наличие ЖТ, %	66,7	15,4	0,021
Мерцательная аритмия, %	33,3	69,2	0,166
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	53,5 ± 18,7	50,5 ± 10,8	0,629
МЖП (ЭхоКГ), мм	14,5 [13; 15]	15 [12; 17,5]	0,533
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), мм	4,7 ± 0,9	4,5 ± 0,7	0,725
КДО ЛЖ (ЭхоКГ), мл	92 [48; 123,5]	71 [61,5; 92,5]	0,657
ПЖ (ЭхоКГ), см	3,3 ± 0,7	2,8 ± 0,6	0,039
ЛП (ЭхоКГ), мл	81,3 ± 9,8	86,8 ± 23,8	0,759
ПП (ЭхоКГ), мл	83,2 ± 28,7	72,2 ± 26,7	0,404
СДЛА (ЭхоКГ), мм рт.ст.	34,3 ± 12,3	42,0 ± 11,3	0,204
Стадия ХСН	IIA [IIA; IIB]	IIB [IIB; IIB]	0,106
ФК ХСН (NYHA)	2 [2; 3]	3 [3; 3]	0,076
Смерть, n (%)	3 (50,0)	6 (46,2)	0,630

По титрам антикардиальных антител достоверной разницы между подгруппами с миокардитом и без миокардита получено не было (Рисунок 60).

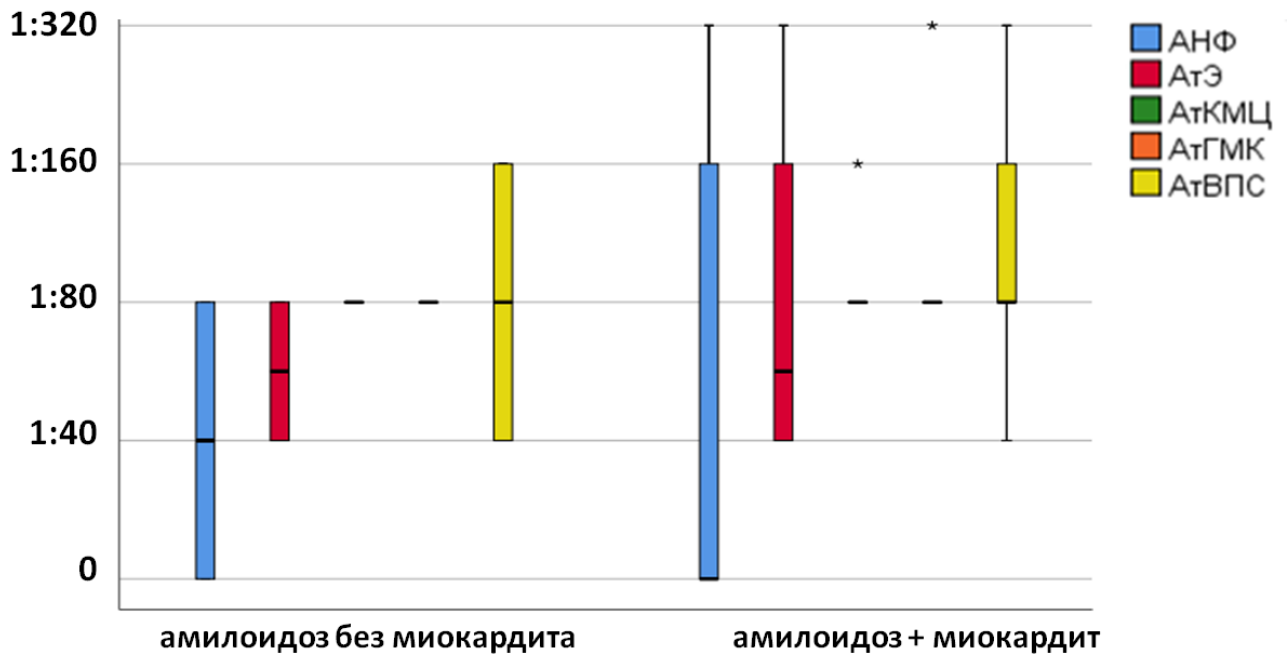


Рисунок 60 – Титры антикардиальных антител у пациентов с амилоидозом сердца без миокардита и в сочетании с миокардитом

У больных с сочетанием амилоидоза и миокардита обращал на себя внимание достоверно более широкий комплекс QRS, напротив, снижение вольтажа QRS и комплексы QS на ЭКГ существенно чаще регистрировались у пациентов без миокардита, что может являться отражением того, что без миокардита амилоидоз приводит к декомпенсации ХСН медленнее и за этот период времени успевают сформироваться более яркие изменения на ЭКГ, которые характеризуют выраженность инфильтрации миокарда амилоидными массами. По аналогичной причине, вероятно, у пациентов без миокардита чаще регистрируется мерцательная аритмия, которая, вносит свой вклад в развитие декомпенсации, в то время как у пациентов с миокардитом причиной декомпенсации ХСН, приводящей к госпитализации, по всей видимости, является сам миокардит. Вместе с тем, у пациентов с миокардитом достоверно чаще регистрировалась ЖТ (66,7% vs 15,4%, $p = 0,021$, Рисунок 61).

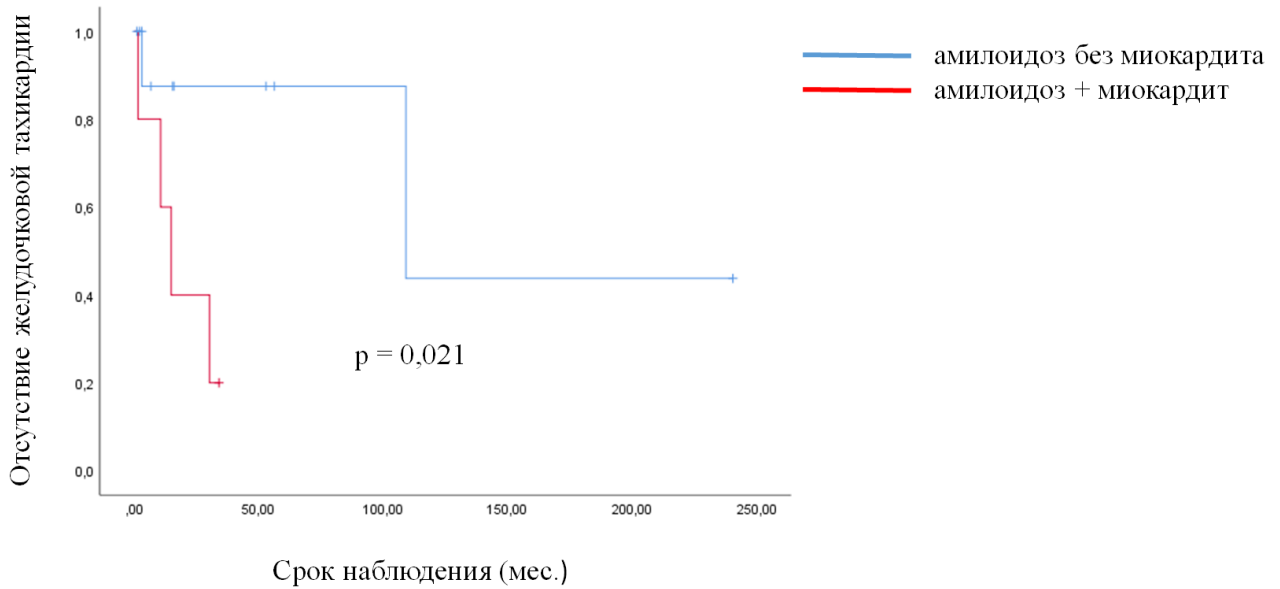


Рисунок 61 – Кривые Каплан-Майера, характеризующие период, свободный от желудочковой тахикардии, у пациентов с амилоидозом сердца с миокардитом и без миокардита

По результатам ЭхоКГ у пациентов с миокардитом был достоверно больше размер ПЖ, отмечалась тенденция к дилатации левого желудочка. Достоверных различий по остальным эхокардиографическим параметрам не отмечено. Стадия и функциональный класс сердечной недостаточности достоверно не различались, однако тенденция к более тяжелому течению ХСН отмечалась у пациентов без миокардита.

Частота летальных исходов была высока, не зависимо от наличия или отсутствия миокардита. Несомненно, ведущей причиной смерти стало основное заболевание – амилоидоз с поражением сердца. В подгруппе с миокардитом два пациента умерли от прогрессирующей сердечной недостаточности, а один – внезапно. В подгруппе без миокардита декомпенсация ХСН стала причиной смерти в 5 случаях, а один больной умер внезапно.

3.6.2. Особенности пациентов с AL-амилоидозом в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Поскольку большинство случаев миокардита отмечалось у пациентов с AL-амилоидозом, мы сравнили между собой больных с AL-амилоидозом с миокардитом и без миокардита (Таблица 68). Пациентов с миокардитом отличали достоверно большая частота ЖТ и размеры ПЖ. У пациентов без миокардита были более ярко выражены проявления основного заболевания, прогрессирование которого и привело к декомпенсации: у них была толще МЖП и чаще регистрировались комплексы QS на ЭКГ, что отражает выраженность замещения

миокарда амилоидом. При этом летальность вне зависимости от миокардита была высокой в обеих подгруппах.

Таблица 68 – Характеристики пациентов с AL-амилоидозом с поражением сердца в зависимости от наличия или отсутствия миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	p
N (%)	5	6	-
Комплексы QS на ЭКГ, n (%)	1 (20,0)	5 (83,3)	0,045
Наличие ЖТ, n (%)	4 (80,0)	1 (16,7)	0,034
ПЖ (ЭхоКГ), см	3,4 ± 0,7	2,5 ± 0,5	0,025
МЖП (ЭхоКГ), мм	14 [12,5; 15]	16 [15; 20]	0,049
Смерть, n (%)	3 (60,0)	4 (66,7)	0,652

3.6.3. Лечение миокардита у пациентов с амилоидозом с поражением сердца

Все пациенты с сочетанием амилоидоза и миокардита получали ИСТ. Больному с TTR-амилоидозом была назначена мягкая ИСТ гидроксихлорохином 200 мг/сут. Лечение пациентов с AL-амилоидозом было агрессивнее: одна пациентка получала метилпреднизолон 16 мг/сут с последующим снижением дозы до 4 мг/сут, а затем переходом на гидроксихлорохин 200 мг/сут, а потом на азатиоприн 100 мг/сут, остальные четверо получали этиотропное лечение AL-амилоидоза, которое включало в себя дексаметазон, циклофосфамид и бортезомиб. В результате лечения миокардита удалось добиться некоторой стабилизации состояния пациентов (Таблица 69).

Таблица 69 – Результаты динамического наблюдения с пациентами с сочетанием амилоидоза и миокардита

Признак	исходно	в динамике	p
ЖЭС в сутки, шт.	3600 [254; 15 268]	154 [0; 355]	0,317
Наличие ЖТ, n (%)	4(80)	2 (40)	0,381
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	54,4 ± 20,8	59,5 ± 14,2	0,273
КДО ЛЖ (ЭхоКГ), мл	98,5 ± 35	95,7 ± 52,6	0,285
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), см	4,9 ± 0,8	4,9 ± 1	0,593
ПЖ (ЭхоКГ), см	3,4 ± 0,7	3,1 ± 0,3	0,414
ЛП (ЭхоКГ), мл	82,4 ± 10,6	87,8 ± 19,1	0,715
ПП (ЭхоКГ), мл	89,2 ± 27,5	74,5 ± 18,8	0,144
СДЛА (ЭхоКГ), мм рт.ст.	30,8 ± 9,7	38,5 ± 10,5	0,068
Стадия ХСН	IIA [IIA; IIB]	IIA-IIB [IIA; IIB]	0,317
ФК ХСН (NYHA)	2 [2; 3]	2-3 [1-2; 3]	0,276

Не отмечено достоверной отрицательной динамики ни по функциональному классу ХСН, ни по ЭхоКГ-параметрам, за исключением тенденции к нарастанию СДЛА.

Положительная динамика отмечена и в отношении желудочковых нарушений ритма, хотя различия из-за малого количества наблюдения статистически не достоверны.

Заключение. В группе с амилоидозом с поражением сердца миокардит диагностирован у 31,6% пациентов. Значимого повышения титров антикардиальных антител при сочетании миокардита и амилоидоза не отмечено. У абсолютного большинства пациентов с миокардитом основным заболеванием был AL-амилоидоз, который является благоприятным фоном для присоединения воспаления. Среди больных с AL-амилоидозом частота миокардита составила 45,5%. Пациенты с амилоидозом в сочетании с миокардитом отличались от больных с изолированным амилоидозом высокой частотой ЖТ (66,7% vs 15,4%, $p = 0,021$), уширением комплекса QRS на ЭКГ и большими размерами ПЖ.

3.7. Особенности сопутствующего миокардита в зависимости от типа первичной генетически детерминированной кардиомиопатии

В данном разделе будут проанализированы особенности течения миокардита при различных первичных кардиомиопатиях: ГКМП, НКМ, АКПЖ, ДКМП и РКМП. Будут сопоставлены частота сопутствующего миокардита, доля вирус-положительных по миокарду больных, частота острого начала болезни и анамнестической связи с перенесенной инфекцией, титры антикардиальных антител, а также исходы заболевания. Давность заболевания не включалась в сравнение, т.к. при ГКМП и РКМП крайне сложно разграничить клинические проявления самой кардиомиопатии и присоединившегося миокардита. Из анализа были исключены все смешанные фенотипы и случаи AL-амилоидоза для более точного портрета миокардита при каждой из КМП. Суммарно в сравнение вошло 164 пациента с сочетанием миокардита и кардиомиопатий.

3.7.1. Частота миокардита при различных первичных генетически детерминированных кардиомиопатиях

Проанализировав в предшествующих разделах частоту миокардита при каждой из кардиомиопатий в отдельности, интересным представляется сравнить его частоту между собой при различных КМП (Рисунок 62). Частота миокардита была наибольшей при АКПЖ, сопутствующий миокардит присутствовал у четверти пациентов с этой кардиомиопатией. Второе место разделили между собой НКМ и ДКМП, при которых миокардит был

диагностирован чуть больше, чем у половины пациентов. На третьем месте стоят ГКМП и РКМП, при которых миокардит был выявлен примерно у трети пациентов.

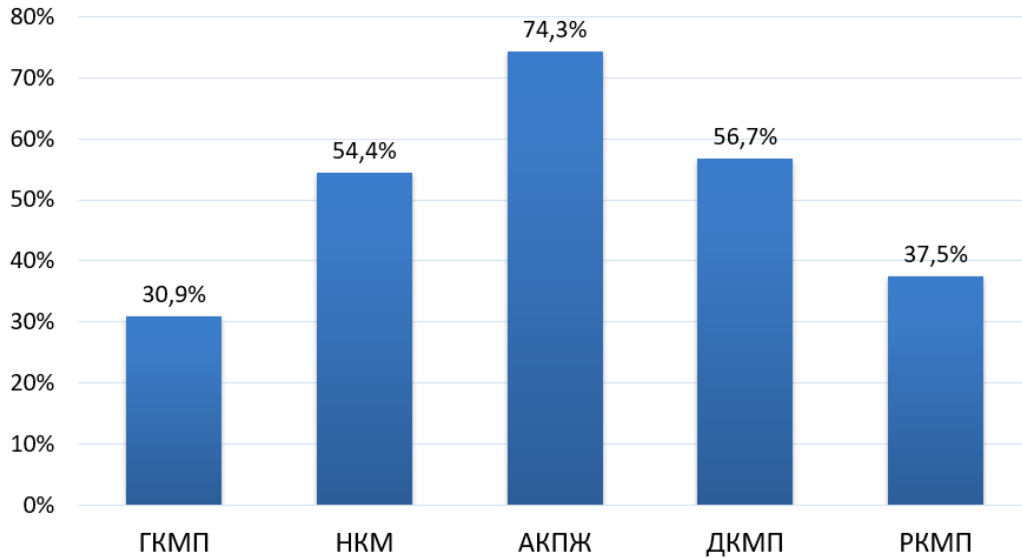


Рисунок 62 – Частота сопутствующего миокардита, в зависимости от типа первичной генетически детерминированной кардиомиопатии

Среди пациентов с миокардитом, которым было выполнено морфологическое исследование миокарда, была оценена частота обнаружения генома кардиотропных вирусов (Рисунок 63)

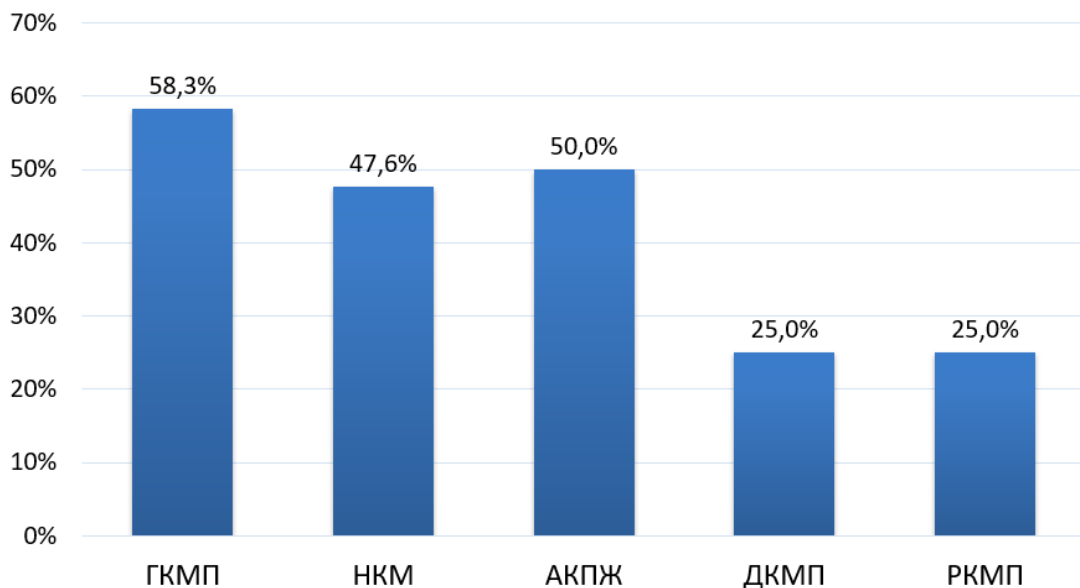


Рисунок 63 – Частота обнаружения в миокарде вирусного генома у пациентов с миокардитом, в зависимости от типа первичной генетически детерминированной кардиомиопатии

Чаще всего вирус-позитивный миокардит наблюдался при ГКМП (58,3%). Практически половина пациентов с миокардитом были вирус-позитивны по миокарду при НКМ и АКПЖ. Среди пациентов с ДКМП и РКМП вирус в миокарде был обнаружен в четверти случаев.

Отдельно мы оценили частоту выявления патогенных мутаций у пациентов с миокардитом при различных кардиомиопатиях (Рисунок 64). Чаще всего мутации обнаруживались у пациентов с АКПЖ и РКМП: они присутствовали у четверти пациентов. На втором месте стояли ГКМП и ДКМП: патогенные мутации были идентифицированы у пятой части больных с миокардитом. Самый низкий процент выявления мутаций ожидаемо был при НКМ, что связано с генетической гетерогенностью этой КМП и наименее изученным спектром генов, которые могут приводить к появлению данного фенотипа.

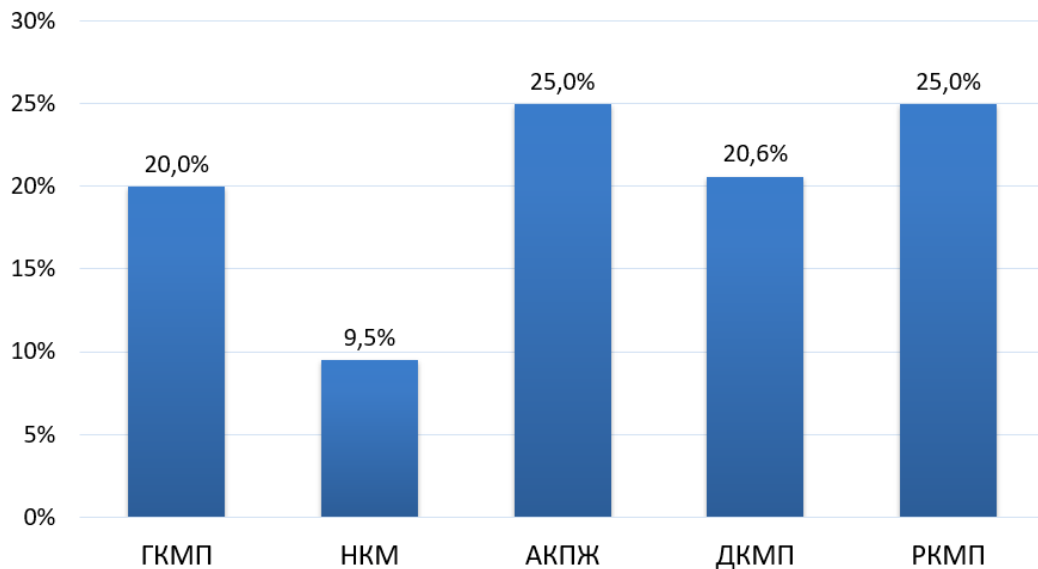


Рисунок 64 – Частота выявления патогенных мутаций у пациентов с миокардитом, в зависимости от типа первичной генетически детерминированной кардиомиопатии

3.7.2. Частота выявления отдельных критериев неинвазивной диагностики миокардита, в зависимости от типа кардиомиопатии

При комплексной оценке вероятности миокардита с применением алгоритма неинвазивной диагностики мы учитывали острое начало заболевания и связь дебюта с перенесенной инфекцией. Частота этих критериев при различных кардиомиопатиях была неодинакова (Рисунок 65).

Острое начало болезни отмечалось у подавляющего числа пациентов с ДКМП, у трех четвертей больных с НКМ, а при ГКМП и АКПЖ симптомы появились остро у 60% и 50%

пациентов соответственно. Реже всего острое начало симптомов фиксировалось среди пациентов с РКМП. По данному признаку различия между группами носили статистически достоверный характер по результатам теста Краскела-Уоллиса ($p < 0,001$).

Связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией существенно не различалась и была в среднем у половины пациентов со всеми кардиомиопатиями, за исключением РКМП. В последнем случае она отмечалась чуть чаще, чем у трети больных.

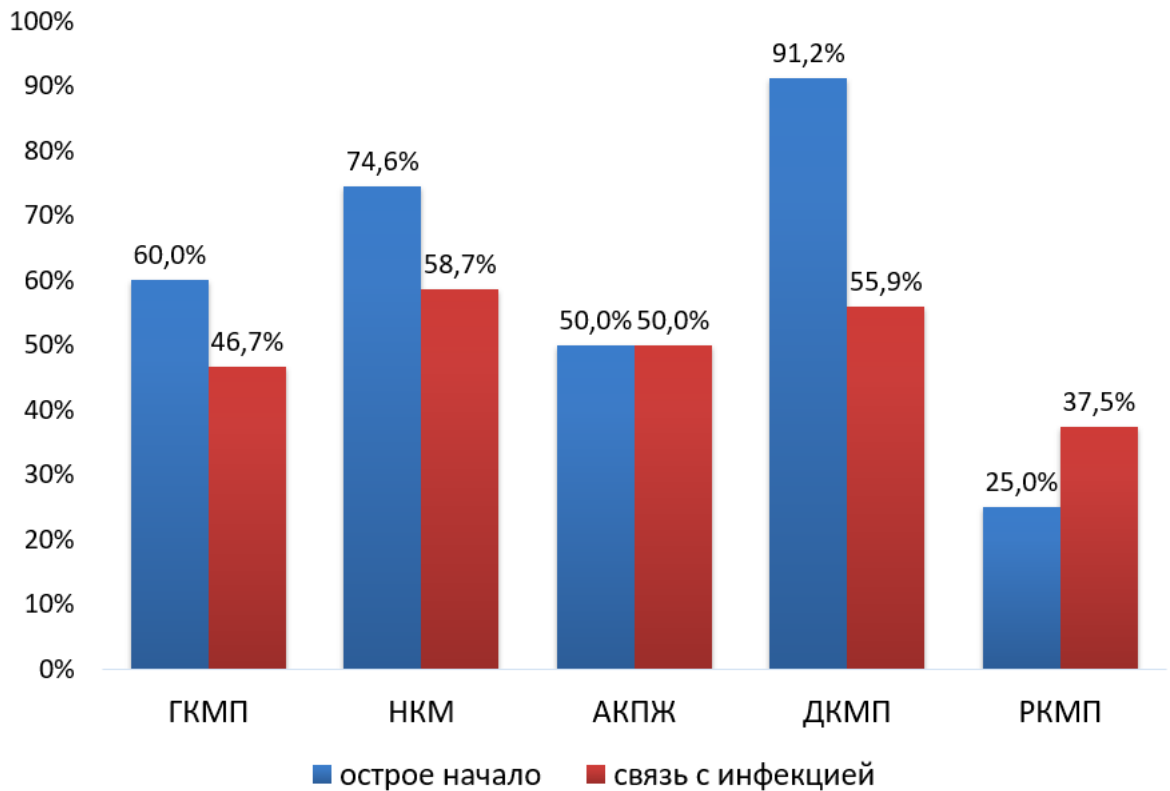


Рисунок 65 – Частота острого начала заболевания и анамнестической связи с перенесенной инфекцией у пациентов с миокардитом, в зависимости от типа первичной генетически детерминированной кардиомиопатии

3.7.3. Иммунологическая активность миокардита при различных первичных генетически детерминированных кардиомиопатиях

Отдельный интерес представляют особенности типов антикардиальных антител в зависимости от того, при какой кардиомиопатии развился миокардит (Рисунок 66, Таблица 70).

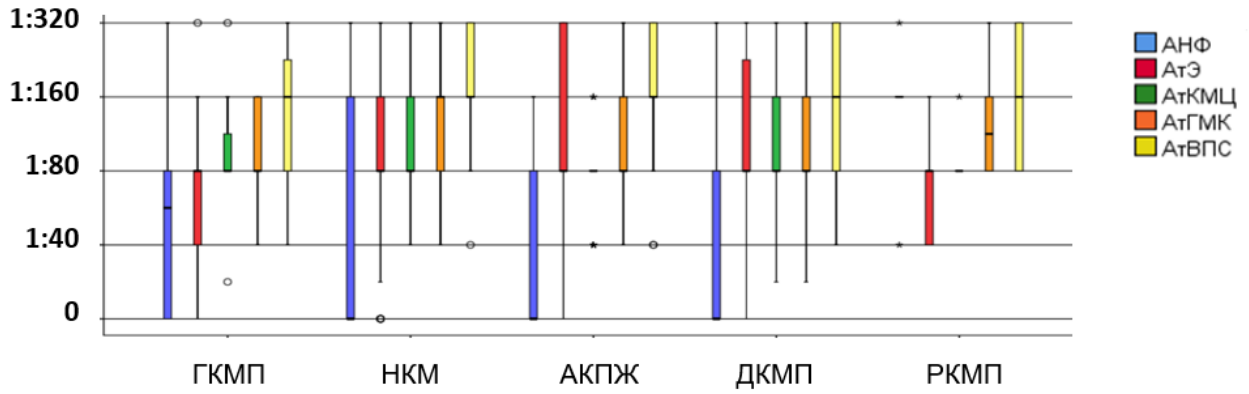


Рисунок 66 – Титры антикардиальных антител у пациентов с миокардитом, в зависимости от типа кардиомиопатии

Таблица 70 – Титры антикардиальных антител у пациентов с миокардитом, в зависимости от типа кардиомиопатии (значения p рассчитаны при помощи теста Краскела-Уоллиса)

Тип антител	ГКМП	НКМ	АКПЖ	ДКМП	РКМП	P
АНФ	нет [1:40-1:80; 1:80]	нет [нет-1:40; 1:160]	нет [нет; 1:80]	нет [нет; 1:80]	1:160 [1:80-1:160; 1:160]	0,008
АтЭ	1:80 [1:40; 1:80]	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:320]	1:80 [1:80; 1:320]	1:80 [1:40; 1:80]	0,146
АтКМЦ	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:80]	0,120
АтГМК	1:80 [1:80; 1:160]	1:160 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:160]	1:80-1:160 [1:80; 1:160]	0,347
АтВПС	1:160 [1:80; 1:320]	1:160 [1:160; 1:320]	1:160 [1:160; 1:320]	1:160 [1:80; 1:320]	1:160 [1:80; 1:320]	0,528

Примечание. p – достоверность связи между переменными, полученная при помощи теста Краскела-Уоллиса

При межгрупповом сравнении достоверные различия получены по титру АНФ, который был значительно повышен у пациентов с РКМП по сравнению с другими кардиомиопатиями. При попарном сравнении подтверждены различия этого показателя между РКМП и остальными группами ($p < 0,05$). По остальным параметрам статистически значимых различий не получено. Тенденция к повышению АтЭ отмечалась у пациентов с АКПЖ и ДКМП, что может указывать на элементы васкулита в рамках миокардита. АтКМЦ были выше у пациентов с ГКМП, НКМ и ДКМП, что подчеркивает непосредственную аутоиммунную агрессию в отношении кардиомиоцитов. АтГМК оказались максимально близки по своему уровню, независимо от типа кардиомиопатии, а АтВПС были самыми высокими, независимо от типа кардиомиопатии, что клинически отражалось в виде более выраженных нарушений ритма и проводимости у пациентов с миокардитом, по сравнению с больными с изолированными кардиомиопатиями.

Помимо непосредственного сравнения между собой титров антикардиальных антител у больных с сочетанием миокардита и различных кардиомиопатий, мы суммировали данные о том, какие типы антител различались у пациентов с миокардитом и без, в зависимости от типа кардиомиопатии (Таблица 71). При ГКМП у пациентов с миокардитом отмечалось значимое повышение АтКМЦ, что является отражением непосредственной аутоиммунной агрессии в отношении кардиомиоцитов, при НКМ, помимо АтКМЦ, были значимо повышены АтГМК и АтВПС, что указывает на больший вклад аутоиммунной агрессии в развитие миокардита. Наиболее ярко выраженный аутоиммунный компонент был у пациентов с миокардитом при АКПЖ, где от больных с изолированной АКПЖ отличались все типы Ат, за исключением АтГМК, причем тенденция к повышению последних тоже присутствовала. При ДКМП существенно отличались АтВПС и АтЭ, что может отражать наличие реактивного васкулита у пациентов с миокардитом, а при РКМП, в отличие от других кардиомиопатий, наиболее ярко было выражено повышение АНФ. Это может говорить о более глубоком поражении кардиомиоцитов.

Таблица 71 – 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	—	+	+	+	—

3.7.4. Конечные точки у пациентов с миокардитом, в зависимости от типа кардиомиопатии

Частота достижения конечных точек у пациентов с сочетанием миокардита с разными кардиомиопатиями при межгрупповом сравнении с применением теста Краскела-Уоллиса достоверно не различалась (смерть: $p = 0,128$; ТС: $p = 0,301$), хотя при сравнении процентного соотношения неблагоприятных исходов при различных кардиомиопатиях отличия присутствуют (Рисунок 67). Самая высокая смертность и частота ТС были при ДКМП, что обусловлено как особенностями самой кардиомиопатии, так и несомненным вкладом миокардита. На втором месте по частоте летальных исходов стояла ГКМП: умерла четверть пациентов с миокардитом, а на третьем – НКМ, где летальный исход наступил у пятой части

больных. В группе с НКМ ТС была проведена 7,9% пациентов с миокардитом. Ниже всего частота летальных исходов была у пациентов в группах АКПЖ и РКМП.

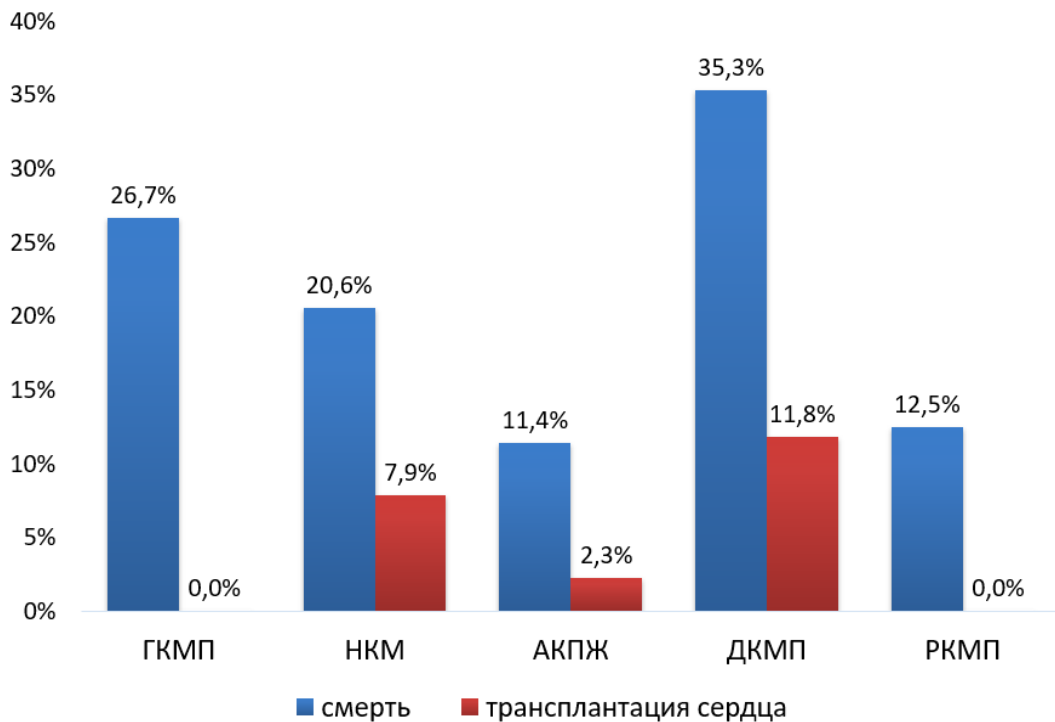


Рисунок 67 – Частота достижения конечных точек (смерть и ТС) у пациентов с различными первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями

Заключение. Самая высокая частота миокардита наблюдается при АКПЖ. При АКПЖ ведущим механизмом в возникновении воспаления является аутоиммунная агрессия, в то время как при ГКМП большая 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 исходы заболевания: у пациентов без миокардита и у пациентов с миокардитом, которым проводилась ИСТ, смертность значительно ниже, чем у больных с миокардитом, не получавших ИСТ.

3.8. Значение SARS-CoV-2-индуцированного миокардита у пациентов с первичными кардиомиопатиями

Целью данного раздела исследования было оценить течение и исходы верифицированного SARS-CoV-2-индуцированного миокардита у пациентов с первичными кардиомиопатиями.

В данную подгруппу вошли 9 больных с 6 разными видами кардиомиопатий: гетерозиготная форма гемохроматоза в сочетании с вероятной АКПЖ (n=1), НКМ (n=2),

болезнь Данона (n=1), ламинопатия (n=1), РКМП (n=1), AL-амилоидоз (n=3). У 5 больных заболевание имеет семейную форму. Помимо COVID-19, у 2 больных развитию миокардита предшествовала вакцинация препаратом «Гам-КОВИД-Вак» (за 4 месяца до и после болезни, соответственно). У одной пациентки с НКМ и миокардитом нельзя исключить также истинную перипартальную кардиомиопатию (декомпенсировалась через месяц после родов). Кроме нее, все пациенты перенесли COVID-19 до начала 2022 года. Болезнь протекала тяжело у одного пациента (лечился дома, к врачам не обращался). КТ грудной клетки проведена троим (у всех - КТ1), госпитализированы были двое. О развитии постковидного миокардита заставили думать появление/ прогрессирование явлений ХСН у 4/5 больных, ЖЭС у 4, мерцательная аритмия у 4 и трепетание предсердий у одного пациента.

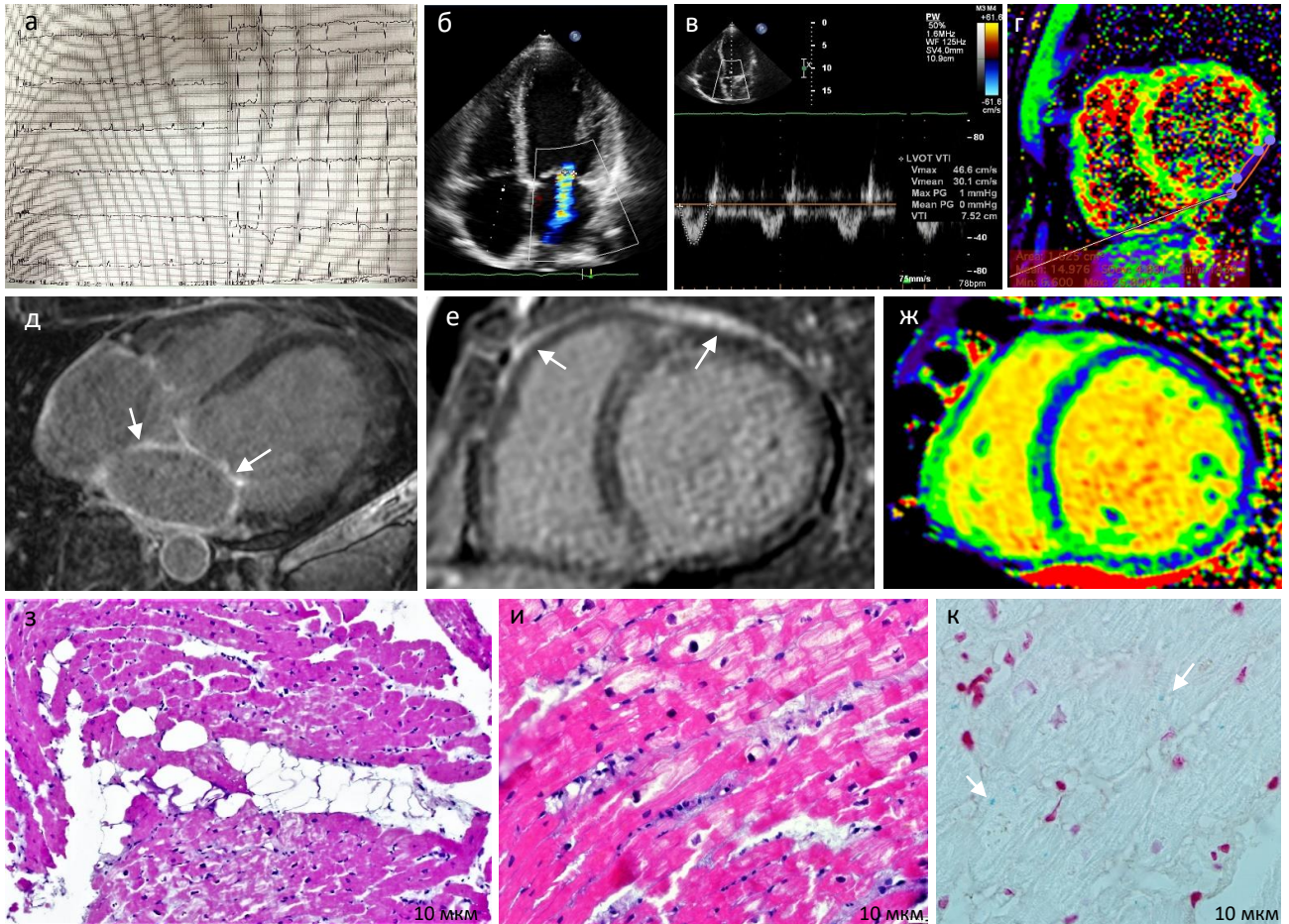
Средний срок от момента заболевания COVID-19 до диагностики миокардита составил 7 [5; 10,5] месяцев. Титры антикардиальных антител были повышены в 3-4 раза у все больных, за исключением находившегося на мощной ИСТ пациента с амилоидозом, специфический АНФ выявлен у 6 больных. Пятерым больным была выполнена МРТ сердца, интерпретировать результаты на фоне КМП было весьма сложно; 6 из 9 больных диагноз миокардита поставлен по биопсии (ЭМБ у 5, в ходе протезирования трикуспидального клапана у одной). Остановимся подробнее на некоторых из этих пациентов.

Больной А., 44 лет, госпитализирован в клинику 4 декабря 2020 г. с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках и в покое, эпизоды головокружений на фоне снижения АД, тяжесть в правом подреберье, увеличение размеров живота, общую слабость.

Более 15 лет страдает артериальной гипертензией, с 2017 г. – сахарным диабетом; терапии не получал. С 25 лет - пароксизмальная МА, ЖЭ до 20 тыс./сутки. При ЭхоКГ ФВ 48% (2017 г.). В 2019 г. проведена РЧ-изоляция легочных вен с эффектом; при коронарографии изменений не было. В мае 2020 г. - COVID-19 в тяжелой форме. В течение двух месяцев выросла одышка, увеличился объем живота. В ноябре при ЭхоКГ - дилатация всех камер, ФВ 21%, СДЛА 60 мм рт. ст.

При поступлении кожные покровы смуглые; отеки голеней и стоп; хрипов нет; АД 110/60 мм рт. ст., ЧСС 80 уд в мин., тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов нет; живот увеличен за счет асцита, печень выступает из-под края реберной дуги на 4-6 см. В анализах крови - Hb 179 г/л (гематокрит 57,7%), общевоспалительных изменений нет, ферритин 549,4 мкг/л, признаки умеренного холестаза, гипергликемия до 21,4 ммоль/л. Специфический АНФ 1:80, антитела к волокнам проводящей системы сердца 1:160, остальные – 1:80.

На ЭКГ (Рисунок 68 а) - снижение вольтажа комплексов QRS и уменьшение амплитуды зубцов R в грудных отведениях. При ХМ 9159 ЖЭ двух морфологий, неустойчивая желудочковая тахикардия. Данных за тромбоэмболию легочной артерии не получены.



А – ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (снижение вольтажа комплексов QRS, недостаточное нарастание зубца R в грудных отведениях, ЖЭ); б, в – ЭхоКГ, умеренная дилатация ЛЖ и митральная регургитация (б), снижение VTI до 7,5 см (в); г-ж – МР-томограммы сердца, карта T2 (г; избыточное содержание железа в задне-перегородочном сегменте ЛЖ), отсроченное контрастирование гадолиния в предсердиях (д) и желудочках субэпикардиально (е), карта T1 (ж, диффузные изменения T1 по задне-перегородочному сегменту); з-к – эндомикардиальные биоптаты ПЖ, окраска гематоксилином и эозином (з, и, дистрофия кардиомиоцитов с лизисом ядер и цитоплазмы, липоматоз, межучочная лимфогистиоцитарная инфильтрация) и по Перлсу (единичные гранулы железа в кардиомиоцитах, показаны стрелками). Пояснения в тексте.

Рисунок 68 – Результаты инструментального обследования больного А. 44 лет с сочетанием гетерозиготного гемохроматоза, вероятной АКПЖ и постковидного миокардита

При ЭхоКГ (Рисунок 68 б,в) КДР ЛЖ 6 см ($2,91 \text{ см}^2$), КДО194 мл ($94,17 \text{ мл}/\text{м}^2$), КСО 154 мл ($74,76 \text{ мл}/\text{м}^2$), ФВ ЛЖ 21%, VTI 7,5 см, dp/dt 909 мм рт. ст., зон асинергии нет. Диастолическая дисфункция по рестриктивному типу (Е/А 2,6), СДЛА 52 мм рт. ст.

При МРТ (Рисунок 68 г-ж) отмечены признаки перегрузки железом по задней стенке ЛЖ, увеличение времени T1 релаксации «нативного» миокарда по всем сегментам ЛЖ на среднем уровне, субэпикардиальное отсроченное накопление по задней стенке, интрамиокардиальное - по перегородочным сегментам ЛЖ (объем фиброзных изменений 11%), по стенкам предсердий. Выявлена гетерозиготная мутация в гене *HFE*, диагностика

аритмогенной КМП в работе. При ЭМБ (Рисунок 68 з-к): крупное поле жировой клетчатки, активный лимфоцитарный миокардит с явлениями эндотелиита, при реакции Перлса единичные гранулы железа в кардиомиоцитах. Выявлена РНК коронавируса в миокарде (через 10 месяцев после COVID-19). Состояние расценено как сочетание постковидного миокардита и кардиомиопатии (гемохроматоз с локальным поражением сердца, вероятная АКПЖ). Наряду с кардиотропной, антикоагулянтной и сахароснижающей терапией, начато лечение метилпреднизолоном 16 мг/сутки, выполнены две процедуры кровопускания с нормализацией уровня ферритина.

Состояние улучшилось, через 8 месяцев (октябрь 2021 г.) анализы крови в пределах нормы, при ХМ (на фоне приема амиодарона) нарушений ритма нет, при ЭхоКГ - КДР ЛЖ 5,2 см, КДО 116 мл, КСО 49 мл, ФВ 61%, VTI 14,5 см, СДЛА 28 мм рт. ст. Столь выраженная положительная динамика позволяет говорить о ведущей роли постковидного миокардита в тяжелой декомпенсации, однако никак не исключает первичной кардиомиопатии.

Больная К., 44 лет, поступила с жалобами на сердцебиение, слабость при умеренных нагрузках, одышку при ходьбе, частый непродуктивный кашель, прибавку веса.

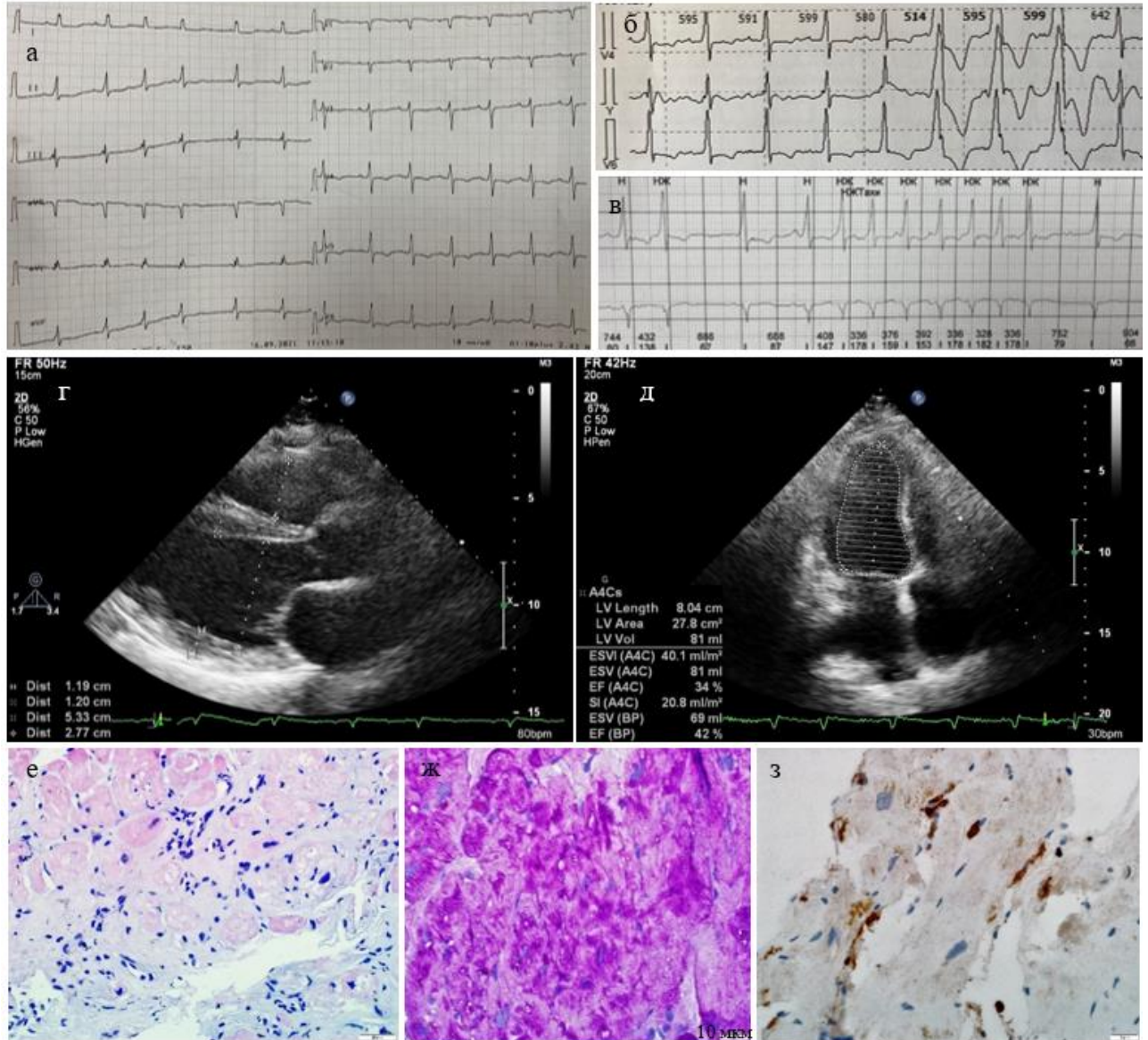
Отец умер внезапно во сне в 60 лет; у старшего сына в возрасте 1,5 лет диагностированы ГКМП, феномен WPW, выявлен патогенный вариант в 7 экзоне гена *LAMP2* chrX:119576459_119576489del; умер в возрасте 16 лет от ХСН. Второй сын 15 лет здоров.

Со школьного возраста - приступы сердцебиения. С 2017 г. – умеренная одышка, ФВ 54%, при ХМ - частая наджелудочковая экстрасистолия. В 2018 г. электрофизиологическом исследовании данных за дополнительный путь проведения не получено, тахикардия не индуцирована. При ЭхоКГ – гипертрофия ЛЖ до 17 мм, состояние расценено как ГКМП. В 2019 г. на ЭКГ выявлены трепетание предсердий, МА. В августе 2020 г. выполнена РЧА без полного эффекта. В октябре 2020 г. перенесла COVID-19, после чего отметила нарастание одышки, сердцебиение. В июне 2021 г. при госпитализации в Барнауле - двусторонний гидроторакс, ФВ 45%, частая ЖЭ, неустойчивая желудочковая тахикардия (Рисунок 69 б). При коронарографии изменений нет; выполнена ЭМБ (болезнь накопления, миокардит?).

При поступлении в клинику – ожирение (ИМТ 35,6 кг/м²), пастозность голеней; хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, выслушиваются единичные экстрасистолы, приглушены. ЧСС 105уд/мин., АД 110/80 мм рт. ст. Печень, селезенка не увеличены. В анализах крови – гипохромная анемия (Hb 114 г/л), С-реактивный белок 8 мг/л, специфический АНФ 1:40, антитела к антигенам гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца 1:160.

На ЭКГ (Рисунок 69 а) – частая наджелудочковая экстрасистолия, признаков гипертрофии ЛЖ нет, сглаженные зубцы Т. При ХМ частая наджелудочковая экстрасистолия (до 14 тыс.), тахикардия (Рисунок 69 в), 3 тыс. политопных ЖЭ. При ЭхоКГ (Рисунок 69 г-е) –

гипертрофия ЛЖ до 12 мм, КДР 5,3 см, КДО 124 мл, КСО 84 мл, ФВ 34-41%, VTI 9,5 см, dp/dt 909 мм рт. ст.. Диастолическая дисфункция ЛЖ по рестриктивному типу (E/A 3,4, Dt 95 мс, Emed 3,8 см/с, E/Emed 28, Elat 8,9-12 см/с, E/E 20), левое предсердие 85 мл, правое 85 мл. СДЛА 41 мм рт. ст.



А – ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (синусовая тахикардия, НЖЭ, отсутствие признаков гипертрофии ЛЖ); б, в – фрагменты ХМ, скорость записи 25 мм/с, неустойчивая ЖТ (б), неустойчивая наджелудочковая тахикардия (в); г, д – ЭхоКГ, нормальные размеры желудочков и пограничная толщина межжелудочковой перегородки (г), снижение ФВ ЛЖ до 34% (д); е-з – эндомикардиальные биоптаты ПЖ, окраска гематоксилином и эозином (е, гипертрофия и дистрофия кардиомиоцитов, выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация), PAS-реактивом (ж, накопление PAS-положительной субстанции в кардиомиоцитах), ИГХ исследование с антителами к CD3 (более 7 CD3-позитивных клеток в поле зрения). Пояснения в тексте.

Рисунок 69 – Результаты инструментального обследования больной К. 44 лет с сочетанием болезни Данона и постковидного миокардита

В биоптатах миокарда (Рисунок 69 е-з) не вызывал сомнений активный миокардит; типичное поражение мелких сосудов в виде эндотелиита говорило в пользу коронавирусной

этиологии; методом ПЦР РНК SARS-Cov-2 и ДНК вирусов не обнаружено (через год после COVID-19). По результатам выполненной ДНК-диагностики диагноз болезни Данона также подтвержден: выявлена та же патогенная мутация в гетерозиготном состоянии в гене *LAMP2*, что у сына. В биоптатах миокарда (Рисунок 69 е-з) не вызывал сомнений активный миокардит; типичное поражение мелких сосудов в виде эндотелиита говорило в пользу коронавирусной этиологии; методом ПЦР РНК SARS-Cov-2 и ДНК вирусов не обнаружено (через год после COVID-19). По результатам выполненной ДНК-диагностики диагноз болезни Данона также подтвержден: выявлена та же патогенная мутация в гетерозиготном состоянии в гене *LAMP2*, что у сына.

Назначена кардиотропная, базисная терапия (метилпреднизолон 24 мг/сутки с постепенным снижением до 2 мг/сутки, азатиоприн 100 мг/сутки). Одышка уменьшилась, сердцебиения беспокоили существенно реже. При ЭхоКГ через 8 месяцев ФВ ЛЖ составила 49%, легочной гипертензии нет. Однако с учетом природы первичной КМП полного восстановления ожидать не приходится, как и эффекта от повторной РЧА.

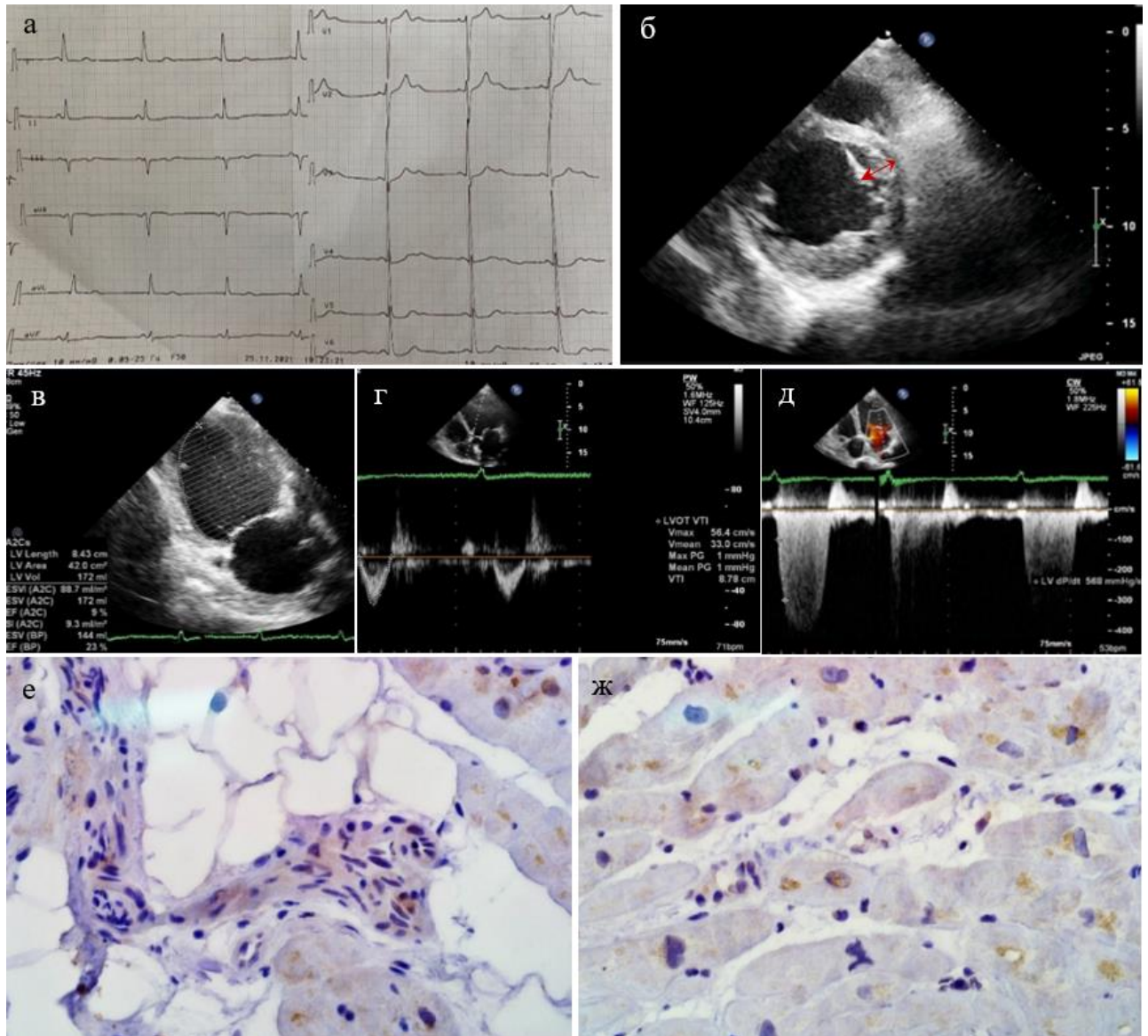
Больной С., 59 лет, поступил в клинику 8.11.2021 г. с жалобами на одышку при медленной ходьбе на минимальные расстояния, переходящие отеки голеней и стоп, приступы сердцебиения, сопровождающиеся чувством сдавления за грудиной.

Отец умер в 48 лет от инсульта, мать - в 65 лет от ХСН. В течение всей жизни хорошо переносил нагрузки, работал поваром. Около 3-х лет назад при ЭКГ и ЭхоКГ отклонений не было. В декабре 2020 г. - COVID-19, лечился амбулаторно. Чувствовал себя удовлетворительно. С июня – 2021 г. (после эпизода диспепсии и субфебрилитета) - появление и нарастание одышки, сердцебиение, к концу лета - отеки, желтушность, боли в эпигастрии. На ЭКГ - трепетание предсердий, при ЭхоКГ - дилатация всех камер, ФВ 15-19%, при коронарографии артерии интактны. Восстановлен синусовый ритм, начата кардиотропная терапия без четкого эффекта, рекомендована трансплантация сердца.

При поступлении - пастозность голеней. ЧСС 56/мин., АД 110 и 70 мм рт. ст. В анализах крови – тенденция к лейкопении (4,1 тыс. $\times 10^9$ /л), специфический АНФ 1:320, антитела к антигенам кардиомиоцитов и гладкой мускулатуры 1:160. На ЭКГ (Рисунок 70 а) – синусовая брадикардия, признаки гипертрофии ЛЖ. При ХМ нарушений ритма нет. При ЭхоКГ (Рисунок 70 в-д) – КДР ЛЖ 7,0 см, КДО 188 мл, КСО 144 мл, ФВ 23%, VTI 8,8 см, dp/dt 568 мм рт. ст., тяжелая рестриктивная дисфункция (Е/А), СДЛА 51 мм рт. ст. Впервые обращено внимание на наличие некомпактного слоя миокарда ЛЖ (Рисунок 70 б). При МРТ НКМ подтвержден; субэндокардиальное (до 20%) отсроченное накопление в нижне-перегородочной области.

При ЭМБ ПЖ (Рисунок 70 е,ж) склероз эндокарда с прилежащими к нему тромботическим массами, активный лимфоцитарный миокардита с тромбоваскулитом, белки

коронавируса выявлены в клетках инфильтратов и кардиомиоцитах (через 11 месяцев после COVID-19). ДНК кардиотропных вирусов не обнаружено. Присоединение миокардита привело к декомпенсации ранее бессимптомной семейной (?) некомпактной КМП. Назначен метилпреднизолон 24 мг/сутки, продолжена кардиотропная и антикоагулянтная терапия.



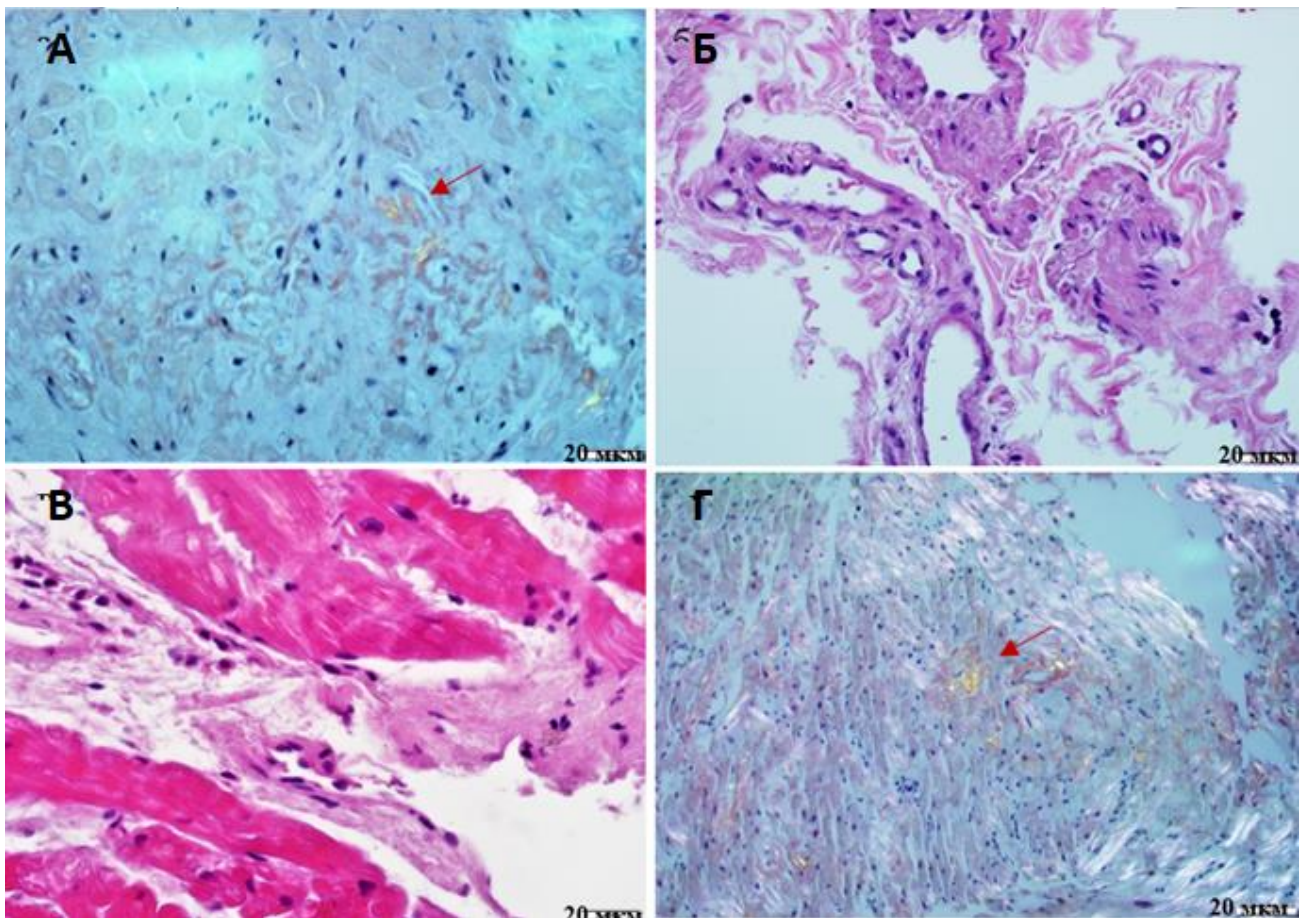
А – ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (синусовая брадикардия, признаки гипертрофии ЛЖ, зубцы U в грудных отведениях); б-д –ЭхоКГ, некомпактный слой миокарда ЛЖ (б, показан стрелкой), выраженное снижение ФВ ЛЖ (в), VTI (г) и dp/dt (д); е,ж – эндомикардиальные биоптаты ПЖ, ИГХ исследование с антителами к Spike-антигену SARS-CoV-2 (определяется в клетках инфильтрата и отдельных кардиомиоцитах); выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, очаговый липоматоз. Пояснения в тексте.

Рисунок 70 – Результаты инструментального обследования больного С. 59 лет с сочетанием некомпактной кардиомиопатии и постковидного миокардита

Самочувствие постепенно улучшилось, при ЭхоКГ через 5 месяцев ФВ ЛЖ 40%, VTI 12,5 см, значительное сокращение размеров левых камер сердца (КДР ЛЖ 6,1 см, КДО 163 мл,

КСО 96 мл, ЛП 3,7 см, 59 мл). НКМ сохраняется. Терапия продолжена в полном объеме.

Наконец, представим наблюдения 3-х больных с сочетанием впервые диагностированного AL-амилоидоза и постковидного миокардита. У двоих из них ЭМБ ПЖ выполнялась после COVID-19 и не только подтвердила диагноз амилоидоза, но и выявила признаки коронавирусного миокардита с обнаружением РНК и вирусных белков в миокарде (Рисунок 71). Клинически о присоединении миокардита могли свидетельствовать нарастание явлений ХСН, желудочковые нарушения ритма, боли ангинозного характера при неизмененных коронарных артериях. Учитывая тот факт, что все схемы лечения AL-амилоидоза включают кортикостероиды, специального лечения миокардита не назначалось.



Окраски гематоксилином и эозином (б, в, периваскулярная и межлунечная лимфогистиоцитарная инфильтрация) и конго красным с оценкой в поляризирующем свете (а, г, конго-позитивные массы в кардиомиоцитах и стенках сосудов, яблочно-зеленое свечение амилоида показано стрелками). Пояснения в тексте.

Рисунок 71 – Эндомикардиальные биоптаты правого желудочка у больных с сочетанием AL-амилоидоза и постковидного миокардита

У третьего больного с AL-амилоидозом сердца была отмечена острая декомпенсация после COVID-19 с падением ФВ с 54% до 21% в течение одного месяца, анасаркой; ЭМБ не выполнялась. Была начата химиотерапия (дексаметазон, бортезомиб, циклофосфамид и

даратамуаб) в сочетании с диуретиками, клинического улучшения не отмечено. Повышения уровня антикардиальных антител не выявлено, при МРТ - диффузное преимущественно субэндокардиальное отсроченное накопление. Продолжена эмпирическая стероидная терапия, ФВ возросла до 34%. Возобновлена также химиотерапия амилоидоза.

Из 9 больных с постковидным миокардитом и кардиомиопатиями четверым проводится монотерапия метилпреднизолоном, пациентам с амилоидозом – включающая стероиды химиотерапия; двоим базисная терапия не назначалась (легочная инфекция, отсутствие данных ЭМБ). Смертей в группе с миокардитом при сроке наблюдения 6 [1,5; 8,5] месяцев не зафиксировано. Восемью больным в разные сроки имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы, срабатывания после COVID-19 отмечены у 3 из них (однако лишь у одного есть основания думать о непосредственной провоцирующей роли инфекции).

Заключение. В период пандемии нашло подтверждение представление о том, что генетически неполноценный миокард представляет собой благоприятную почву для развития хронического миокардита, в т. ч. вирусного, а миокардит является одним из наиболее значимых преобладающих (эпигенетических) факторов манифестации и прогрессирования первичных кардиомиопатий. Постковидный миокардит диагностирован в сроки от 4 до 11 месяцев после болезни у пациентов с различными первичными кардиомиопатиями (ГКМП, НКМ, рестриктивная кардиомиопатия, болезнь Данона, ламинопатия, AL-амилоидоз и др.), проявлялся появлением/нарастанием аритмий и сердечной недостаточности, в большинстве случаев требовал морфологической верификации ввиду трудностей дифференциальной диагностики и проведения базисной терапии. В его развитии играли роль как персистенция коронавируса в миокарде (у 5 из 6 больных), так и аутоиммунные механизмы. Кортикостероиды оказались весьма эффективны в его лечении, вопрос о назначении цитостатиков требует изучения [1; 11; 23; 32; 127; 137; 229; 344; 369].

3.9. Клинические примеры

Поскольку в основных результатах работы уже были представлены краткие клинические примеры по всем представленным нозологиям, в этом разделе мы подробно представим несколько наиболее интересных случаев. Некоторые из них были опубликованы в ведущих специализированных зарубежных журналах, таких как *Cardiogenetics* и *Genes*, и вызывали интерес в профессиональном сообществе.

3.9.1. Сочетание аритмогенной кардиомиопатии, некомпактного миокарда левого желудочка и миокардита

Пациентка И., 34 лет, поступила в ФТК им. В.Н.Виноградова 02.12.2013 г. с жалобами на перебои в работе сердца, периодически возникающие отеки ног, общую слабость.

Семейный анамнез по кардиомиопатиям не отягощен; у матери 64 лет ревматоидный артрит, синдром Шегрена, аутоиммунный панкреатит.

Из анамнеза жизни. У матери больной диагностирован аутоиммунный (IgG4-ассоциированный) панкреатит, проводится лечение кортикостероидами. В возрасте 2 лет пациентка перенесла тромбоцитопеническую пурпуру, по поводу чего получала преднизолон, в 10 лет снята с учета у гематолога. В 18 лет диагностирован хронический аутоиммунный тиреозит, гипотиреоз, в связи с чем получает заместительную гормональную терапию L-тироксином 75-125 мкг/сут. По профессии филолог, журналист. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Аллергические реакции на пенициллин и сульфадиметоксин в виде отека Квинке.

Анамнез заболевания (Рисунок 72).

	2000	2003	2005	2008	Окт 2013	Дек 2013
Боли в области сердца						
Одышка						
Отеки н/к						
ХМ				ЖЭ 824	ЖЭ 2048	ЖТ
ЭхоКГ			ФВ 42%	ФВ 43%		И К Д
				КАГ ПЭТ	МРТ	
Диагноз				ДКМП	АДПЖ Некомпактн. миок.	
Лечение				конкор 1,25мг/сут верошпирон 25мг/сут фуросемид 40мг/сут престариум 8мг/сут предуктал МВ 70мг/сут L-тироксин 25-50мг/сут		
Госпитализация				НЦССХ им. Бакулева	НЦССХ им. Бакулева	ФТК

Рисунок 72 – Схема анамнеза заболевания (пояснения в тексте)

Впервые боли в области сердца возникли в 2000 г. (в возрасте 20 лет), обследования не проходила, лечение не получала. В 2003 г. после перенесенной вирусной инфекции с длительным (до 1 мес.) периодом субфебрильной лихорадки отметила усиление загрудинных болей, появление одышки. При ЭхоКГ от 2005 г. выявлены пролапс митрального клапана с регургитацией 1 степени, дилатация полости ЛЖ со снижением его ФВ до 42%. Далее ежегодно проходила обследование, сократительная функция сердца не снижалась.

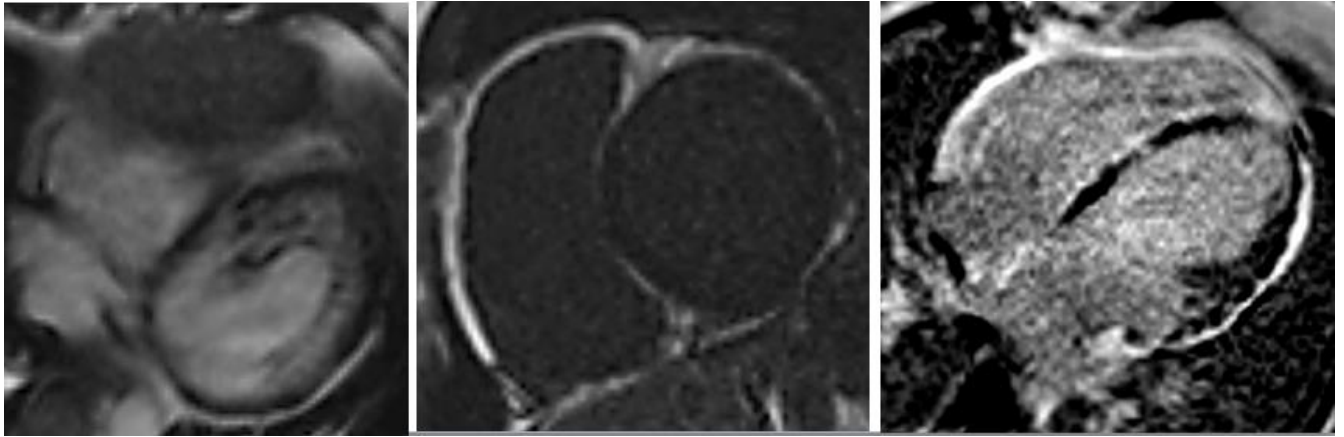
Ухудшение состояния отметила с сентября 2007 г.: на фоне психо-эмоционального стресса, переутомления начала отмечать постоянные колющие боли в левой половине грудной клетки, купирующиеся самостоятельно, усиление одышки.

В апреле 2008 г. обследована в ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева: при ЭхоКГ ФВ оставалась стабильной (43%), отмечалась умеренная дилатация ЛЖ. При **сцинтиграфии миокарда** регистрировалось снижение накопления радиофармпрепарата в области МЖП. Диагностирована ДКМП. При **холтеровском мониторинге** 865 ЖЭС трёх морфологий. При **коронарографии** гемодинамически значимых стенозов не выявлено. Проведена **позитронно-эмиссионная томография миокарда**: умеренное снижение перфузии и метаболизма глюкозы в области средних отделов МЖП обусловлено, вероятнее всего, локальным истончением или локальным фиброзом миокарда. Назначено лечение: периндоприл 8 мг/сут., бисопролол 1,25 мг/сут., триметазидин 70 мг/сут., фуросемид 40 мг/сут., спиронолактон 25 мг/сут., L-тироксин 25-50 мг/сут. Состояние оставалось стабильным. При ЭхоКГ, выполненных в 2009, 2012, 2013 годах, без существенной динамики: ФВ оставалась на уровне 38-40%.

Ухудшение самочувствия с лета 2013 года, когда появились предобморочные состояния. В сентябре 2013г при **холтеровском мониторинге** зарегистрировано 2048 ЖЭ трёх морфологий, эпизод устойчивой ЖТ продолжительностью 1 минута, сопровождавшийся потерей сознания. Госпитализирована в ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева, где была проведена МРТ сердца. При МРТ картина утолщения эпикардального жира по передней стенке ПЖ и задней стенке ЛЖ с признаками «наползания» на миокард, дилатации ПЖ (КДР 48 мм) и ЛЖ (КДР 66 мм) со снижением ФВ обоих желудочков (25% и 41% соответственно), расширения выносящего тракта ЛЖ (20 мм), отека ЛЖ и выраженных фиброзных изменений неишемического генеза ПЖ и ЛЖ. Состояние расценено как хронический миокардит, не исключались также АКПЖ, НКМ. 30.10.13 была проведена операция имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Пациентка консультирована в ФТК, для верификации хронического миокардита сданы анализы крови на антикардиальные антитела. Диск с результатами МРТ был проконсультирован профессором В.Е.Синицыным: МР-картина не характерна для

постмиокардитических изменений или ДКМП. Картина АКПЖ [в соответствии с обновленными критериями TFC-2010] с признаками фиброза свободной стенки ПЖ в сочетании с некомпактной кардиомиопатией (Рисунок 73). Госпитализирована в отделение кардиологии ФТК для обследования и выбора дальнейшей тактики лечения.



КДР ЛЖ 66 мм, КДО 243 мл, ФВ 41%, КДР ПЖ 48 мм, КДО 115 мл/м², ФВ 25%, участки гипо/дискинезии передней стенки ПЖ, в раннюю и позднюю фазы – субэпикардальные участки накопления КВ на всем протяжении ЛЖ, в МЖП со стороны ПЖ и по стенкам ПЖ

Рисунок 73 – МРТ сердца пациентки И.

При осмотре: тоны сердца ритмичные, ясные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 20/мин. ЧСС 60 в мин, АД 90/60 мм рт.ст.. Признаков застоя по большому кругу нет.

Общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи – без особенностей. **Антикардиальные антитела (Ат):** специфический антинуклеарный фактор к ядрам кардиомиоцитов (АНФ) 1:320 (в норме отсутствует), Ат к антигенам эндотелия (АтЭ) 1:160, Ат к антигенам кардиомиоцитов (АтКМЦ) 1:160, Ат к антигенам кладки мускулатуры (АтГМК) 1:160, Ат к антигенам волокон проводящей системы сердца (АтВПС) 1:320 (в норме не превышают 1:40). **Генома кардиотропных вирусов** (вирусы герпетической группы, парвовирус В19, цитомегаловирус) в крови не выявлено. На ЭКГ (Рисунок 74) отмечалось снижение вольтажа комплекса QRS, негативные зубцы Т в левых (малый критерий АКПЖ) и в нижних грудных отведениях, что указывает на заинтересованность ЛЖ. При ЭКГ **высокого разрешения** выявлены поздние потенциалы желудочков (малый критерий АКПЖ): Std QRS 113мс, total QRS 137 мс (N < 114мс), LAS 40 (N<38мс), амплитуда total QRS 27,1мкВ, RMS 40 26 (N>20мкВ). На фоне приема соталола 160 мг/сут. при **суточном мониторинге ЭКГ** –1700 ЖЭ /сут., 54 куплета, один триплет (малый критерий АКПЖ).

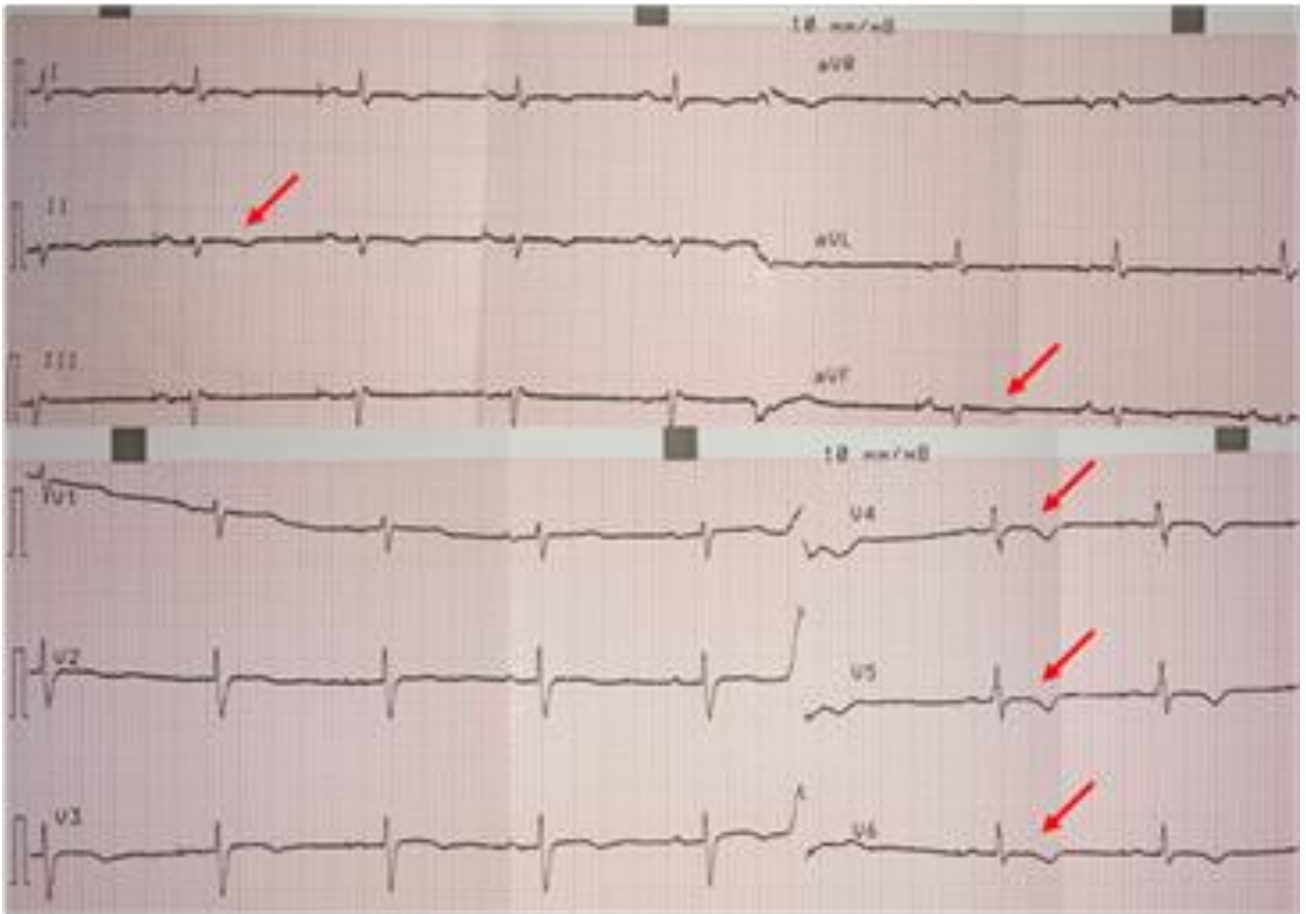


Рисунок 74 – ЭКГ пациентки. Снижение вольтажа комплекса QRS в отведениях от конечностей, негативные зубцы Т в левых (малый критерий АКПЖ) и в нижних грудных отведениях

При **ЭхоКГ** отмечались дилатация левого и правого желудочка (КДР 6,2 и 4,0 см соответственно), диффузное снижение сократимости ЛЖ (ФВ 37%), при нормальных значениях выброса в аорту (VTI 15.4см). В ЛЖ визуализировались множественные псевдохорды, однако убедительных эхокардиографических признаков НКМ выявлено не было. Для верификации НКМ пациентке была проведена **МСКТ сердца**: коронарные артерии интактны, миокард ЛЖ повышенной трабекулярности в области верхушечно-боковой и задней стенки, соотношение некомпактного и компактного слоев 3:1. Определяется расширение ПЖ (до 54мм). Визуализируются зоны отсроченного накопления контрастного препарата в среднем и субэндокардиальном слое ЛЖ. Таким образом, наличие НКМ у пациентки было верифицировано при помощи МСКТ и МРТ сердца. Кроме того, пациентке была выполнена **перфузионная томосцинтиграфия миокарда**, при которой отчетливо визуализировались включения индикатора в миокард ЛЖ с диффузно неравномерным распределением, с участками относительной гипоаккумуляции индикатора, более выраженными в области перегородки и апикальных и средних отделах передней стенки ЛЖ. Подобная картина неспецифична, однако характерна для некоронарогенных заболеваний миокарда.

Таким образом, по результатам комплексного обследования у больной имелись один большой (индексированный объем ПЖ по данным МРТ более 100 мл в сочетании с дискинезами и снижением его ФВ до 25%) и три малых (ЖТ неуточненной морфологии, негативные зубцы Т в левых грудных отведениях, поздние потенциалы желудочков) критерия АКПЖ, признаки НКМ по данным МРТ и МСКТ сердца. В то же время, в дебюте заболевания – эпизод длительной лихорадки после ОРВИ без адекватного лечения, боли ангинозного характера при неизмененных коронарных артериях, имеются обширные участки отсроченного накопления по данным МРТ (тракуются неоднозначно), а также при МСКТ (в среднем и субэндокардиальном слое ЛЖ), выявлено значительное повышение титров антикардиальных антител (включая специфический АНФ 1:160) в отсутствие генома кардиотропных вирусов в крови, что требовало исключения активного миокардита как причины систолической дисфункции.

Для верификации миокардита пациентке была выполнена **ЭМБ ПЖ**: эндокард тонкий и содержит адипоциты в субэндокардиальной области (менее 10%); кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, с дистрофическими изменениями в цитоплазме, разделены фиброзными септами с очаговыми лимфогистиоцитарными инфильтратами (>14 клеток в п/з при большом увеличении). Сосуды Тебезия с набухшим эндотелием и явлениями васкулита. ДНК кардиотропных вирусов в миокарде не выявлено. Таким образом, помимо сочетания АКПЖ и НКМ, подтвержден активный хронический инфекционно-иммунный миокардит.

В дальнейшем проконсультирована генетиком: рекомендовано выполнение ДНК-диагностики АКПЖ и НКМ. В гене *DSP* (десмоплакин) выявлено новое генетическое изменение (NM_004415.4: c.1141-2A>G/N (rs794728111)), потенциально являющееся мутацией сплайсинга, что является еще одним большим критерием АКПЖ.

Была подобрана антиаритмическая (соталол 160 мг/сут), кардиотропная (бисопролол 5 мг/сут, периндоприл 2,5 мг/сут) и диуретическая терапия (торасемид 5 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут), на фоне чего отметила уменьшение одышки и улучшение общего самочувствия. В связи с эпизодом тахикардии в памяти ИКД, не позволяющим однозначно судить о наличии или отсутствии мерцательной аритмии, наличием некомпактного миокарда, который является фактором риска тромбообразования, и снижением ФВ ЛЖ до 37% была назначена антикоагулянтная терапия ривароксабаном 20 мг/сут. По семейным обстоятельствам пациентки ИСТ была начата не сразу, в марте была отмечена спонтанная нормализация титров Ат (Таблица 72).

Таблица 72 – Результаты наблюдения за пациенткой И. в динамике

Параметр	Декабрь 2013 г.	Март 2014 г.	Апрель 2015 г.	Январь 2016 г.	Март 2018 г.	Ноябрь 2019 г.	Март 2023г
АНФ	1:320	1:40	1:80	нет	1:80	1:40	1:80
АтЭ	1:160	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:40
АтКМЦ	1:160	1:80	1:160	1:80	1:80	1:80	1:80
АтГМК	1:160	1:80	1:160	1:80	1:80	1:80	1:80
АтВПС	1:320	1:80	1:160	1:80	1:80	1:80	1:80
Одышка / отёки	++ / -	+/+	+++ / ++	+ / ++	++ / +-	+/-	+/-
ФВ ЛЖ	32%	35%	30%	40%	46%	38%	34%
ИКД (сраба- тывания)	-	-	++	+	-	-	-
Антиаритмич еская терапия	соталол 160 мг/сут		амиодар он 400 мг/сут	соталол 160 мг/сут	соталол 320 мг/сут	соталол 160мг/сут	соталол 80мг/сут
Базисная терапия миокардита	нет	нет	азатиоприн 150 мг/сут метил-преднизолон 4 мг/сут	метил-преднизолон 8 мг/сут	азатиоприн 100 мг/сут с отменой из-за пневмонии в июле 2019 г.	азатиоприн 100 мг/сут	гидрохлорохин 200 мг

В связи с отсутствием клинического ухудшения состояния ИСТ не назначалась до весны 2015 г., когда заметно выросла одышка, появились отеки, отмечено снижение ФВ ЛЖ до 30% и нарастание титров антикардиальных Ат. Кроме того, дважды отмечены оправданные шоки ИКД по поводу ЖТ с ЧСС 210/мин (Рисунок 75) с трансформацией в фибрилляцию желудочков, а число ЖЭ по данным ХМ превысило 4 тыс.



Рисунок 75 – Пароксизм устойчивой желудочковой тахикардии

Состояние расценено как обострение хронического миокардита, начата активная ИСТ (малые дозы метипреда – 4 мг/сут, азатиоприн 150 мг/сут), соталол временно заменен на амиодарон. В результате достигнут отчетливый клинический и лабораторный эффект: уменьшилась одышка, регрессировали отеки, ФВ стабилизировалась на уровне 40%, устойчивая ЖТ полностью подавлена, в анализе крови на антикардиальные Ат в январе 2016 – практически полное отсутствие признаков иммунологической активности миокардита. Пациентка продолжает наблюдаться в ФТК и ее состояние с 2016 по 2023 г. определялось не столько основным заболеванием, сколько степенью активности сопутствующего миокардита. При обследовании в 2023 г. отмечено снижение ФВ ЛЖ до 34% при нормальном значении VTI (18 см) в отсутствие значимых симптомов ХСН, убедительных признаков активности миокардита и значимых нарушений ритма. В данном случае ухудшение сократительной функции ЛЖ может отражать прогрессирование собственно АКПЖ. Пациентке была усилена кардиотропная терапия, проводится дальнейшее динамическое наблюдение [406].

3.9.2. Гипертрофическая кардиомиопатия в рамках ANO5-ассоциированной миопатии, осложненная постковидным миокардитом

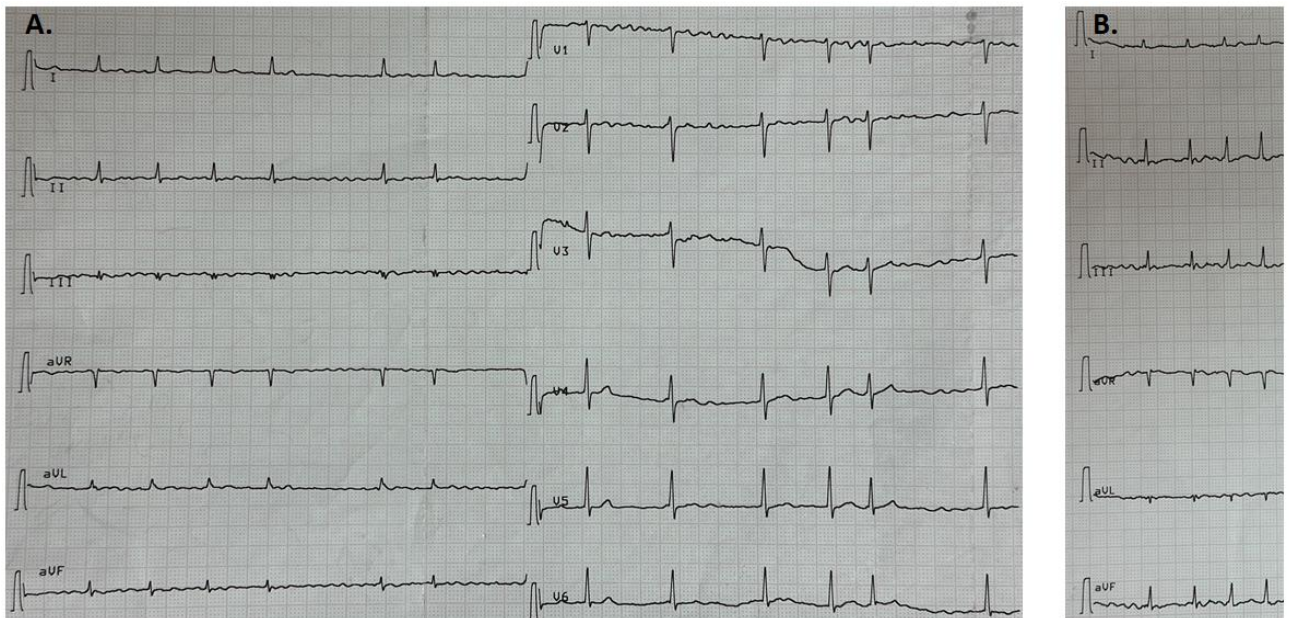
Мужчина 58 лет был госпитализирован в кардиологическое отделение с жалобами на одышку при умеренных физических нагрузках, на слабость в дистальных мышцах нижних конечностей, более выраженную в начале ходьбы и несколько уменьшающуюся при регулярном движении, на повышенную потливость.

Семейный анамнез по кардиомиопатиям и миопатиям не отягощен. В целом пациент считал себя здоровым человеком, относительно удовлетворительно переносил нагрузки. В 2015 г. отмечался кратковременный эпизод появления отеков ног, однако значимой одышки при этом не отмечал. На фоне диуретической терапии отеки регрессировали. Повторное ухудшение состояния в мае 2019 года, когда помимо отеков впервые появились чувство сдавления в грудной клетке, учащенное сердцебиение, одышка, вплоть до положения ортопноэ, в связи с чем находился на обследовании в стационаре. На ЭКГ была впервые зарегистрирована ФП, при ЭхоКГ выявлена умеренная гипертрофия стенок ЛЖ до 13 мм, дилатация левых отделов сердца (КДР 5.9 см), ФВ 47%, при рентгенографии грудной клетки обнаружен двухсторонний гидроторакс. В анализах крови тогда отмечено повышение АЛТ, АСТ до 1.5 нормы, ЛДГ до 677 ед/л, креатинина до 127 мкмоль/л, уровень КФК при повторных измерениях составлял 1592-3313-1850 ед/л, NTproBNP был повышен до 508 (N < 125 pg/ml). Проводилось лечение иАПФ, β-блокаторами, дигоксинном, фуросемидом, апиксабаном с положительным эффектом. Состояние оставалось удовлетворительным до конца декабря 2021 г., когда спустя 2 недели после новой коронавирусной инфекции резко выросла одышка вплоть до положения ортопноэ, а при рентгенографии в левой плевральной полости присутствовала жидкость до 900 мл. При ЭхоКГ - без существенной динамики по сравнению с 2019 г. На ЭКГ - фибрилляция предсердий с частотой 147 в мин. Однократно выполнялась плевральная пункция с эвакуацией жидкости, увеличена доза петлевых диуретиков, остальное лечение без изменений. При МРТ сердца от апреля 2022 г. отмечалось LGE, а также сильное гиперконтрастирование листков перикарда и их сепарация до 4 мм, ФВ ЛЖ 53%, ФВ ПЖ 42 %.. В больнице по месту жительства в связи с острой декомпенсацией после вирусной инфекции, небольшим повышением уровня легочных цепей иммуноглобулинов, увеличением СОЭ, СРБ и фибриногена данными МРТ заподозрен миоперикардит, в связи с чем начата терапия метипредом 8 мг/сут с последующим увеличением до 16 мг/сут. Одышка несколько уменьшилась, однако сохранялись низкая толерантность к физическим нагрузкам, общая слабость.

При поступлении отмечалась пастозность голеней, в легких дыхание везикулярное, 24 в мин, хрипов нет. Тоны сердца аритмичны, приглушены, ЧСС 94 в мин, АД 100/70 мм рт.ст. Печень не увеличена.

В анализах крови обращало на себя внимание повышение КФК до 576 ед/л, а также высокочувствительного тропонина Т 38,2 нг/л. Нарастание тропонина в динамике не отмечалось, в связи с чем острое поражение миокарда было исключено. Повторно выполнено иммуногистохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи методом количественного определения свободных лёгких цепей: данных за моноклональную секрецию не получено. С целью оценки иммунологической активности миокардита проведен анализ крови антикардиальные антитела: АНФ – 1:80 (N - нет); АтЭ – 1:80 (N ≤ 1:40) (N ≤ 1:40); АтКМЦ – 1:80 (N ≤ 1:40); АтГМК – 1:320 (N ≤ 1:40); АтВПС – 1:160 (N ≤ 1:40).

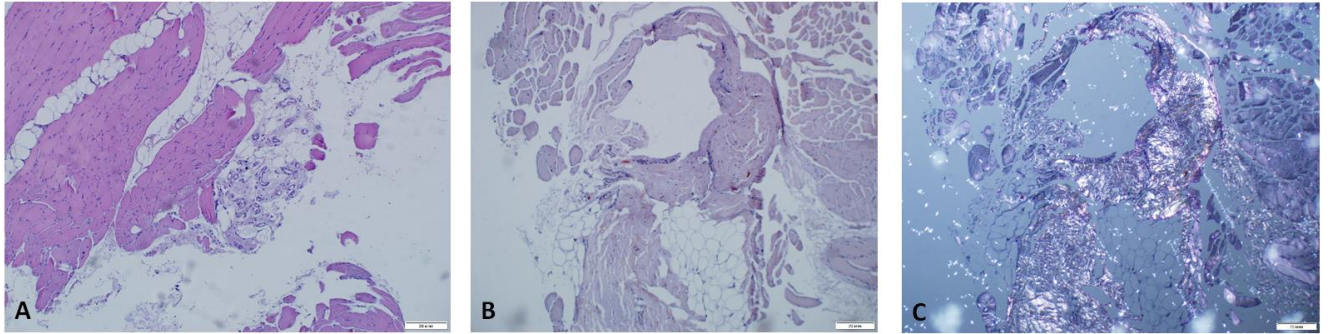
На ЭКГ регистрировалась ФП с частотой желудочковых комплексов 84 уд/мин. Обращали на себя внимание низкий вольтаж комплексов QRS в стандартных отведениях, недостаточное нарастание зубца R в грудных отведениях (Рисунок 76). По результатам **суточного мониторинга ЭКГ** на фоне приема биспролола и дигоксина средняя ЧСС днем 86 уд/мин, ночью – 64/мин, RR max - 3180 мсек., RR min - 280 мсек, зарегистрировано 4 желудочковых экстрасистолы. При ЭхоКГ выявлены признаки гипертрофии ЛЖ до 14 мм, дилатация полости ЛП (84 мл), ФВ ЛЖ 45%, TAPSE 1,4 см, в полости перикарда минимальное количество жидкости.



Скорость записи 25 мм/с, А – ЭКГ в покое; Б – ЭКГ на вдохе

Рисунок 76 – ЭКГ пациента при поступлении в клинику

Для уточнения диагноза выполнена **биопсия скелетной мышцы** (Рисунок 77). Биоптат скелетной мышцы со склерозом перимизия, слабой лимфоидной инфильтрацией, склерозированными микрососудами. В мышечных волокнах дистрофические изменения, отсутствует поперечная исчерченность. При окраске конго-рот с исследованием в поляризованном микроскопе амилоид не обнаружен. Изменения характерны для первичной миопатии неясного генеза.



А. Окраска гематоксилином и эозином. В. Окраска Конго красным. С. Микроскопия в поляризованном свете

Рисунок 77 – Результаты биопсии скелетной мышцы (описание в тексте)

Пациент проконсультирован **генетиком**. Наличие смешанного фенотипа (гипертрофия ЛЖ со снижением сократительной способности, фибрилляция предсердий, слабость в дистальных группах мышц в сочетании с повышением КФК, результаты биопсии мышцы) может указывать на манифестацию поздней формы дистальной миопатии. Рекомендовано выполнить полноэкзомное секвенирование с поиском мутаций в панелях генах, ответственных за первичные кардиомиопатии, миопатии.

Дифференциальная диагностика и стратегия лечения. Учитывая отсутствие длительной стойкой гипертонии, гипертрофию миокарда до 14 мм со снижением сократительной способности миокарда, но без дилатации ЛЖ, низкий вольтаж комплексов QRS на ЭКГ, а также стойкое и выраженное повышение уровня КФК в крови (от 700 до 3,3 тыс. ед/л) в сочетании с симптомами периферической миопатии, можно было думать о длительном бессимптомном течении первичной кардиомиопатии со смешанным фенотипом в рамках нейромышечного заболевания, на почве которого и возникла аритмия. Данных за наличие системного AL-амилоидоза получено не было. Из факторов риска ИБС имеются пол и возраст, однако ангинозная клиника и рубцовые изменения (в т.ч. по данным МРТ) отсутствуют.

Кроме того, у пациента имеется несомненный постковидный миоперикардит, фоном для которого мог стать генетически измененный миокард. Этот диагноз основан на том, что у пациента произошла острая декомпенсация сердечной недостаточности, связанная по времени с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, результатах МРТ сердца (LGE, жидкость в

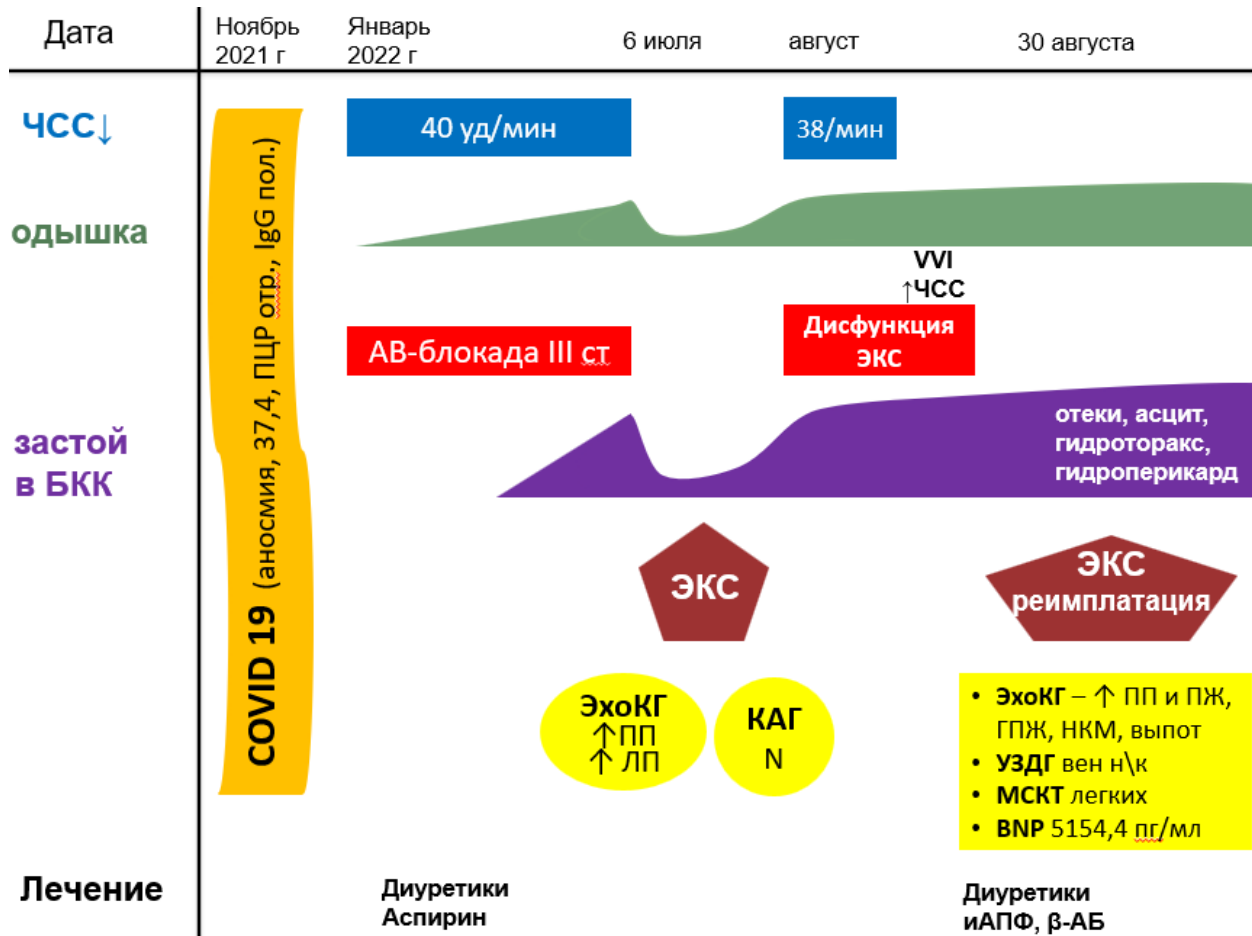
перикарде), а также повышении титров антикардиальных антител, несмотря на прием метилпреднизолона. Снижение ФВ ЛЖ до 45% можно рассматривать как в рамках миокардита, так и в рамках нейромышечного заболевания. Метилпреднизолон может усугублять явления периферической миопатии, поэтому дальнейшее увеличение дозы препарата было признано нецелесообразным, при недостаточном клиническом эффекте в отношении миокардита в перспективе можно рассматривать дополнительное назначение цитостатика. Попытки восстановления синусового ритма нецелесообразны с учетом давности мерцательной аритмии (более 3-х лет) и достигнутой в результате сочетания бисопролола и дигоксина стабильной нормомистолии без желудочковой эктопии.

Лечение. Пациент получал фуросемид 40 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, бисопролол 5 мг /сут, метилпреднизолон 16 мг/сут, эликвис 10 мг/сут, фебуксостат 80 мг/сут, дигоксин 0.25 мг/сут, сакубитрил+валсартан 50 мг/сут, дапаглифолзин 10 мг/сут, омепразол 20 мг/сут. В результате коррекции терапии пациент отметил некоторое улучшение состояния в виде уменьшения одышки при обычных физических нагрузках, однако при ходьбе по-прежнему беспокоили повышенное потоотделение (вероятно, побочное действие метипреда).

В дальнейшем были получены результаты **полноэкзомного секвенирования**: обнаружен патогенный генетический вариант NM_213599:c.2272C>T (p.Arg758Cys) в гомозиготном состоянии в последовательности 20 экзона гена *ANO5* [229].

3.9.3. AL-амилоидоз после коронавирусной инфекции с острым нетипичным поражением сердца

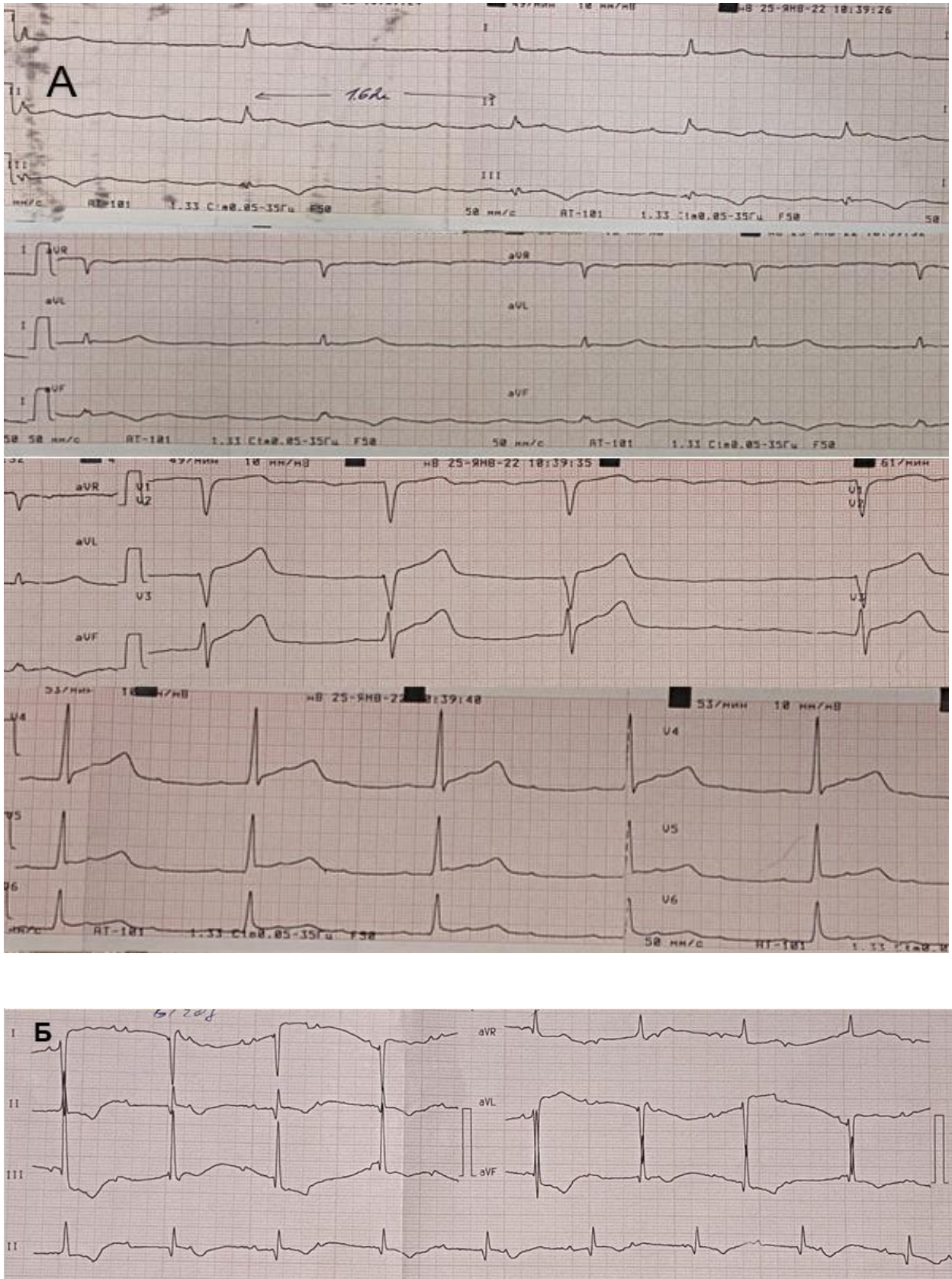
Пациент Б. 61 г. госпитализирован в отделение кардиологии ФТК 27.09.2022 г. с жалобами на одышку при небольших нагрузках и в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей и мошонки, увеличение живота в объеме, прибавку в весе до 6 кг за 1,5 года при одновременном похудении мышц. Анамнез заболевания схематично представлен на рисунке 78.



АВ – атриовентрикулярная; БКК – большой круг кровообращения; КАГ – коронароангиография; ЛП – левое предсердие; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ПП – правое предсердие; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭхоКГ – эхокардиография

Рисунок 78 – Схема анамнеза заболевания пациента Б

Считал себя здоровым человеком, к врачам не обращался. Занимался установкой пластиковых окон, что связано со значительными физическими нагрузками. Около 8 лет назад прооперирован по поводу острого аппендицита, осложнившегося развитием перитонита. В ноябре 2021 г перенес новую коронавирусную инфекцию в легкой форме (субфебрильная температура, anosmia, отрицательная ПЦР при исследовании назофарингеального мазка с последующим повышением титра антител класса IgG к SARS-CoV-2). В конце января 2022 г. появились общая слабость и снижение ЧСС до 40 уд/мин. На ЭКГ от 25 января трепетание предсердий с паузами до 1,6 с, переходящая АВ блокада III степени, от марта и далее - полная поперечная блокада (Рисунок 79).



А. – ЭКГ от 25.01.2022, скорость записи 50 м/с, трепетание предсердий с ЧСС 48/мин., паузами до 1,6 с., переходящая АВ блокада III степени; Б. – ЭКГ по Lewis (S5) от марта 2022 г., скорость записи 25 мм/с, АВ блокада III степени, ЧСС 52 уд/мин. Пояснения в тексте.

Рисунок 79 – ЭКГ пациента до имплантации электрокардиостимулятора

Принимал мочегонные препараты, аспирин, назначенные по месту жительства, без эффекта; постепенно нарастала одышка. К лету появились отеки, увеличение живота в объеме; 6 июля был имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор (ЭКС) Apollo DR, тогда же проведены коронароангиография (коронарные артерии интактны) и эхокардиография (ЭхоКГ), при которой отмечена лишь умеренная дилатация обоих предсердий. На протяжении месяца отмечено существенное уменьшение застойных явлений по большому кругу, однако в августе вновь зафиксирована брадикардия 38/мин, нарастание сердечной недостаточности. В ГКБ №31 выявлена дисфункция ЭКС (дислокация предсердного электрода?), осуществлена коррекция параметров: ЭКС переведён в режим VVI с ЧСС 80/мин (Рисунок 80), однако на этом фоне явления застоя по большому кругу прогрессировали. Обратился в МОНИКИ, где выполнена реимплантация ЭКС с заменой электродов. Тогда же проведены ЭхоКГ (дилатация правых отделов, гипертрофия ПЖ, ФВ ЛЖ 61%), УЗДГ вен нижних конечностей (данных за тромбоз не получено), МСКТ легких с контрастированием (данных за тромбоэмболию легочной артерии не получено), уровень NT-proBNP составил 5154,4 пг/мл. Для уточнения природы асцита направлен к гастроэнтерологу. Данных за патологию печени не получено. С января 2021 г. прибавил в весе 6 кг, несмотря на сниженный аппетит. Сохранялись асцит, выраженные отеки ног, области мошонки. Госпитализирован в отделение кардиологии ФТК.

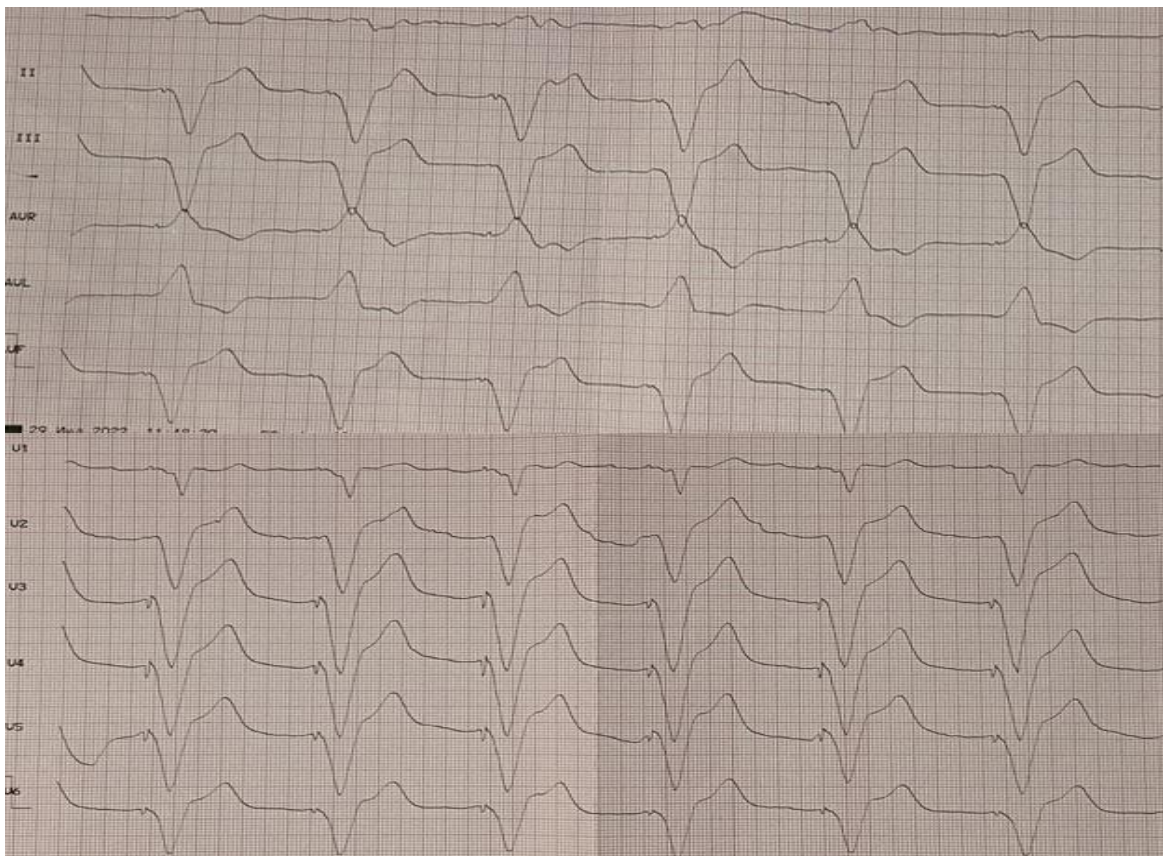


Рисунок 80 – ЭКГ пациента, зарегистрированная после перевода электрокардиостимулятора в режим VVI и увеличения базовой ЧСС до 80 уд/мин

При поступлении в ФТК состояние средней тяжести. Рост 175 см. Вес 85 кг. ИМТ 27,76 кг/м². Температура тела 36,6⁰С. Кожные покровы смуглые, сухие, онихомикоз кистей и стоп. Отеки голеней и стоп. Периферические лимфоузлы не увеличены. Подкожные вены верхних конечностей, туловища расширены. В легких дыхание везикулярное, ослабленное, хрипов нет. ЧДД 24 в мин. Тоны сердца приглушены, ЧСС 75/мин, ритм правильный, АД 110/80 мм рт. ст. Язык влажный, не изменен. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 6 см. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена.

В общем анализе крови нормохромная анемия легкой степени (гемоглобин 106 г/л), СОЭ 17 мм/ч. **В биохимическом анализе** крови уровень креатинина соответствует СКФ_{СКД-ЕР1} 63 мл/мин/1,73м², электролиты, глюкоза, трансаминазы в пределах референсных значений, мочевая кислота 419 мкмоль/л, обращало на себя внимание повышение ГГТ до 314 ед/л, что было расценено как проявление холестаза на фоне застойных явлений по большому кругу кровообращения. **ТТГ** без отклонений от нормы – данных за гипотиреоз не получено. При **электрофорезе белков** - воспалительная диспротеинемия, гипогаммаглобулинемия: альбумин 62,1% (N 55-55%); α1-глобулин 7,1% (N 2,9-4,9%); α2-глобулин 13,4% (N 7,1-11,8%); β-глобулин 11%; (N 7,9-13,7%); γ-глобулин 6,6%; (N 11,1-18,8%). С учетом дебюта заболевания после перенесенной новой коронавирусной инфекции и относительно быстрого прогрессирования симптомов сердечной недостаточности, был выполнен анализ крови на **антикардиальные антитела**, которые отказались в пределах нормальных значений, что снижало вероятность миокардита, однако полностью не исключало его наличие. В общем и суточном анализах мочи отклонений от нормы, в том числе протеинурии, не выявлено.

На **ЭКГ** (Рисунок 81) при поступлении ритм ЭКС в режиме двухкамерной стимуляции. Обращало на себя внимание отсутствие зубцов Р после предсердных спайков. При рентгенографии грудной клетки данных за дислокацию электродов не получено, отмечались лишь косвенные признаки застоя в малом круге кровообращения. При проверке системы ЭКС собственный ритм в предсердиях отсутствовал в том числе на фоне полной отмены β-блокаторов, что было расценено как синдром «немного» предсердия.

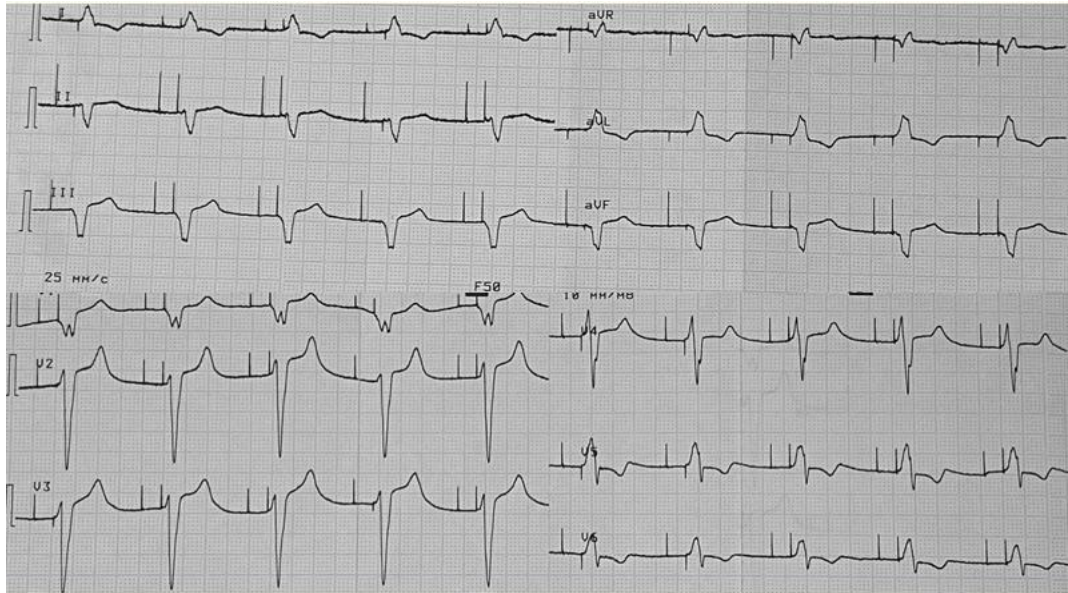
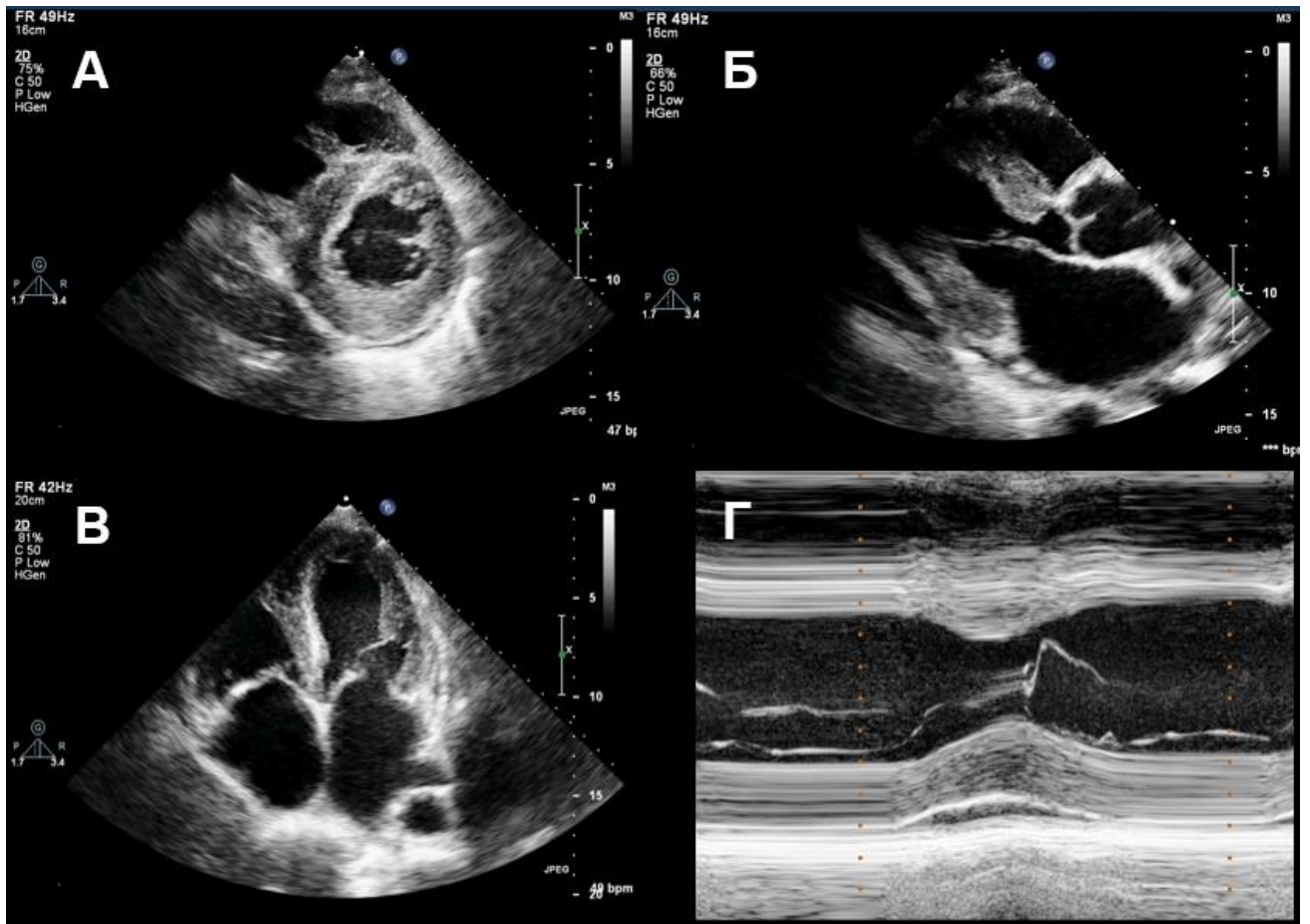


Рисунок 81 – ЭКГ пациента при поступлении к ФТК (пояснения в тексте)

При **ЭхоКГ** (Рисунок 82) ЛЖ не расширен, МЖП и ЗС в верхней трети утолщены до 14 и 16 мм соответственно, ФВ ЛЖ 56%, диастолическая функция ЛЖ нарушена (E: 94см/с. Emed: 6,9см/с. E/Emed: 13,6. Elat: 8,2см/с 11,5см/с E/Elat: 12,5). Размер правого желудочка (ПЖ) на верхней границе нормы, его стенка утолщена до 6 мм. Отмечена дилатация обоих предсердий (левого до 105 мл, правого – до 97 мл). СДЛА 50 мм рт.ст., нижняя полая вена расширена до 2,6 см, на вдохе не спадается. Выявлены повышенная трабекулярность ЛЖ, что требовало исключения НКМ, а также повышенная зернистость миокарда ЛЖ, слоистость его в М-режиме, что не позволяло исключить амилоидоз или другую болезнь накопления.

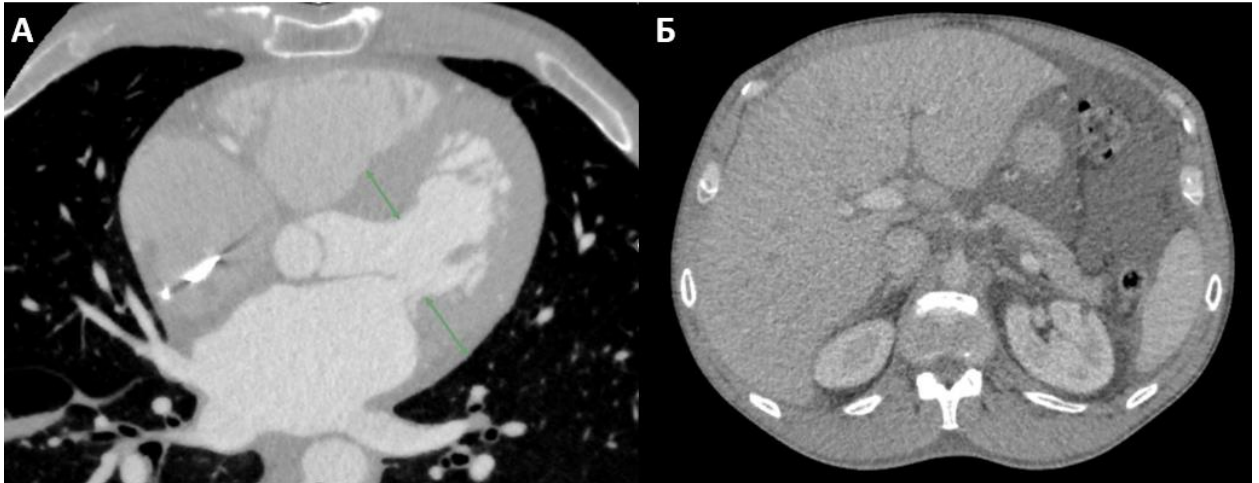


А – парастеральный доступ по короткой оси (диффузная гипертрофия и неоднородность стенок ЛЖ); Б – парастеральный доступ по длинной оси (гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия); В – апикальный доступ (расширение предсердий при нормальных размерах желудочков); Г – М-режим (утолщение и слоистость миокарда ЛЖ).

Рисунок 82 – Эхокардиография пациента (пояснения в тексте)

При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру средняя ЧСС днем составила 65 уд/мин, ночью 58 уд/мин, зарегистрировано 16935 политопных ЖЭС, 46 триплетов и 2 короткие (до 6 QRS) пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ) с ЧСС до 130 уд/мин, в связи с чем было начато насыщение амиодароном.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография сердца и брюшной полости (Рисунок 83). Данных за НКМ, стенозы коронарных артерий не получено, подтверждена гипертрофия миокарда ЛЖ в базальных отделах. Признаков тромбоза, сдавления верхней и нижней полой вены, которые могли бы привести к застою по большому кругу кровообращения не выявлено. Описаны признаки значительной гепатомегалии, асцита и желчнокаменной болезни.

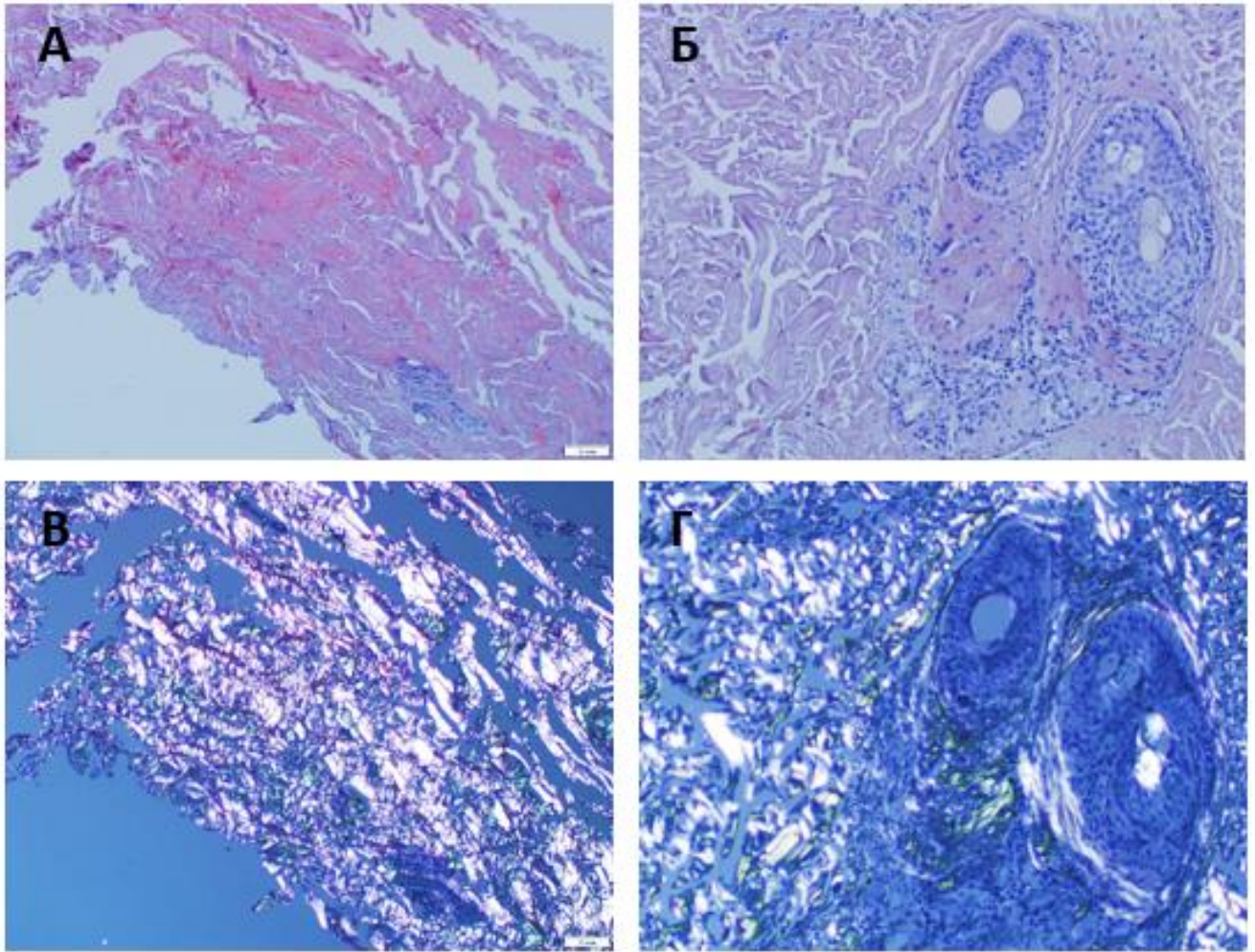


А – МСКТ сердца (гипертрофия миокарда ЛЖ в базальных отделах, стрелки), Б - МСКТ брюшной полости (гепатомегалия).

Рисунок 83 – Мультиспиральная томография сердца (МСКТ) с контрастированием. Пояснения в тексте

Далее был получен результат ИГХ исследования белков сыворотки крови и мочи: методом количественного определения свободных лёгких цепей (СЛЦ) выявлено увеличение СЛЦ-к типа до 197 мг/л сыворотки крови, концентрация которых в 37,8 раз превышала концентрацию λ -СЛЦ и указывала на наличие клона плазматических клеток, монотипичного по к-СЛЦ. Тем не менее, по причине олигосекреторности клон не дифференцировался на электрофореграмме крови, фильтровался в мочу и формировал двойной следовой М-градиент в γ -зоне только при иммунофиксации мочи в виде белка Бенс-Джонса к. Электрофорез крови демонстрировал наличие гипогаммаглобулинемии, признаки выраженной воспалительной диспротеинемии. Несмотря на олигосекреторность пролиферирующий клон проявлял себя также повышением содержания β 2-микроглобулина в сыворотке.

Сочетание типичного утолщения стенок миокарда и рестриктивной диастолической дисфункции с моноклональной гаммапатией у пациента без предшествующего длительного заболевания сердца позволило предположить диагноз AL-амилоидоза. Для верификации отложения амилоида в тканях выполнена биопсия подкожной жировой клетчатки и слизистой прямой кишки. Во всех препаратах обнаружено отложение гомогенных амилоидных масс, дающих двойное лучепреломление с яблочно-зеленым оттенком (Рисунок 84). Таким образом, диагноз AL-амилоидоза не вызывал сомнений.



А, В – окрашивание конго-красным, В, Г – микроскопия в поляризованном свете. Присутствует отложение гомогенных масс в стенках сосудов и стромальных септах, которые дают двойное лучепреломление с яблочно-зеленым оттенком

Рисунок 84 – Препараты, полученные при биопсии подкожно-жировой клетчатки

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: 1. Первичный AL-амилоидоз с поражением сердца (рестриктивно-гипертрофический фенотип), печени (?). Моноклональная секреция (легкие цепи иммуноглобулинов к 197 мг/л, к/л – СЛЦ 37,8, белок Бенс-Джонса к в моче). 2. Хронический постковидный миокардит? Новая коронавирусная инфекция от ноября 2021 г., сероконверсия. Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 2 степени повышения АД, риск 4. Повышенная трабекулярность ЛЖ. Осложнения: нарушения ритма и проводимости сердца: атриовентрикулярная блокада III ст., пароксизмальная форма мерцания-трепетания предсердий, частая ЖЭС, неустойчивая ЖТ. Имплантация ЭКС Apollo DR от 6.07.22. Дисфункция предсердного электрода. Реимплантация электродов от 30.08.22. Среднетяжелая легочная гипертензия. Относительная недостаточность трикуспидального клапана I-II степени. ХСН IIБ стадии, 3 ФК по NYHA: периферические отеки, двусторонний гидроторакс, асцит. Синдром внутрипеченочного холестаза.

Проводилась массивная диуретическая (фуросемид 120-240 мг/сут, спиронолактон 25мг/сут, ацетазоламид 250 мг/сут 3/3), кардиотропная (эналаприл 10 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут), антиаритмическая (амиодарон 600 мг/сут с последующим снижением до 200 мг/сут) и антикоагулянтная терапия (дабигатран 300 мг/сут) с учетом пароксизмов трепетания предсердий в анамнезе и синдрома немого предсердия. Также назначались препараты урсодезоксихолиевой кислоты и гастропротекторы.

В результате проводимого лечения отмечено значительное уменьшение застойных явлений: вес пациента уменьшился на 10 кг, практически полностью регрессировали отеки ног, мошонки, заметно уменьшился в размерах живот. В анализах крови отмечена положительная динамика в виде снижения NT-proBNP до 413 пг/мл. Также для оценки прогноза было выполнено определение тропонина T, который составил 54,6 нг/л. В общем анализе крови при выписке сохранялась нормохромная анемия легкой степени (вероятно, анемия хронических заболеваний в рамках амилоидоза), в биохимическом анализе крови, несмотря на уменьшение застойных явлений по большому кругу кровообращения, отмечалось нарастание холестаза, что позволило расценить повышение ГГТ и щелочной фосфатазы как проявление поражения печени при AL-амилоидозе.

Пациент был направлен в клинику им. Е.М. Тареева для проведения антиплазматитарной терапии с целью элиминации амилоидогенного клона плазматических клеток. У пациента из CRAB-критериев множественной миеломы (гиперкальциемия, анемия, почечная недостаточность, очаги остеолитического поражения) имелась только незначительная анемия, повышение β_2 -микроглобулина не превышало 3,5 мг/л, альбумин оставался в норме. Таким образом, с точки зрения опухолевой прогрессии пациент не подлежал лечению, показанием к началу лечения был прогрессирующий амилоидоз с преимущественным поражением сердца.

После прохождения двух курсов специфической терапии по схеме бортезомиб-циклофосфан-дексаметазон пациент чувствовал себя относительно удовлетворительно – одышка не нарастала, но рецидивировали отеки ног, с трудом поддавались контролю асцит и гидроторакс, несмотря на массивную диуретическую терапию. 16.12.22, находясь дома, внезапно умер. По результатам вскрытия, смерть наступила от острой сердечно-сосудистой недостаточности, данных за инсульт не получено.

3.9.4. Миокардит у пациентки с синдромом Бругада

В наше исследование не вошли пациенты с каналопатиями в связи с их недостаточным числом для статистического анализа, однако такие случаи есть как в нашей практике, так и в литературе.

Пациентка К, 56 лет поступила в отделение кардиологии ФТК 25.02.2019 года в связи с жалобами на перебои в работе сердца, эпизоды учащенного сердцебиения.

Семейный анамнез по заболеваниям сердца, включая ВСС, явно не отягощен, у сына пациентки и его 3 детей жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы нет. В анамнезе холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита в 2014 г., морбидное ожирение, резекция желудка (бариатрическая операция) в 2016 г.

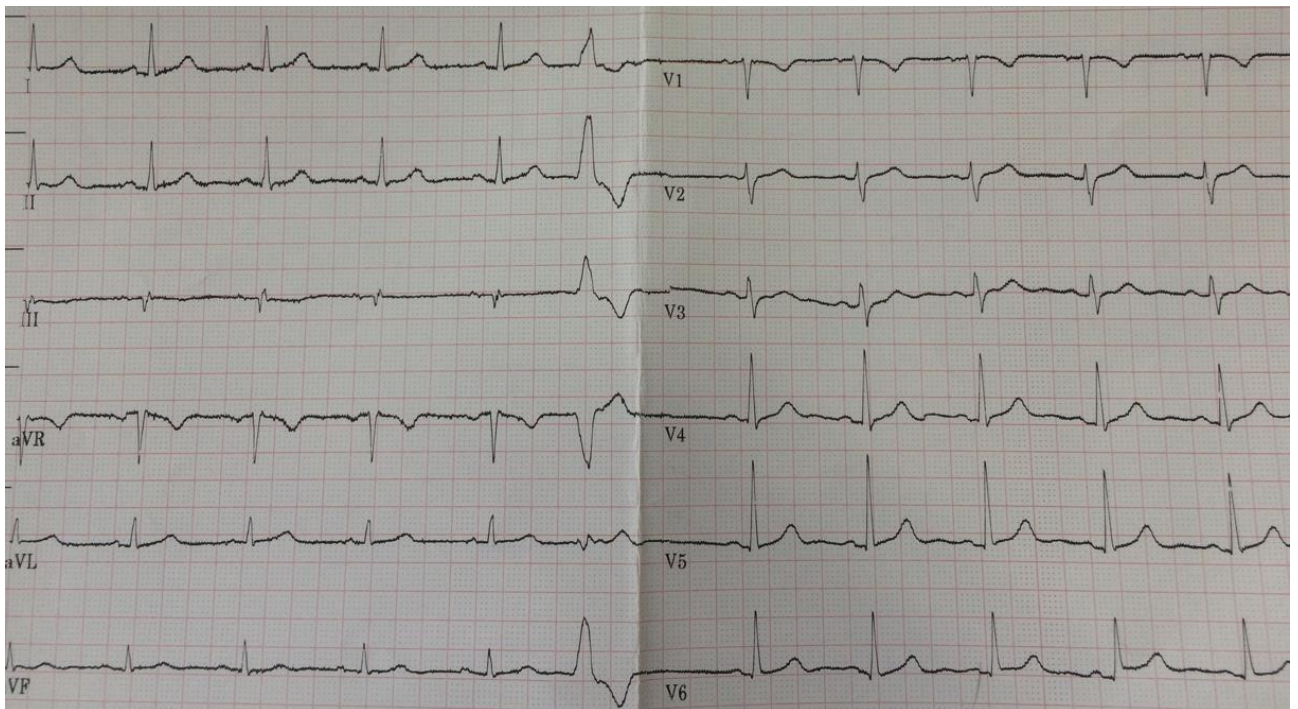
Анамнез заболевания: в 2009 г на фоне выраженной психоэмоциональной нагрузки впервые начала отмечать перебои в работе сердца, редкие подъемы АД до 150/90 мм рт. ст.. неоднократно проводила ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ - без значимых изменений. Ухудшение состояния в марте 2018 г на фоне психоэмоциональной нагрузки в виде частых перебоев в работе сердца, сопровождающихся снижением АД до 80/40 мм рт. ст.. слабостью, чувством дурноты. По словам пациентки, после проведения ЭКГ бригадой СМП была госпитализирована в кардиологический стационар г. Кисловодска, где после обследования была подобрана антиаритмическая терапия амиоароном 200 мг/сут и биспрололом (медицинская документация не предоставлена). В связи с отсутствием эффекта от терапии в мае 2018 г амбулаторно обратилась к кардиологу: на ЭКГ были зафиксированы изменения, соответствующие Бругада-паттерну I типа (сводчатый подъем сегмента ST в отв. V1, V2, горизонтальный с элементами седловидности – в V3), при Холтеровском мониторировании ЭКГ зарегистрировано около 10 тыс желудочковых экстрасистол, пробежек ЖТ не было. Обмороков, предобморочных состояний не отмечалось. Кордарон был отменен, была начата терапия этацизином 50 мг 2 р/сут, на фоне чего отмечалось субъективное улучшение самочувствия, однако контрольного Холтеровского мониторирования ЭКГ не проводилось. В течение последнего месяца отмечала отрицательную динамику в виде учащения эпизодов перебоев в работе сердца, а также редких давящих болей в левой половине грудной клетке без четкой связи с физической нагрузкой. При СМ ЭКГ по Холтеру от 02.2018 (на фоне отмены этацизина) ~ 11 тыс. ЖЭС, ЭхоКГ- без патологии. Госпитализирована в кардиологическое отделение ФТК для дообследования и определения дальнейшей ведения.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не

выслушиваются. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца аритмичны. ЧСС 75 в мин, АД 150/90 рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Щитовидная железа при пальпации не увеличена.

Общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, ТТГ, общий анализ мочи – без существенных отклонений от нормы. В связи с достаточно острым ухудшением ранее стабильного состояния пациентки был выполнен **анализ крови на антикардиальные антитела**: Анализ крови на антикардиальные антитела: АТ к АГ эндотелия 1:80; АТ к АГ кардиомиоцитов 1:80; АТ к АГ гладкой мускулатуры 1:320; АТ к АГ волокнам проводящей системы 1:160; АТ к АГ ядер кардиомиоцитов 1:160. Таким образом, у пациентки имела место быть высокая иммунологическая активность. Также **в крови выявлен геном EBV**.

На ЭКГ при поступлении – правожелудочковая бигемения, изменений в правых грудных отведениях не было (Рисунок 85).

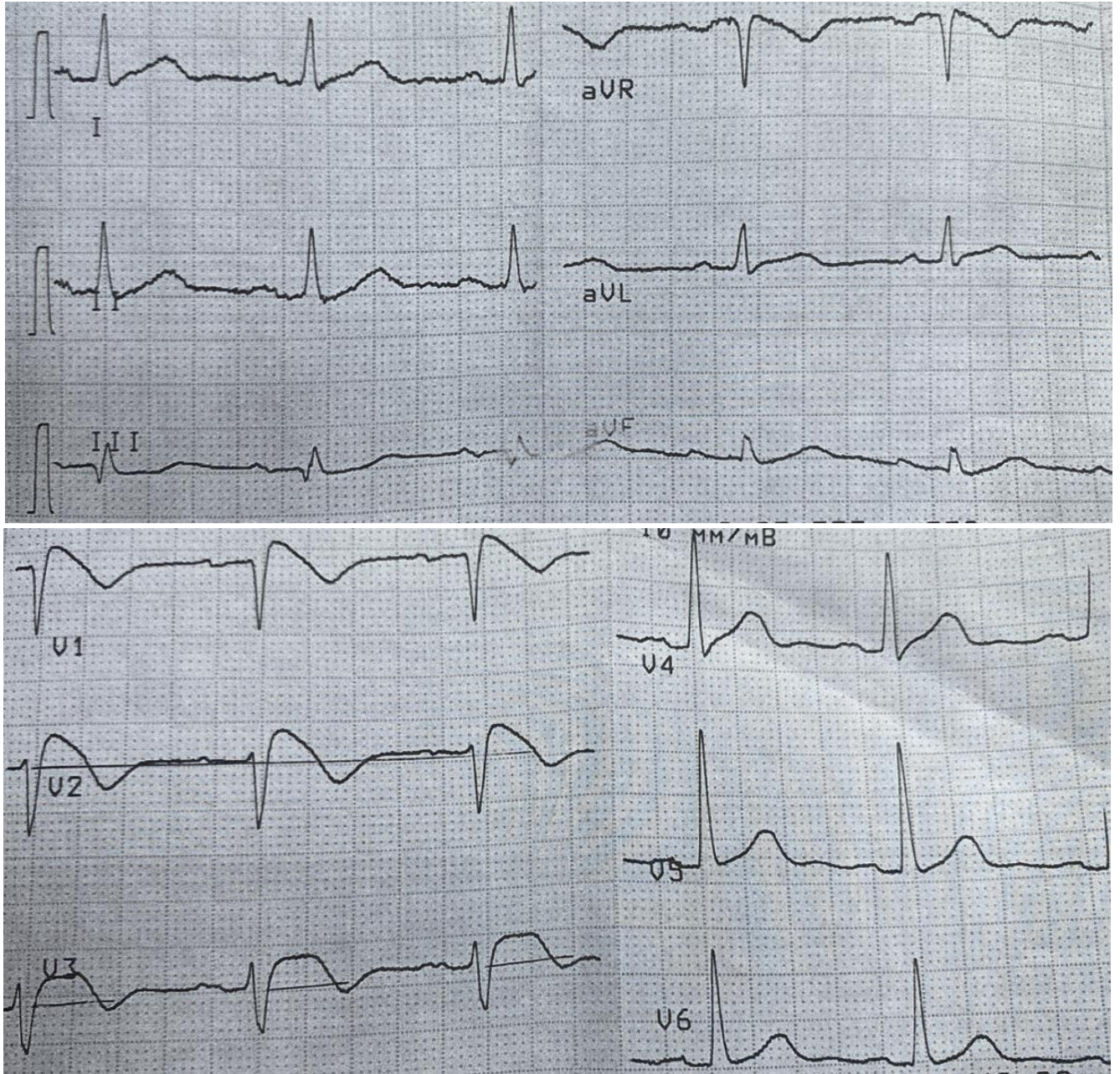


Ритм синусовый. ЧСС 76 уд/мин. нормальное положение ЭОС. PQ 170мс, QRS 90 мс, QT/QTc 408/464 мс. Экстрасистолия по типу бигеминии. Признаков ишемии и гипертрофии миокарда не выявлено

Рисунок 85 – ЭКГ пациентки при поступлении. Скорость регистрации 25 мм/сек.

Для подтверждения синдрома Бругада выполнена **проба с этацизином**: после приема суммарной дозы 150 мг/сут на ЭКГ отмечено появление Бругада-паттерна I-II типа (который ранее возникал спонтанно на нескольких ЭКГ) с полным исчезновением желудочковой экстрасистолии (Рисунок 86). Таким образом, проба расценивается как положительная,

подтверждающая синдром Бругада. От дальнейшего приема этацизина и других антиаритмиков I и III классов решено воздержаться. Надо отметить, что в дальнейшем при дообследовании в Европе пациентке был выполнен аймалиновый тест, который дал аналогичные результаты. В ФТК данная проба не проводилась, тк препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.



Скорость регистрации 25 мм/сек. ритм синусовый. ЧСС 79 уд/мин. нормальное положение ЭОС. PQ 210мс, QRS 108 мс, QT/QTc 460/517 мс. Бругада-паттерн I-II типа (сводчатый подъем сегмента ST в отв. V₁, V₂, горизонтальный с элементами седловидности в V₃)

Рисунок 86 – ЭКГ пациентки на фоне приема этацизина

По данным **ЭхоКГ** камеры сердца не расширены (КДР 4,5 см, КДО 85 мл, ЛП 48 мл, ПП 37 мл), стенки не утолщены, сократимость ЛЖ удовлетворительная (ФВ 64%). Начальные признаки нарушения диастолической функции ЛЖ Пациентке также было проведено **МРТ сердца**, при которой данных за АКПЖ, НКМ и другие структурные изменения сердца не получено, однако обращало на себя внимание типичное для воспалительного поражения субэпикардальное отсроченное накопление контрастного препарата.

При **суточном мониторинге ЭКГ** ритм синусовый, 55-96/мин (сред. 65/мин), было зарегистрировано 3088 ЖЭС одной морфологии (максимально 1485/час), пробежек ЖТ не было.

Пациентке выполнено **внутрисердечное ЭФИ**. Проведена учащающаяся и программируемая стимуляция из ВОПЖ 1,2-мя и 3-мя экстрастимулами (базовая частота – 500 и 400 мс, задержка 1 экстрастимула – 350-200 мс, задержка 2 экстрастимула 350-200 мс, задержка 3 экстрастимула 350 – 200 мс). Индуцированы единичные и парные желудочковые ответы, тахисистолические нарушения ритма не индуцированы.

Пациентка была проконсультирована генетиком, проведена **ДНК-диагностика** в гене *SCN5A*, патогенных мутаций не найдено.

Лечение: пациентке были назначены гидроксихлорохин 400 мг/сут, бисопролол 1,25 мг/сут и периндоприл 5 мг/сут.

На этом фоне число ЖЭС при контрольных суточных мониторингах не превышало 2000/сут. Спустя год пациентка самостоятельно отменила все препараты. Самочувствие оставалось удовлетворительным вплоть до 2021 г., когда отметила учащение перебоев в работе сердца. При ХМ ЭКГ от декабря 2021 г. за 3 суток – около 40 тыс. ЖЭ. В контрольном анализе крови на антикардиальные антитела: АНФ нет, антитела к антигенам кардиомиоцитов 1:80, антитела к антигенам эндотелия 1:320, гладкой мускулатуры 1:320, волокон проводящей системы сердца 1:320. Таким образом, имело место быть обострение хронического миокардита. В клинике проводилась в/в терапия преднизолоном 60 мг/сут, в дальнейшем рекомендован постоянный прием плаквенила 200 мг/сут.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе будут проанализированы полученные результаты исследования: частота миокардита при различных кардиомиопатиях, его влияние на клиническое течение и прогноз заболевания, а также результаты лечения миокардита, в зависимости от типа кардиомиопатии. Также будут обсуждаться особенности миокардита при смешанных фенотипах и новой коронавирусной инфекции у пациентов с кардиомиопатиями.

4.1. Миокардит при синдроме первичной гипертрофии миокарда

4.1.1. Миокардит при гипертрофической кардиомиопатии

В группе ГКМП в нашей когорте миокардит был обнаружен у трети пациентов. Этих пациентов отличали от пациентов с изолированной ГКМП связь декомпенсации с перенесенной инфекцией и повышение титров антител к антигенам кардиомиоцитов, которые являются мишенью для аутоиммунной агрессии. У пациентов с сочетанием ГКМП и миокардита чаще наблюдалась гипертрофия ЛЖ, что может быть отражением более патогенной генетической основы. Патогенные мутации действительно чаще встречались в подгруппе с миокардитом, хотя различия по этому параметру и не достигают статистического уровня достоверности (последнее, скорее всего, связано с относительно небольшим размером анализируемых подгрупп). Вместе с тем, толщина миокарда ЛЖ в подгруппе с миокардитом была достоверно меньше и у этих пациентов достоверно реже встречалась ФП, но у них достоверно чаще отмечалось снижение ФВ ЛЖ <45%, а ФК сердечной недостаточности был выше. Это указывает на то, что причиной декомпенсации у этих пациентов является именно присоединившийся миокардит, а не прогрессирование основного заболевания. По выраженности желудочковых нарушений ритма, расчетному риску ВСС и потребности в имплантации ИКД различий между подгруппами ГКМП с миокардитом и без миокардита не было, однако смертность в подгруппе с миокардитом была выше более чем в три раза, что подчеркивает вклад миокардита в неблагоприятный исход.

Одной из немногих работ, где активно обсуждается роль миокардита при ГКМП, является исследование, опубликованное группой итальянских ученых под руководством А. Frustaci [300]. В исследование вошло 119 пациентов с ГКМП, 77 из которых были клинически стабильны, а 42 находились в состоянии декомпенсации, обусловленной прогрессированием

симптомов ХСН ($n = 20$) или агрессивными желудочковыми аритмиями ($n = 22$). Всем пациентам была выполнена ЭМБ, по результатам которой ни у одного клинически стабильного больного признаков миокардита обнаружено не было, в то время как в группе с декомпенсацией сопутствующий миокардит был выявлен у 2/3 пациентов. Таким образом, суммарная распространенность миокардита в данной выборке составила 23,5%. В качестве группы контроля были отобраны больные с митральным стенозом, которым проводилась интраоперационная биопсия миокарда во время протезирования митрального клапана, по данным которой признаки миокардита отсутствовали у всех пациентов. Результаты этого исследования вызвали отклик в профессиональной среде, и другая группа специалистов в области ГКМП [278] выразила сомнение относительно столь большой доли пациентов с декомпенсацией, в связи с чем они ставят под сомнение репрезентативность выборки и как следствие высокую частоту миокардита при ГКМП [278]. В нашей работе распространенность миокардита получилась несколько выше, чем по данным А. Frustaci. Это связано с тем, что пациенты госпитализировались в стационар преимущественно по поводу ухудшения состояния, поэтому доля пациентов с декомпенсацией в нашей когорте была выше. В целом наши данные согласуются с тем, что миокардит является одной из важных причин декомпенсации у пациентов с ГКМП наряду с прогрессированием основного заболевания [80].

На сегодняшний день в литературе полностью отсутствуют данные о результатах лечения сопутствующего миокардита у пациентов с ГКМП. В нашей когорте пациентов ИСТ получало чуть меньше половины пациентов с сочетанием ГКМП и миокардита. Эти пациенты были существенно тяжелее тех, кто не получал ИСТ, по всем параметрам, что затрудняет оценку эффективности ИСТ у этой категории пациентов. Тем не менее, даже несмотря на это ограничение, при оценке пациентов в динамике только у больных, получавших ИСТ, отмечено достоверное улучшение в отношении выраженности желудочковых нарушений ритма. ФВ ЛЖ и размеры камер сердца у пациентов, получавших ИСТ, несмотря на исходную тяжесть состояния, оставались стабильными, а уровень смертности в подгруппах достоверно не отличался. Косвенно можно расценить отсутствие отрицательной динамики именно как результат лечения сопутствующего миокардита.

4.1.2. Миокардит при сочетании гипертрофической кардиомиопатии и некомпактного миокарда

При анализе отдельной подгруппы пациентов с сочетанием **ГКМП, миокардита и НКМ** в сопоставлении с пациентами с ГКМП и НКМ без миокардита мы продемонстрировали

значительный вклад воспаления в клиническую картину болезни. Частота миокардита у пациентов с сочетанием НКМ и ГКМП составила 40%, у половины из этих пациентов были обнаружены патогенные мутации. У пациентов с миокардитом были хуже параметры, характеризующие ЛЖ, у половины больных отмечалась гипертрофия ПЖ, что, вероятно, является проявлением особенностей мутаций в гене *MyBPC3*, приведших к комбинированному фенотипу [154]. Кроме того, этих больных на всех этапах наблюдения отличали агрессивные желудочковые нарушения ритма, что может дополнительно повышать риск ВСС. Ранее нами было показано аналогичное негативное влияние миокардита и НКМ на клиническую картину и прогноз у пациентов с АКПЖ: у пациентов с НКМ, по сравнению с больными с изолированной аритмогенной кардиомиопатией, наблюдалась изменения не только со стороны правых, но и со стороны левых отделов, их отличали чрезмерно агрессивные и резистентные к антиаритмической терапии желудочковые нарушения ритма и высокий риск ВСС, а частота сопутствующего миокардита в этой группе пациентов составила 88,9% [17]. Обращает на себя внимание тот факт, что у всех пациентов с сочетанием ГКМП и НКМ и положительными результатами ДНК-диагностики, независимо от наличия или отсутствия миокардита, были обнаружены мутации именно в гене *MyBPC3*, что дает основание думать о его этиологической роли в развитии данного комбинированного фенотипа. *MyBPC3* и *MYH7* являются наиболее частыми генами, мутации в которых приводят к развитию ГКМП. Оба гена кодируют саркомерные белки, но механизмы, по которым мутации в этих генах приводят к развитию болезни, различны. Так, в гене *MyBPC3* мутации приводят к недостаточному синтезу белка (механизм гаплонедостаточности), а при мутациях в *MYH7* белок синтезируется в полном объеме, но является дефектным и приводит к дисфункции саркомера. Возможно, именно поэтому при мутациях в *MyBPC3* формируется в том числе и смешанный фенотип, ассоциированный с неблагоприятным прогнозом. Есть данные, что при наблюдении на протяжении 9 лет за пациентами с ГКМП, обусловленной мутациями в *MyBPC3* (n = 251) и *MYH7* (n = 151), у пациентов с *MyBPC3* достоверно чаще развивалась тяжелая систолическая дисфункция [272]. Не исключено, у ряда пациентов с мутациями в *MyBPC3* имелся НКМ, наличие которого (как и возможное наличие миокардита) не учитывали авторы этой работы, и именно некомпактный слой мог привести к снижению ФВ у этих больных.

4.1.3. Миокардит при болезнях накопления с поражением сердца

При **болезнях накопления** миокардит, как и в предыдущих группах, был диагностирован в трети случаев. Сравнение происходило в малых подгруппах, что позволяет

говорить, скорее, о тенденциях. У пациентов с миокардитом обращало на себя внимание значительное повышение АНФ, что косвенно позволяет говорить о высокой иммунологической активности миокардита. Кроме того, в подгруппе с миокардитом ни у одного больного не было выявлено значительной гипертрофии ПЖ, в то время как у пациентов без миокардита она наблюдалась более чем в 70% случаев. По аналогии с группой ГКМП, где у пациентов с миокардитом была меньшая толщина миокарда ЛЖ, эту особенность можно трактовать как отражение того, что в подгруппе пациентов с болезнями накопления в сочетании с миокардитом причиной декомпенсации сердечной недостаточности стало воспаление, в то время как в подгруппе без миокардита – прогрессирование основного заболевания.

У больных без миокардита обращают на себя внимание агрессивные желудочковые нарушения ритма, потребовавшие имплантации ИКД с последующими адекватными срабатываниями устройства. Тем не менее, смертность была выше в подгруппе с миокардитом, что может говорить о том, что наличие воспаления повышает вероятность летального исхода. В нашей выборке миокардит был выявлен у двух из четырех пациентов с болезнью Фабри и у одной из четырех пациентов с болезнью Данона. При болезни Фабри на данный момент активно обсуждается центральная роль воспаления при поражении сердца наряду с накоплением гликофинголипидов [99]. Последние являются антигенами и приводят к активации НК-популяции Т-лимфоцитов, а также продукции фактора некроза опухолей β [276]. Кроме того, есть данные, что гликофинголипиды способны активировать Toll-like рецепторы 4 типа, что также запускает каскад воспалительных реакций [365]. Группой итальянских ученых под руководством А. Frustaci было проведено исследование, направленное на оценку частоты миокардита у пациентов с болезнью Фабри с поражением сердца: ЭМБ была выполнена 78 пациентам с этим заболеванием, признаки активного миокардита были обнаружены у 56% больных. У всех пациентов с миокардитом отмечались повышение титров антрикардиальных антител и отсутствие вирусного генома в миокарде, что подчеркивает иммунную природу воспаления [234]. Этой же группой исследователей был отдельно описан случай крайне тяжелого миокардита, приведшего к трансплантации сердца, у пациентки с болезнью Фабри, получавшей заместительную ферментативную терапию без эффекта [187].

Что касается миокардита при болезни Данона, в литературе преимущественно встречаются описания отдельных клинических случаев. Так, представлен случай высокоактивного миокардита в эксплантированном сердце у матери пробанда с болезнью Данона. Позднее у пациентки была идентифицирована патогенная мутация в *LAMP2*, таким образом, у больной имело место сочетание болезни Данона и миокардита. Причем именно последний привел к ТС [140]. Интересно, что в нашей выборке миокардит также был морфологически верифицирован именно у матери пациента с синдромом Данона, у которой в

дальнейшем было подтверждено наличие патогенной мутации. Немецкими учеными описан еще один случай сочетания болезни Данона и миокардита: это также была женщина, у которой изначально диагностировали миокардит, проводилась ИСТ с эффектом, что было подтверждено при повторной ЭМБ, однако обращала на себя внимание гипертрофия кардиомиоцитов и феномен *disarray*, в связи с чем была проведена ДНК-диагностика, при которой обнаружена мутация, характерная для болезни Данона [55]. Наконец, совсем недавно описан случай эозинофильного миокардита у 21-летней женщины с атопическим дерматитом, периферической эозинофилией, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и 5 эпизодами миокардита в анамнезе. Несмотря на ИСТ, у пациентки развилась картина ДКМП и нарастали явления ХСН. В итоге, в результате генетического исследования в панели генов, ассоциированных с ДКМП, была обнаружена мутация в гене *LAMP2*. При этом у пациентки отсутствовали признаки гипертрофии миокарда [139]. Таким образом, у всех четырех женщин на первое место в клинической картине выходили именно проявления миокардита, в то время как проявления болезни Данона за счет женского пола пациенток относительно поздно дебютировали и были выражены умеренно. Возможно, женский пол при болезни Данона является дополнительным фактором риска присоединения миокардита, а последний приводит к декомпенсации ХСН. Помимо клинических случаев, в литературе есть данные об отеке миокарда при МРТ при болезни Данона у пациентов со значительно сниженной ФВ ЛЖ, что может косвенно быть расценено как наличие миокардита [180].

4.1.4. Миокардит при нейромышечных заболеваниях с поражением сердца

Среди 3 пациентов с гипертрофией миокарда в рамках **нейромышечных заболеваний** миокардит был выявлен у одного больного, фенотип которого был обусловлен мутацией в *ANO5*. В литературе при мутации в *ANO5* описано поражение сердца в виде ДКМП [158], однако достоверных данных за гипертрофический фенотип и, тем более, сопутствующий миокардит не обнаружено. При этой мутации описана лишь гипертрофия мышц голени [169]. Вместе с тем, нашему больному выполнялось полноэкзомное секвенирование, при котором не было обнаружено иных известных мутаций, которые могли бы привести к гипертрофии миокарда. Чаще всего в рамках нейромышечных заболеваний миокардит встречается при миопатии Дюшена. Есть данные, что у 6 из 20 пациентов с миопатией Дюшена были выявлены признаки миокардита по МРТ (в т.ч. у 4 из них миокардит был морфологически верифицирован). Пациентов наблюдали 2 года, и у тех, у кого был миокардит, отмечалось появления и быстрое прогрессирование сердечной недостаточности, в отличие от пациентов без

миокардита [294]. Тем не менее, гипертрофии миокарда у этой группы пациентов не описано. Гипертрофия миокарда при нейромышечных заболеваниях встречается у пациентов с атаксией Фридрейха и является характерным признаком этого заболевания наряду с неврологической симптоматикой [220]. Первые случаи миокардита при атаксии Фридрейха были описаны еще в 1940-х годах [222, 366]. В 2015 году международной группой исследователей изучалось поражение сердца в рамках атаксии Фридрейха: при оценке материала аутопсии признаки миокардита, соответствующие Далласским критериям, были обнаружены у всех 15 пациентов, в связи с чем сделан вывод, что воспаление является важным фактором прогрессирования кардиомиопатии в рамках атаксии Фридрейха [397].

4.1.5. Миокардит при других причинах синдрома первичной гипертрофии миокарда

РКМП – одна из самых редких кардиомиопатий, однако и при ней есть сведения о присоединении миокардита. В нашу выборку 2 упомянутых выше пациента с РКМП были включены потому, что, наряду с выраженной рестрикцией, у них отмечалась гипертрофия миокарда, соответствующая критериям включения, представленным выше. В исследовании, анализировавшем результаты ЭМБ у пациентов с необъяснимой ХСН, из 286 пациентов с фенотипом РКМП у 19 (6,6%) был обнаружен миокардит [183]. Есть и данные, полученные обратным образом: у 7% больных с морфологически подтвержденным миокардитом при ЭхоКГ были выявлены признаки рестриктивной кардиомиопатии [167]. Такая небольшая частота миокардита при РКМП объясняет его отсутствие среди двух наших пациентов с сочетанием РКМП и гипертрофии миокарда.

Наконец, при синдроме **LEOPARD**, относящемся к группе орфанных заболеваний, сведений о сопутствующем миокардите в литературе обнаружить не удалось.

4.1.6. Ограничения при анализе группы пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда

К ограничениям исследования в группе с синдромом первичной гипертрофии миокарда можно отнести гетерогенность выборки, что потребовало проведения анализа отдельных, в том числе и небольших, подгрупп и могло привести к ошибке второго рода. Кроме того, не во всех подгруппах удалось детально проанализировать результаты лечения миокардита, поскольку пациенты, получавшие ИСТ, зачастую были исходно тяжелее по всем параметрам, чем больные без ИСТ. Вместе с тем, эти пациенты как минимум оставались

стабильными, а по ряду параметров отмечалась положительная динамика. Необходима дальнейшая работа в направлении оценки эффективности ИСТ у пациентов с синдромом гипертрофии миокарда любой этиологии в сочетании с миокардитом, поскольку в литературе эти сведения полностью отсутствуют.

4.2. Миокардит при синдроме некомпактного миокарда левого желудочка

Миокардит был выявлен более чем у половины (54,4%) пациентов с НКМ. Из тех пациентов, наличие миокардита у которых было подтверждено морфологически, вирус в миокарде присутствовал у 47,6%. Высокая частота позволяет говорить о миокардите как о закономерном феномене при этой кардиомиопатии. В литературе миокардит при НКМ чаще всего упоминается в качестве единичных клинических случаев, о которых шла речь в обзоре литературы. Группой ученых из Санкт-Петербурга была описана серия случаев: проведено макро- и микроскопическое, гистологическое и ИГХ исследования 5 эксплантированных сердец, 1 сердца умершего пациента и 1 ЭМБ пациентов с НКМ. Признаки активного миокардита присутствовали у 5 из 7 пациентов [22]. В данном исследовании частота миокардита 71,4%, однако отличия в большую сторону от наших данных связаны как с малым размером выборки, так и с тем, что у 6 из 7 пациентов был неблагоприятный исход заболевания (смерть или ТС), чему, скорее всего, и поспособствовало наличие миокардита. Иных исследований на большем количестве пациентов (за исключением ранее опубликованной работы нашей научной группы на меньшей выборке пациентов, в которую на тот момент вошло 105 больных и миокардит был выявлен у 53,4% [18]) в литературе не представлено.

Что касается механизма развития миокардита, то лишь половина случаев морфологически подтвержденного миокардита представлена «классическим», вирусным миокардитом. Причем у 60% вирус-позитивных больных в миокарде был обнаружен только RVB19, этиологическая роль которого в развитии миокардита неоднозначна и активно обсуждается в профессиональном сообществе кардиологов [319, 387]. По всей видимости, наряду с инфекционно-иммунным механизмом поражения миокарда, имеет место быть вторичное, аутоиммунное воспалительное поражение миокарда. Природой этого воспаления может быть генетическое изменение кардиомиоцитов в рамках мутаций в генах саркомерных белков, приводящее к обнажению антигенов кардиомиоцитов, а также вторичное воспаление за счет острой или хронической ишемии некомпактного слоя.

С момента описания самого феномена НКМ появились и альтернативные публикации, в которых обсуждается, что НКМ не является самостоятельной кардиомиопатией, а может быть

вторичной реакцией на перегрузку ЛЖ, в том числе и в рамках миокардита [186]. Наши данные противоречат такой концепции, т.к. миокардит присутствует у пациентов с генетически верифицированным НКМ, а также у половины пациентов с аритмической формой НКМ, у которых абсолютно нормальная сократительная функция ЛЖ. Многие пациенты оставались абсолютно бессимптомными до присоединения миокардита, в том числе все пациенты с острым/подострым миокардитом. Кроме того, несмотря на успешное лечение миокардита и нарастание ФВ ЛЖ, регрессии некомпактного слоя при дальнейшем наблюдении не отмечается. Наконец, формирование некомпактного слоя в рамках компенсации, несомненно, должно требовать определенного времени, однако у наших пациентов с острым и подострым миокардитом с применением различных модальностей визуализирован несомненный НКМ. Таким образом, именно НКМ, на наш взгляд является благоприятным фоном для присоединения миокардита, а не наоборот.

Непосредственные механизмы, запускающие патологический процесс, требуют дальнейшего изучения. На данный момент ясно, что, независимо от механизма, миокардит при НКМ имеет яркие клинические проявления и существуют потенциальные возможности его лечения, позволяющие улучшить исходы заболевания.

4.2.1. Влияние миокардита на течение некомпактного миокарда

У большинства пациентов с сочетанием НКМ и миокардита присутствовали признаки анамнестической триады (давность заболевания/декомпенсации менее года; острое начало; связь дебюта/декомпенсации с перенесенной инфекцией), а также повышение титров антикардиальных антител (наиболее значимо повышались АтКМЦ, АтГМК и АтВПС). С одной стороны, именно эти признаки позволяли поставить диагноз миокардита, но с другой стороны их наличие у пациентов с морфологически подтвержденным миокардитом говорит о возможности применения алгоритма неинвазивной диагностики миокардита [14] у пациентов с НКМ. В качестве дополнительного критерия диагностики миокардита нами используется наличие LGE субэпикардальной локализации при МРТ сердца. Следует отметить, что данный признак присутствовал у 40% пациентов с миокардитом, но при этом был зафиксирован и у 16% больных без миокардита, что говорит о том, что данный признак не обладает достаточно высокими чувствительностью и специфичностью в отношении миокардита у пациентов с НКМ, поэтому его следует интерпретировать осторожно и в комплексе с иными параметрами.

Частота патогенных мутаций у пациентов с НКМ с миокардитом и без достоверно не отличалась, но отягощенный по кардиомиопатиям семейный анамнез встречался достоверно

чаще у пациентов в подгруппе без миокардита. Вероятно, это связано с более агрессивным генетическим фоном, для реализации которого не нужно присоединения миокардита. Тот факт, что патогенные мутации обнаружены не у всех пациентов с семейными формами заболевания, является отражением сложности генетической диагностики синдрома НКМ, поскольку НКМ может быть вызван далеко не только мутациями в саркомерных генах, и оптимальным подходом является выполнение полноэкзомного секвенирования.

Наличие миокардита оказывало значительное влияние на течение заболевания. У пациентов с миокардитом имело место быть более тяжелое повреждение миокарда, которое отражали недостаточное нарастание зубца R на ЭКГ, уширение комплекса QRS в рамках нарушений внутрижелудочковой проводимости, а также достоверно худшие показатели, характеризующие состояние ЛЖ. При миокардите отмечалась дилатация ЛЖ, снижение средней ФВ до 35%, причем пациентов со снижением ФВ менее 35% среди пациентов с миокардитом было больше половины, в то время как в подгруппе без миокардита, где ФВ была снижена только за счет некомпактного слоя, таких больных было меньше трети, а средняя ФВ была 43%. Как следствие, пациенты с миокардитом имели более высокие стадию и ФК ХСН и нуждались в более агрессивной кардиотропной и диуретической терапии. Кроме того, у пациентов с сочетанием НКМ и миокардита в два раза чаще регистрировалась ЖТ, что, наряду с систолической дисфункцией, привело к более частой имплантации ИКД. Особенно важное влияние наличие миокардита оказывало на первичные конечные точки: у пациентов с миокардитом смертность была в 4 раза выше, чем в подгруппе без миокардита (23,5% vs 5,3%, $p = 0,004$), ТС и адекватные срабатывания ИКД также значительно чаще отмечались в подгруппе с миокардитом. Следует отметить, что летальные исходы в подгруппе без миокардита наступили вследствие сосудистых катастроф или ВСС, ни у одного больного прогрессирующая ХСН не привела к гибели пациента, в то время как в подгруппе с миокардитом прогрессирующая ХСН занимала лидирующее место в структуре смертности.

В представленных в литературе отдельных клинических случаях присоединение к НКМ миокардита приводило к усугублению проявления болезни в виде появления или прогрессирования ХСН, а также провокации нарушений ритма, вплоть до непрерывно рецидивирующей ЖТ, резистентной к антиаритмикам и купированной только в результате успешной РЧА [15, 89, 124, 163, 191, 322]. В большинстве описанных случаев миокардит имел вирусно-иммунную природу и был обусловлен разнообразными вирусами: аденовирусом, энтеровирусом, вирусом кори, а также SARS-CoV-2.

4.2.2. Результаты лечения миокардита при некомпактном миокарде

С целью оценки результатов ИСТ у пациентов с сочетанием НКМ и миокардитом было произведено между собой сравнение больных с миокардитом и НКМ, которые получали и не получали ИСТ. Среди используемых нами режимов ИСТ преобладала монотерапия гидроксихлорохином, на втором месте шла монотерапия ГКС, на третьем - комбинация ГКС и азатиоприна.

Изначально пациенты без ИСТ были несколько тяжелее по стадии ХСН, ФВ ЛЖ и VTI, у них был выше титр АтЭ, однако при этом больные были сопоставимы по ФК сердечной недостаточности и по ЭхоКГ параметрам, помимо VTI и ФВ. В результате ИСТ отмечено уменьшение иммунологической активности миокардита в виде достоверного снижения титров АтВПС, а также положительной динамики в отношении остальных типов антикардиальных антител. Что особенно важно, отмечалась и клиническая динамика: только среди пациентов, получавших ИСТ, при контроле ЭхоКГ в динамике отмечался достоверный прирост ФВ, в то время как в группе без ИСТ не было положительной динамики ни по одному из показателей и регистрировалось достоверное нарастание степени МР. Более того, среди пациентов, получавших ИСТ, была вдвое ниже частота достижения конечной точки «смерть + ТС». Полученные результаты нельзя объяснить лишь небольшими исходными различиями сравниваемых групп в виде расхождения ФВ на 5% и VTI менее 3 см. Эти данные наглядно демонстрируют целесообразность лечения миокардита у пациентов с НКМ. ИСТ позволяет улучшить или, как минимум, стабилизировать течение заболевания при НКМ, а большая смертность в подгруппе с миокардитом обусловлена тем, что, во-первых, не все пациенты получали ИСТ, во-вторых, лечение миокардита при генетически неполноценном миокарде требует больше времени, чем при изолированном миокардите и, наконец, возможно, требуется применение более агрессивной ИСТ у данной категории пациентов.

Мы не имеем возможности сравнить результаты ИСТ при миокардите в сочетании с НКМ в данными других исследований, т.к. этот вопрос детально не изучался. Более того, лишь в одном из упомянутых выше клинических случаев [15] проводилась ИСТ миокардита при помощи в/в вливаний дексаметазона 12 мг/сут. В двух случаях говорится о «симптоматическом» лечении миокардита, сводившемся с терапией ХСН, в одном диагноз миокардита был поставлен *post mortem*, в остальных случаях просто констатируется факт наличия миокардита. Отсутствие подобных данных в литературе лишь подчёркивает актуальность проблемы базисной терапии миокардита при НКМ.

4.2.3. Миокардит при сочетании гипертрофической кардиомиопатии и некомпактного миокарда

Смешанный фенотип ГКМП и НКМ был описан как в виде отдельных клинических случаев (в одном у молодой пациентки имелась сердечная недостаточность, во втором пациент был абсолютно бессимптомным) [203, 313], так и в виде серий наблюдений. В голландском регистре пациентов с НКМ, в который вошло 216 пациента, сочетание с ГКМП было обнаружено у 9 (4%) пациентов, у них, как и в нашей когорте, преимущественно выявлялись мутации в гене *MyBPC3* [104]. Коллеги из Белоруссии анализировали регистр из 286 пациентов с ГКМП, в котором у 8 (2,8%) было обнаружено сочетание с НКМ. У этих больных, по сравнению с изолированной ГКМП, была более выражена систолическая дисфункция и выше частота ЖТ. У 5 пациентов были обнаружены мутации в *MyBPC3*, а у двоих - в *MYH7* [318]. Аналогичные тенденции наблюдались и в нашей выборке пациентов. Данных о наличии миокардита у пациентов с сочетанием НКМ и ГКМП в литературе обнаружить не удалось.

Особенности пациентов с сочетанием ГКМП, НКМ и миокардита мы детально описали в разделах, посвященных ГКМП. Было показано, что эти пациенты тяжелее, чем пациенты с ГКМП и НКМ без миокардита, а миокардит у них протекает агрессивнее, чем миокардит при чистой ГКМП.

При анализе когорты пациентов с НКМ такое сочетание было обнаружено у 15 пациентов (12% от всех больных с НКМ), у трети из них был выявлен миокардит. При сравнении этих пациентов с больными с НКМ и миокардитом без ГКМП показано более глубокое поражение миокарда у первых: у них чаще регистрировались комплексы QS на ЭКГ, несмотря на сопоставимую выраженность желудочковых нарушений ритма вдвое выше была потребность в назначении амиодарона для их успешного подавления. Была показана достоверно более высокая смертность в подгруппе сочетания трех болезней миокарда: она составила 60% против 20% в подгруппе с НКМ и миокардитом ($p = 0,047$). При этом уровень иммунологической активности миокардита у пациентов не отличался, что говорит о том, что основной вклад в более тяжелое течение заболевания вносит именно сочетание двух кардиомиопатий.

4.2.4. Роль миокардита в оценке летального исхода у пациентов с некомпактным миокардом

Поиск предикторов неблагоприятных исходов при различных заболеваниях является клинически важной задачей, поэтому всегда вызывает интерес у исследователей. НКМ не стал исключением в этом отношении. Последние тренды направлены на применение в качестве предиктора неблагоприятных исходов (MACE) LGE при МРТ сердца [94, 340, 343]. Показано, что присутствие LGE повышает риск достижения комбинированной конечной точки. В нашей работе наличие отсроченного накопления не влияло на смерть, ТС или комбинированную конечную точку (смерть + ТС), однако имелись различия по влиянию этого показателя на частоту возникновения неустойчивой ЖТ (ЖТ у 72% с LGE vs 38,9% без LGE, $p = 0,019$). Вместе с тем, в качестве независимого предиктора развития неустойчивой ЖТ при регрессионном анализе этот параметр не сохранил своей статистической значимости. Более глубокого анализа влияния LGE на прогноз не проводилось, поскольку это не входило в цели и задачи нашего исследования. Помимо LGE как потенциальные предикторы неблагоприятных исходов при НКМ расцениваются ФВ ЛЖ, систолическая дисфункция ПЖ, бивентрикулярная сердечная недостаточность 3-4 ФК, а также фрагментация QRS [87, 246, 401, 430]. Ни в одном из исследований не изучался вклад миокардита в неблагоприятный прогноз. Нами показано четкое влияние миокардита на исходы, в том числе доказана его значимость как независимого предиктора летального исхода при НКМ (HR 5,8, 95% ДИ 1,3-25,0, $p = 0,02$). В результате предложена математическая модель для расчета индекса летальности, куда, наряду с наличием миокардита, вошли параметры, характеризующие выраженность ХСН (как стадия, так и ФК), ФВ ЛЖ, СДЛА, которое отражает степень гемодинамической перегрузки в малом круге кровообращения, уровень фибриногена, наличие устойчивой ЖТ, мутаций, ассоциированных с НКМ, а также факт сочетания с ГКМП. Таким образом, в наше уравнение входили как общепринятые предикторы неблагоприятных исходов при кардиомиопатиях, так и новые показатели. Самым неожиданным параметром, продемонстрировавшим высокую прогностическую значимость, стал уровень фибриногена. При НКМ он может быть косвенным показателем воспалительного процесса, хоть его повышение и не характерно для классического миокардита, а также возможным предиктором ишемических событий, которые вполне типичны для НКМ и ожидаемо негативно влияют на исход заболевания. В исследованиях, связанных с оценкой риска неблагоприятных исходов при ишемии миокарда и сердечной недостаточности, фибриноген также фигурирует как один из важных предикторов [193, 341, 364]. Как и все математические модели, наше уравнение нуждается в дальнейшей проспективной проверке на расширенной выборке больных.

4.2.5. Особенности пациентов с некомпактным миокардом в сочетании с острым и подострым миокардитом

Особая подгруппа пациентов, требующая отдельного обсуждения – это больные с НКМ в сочетании с острым/подострым миокардитом. Все эти пациенты были абсолютно стабильными до присоединения миокардита, ни у одного больного ранее не был диагностирован НКМ, что наглядно демонстрирует решающий вклад миокардита в возникновение и прогрессирование симптомов. У пятой части этих больных, помимо НКМ, были выявлены признаки ГКМП, что стало дополнительным фоном для присоединения воспаления. Пациенты с острым/подострым миокардитом были тяжелее по сравнению с больными с хроническим миокардитом: несмотря на одинаковый исходный уровень иммунологической активности, у них отмечалась выраженная систолическая дисфункция (ФВ < 35% была у 86,7% пациентов), у половины пациентов имелись признаки некроза миокарда, а у 40% произошли тромбоэмболические осложнения, в то время как при хроническом миокардите частота подобных событий была достоверно ниже, более того, у 17% была исключительно аритмическая форма заболевания. По исходам в этих подгруппах не выявлено достоверных различий, хотя валидный процент по смерти и комбинированной конечной точке «смерть + ТС» был выше в подгруппе острого/подострого миокардита. Отсутствие статистически значимых различий может быть обусловлено как небольшим количеством наблюдений (15 человек с острым/подострым миокардитом), так и хорошим ответом на лечение.

В структуре ИСТ при остром/подостром и хроническом миокардите достоверных различий не было, однако только в подгруппе острого/подострого миокардита в результате ИСТ отмечались статистически значимые прирост ФВ и снижение СДЛА, а также тенденция к нормализации размеров левых отделов и уменьшению степени митральной регургитации. Аналогичной статистически значимой динамики не отмечено ни у пациентов с острым/подострым миокардитом, которые не получали ИСТ, ни у пациентов с хроническим миокардитом, не зависимо от наличия ИСТ. Титры антикардиальных антител в динамике достоверно не снижались у пациентов с острым/подострым миокардитом, несмотря на ИСТ, в то время как у пациентов с хроническим миокардитом в результате ИСТ зафиксировано значимое снижение АтВПС. Это, вероятно, говорит о том, что при остром миокардите еще не сформировался антительный иммунный ответ и на данном этапе заболевания работают иные патогенетические механизмы (вероятно, каскад провоспалительных цитокинов), которые также успешно корректируются при помощи ИСТ. Вместе с тем, даже при анализе групп острого/подострого и хронического миокардита в динамике без учета ИСТ, прирост средней ФВ отмечен в обеих подгруппах, но при остром/подостром течении он составил 10,3%, а при

хроническом – 2%. Малый прирост ФВ при хроническом миокардите связан в том числе с наличием большого количества больных с аритмическими формами с исходно нормальной ФВ. В любом случае, назначение кардиотропной терапии целесообразно всем пациентам с НКМ в сочетании с миокардитом, независимо от формы заболевания и возможности назначения ИСТ

Таким образом, наибольший клинический эффект от назначения ИСТ в комплексе с кардиотропной и диуретической терапией отмечается у пациентов с острым/подострым миокардитом. Для того, чтобы реализовать данный потенциал, крайне важно своевременно поставить диагноз миокардита при НКМ и начать патогенетическую терапию.

4.2.6. Ограничения при анализе группы пациентов с некомпактным миокардом

Помимо сравнения между собой пациентов с миокардитом и без, где присутствовало большое количество наблюдений, проводился анализ небольших по количеству наблюдений подгрупп (НКМ+ГКМП, острый/подострый миокардит), в каждой из которых учитывалось наличие ИСТ. Это могло привести к ошибке второго рода, однако для уменьшения ее вероятности использовались только методы непараметрической статистики, а также анализировались не только статистически значимые различия, но и тенденции. Еще одним ограничением стал тот факт, что пациенты с НКМ и миокардитом, которые не получали ИСТ по различным причинам, были тяжелее по некоторым исходным параметрам (титр АтЭ, VTI и ФВ), что затрудняло оценку эффективности ИСТ. Однако они были сопоставимы по остальным показателям, включая ФК ХСН и размеры камер сердца, поэтому ответ на ИСТ и вдвое меньшую частоту достижения конечной точки «смерть + ТС» нельзя объяснить только небольшими исходными различиями.

4.3. Миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Возможность развития миокардита (который часто более осторожно называют воспалением) у больных с АКПЖ/АКПЖ на сегодня ни у кого не вызывает сомнений. По данным разных авторов, частота обнаружения воспалительных лимфоцитарных инфильтратов в миокарде составляет от 50 до 70%, [71, 75]. Эта инфильтрация долгое время рассматривалась как вторичный (иммунный?) феномен, что а priori предполагало отказ от какой-либо противовоспалительной терапии. Признаки активного воспаления в миокарде удается зафиксировать у значительной части больных (44%) с АКПЖ и при помощи позитронно-

эмиссионной томографии [39]. Вместе с тем, ни при одном другом генетическом заболевании миокарда взаимоотношения с миокардитом не носят столь интригующего характера [19].

4.3.1. Миокардит как триггер развития аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

АКПЖ является, по-видимому, единственной генетически детерминированной кардиомиопатией, для которой неоднократно показана возможность клинического дебюта после (в результате? в исходе?) острого миокардита. Еще в 2000 г. описан дебют заболевания в виде миокардита с дисфункцией ЛЖ и последующей трансформацией в типичную АКПЖ с дилатацией ПЖ и развитием ФЖ [70]. Повышение уровня тропонина (в сочетании с болями в грудной клетке) при неизмененных коронарных артериях выявлено у молодого пациента с АКПЖ и множественными эпизодами ЖТ (авторы не решаются называть это миокардитом), [413]. В похожем случае у пациента с болезнью Накоса авторы расценивают повышение тропонина с развитием устойчивой ЖТ именно как проявление острого миокардита [305]. В обоих случаях на ЭКГ не отмечено подъема сегмента ST [6, 19].

Достаточно давно выдвинута концепция миокардита как «горячей фазы» АКПЖ [72, 303]. Об «острой фазе» АКПЖ в виде миокардита предлагают думать у пациентов с отягощенным по АКПЖ семейным анамнезом, частоту развития такого варианта течения оценивают на уровне 3,5%, а в качестве его генетической основы рассматривают мутации в генах *DSP* и *LDB3* [210]. Меньшую частоту инфильтрации при бивентрикулярном поражении (44%) в сравнении ПЖ (83%) или ЛЖ (74%) формами рассматривают как более позднюю фазу АКПЖ со стиханием активности миокардита [162]. Вопрос о том, насколько исходные генетические дефекты (и какие именно) предрасполагают к развитию миокардита (в т. ч. острого), остается открытым [6, 19].

В ряде случаев острый миокардит становился провокатором развития первого в жизни больного приступа устойчивой ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ, при этом МРТ выявляла выраженную дилатацию ПЖ, которая не могла развиваться так быстро и свидетельствовала о предсуществующей АКПЖ; одновременно при МРТ отмечены типичные для миокардита признаки отека и субэпикардальное отсроченное контрастирование ПЖ [46]. Особенно убедительны описания таких случаев у детей, для которых ранняя манифестация АКПЖ вообще не очень характерна, [68]. Можно предполагать, что до развития острого миокардита АКПЖ существовала, но находилась у этих пациентов в пресимптоматической стадии [6, 19].

В нашей когорте пациентов с АКПЖ не было зарегистрировано ни одного случая повышения кардиоспецифических ферментов и острого или фульминантного миокардита в дебюте заболевания. Кроме того, не выявлено достоверного влияния миокардита на частоту развития ХСН, её стадию и ФК или на риск аритмических событий. Больные с миокардитом и без него не различались достоверно ни по размерам камер сердца, ни по систолической функции ЛЖ и ПЖ. Напротив, по ряду параметров (обмороки, ВСС в семье), у пациентов с миокардитом отмечалось более благоприятное течение, что позволяет рассматривать миокардит как эпигенетический фактор, который способствует реализации менее патогенной генетической основы, чем у больных с изолированной АКПЖ. Пациенты с АКПЖ и миокардитом не отличались от пациентов без миокардита ни давностью заболевания, ни частотой острого начала болезни, однако у них отмечалось значительное повышение всех титров антикардиальных антител. Складывается впечатление, что миокардит у пациентов с АКПЖ течет более латентно и скрыто, параллельно с основным заболеванием [6, 19].

4.3.2. Хронический миокардит при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

В литературе описаны случаи развития лимфоцитарного миокардита и клинической картины АКПЖ «на выходе» из него в отсутствие патогенных мутаций [25]. Авторы задаются вопросом: АКПЖ и миокардит – вариант течения или мимикрия? Действительно, в патогенезе миокардита и АКПЖ есть весьма сходные звенья, которые очень трудно разделить на первичные и вторичные. Одна из самых убедительных гипотез, объясняющих адипогенез при АКПЖ, говорит об активации стволовых клеток, [101, 269]. Но и при аритмическом варианте миокардита наблюдается субэндокардиальный липоматоз, который может иметь тот же источник [35]. Генетически неполноценные белки десмосом могут выступать в роли антигенов, индуцируя выработку аутоантител и развитие вторичного иммунного воспаления. Следует отметить, что в нашей выборке пациентов по данным МРТ жировые включения и истончения ПЖ достоверно чаще встречаются у пациентов без миокардита, что является отражением вклада в их образование скорее генетических, нежели воспалительных механизмов [19].

С другой стороны, описаны способность протеазы 2А вирусов Коксаки В вызывать повреждение дистрофина с выработкой антидесмосомных антител [164]; повреждение белков десмосом при гранулематозном миокардите, что может объяснять способность саркоидоза имитировать АКПЖ, [53]. Независимо от наличия мутаций, установлена высокая частота обнаружения и диагностическая значимость антител к десмоглеину в выявлении АКПЖ, [54]. Антикардиальные антитела и антитела к вставочным дискам также выявлены у большинства

пациентов с семейными формами АКПЖ и у половины – со спорадическими, что подтверждает участие аутоиммунных процессов в патогенезе АКПЖ и при наличии несомненной генетической основы, [184]. Авторы отмечают, что наличие аутоантител ассоциировалось с большей частотой аритмий, более низкой ФВ обоих желудочков. В нашем регистре пациентов с АКПЖ подобных корреляций не зафиксировано, однако отмечается значительное повышение всех титров антикардиальных антител у пациентов с миокардитом, что также говорит в пользу наличия аутоиммунного компонента в развитии миокардита при АКПЖ [19].

4.3.3. Лечение миокардита при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Принципиально, что данные, которые мы обсуждали выше, не находят практически никакого выхода ни в диагностике, ни в лечении АКПЖ. Соображения о вторичной природе миокардита с точки зрения лечения и прогноза не имеет, на наш взгляд, принципиального значения. Наличие несомненного иммунного компонента (в том числе в семьях с патогенными мутациями) должно ставить вопрос о проведении ИСТ. Кроме того, наличие вируса в миокарде, выявленное нами и отмеченное другими авторами [392], четко указывает на возможность «банальной» этиологии и первичной природы миокардита. Предполагают, что вирус может быть просто «свидетелем» при АКПЖ [136], но одновременное наличие высоко активного фатального миокардита подтверждает активную роль вируса [19].

Среди больных АКПЖ, включенных в настоящее исследование, миокардит, в том числе вирусный, диагностирован в 74,3% случаев. Доля вирус-позитивных форм среди пациентов, которым проводилось морфологическое исследование миокарда, составила 50%. В пользу первичной природы миокардита говорит и связь нарастания симптомов (аритмии и/или ХСН) с перенесенной инфекцией, отмеченная у 53,8% больных с миокардитом. Вместе с тем, у части больных воспаление действительно может носить вторичный характер. Однако в обоих случаях маркером воспаления служили высокие титры антикардиальных антител, что стало основанием для назначения ИСТ - по европейским стандартам относительно мягкой [19].

Что особенно важно, в нашем исследовании было установлено, что проведение ИСТ оказывает достоверный положительный эффект на течение желудочковых аритмий, статистически значимо снижает смертность (несмотря на большую исходную тяжесть больных) и предотвращает снижение систолической функции ЛЖ (ФВ), наблюдавшееся только в группе без ИСТ. При этом нами не было выявлено принципиальных различий между пациентами с АКПЖ с миокардитом и без него ни по исходным параметрам, ни по динамике внутри групп (независимо от факта ИСТ) [19].

4.3.4. Значение миокардита при различных клинических формах аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Тот факт, что, с одной стороны, мы не обнаружили принципиальных различий при сравнении между собой всех пациентов с АКПЖ с миокардитом и без ни исходно ни в динамике, однако видим четкие результаты лечения миокардита, говорит о том, что его вклад в формирование клинической картины и влияние на прогноз отличаются, в зависимости от клинической формы, что нивелировалось при сравнении всех пациентов. Так, миокардит, который в 2 раза чаще отмечался при латентной аритмической форме в сравнении с развернутой, являлся необходимым дополнением к «умеренным» генетическим нарушениям, которых в «чистом» виде было бы недостаточно для развертывания фенотипа болезни. Именно у больных с латентной формой выявлялись мутации преимущественно в генах не ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, поэтому вклад миокардита в развитие этой формы как минимум не менее значителен. При развернутой форме преобладали мутации в наиболее типичном для классической АКПЖ гене – *RKР2*, присоединения миокардита уже не требовалось для развития основного клинического проявления АКПЖ – устойчивой ЖТ. Это было наглядно продемонстрировано в том числе и при корреляционном анализе, продемонстрировавшим отрицательную связь между мутациями в гене *RKР2* и наличием миокардита [19].

В то же время при наиболее тяжелых формах болезни с высокой частотой выявления патогенных мутаций – АКПЖ с прогрессирующей бивентрикулярной ХСН и АКПЖ в сочетании с НКМ ЛЖ – доля миокардита оказалась максимальной (почти 90%), и здесь можно говорить о дополнительном утяжеляющем действии миокардита, в отсутствие которого болезнь проявилась бы все равно, но очевидно в менее тяжелой форме. В целом можно говорить о пропорциональном вкладе генетической основы и воспаления в формирование фенотипа АКПЖ: у одних пациентов в большей степени миокардит, у других – первичный генетический дефект приводили к сопоставимым клиническим проявлениям [19].

Важно, что своевременное лечение миокардита во многих случаях позволяет в значительной степени нивелировать то негативное влияние, которое он мог бы оказать на течение АКПЖ при различных клинических формах. В литературе отсутствуют данные, с которыми можно было бы сопоставить этот результат. Однако не вызывает сомнений необходимость продолжать исследования в заданном направлении [19].

4.3.5. Генетические основы миокардита при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Надо отметить, что несмотря на отсутствие достоверных положительных корреляций между мутациями в конкретных генах и наличием миокардита, структура мутаций существенно различалась у пациентов с АКПЖ с миокардитом и без. У пациентов с миокардитом на первом месте по частоте стояли мутации в гене десмоплакина. Они же преобладали и при АКПЖ с НКМ. Есть убедительные данные о корреляции мутаций в этом гене и развития ХСН [107, 213], возможно, в том числе за счет наличия миокардита, который не учитывался в приведенных исследованиях. С другой стороны, в литературе описана целая серия случаев миокардита с агрессивными желудочковыми нарушениями ритма у пациентов с мутациями в *DSP*, которым впоследствии был поставлен диагноз АКПЖ [40, 67, 286, 301]. Удивительно, что во всех этих работах авторы не допускают ни малейшей возможности сочетания АКПЖ и миокардита: даже несмотря на то, что лимфоцитарный миокардит у многих пациентов был верифицирован морфологически, исследователи расценивают его как мимикрию АКПЖ с мутацией в *DSP* под миокардит. Мы же считаем, что мутации в этом гене являются не только причиной АКПЖ, но и благоприятным фоном для присоединения миокардита. Описаны и мутации в гене *DSP* отдельных пациентов с сочетанием АКПЖ и НКМ [210], что, в совокупности с нашими данными позволяет предполагать этиологическую роль этого гена в формировании смешанного фенотипа.

На втором месте в структуре мутаций у пациентов с миокардитом стоял *FLNC*. Этот ген кодирует белок филамин С, который экспрессирует в кардиомиоцитах и скелетных мышцах и скрепляет актиновые филаменты в ортогональные сети в кортикальной цитоплазме и участвует в прикреплении мембранных белков к актиновому цитоскелету, т.е. не является десмосомным белком, однако тоже косвенно участвует в обеспечении межклеточных контактов [195]. Филамин С не является классическим геном, ответственным за развитие АКПЖ, однако его этиологическая роль при этой кардиомиопатии давно и активно обсуждается [199]. Возможно, достаточно высокая частота мутаций в этом гене (4,3% среди всех больных и 13,6% среди пациентов с положительными результатами ДНК-диагностики) в нашей когорте связана с особенностями российской популяции пациентов с АКПЖ или с тем, что он давно включен в нашу панель ДНК-диагностики АКПЖ. Есть данные, что мутации в этом гене ассоциированы с повышенным риском злокачественных желудочковых аритмий и ВСС [196, 287], поэтому являются дополнительным фактором риска, который следует учитывать при принятии решения об имплантации ИКД [37]. Мы же, вероятно впервые, высказываем предположение о возможной связи мутаций в гене *FLNC* с присоединением миокардита, поскольку у всех 3

больных с мутациями в этом гене был диагностирован миокардит, но ни у одного пациента без миокардита мутаций или VUCS в нем не найдено. Необходима проверка этой гипотезы на больших выборках пациентов.

Наконец, не менее неожиданно, в структуре мутаций у пациентов с АКПЖ и миокардитом второе место с филамином С разделили мутации в саркомерных генах (в частности *MYH7*, в т.ч. в одном случае в сочетании с *MyBPC3*). В основном эти мутации встречались у пациентов с сочетанием АКПЖ и НКМ, среди которых частота миокардита была максимально высока, но одна мутация была обнаружена и у пациента с латентной аритмической формой без гипертрофии миокарда. Такие перекресты лишней раз подчеркивают, насколько сложна генетика кардиомиопатий [150] и что к результатам ДНК-диагностики всегда следует подходить индивидуально и сопоставлять их с фенотипом пациента (Рисунок 87).

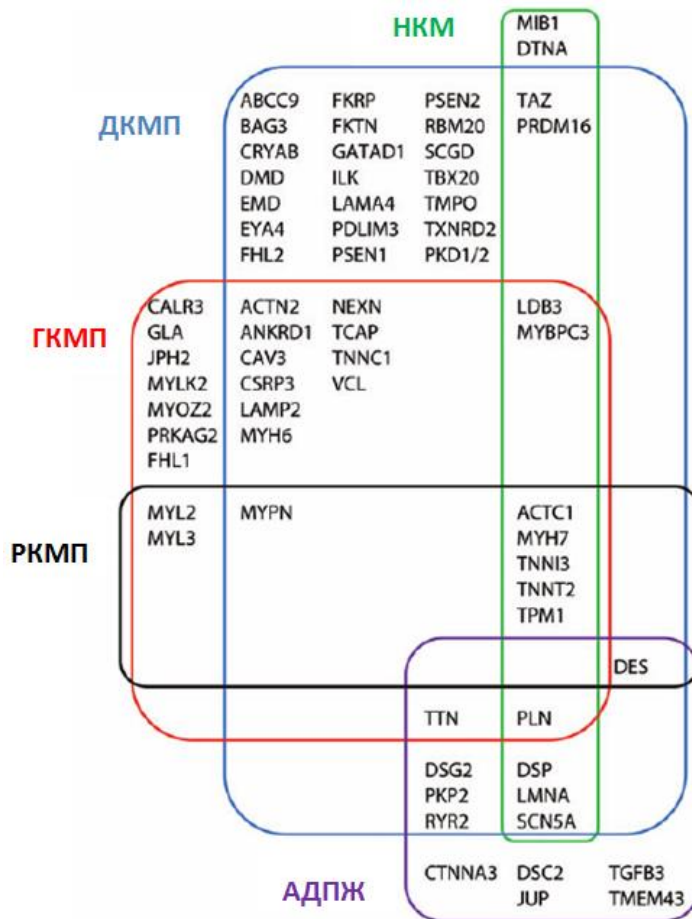


Рисунок 87 – Перекрестный спектр генов, мутации в которых ассоциированы с различными кардиомиопатиями [150]

Спектр мутаций в генах у пациентов с изолированной АКПЖ принципиально отличался от такового у пациентов с миокардитом. В структуре мутаций преобладали типичные десмосомные гены *PKP2* и *DSG2*, поломки в которых, как уже говорилось выше, не требуют присоединения миокардита для реализации аномальной генетической программы.

Таким образом, не только принадлежность больного к определенной клинической форме, но и мутации в генах *DSP*, *FLNC* и саркомерных генах при АКПЖ делают важным исключение (или верификацию) сопутствующего миокардита.

4.3.6. Предикторы неблагоприятных исходов при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Типичной особенностью АКПЖ является высокий риск ВСС, в связи с чем при этой кардиомиопатии особое внимание уделяется поиску предикторов неблагоприятных исходов: смерти от любых причин, ВСС, развитию устойчивой ЖТ и адекватных срабатываний ИКД. Ранее на меньшей выборке пациентов мы также оценивали возможные предикторы этих событий: наиболее значимым предиктором оправданного срабатывания ИКД стала дилатация ЛЖ (КДР ЛЖ ≥ 5 см), а предиктором развития устойчивой ЖТ – объем ПП ≥ 80 мл. В качестве предикторов развития ХСН были расценены дилатация ПП ≥ 70 мл и повышение уровня СРБ $\geq 0,2$ мг/дл. Повышение уровня СРБ $\geq 0,6$ мг/дл (без преходящих причин) и снижение ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ были ассоциированы с высоким риском летального исхода [17].

Мы оценили возможные предикторы смерти или ТС вследствие прогрессирующей ХСН и продемонстрировали отчетливое расхождение кривых в зависимости от наличия или отсутствия миокардита. Уровень значимости по этом признаку превышал 0,05, однако это, скорее всего, обусловлено ошибкой второго рода, т.к. количество пациентов, достигших комбинированной конечной точки (смерть или ТС вследствие рефрактерной ХСН), было небольшим. Наиболее значимыми факторами, увеличивающими риск этого неблагоприятного события, стали наличие ФП, которая является отражением электрической нестабильности миокарда и усугубляет гемодинамику, и как следствие дилатация ЛП > 96 мл и ПП > 138 мл, а также соотношение левого и правого желудочка менее 1,5 по данным ЭхоКГ (в рамках прогрессирующей правожелудочковой недостаточности). Наличие этих факторов, в сочетании с клинической картиной, является основанием для постановки больного в лист ожидания на ТС. Наличие миокардита не стало независимым предиктором комбинированной конечной точки, однако при комплексной оценке риска вошло в состав уравнения математической модели.

ХСН не является обязательным проявлением АКПЖ, однако может возникать и прогрессировать по мере фиброзно-жирового замещения миокарда. Ее частота в различных исследованиях варьирует от 7% до 49% [77, 88, 221], причем частота ХСН росла пропорционально размерам исследуемой выборки. Среди наших больных признаки ХСН отмечены у 41,4%, а на первый план явления ХСН выходили у 18,6% больных, которые были

отнесены к соответствующей клинической форме. В достаточно крупном американском исследовании, в которое вошло 289 пациентов (ХСН присутствовала у 49% из них), предикторами развития сердечной недостаточности стали снижение ФВ ПЖ, женский пол и негативные зубцы Т в левых грудных отведениях [221]. В нашем исследовании независимыми предикторами тяжелой ХСН с неблагоприятным исходом стали снижение ФВ ЛЖ, а со стороны ПЖ наиболее важной была его дилатация, а не снижение сократимости. Еще более масштабное исследование, проводившееся группой китайских и швейцарских ученых, насчитывало почти 400 пациентов с АКПЖ и его конечной точкой, как и у нас, являлись смерть или ТС, связанные с ХСН [311]. Наиболее значимыми предикторами в этом исследовании стали, как и у нас, ФП и ФВ ЛЖ, а также уровень креатинина, который мы не учитывали и который отражает выраженность застойных явлений по большому кругу кровообращения, а также среднетяжелая ТР. Последнюю мы тоже рассматривали как потенциальный предиктор, однако он утратил свою значимость при однофакторном анализе с применением регрессии Кокса. Тем не менее, степень ТР вошла в уравнение математической модели для комплексной оценки риска достижения конечной точки. Практически полное совпадение набора предикторов с полученными в мультицентровом исследовании с когортой больных в 5,5 больше, чем у нас, говорят о высокой репрезентативности нашей выборки пациентов и оптимальных статистических методах анализа информации, которые играют большое значение при поиске предикторов.

4.3.7. Отсроченное накопление контрастного препарата при магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

МРТ сердца является основным методом визуализации при диагностике АКПЖ, а также ценнейшим дополнительным методом инструментального обследования пациентов при неинвазивной диагностике миокардита [110]. Помимо отека миокарда, усиления интенсивности T1 и T2 сигнала, важным этапом является оценка LGE, субэпикардальная локализация которого может указывать на миокардит. В то же время, данный признак может указывать не только на наличие активного миокардита, но и на поствоспалительные изменения, а также на участки фиброзного замещения [353]. Последнее особенно важно при разграничении миокардита и АКПЖ и диагностике их сочетания, т.к. в рамках основного заболевания замещение миокарда соединительной тканью и жиром (последнее не является обязательным в соответствии с действующими критериями АКПЖ) происходит именно в направлении от эпикарда к эндокарду. В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий по частоте LGE между пациентами с АКПЖ и миокардитом и пациентами с

изолированной АКПЖ (51,9% vs 38,9, $p = 0,618$). Таким образом, чувствительность и специфичность МРТ для диагностики миокардита у пациентов с АКПЖ в нашей выборке составили 52% и 61%, а положительная и отрицательная предсказательная ценность – 79,4% и 30,6% соответственно. Есть данные специалистов из Санкт-Петербурга, которые были получены при сравнении ЭМБ и МРТ у пациентов с АКПЖ: у всех пациентов с сочетанием АКПЖ и миокардита по данным ЭМБ, признаки миокардита наблюдались и при МРТ сердца [3], однако в исследовании не уточняется, какие МРТ-критерии использовались для диагностики миокардита, поэтому нельзя исключить, что это было LGE в рамках основного заболевания. Надо отметить, что результаты МРТ сердца не является абсолютным в диагностике миокардита не только при АКПЖ, но и у пациентов без кардиомиопатий: в Европейском регистре миокардитов и кардиомиопатий (CMY-LT Registry, EORP), в котором мы принимали участие, отек миокарда и/или LGE отмечались лишь у трети детей и 57,4% взрослых с морфологически верифицированным миокардитом. Таким образом, наличие LGE при диагностике миокардита у пациентов с АКПЖ следует интерпретировать крайне аккуратно и обязательно в сочетании с другими признаками, в частности с уровнем антикардиальных антител. В настоящее время качество и точность МРТ сердца неуклонно растет благодаря техническому прогрессу в этой области и усовершенствованию алгоритмов компьютерной обработки получаемых изображений. Большие надежды возлагаются на LGE высокого разрешения, которое может помочь отдифференцировать активное воспаление, поствоспалительные изменения и АКПЖ [428].

4.3.8. Влияние миокардита на эффективность радиочастотной аблации при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

В цели и задачи нашего исследования не входила оценка эффективности РЧА, однако эта процедура была выполнена 27% пациентов в нашей когорте. При анализе данных обратил на себя внимание тот факт, у пациентов с АКПЖ без миокардита РЧА была эффективна во всех случаях (3 из трёх), а при наличии сопутствующего миокардита дала результат только в 50% (8 из 16) случаев, аналогичная тенденция сохранялась и при анализе отдельных клинических форм. Безусловно, количество наблюдений в нашем исследовании небольшое и данные различия не являются статистически значимыми, однако представляется вполне логичным, что наличие активного воспаления в миокарде снижает результативность РЧА, т.к. образуются новые очаги фиброза, что повышает электрическую неоднородность миокарда, и без того имеющуюся в рамках основного заболевания.

В литературе мы встретили исследование, в котором сравниваются результаты РЧА ЖТ у 23 пациентов с активным миокардитом и у 23 пациентов миокардитом в анамнезе. У 7 из 23 больных с активным миокардитом на протяжении 1,5 лет наблюдения произошел рецидив ЖТ, в то время как у пациентов без признаков активного миокардита на момент выполнения РЧА не было зарегистрировано ни одного рецидива [118]. Этой же научной группой позднее были опубликованы результаты более масштабного исследования, в которое вошло 125 пациентов с миокардитом (38% с активным и 62% в ремиссии), которым была проведена РЧА ЖТ: по прежнему самым достоверным предиктором рецидива нарушений ритма стал факт наличия активного миокардита (HR: 9.5; 95% ДИ: 2.6 - 35.3; $p < 0.001$) [244]. Продолжение исследований в данном направлении, в том числе и у пациентов с сочетанием миокардита с АКПЖ и другими кардиомиопатиями, представляется нам интересной и важной задачей.

4.3.9. Ограничения при анализе группы пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка

Наиболее очевидным ограничением в данной части исследования является относительно небольшое количество пациентов, а значит, при анализе отдельных подгрупп (4 клинических формы заболевания) существенно возрастает вероятность ошибки второго рода. Для снижения вероятности статистической погрешности мы использовали соответствующие непараметрические методы при сравнении средних и поиске предикторов неблагоприятных исходов. Полученные нами данные сопоставимы с результатами существенно крупных исследований в отношении предикторов неблагоприятных исходов. Сравнить наши данные по влиянию миокардита и его лечения на течение и исходы АКПЖ не представляется возможным, т.к. аналогичные исследования отсутствуют. Тем не менее, следует отметить, что наша когорта пациентов с АКПЖ является одной из самых крупных среди одноцентровых исследований. Наблюдение пациентов на протяжении многих лет в одной клинике позволяет нам гораздо более детально оценивать динамику и регистрировать первичные и вторичные точки заболевания.

4.4. Миокардит при первичной генетически детерминированной дилатационной кардиомиопатии

Миокардит является одной из ведущих причин развития синдрома ДКМП, его частота при комплексном обследовании пациентов с ДКМП достигает 60%, однако не менее 35%

случаев ДКМП приходится на долю первичных, генетически детерминированных, кардиомиопатий [10]. Миокардит при первичной ДКМП изучен недостаточно, и данные литературы преимущественно сводятся к описанию отдельных клинических случаев или небольших серий случаев, однако систематического изучения сопутствующего миокардита у этой группы пациентов не проводилось. Частота миокардита в группе с первичной генетически детерминированной ДКМП составила 56,7%, было проанализировано влияние миокардита на клиническое течение основного заболевания и прогноз.

4.4.1. Этиология миокардита при первичной дилатационной кардиомиопатией

В нашей работе среди пациентов с морфологически верифицированным миокардитом вирусный геном в миокарде был обнаружен у четверти больных. Это были вирус герпеса 6 типа, вирус Эбштейна-Барр, микст этих двух вирусов с цитомегаловирусом и парвовирусом В19. Последний присутствовал у трети вирус-положительных пациентов (самостоятельно или в сочетании с другими вирусами). Роль PVB19 в развитии миокардита активно обсуждается. Есть данные, что этот вирус не играет этиологической роли в возникновении и прогрессировании воспаления, поскольку нередко обнаруживается в миокарде лиц без заболеваний сердца, а также у пациентов с кардиомиопатиями без признаков миокардита [319, 358]. Среди наших больных с первичной ДКМП без признаков миокардита у одного больного также был обнаружен PVB19 в миокарде. Вирусы Эпштейна-Барр, герпеса 6 типа и цитомегаловирус относятся к семейству *Herpesviridae* и являются лимфотропными, они приводят к развитию миокардита опосредованным образом путем стимуляции иммунной системы [224]. Вирус Эпштейна-Барр способен вызывать хронический миокардит, для которого характерна инфильтрация CD8⁺ лимфоцитами [56]. Для вируса герпеса 6 типа типично поражение Т-клеток, приводящее к их патологической активации и развитию воспалительного процесса в миокарде, причем показано, что геном HHV6 способен встраиваться в ДНК соматических клеток, в том числе кардиомиоцитов, однако на данный момент точно не известно, способен ли он вызывать миокардит в том числе в состоянии интеграции в ДНК хозяина [256]. В то же время, для точной оценки вирулентности и, следовательно, этиологической роли в развитии миокардита всех кардиотропных вирусов, обнаруженных в нашей когорте пациентов, желательно определение количества копий ДНК в миокарде [298], чего, к сожалению мы не имели возможности сделать по техническим причинам.

Есть данные, что мутации в определенных генах при ДКМП делают пациентов в большей степени подверженными инфицированию определенными кардиотропными вирусами.

Так, например, у пациентов с ДКМП с мутациями в гене *DYSF* нарушается структура мембраны кардиомиоцитов, в связи с чем вирус Коксаки способен быстро распространяться в миокарде, приводя к развитию миокардита [151, 164, 174, 426].

Вместе с тем, три четверти пациентов с миокардитом, которым было выполнено морфологическое исследование миокарда в нашей когорте, были вирус-негативны. Это можно объяснить элиминацией вируса уже после того, как инфекция привела к запуску аутоиммунного воспаления [194]. Тем не менее, при первичной генетически детерминированной кардиомиопатии не все миокардиты имеют вирусную этиологию. У большинства наших пациентов с сочетанием ДКМП и миокардита отмечалось значительное повышение титров антикардиальных антител. При сравнении их с больными без миокардита достоверно выше были титры антител к АтВПС, близкие к статистически значимым различия получены по уровню АтЭ, кроме того, отмечалась четкая тенденция к более высокому уровню АНФ и АтКМЦ, что отражает аутоиммунную агрессию в отношении непосредственно кардиомиоцитов, включая ядра и сократительные волокна. В настоящее время активно обсуждается полиэтиологическая природа развития ДКМП [339]. Патогенные мутации у больных с генетически детерминированной ДКМП лишь отчасти определяют тяжесть заболевания и прогноз: огромное значение имеют эпигенетические факторы, одним из которых является миокардит [133]. Сами по себе мутации могут быть причиной развития вторичного воспаления в миокарде за счет активации макрофагов [97]. Продукция антикардиальных антител у пациентов с первичной ДКМП может быть обусловлена и аутоиммунной реакцией на генетически измененный миокард, опосредованной патологической экспрессией HLA 2 типа, что как раз описано у вирус-негативных пациентов [298, 396]. Есть данные, что в наибольшей степени развитию миокардита способствуют мутации в генах *DSP* (что мы отчетливо наблюдали у пациентов с АКПЖ), *TTN* и дистрофина [302]. Вместе с тем, ученые описывают мутации в упомянутых генах как повод искать генетическую основу для развития миокардита и в целом придерживаются мнения, что миокардит развивается у пациентов с патогенными мутациями, которые ранее, до присоединения воспаления, не проявляли себя в фенотипе. Наша концепция предполагает не только дебют заболевания с миокардита, но присоединение миокардита у пациентов с уже имеющейся первичной ДКМП как фактора прогрессирования заболевания. В литературе практически отсутствуют данные о сочетании ДКМП и миокардита. Так, в исследовании, выполненном на педиатрической популяции, четко описано сочетание первичной ДКМП у пациентов с положительными результатами ДНК-диагностики и миокардита, вместе с тем, авторы пишут о том, что у этих больных имеются критерии миокардита, но расценивают это воспаление как проявление самой кардиомиопатии и обсуждают необходимость разработки алгоритма, который позволит разграничить

генетическую ДКМП и миокардит, не допуская их возможного сочетания [152]. В нашей когорте пациентов картина мутаций в подгруппах с миокардитом и без существенно различалась: у больных с миокардитом преобладали мутации в *DES* и *MyBPC3*. Для последнего описан возможный механизм развития миокардита в модели на животных за счет активации макрофагов [97], в то время как роль мутаций в десмине в развитии воспаления на сегодняшний день не ясна и требует дальнейшего изучения. При обзоре литературы мы не встретили даже единичных случаев миокардита у пациентов с мутацией в этом гене. Описано лишь повышение уровня антител к десмину у пациентов с острым миокардитом в 1989 г [142].

4.4.2. Значение миокардита в течении первичной дилатационной кардиомиопатии

Какова бы ни была природа миокардита при первичной ДКМП, его присоединение ведет к снижению сократимости миокарда, а также прогрессированию фиброзного и фиброзно-жирового замещения кардиомиоцитов, что может вторично усиливать уже имеющийся воспалительный процесс, а также приводить к появлению или усугублению сердечной недостаточности и нарушений ритма [396]. Наши результаты полностью соответствуют этому тезису. Снижение ФВ отмечалось у всех пациентов с ДКМП, однако у в подгруппе с миокардитом, по сравнению с изолированной ДКМП, ФВ ЛЖ была достоверно ниже как при исходном обследовании пациентов, так и при контроле в динамике, при этом КДР ЛЖ у пациентов не различался. Таким образом, непосредственной причиной более низкой сократимости ЛЖ в подгруппе с миокардитом, наряду с основным заболеванием, было активное воспаление.

В отношении желудочковых нарушений ритма ситуация также была хуже в подгруппе с миокардитом: у пациентов в два раза чаще регистрировались эпизоды неустойчивой ЖТ, аритмии носили более упорный характер, что чаще требовало назначения амиодарона для их контроля, по сравнению с пациентами с ДКМП без миокардита. Таким образом, желудочковые аритмии являлись не только проявлением самой ДКМП, но и сопутствующего миокардита.

При анализе исходов у пациентов с ДКМП и миокардитом и изолированной ДКМП достоверных различий не выявлено, что может быть связано с относительно небольшим размером анализируемых подгрупп в рамках ошибки второго рода, однако обращает на себя внимание более высокая смертность у пациентов с миокардитом (35,5% vs 26,9%, $p = 0,342$), причем у пациенты с миокардитом значительно чаще умирали внезапно (14,7% vs 3,8%, $p = 0,171$) и вдвое чаще достигали комбинированной конечной точки «ВСС + адекватные срабатывания ИКД»: 29,4% vs 15,4%, $p = 0,168$. Всё это является отражением электрической

нестабильности миокарда, о которой мы говорили выше. Следовательно, при сочетании первичной ДКМП и миокардита, необходимо уделять особое внимание профилактике ВСС у пациентов.

4.4.3. Результаты лечения миокардита при первичной дилатационной кардиомиопатии

Итак, миокардит оказывает значительное влияние на течение и исходы первичной ДКМП и может быть иметь как первичную, вирусную, так и вторичную, аутоиммунную, природу на фоне генетически неполноценного миокарда. Однако наибольший интерес представляет практический выход из полученных нами данных, а именно – результаты лечения миокардита. В литературе преимущественно представлены результаты лечения миокардита, ставшего непосредственной причиной развития ДКМП, однако практически полностью отсутствуют данные о лечении миокардита у пациентов с генетически детерминированной ДКМП. В нашем исследовании было проведено сравнение между собой пациентов с ДКМП и миокардитом, которые получали и не получали ИСТ. Важно, что группы были полностью сопоставимы между собой по основным параметрам (иммунологическая активность миокардита, давность заболевания, ФВ ЛЖ, КДР, стадия и ФК ХСН), что делает более достоверными полученные результаты.

На фоне ИСТ удалось добиться снижения уровня иммунологической активности миокардита: достоверно снизились уровни АтЭ, АтКМЦ и АтВПС, по остальным типам Ат также отмечалась положительная динамика. Таким образом, мы наглядно продемонстрировали снижение уровня аутоиммунной агрессии у этой категории пациентов. В других работах аутоантитела к миокарду при первичной ДКМП рассматривались лишь как потенциальная мишень для терапевтического воздействия [97, 133], однако ИСТ не назначалась. Помимо лабораторной положительной динамики, отмечено убедительное клиническое улучшение состояния пациентов на фоне ИСТ, обусловленное статистически значимым приростом ФВ ЛЖ и стабилизацией размеров камер сердца, в то время как без ИСТ различия по ФВ ЛЖ были статистически недостоверны и, напротив, отмечалась тенденция к дилатации обоих предсердий, что отражало сохраняющуюся гемодинамическую перегрузку. Таким образом, назначение одной лишь стандартной кардиотропной и диуретической терапии, предписанной протоколами ведения пациентов с ХСН, проигрывало комплексному лечению пациентов, включавшему ИСТ миокардита. Наконец, показано влияние лечения миокардита при первичной ДКМП на исходы заболевания: смертность была в два раза ниже у пациентов, получавших ИСТ (23,8% vs 53,8%,

$p = 0,08$), что говорит об ее эффективности и целесообразности у пациентов с сочетанием первичной ДКМП и миокардита.

4.4.4. Предикторы неблагоприятных исходов при дилатационной кардиомиопатии

Пятилетний риск смертельного исхода при ДКМП достигает 20%, и именно ДКМП среди всех КМП принадлежит первое место в структуре причин ТС [208]. По этой причине крайне важным является поиск предикторов смерти и ТС у пациентов с ДКМП, чтобы заблаговременно выявлять пациентов высокого риска. Несомненно, прогноз во многом определяет этиология ДКМП. В исследовании, выполненном на педиатрической популяции, продемонстрировано, что худший прогноз был именно у пациентов с первичной, генетически детерминированной ДКМП, за исключением НКМ, в то время как у пациентов с ДКМП в рамках миокардита частота летальных исходов и ТС была ниже; предикторами смерти и ТС в данной выборке стали отягощенный по КМП или ВСС семейный анамнез, а также потребность в инотропной поддержке, а отсутствие дилатации ЛЖ и нормальная сократимость ПЖ, напротив, были предикторами благоприятного прогноза [157]. В нашем исследовании как раз представлена наиболее тяжелая категория пациентов – первичная ДКМП. Больные с НКМ, который тоже является генетической кардиомиопатией и может приводить к фенотипу ДКМП, не включались в нашу группу пациентов с ДКМП и были проанализированы отдельно. Мы выявили независимые предикторы смерти при первичной ДКМП при помощи однофакторного анализа, а также разработали математическую модель для комплексной оценки риска. В качестве независимых предикторов смерти статистическую значимость продемонстрировали морфологически подтвержденный миокардит, а также более очевидные параметры, такие как стадия и ФК ХСН, а также снижение ФВ менее 36% и регургитация на клапане легочной артерии от I ст и выше, последнее является отражением нарастания застоя в малом круге кровообращения. Надо отметить, что в группе ДКМП ФВ ЛЖ не имела такого высокого HR, как при других КМП, большее влияние на прогноз оказывало не само значение ФВ, а именно характеристики ХСН: стадия и ФК. В уравнение для комплексной оценки риска смерти, помимо перечисленных выше независимых предикторов, вошли переменные, которые не сработали в качестве самостоятельных предикторов, однако тоже достоверно различались между умершими и выжившими пациентами: это острое начало заболевания (один из критериев миокардита при использовании алгоритма неинвазивной диагностики, обладающий высокой чувствительностью, однако в ряде случаев он может быть и проявлением декомпенсации ХСН в рамках основного заболевания), степень митральной регургитации (в нашей выборке МР в

основном была вторичной за счет дилатации левых отделов), наличие неустойчивой ЖТ в отсутствие устойчивой (отражение электрической нестабильности миокарда, что имеет значение при комплексном анализе прогноза, т.к. треть пациентов в нашей когорте умерла внезапно), а также сам факт наличия миокардита, вне зависимости от способа постановки диагноза. Последний параметр требует отдельного обсуждения, т.к. в уравнение изначально уже был включен факт наличия морфологически подтвержденного миокардита. Вместе с тем, после введение в уравнение дополнительной переменной, характеристики модели улучшились. Это связано с двумя нюансами. Во-первых, ЭМБ выполнялась более тяжелым пациентам, поэтому наличие морфологически подтвержденного миокардита было ассоциировано с большим риском неблагоприятного исхода. Во-вторых, до того, как сам факт наличия миокардита вошел в модель, пациентов с исходно низкой ФВ и высоким ФК ХСН, которым диагноз миокардита был установлен неинвазивно, модель относил к категории крайне высокого риска. Вместе с тем, именно наличие миокардита было причиной значительного ухудшения состояния этой группы больных и его лечение было важной терапевтической мишенью, дающей резерв для улучшения. У некоторых пациентов из этой категории на фоне ИСТ миокардита отмечался прирост ФВ с 23% до 59%, с 14% до 46%, с 23% до 45% и т.д., что в корне меняло ситуацию.

Непосредственно оценки предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с первичной ДКМП с учетом наличия или отсутствия миокардита ранее не проводилось, однако есть несколько работ, в которых отдельно обсуждаются предикторы неблагоприятных исходов при воспалительной и первичной ДКМП. При ДКМП воспалительной этиологии наиболее мощными предикторами были расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/м², интервал QTc > 440 мс, а также нарастание ФК ХСН по NYHA [131]. Как и в нашем исследовании, низкая ФВ не была основным предиктором смерти. Что касается удлинения интервала QTc, нельзя исключить его вторичную природу в результате назначения антиаритмических препаратов III класса, т.к. в данном исследовании эта информация не отражена, описана лишь частота назначения дигоксина, иАПФ и β -блокаторов, хотя, наверняка, среди 55 пациентов с ДКМП были и те, кто нуждался в назначении амиодарона. Именно по этой причине мы не оценивали QTc в нашем исследовании, поскольку из-за антиаритмической терапии возникли бы неизбежные сложности в его интерпретации. Уровень креатинина (и следовательно, расчетная скорость клубочковой фильтрации), безусловно, важный параметр, который отражает в том числе и застой по большому кругу кровообращения, приводящий к нарушению перфузии почек, однако этот показатель довольно динамичен и, как правило, улучшается по мере коррекции кардиотропной и диуретической терапии у пациентов с декомпенсацией ХСН, поэтому мы также не учитывали его в нашей работе. Интересные данные

представлены в исследовании немецких ученых, в которое вошел 351 пациент с ДКМП: по результатам ЭМБ у 19% были критерии Далласа, у 39% - ИГХ признаки миокардита. Наличие критериев Далласа значительно уменьшало вероятность смерти или ТС (HR 0,42; 95% CI: 0,29-0,84, $p = 0,031$), в то время как ФВ ЛЖ оказывала существенно меньшее влияние на прогноз (HR 0,97; 95% CI: 0,94-0,99, $p = 0,019$) [317], а результаты ИГХ не влияли на прогноз вовсе. Авторы, также как и мы, расценивают наличие миокардита как дополнительный резерв в лечении ДКМП, однако объясняют это тем, что сроки развития ДКМП при миокардите меньше, чем при первичной ДКМП и есть вероятность, что пациент лучше ответит на стандартную кардиотропную и диуретическую терапию. Вместе с тем, существенным минусом этой работы является отсутствие ИСТ миокардита у этих больных.

Имеет смысл поиск дальнейших предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с ДКМП. Большие надежды возлагаются на МРТ сердца. Есть данные об успешном использовании МР-характеристик ЛП в качестве предикторов неблагоприятных исходов при ДКМП [264], в мультицентровом исследовании на 1165 пациентах с ДКМП неишемической этиологии продемонстрировано, что наличие LGE в 9,7 раз повышает вероятность жизнеугрожающих желудочковых аритмий (устойчивая ЖТ, адекватные срабатывания ИКД, ВСС) [239], а в исследовании китайских ученых показано, что LGE $>7,1\%$ массы ЛЖ является независимым предиктором смерти, ТС или госпитализации по поводу декомпенсации ХСН [102]. В перспективе представляется интересным оценить феномен LGE при МРТ сердца именно у пациентов с первичной ДКМП с целью уточнения его природы (воспаление? фиброз?) и выявления новых предикторов неблагоприятных исходов.

4.5. Миокардит при кардиомиопатиях с рестриктивным фенотипом

Рестриктивный фенотип при кардиомиопатиях является самым редким и малоизученным [128]. Этиология рестриктивных нарушений различна: это могут быть как первичные РКМП, обусловленные мутациями в десмине, тропонине I, саркомерных генах, так и РКМП в рамках амилоидоза (транстиретинового, AL-амилоидоза и других, более редких форм амилоидоза с поражением сердца), болезней накопления (гликогенозы, гемохроматоз, болезнь Фабри), эластической псевдоксантомы и эндомиокардита Леффлера. В нашей когорте пациентов с рестриктивным фенотипом на первом месте стоит первичная РКМП (50%), на втором месте - амилоидоз с поражением сердца (44%), причем среди пациентов с амилоидозом в 61,5% диагностирован AL-амилоидоз, а в 38,5% TTR-амилоидоз. У 6,7% рестриктивный фенотип развился в рамках болезни Данона и эндомиокардита Леффлера. Таким образом, в нашем

исследовании охвачены практически все основные причины развития РКМП. Интересно, что у 6 (20%) пациентов одновременно с РКМП присутствовал НКМ. Вероятно, это связано с общей генетической природой этих кардиомиопатий. Например, как РКМП, так и НКМ могут быть обусловлены мутациями в саркомерных генах и десмине [78, 372, 391], нельзя исключить и вторичное возникновение некомпактного слоя как реакции на перегрузку. Вместе с тем, данные о сочетании РКМП и НКМ в литературе обнаружить не удалось. Общая частота миокардита среди пациентов с рестриктивным фенотипом составила 36,7%, однако, в связи с высокой гетерогенностью нашей выборки, мы отдельно проанализировали пациентов с первичной РКМП и с амилоидозом, а также больных с иными причинами возникновения рестриктивного фенотипа, поэтому имеет смысл обсудить полученные результаты также отдельно.

4.5.1. Миокардит при первичной рестриктивной кардиомиопатии

Среди больных с первичной РКМП миокардит был диагностирован у трети пациентов. В литературе сведения о миокардите при РКМП крайне ограничены. В исследовании, в котором проанализированы результаты 851 ЭМБ и обсуждается их влияние на тактику ведения пациентов, большинство биопсий (33,6%, $n = 286$) было выполнено именно в связи с рестриктивным фенотипом неясного генеза (в первую очередь предполагалась морфологическая верификация амилоидоза). Амилоид был обнаружен у 57 (19,9%) пациентов, а на втором месте после амилоидоза шел именно миокардит (6,6%, $n = 19$). Примечательно, что лечение миокардита ГКС после его обнаружения последовало лишь у 2 из 19 пациентов [183]. Это отдельная проблема, которая касается миокардита не только при РКМП, но и при других кардиомиопатиях, а также и просто изолированного миокардита. В реальной клинической практике нередко врачи совершенно обоснованно подозревают миокардит, однако даже в случае его успешной морфологической верификации далеко не всегда назначается ИСТ. Сочетание РКМП и миокардита упоминается еще в одном исследовании, целью которого было оценить ЭхоКГ-особенности у 41 пациента с морфологически верифицированным миокардитом: в нём у 7% больных отмечались выраженные рестриктивные нарушения [167]. Данные о рестриктивном типе гемодинамики при миокардите описаны еще в одном исследовании: из 30 пациентов с морфологически верифицированным лимфоцитарным миокардитом диастолическая дисфункция по рестриктивному типу отмечалась у 25 (83,3%), отношение E/A было достоверно выше у пациентов с миокардитом по сравнению с контрольной группой ($2,5 \pm 1,3$ vs $1,5 \pm 0,5$, $p < 0.0001$) [265]. Данное исследование было выполнено в 1994 г и его данные существенно отличаются от предыдущего. С одной стороны,

эти данные заставляют задуматься о возможной мимикрии миокардита под фенотип РКМП, но с другой требуют подтверждения в более поздних исследованиях с применением современного оборудования для выполнения ЭхоКГ, которые отсутствуют. Основываясь на нашем собственном опыте работы с пациентами с лимфоцитарным миокардитом, следует отметить, что рестриктивный тип гемодинамики не является характерным для этого заболевания. Наконец, в литературе описан единичный клинический случай миокардита при РКМП у новорожденного, вызванного вирусом Коксаки В4 [324]. Таким образом, в представленных исследованиях частота миокардита не превышала 7%, в то время как в нашей выборке она была гораздо выше и составила 33%. Мы связываем это в первую очередь с тем, что данная группа представлена пациентами с первичной, генетически детерминированной РКМП, а генетически измененный миокард, как мы многократно упоминали выше, является благоприятным фоном для присоединения миокардита. Во-вторых, мы прицельно проводили диагностику миокардита каждому из пациентов, в то время как цели двух упомянутых выше исследований были абсолютно иными.

У пациентов с РКМП в сочетании с миокардитом преобладали мутации в гене *MyBPC3*, что дает основание предполагать, что мутации в нем являются благоприятным фоном для присоединения миокардита, однако для подтверждения этой гипотезы требуется большее количество наблюдений. При анализе особенностей миокардита при РКМП обращало на себя внимание повышение титра АНФ, причем он был выше, чем у пациентов с миокардитом в сочетании иными кардиомиопатиями. Это может указывать на особый иммунный механизм развития миокардита у пациентов с РКМП, который требует дальнейшего изучения. Кроме того, у пациентов с миокардитом отмечалась тенденция к повышению АтЭ. Интересно, что АтГМК были повышены не только у пациентов с миокардитом, но и у больных с изолированной РКМП (1:160 [1:80; 1:320]). В литературе удалось обнаружить сведения об антителах к десмину у пациентки с РКМП, причем интересно, что мутации были обнаружены не в этом гене, а в *MyBPC3* and *CSRP3*. Эти данные также говорят о важности иммунного компонента в патогенезе заболевания. Надо отметить, что у пациентов с РКМП в сочетании с миокардитом и без него не отмечалось существенных различий по частоте острого начала болезни или связи дебюта заболевания с перенесенной инфекцией, хотя у одной из двух больных с миокардитом, которым проводилось морфологическое исследование миокарда была вирус-позитивна. По всей видимости, миокардит при РКМП имеет более скрытое, латентное течение, приводящее к усугублению склеротических процессов в миокарде, который присутствует в том числе и в рамках основного заболевания. Именно этим можно объяснить желудочковые нарушения ритма, более тяжелую диастолическую дисфункцию, более низкую

ФВ в отдаленном периоде и как следствие более высокую стадию ХСН у пациентов с РКМП в сочетании с миокардитом.

Результаты лечения миокардита в этой группе пациентов оценить сложно из-за малого количества наблюдений. У одной пациентки отмечался хороший ответ на лечение, у второй больной положительной динамики отмечено не было. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение этой проблемы на большей выборке пациентов. По частоте летальных исходов статистически значимой динамики у пациентов с миокардитом и без отмечено не было, однако в подгруппе без миокардита умерло 2 пациента (20%), а среди больных с сочетанием миокардита и РКМП смертей не было, что может быть обусловлено в том числе результатами лечения миокардита [284].

4.5.2. Миокардит при других причинах поражения сердца с рестриктивным фенотипом

Миокардит был диагностирован и у пациентов с более редкими причинами развития фенотипа РКМП: у одной пациентки с болезнью Данона и у одной с эндомиокардитом Леффлера, который протекал по типу панкардита и достаточно подробно представлен в результатах лечения. При эндомиокардите Леффлера воспаление является неотъемлемой составляющей патогенеза заболевания и приводит к тромбообразованию и тяжелой рестриктивной дисфункции за счет агрессивного эозинофильного характера воспаления и поражения не только миокарда, но и эндокарда [100, 359, 420]. Миокардит при болезни Данона подробно обсуждался выше (см. пункт 4.1.3).

4.5.3. Ограничения при анализе группы пациентов с рестриктивным фенотипом

Основным ограничением исследования в группе РКМП является небольшое количество наблюдений ввиду редкости рестриктивной кардиомиопатии. Более того, данная группа больных была достаточно гетерогенна и представлена пациентами с первичной РКМП, различными типами амилоидоза с поражением сердца и единичными пациентами с рестриктивным типом гемодинамики иной этиологии. В связи с этим неизбежно проводилось исследование небольших групп пациентов, разделенных на подгруппы в зависимости наличия или отсутствия миокардита. Это неизбежно приводит в высокой вероятности ошибки второго рода, однако в данной части работы мы постарались максимально аккуратно проанализировать не только показатели, по которым различия достигали статистической значимости, но и тенденции по всем остальным ключевым параметрам. По тем же причинам проводился поиск

предикторов неблагоприятных исходов, а также была существенно затруднена оценка результатов ИСТ миокардита как в подгруппе первичной РКМП, так и в подгруппе с амилоидозом, поскольку не было возможности сопоставить между собой пациентов с миокардитом, получавших и не получавших ИСТ, как это делалось в других разделах исследования.

4.6. Миокардит при амилоидозе с поражением сердца

При амилоидозе с поражением сердца преобладал характерный для этого заболевания смешанный фенотип, где гипертрофия миокарда сочеталась с рестриктивными нарушениями, однако были и пациенты, где на первый план выходили только рестриктивные нарушения с минимальной гипертрофией миокарда или наоборот, больные с гипертрофией миокарда с умеренными нарушениями диастолической функции. Частота AL- и TTR-амилоидоза в группе составила 58% и 42% соответственно. По данным литературы самым частым вариантом амилоидоза с поражением сердца является AL-амилоидоз и на его долю приходится порядка 67% [386]. Тем не менее, размер нашей подгруппы пациентов с амилоидозом относительно небольшой ($n = 19$), что вполне объясняет такое смещение. Миокардит выявлен приблизительно в трети случаев. Обращает на себя внимание тот факт, что миокардит был обнаружен у 5 пациентов с AL-амилоидозом и лишь 1 больного с TTR-амилоидозом. Если отдельно оценить частоту миокардита в подгруппе с AL-амилоидозом, то в нашей выборке она составит 45,5%. Схожие данные есть и в литературе, где описана высокая частота воспаления у пациентов с AL-амилоидозом (57%) и обсуждается негативное влияние воспалительного процесса на прогноз [251]. Это может быть связано с тем, что при AL-амилоидозе дополнительный вклад в развитие миокардита вносит прямое токсическое воздействие легких цепей на миокард, что приводит к развитию вторичного воспаления [247]. Данный механизм может объяснить и тот факт, что при миокардите у пациентов с амилоидозом с поражением сердца не отмечено значимого повышения титров антикардиальных антител, они статистически не различались у пациентов с миокардитом и без.

У наших пациентов с сочетанием амилоидоза и миокардита обращали на себя внимание большая частота ЖТ и нарушения внутрижелудочковой проводимости, что указывает на более глубокое поражение миокарда и повышенный риск ВСС. Надо отметить, что профилактика ВСС у больных с AL-амилоидозом является сложной проблемой. До 30% пациентов с AL-амилоидозом умирают внезапно в течение 90 дней с момента постановки диагноза [382], но в связи с относительно небольшой ожидаемой продолжительностью жизни (менее года от

момента появления симптомов сердечной недостаточности [390]) показания к имплантации ИКД этой группе пациентов обсуждались мало. Тем не менее, благодаря современным возможностям специфической терапии AL-амилоидоза гематологического ответа удается добиться у 69%, а ответа со стороны сердца — у 42% пациентов, в результате общая выживаемость больных с поражением сердца достигает 46 месяцев [316], что существенно превышает 1 год. Несмотря на это, в отечественных рекомендациях по желудочковым нарушениям ритма и ВСС в редакции 2020 г. упоминания об амилоидозе сердца полностью отсутствуют. В рекомендациях Европейского общества кардиологов, вышедших 26 августа 2022 г. появляется указание на то, что у пациентов с амилоидозом и гемодинамически нестабильной ЖТ следует рассмотреть имплантацию ИКД (IIa, C), после тщательного обсуждения конкурирующих рисков неаритмической смерти и смерти, не связанной с поражением сердца [38]. Данные рекомендации основаны на небольшом исследовании 2008 г, в которое вошло всего 19 пациентов с амилоидозом сердца с обмороками и/или частой желудочковой экстрасистолией. В этой работе говорится о том, что лишь отдельные пациенты с амилоидозом сердца выигрывают от имплантации ИКД, а большинство из них погибает в результате электромеханической диссоциации и других причин, не поддающихся терапии ИКД [346]. В 2021 г. были опубликованы результаты нарративного обзора работ о роли ИКД в профилактике ВСС у пациентов с амилоидозом сердца. В него вошли данные 11 ретроспективных исследований (суммарно около 718 пациентов), в результате анализа которых показано, что у четверти больных были зафиксированы адекватные срабатывания ИКД, причем у 88% этих пациентов шоки были эффективны и пациенты выжили, однако у 68% больных во всей выборке наличие ИКД не оказывало влияния на выживаемость. [268]. Существенным ограничением этого обзора является то, что в него вошли пациенты не только с AL-амилоидозом, но и с другими формами амилоидоза с поражением сердца, кроме того, в каждом из исследований использовались различные критерии отбора больных для имплантации ИКД, а в некоторых работах эти критерии не были указаны вовсе. Стратификация риска ВСС требует гибкого, комплексного подхода и не может быть основана только на снижении ФВ менее 35% или наличии гемодинамически нестабильной ЖТ. Есть данные, что присутствие даже парной ЖЭС у пациентов с AL-амилоидозом является предиктором неблагоприятного прогноза [228]. Активно ведутся поиски эхокардиографических и МР-предикторов ВСС: показано, что снижение продольной деформации миокарда повышает риск желудочковых аритмий, а трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата и признаки отека ассоциированы с более низкой выживаемостью пациентов с AL-амилоидозом [292, 315, 342]. Отек миокарда – один из признаков активного миокардита, поэтому нельзя исключить, что у пациентов с признаками отека при МРТ истинной причиной ухудшения прогноза является

именно присоединение миокардита. Ещё один важный аспект ВСС при AL-амилоидозе обсуждается группой итальянских ученых: они проанализировали регистр из 66 пациентов, из которых 8 (12%) перенесли остановку сердца из-за желудочковых нарушений ритма спустя в среднем 6 мес. от момента постановки диагноза (4 умерло, 4 выжило благодаря срабатываниям ИКД или наружной дефибрилляции). Что особенно важно, у всех 8 ВСС произошла во время курса химиотерапии циклофосфаном, бортезомибом и дексаметазоном, только у 1 больного в дальнейшем наблюдались адекватные срабатывания ИКД в период ремиссии. Исходя из этого высказывается предположение, что химиотерапия повышает риск ВСС из-за дополнительного кардиотоксического эффекта, однако также необходима проверка этой гипотезы на больших выборках больных [421]. Возможно, пациентам с AL-амилоидозом с желудочковыми нарушениями ритма без нарушений проводимости имеет смысл имплантация подкожных ИКД на период курсов химиотерапии. Среди наших пациентов с AL-амилоидозом внезапно умерли двое, причем один из пациентов именно в период специфической терапии амилоидоза. Нельзя исключить, что миокардит дополнительно повышает риск ВСС у больных с AL-амилоидозом, поскольку у пациентов с миокардитом ЖТ регистрируется достоверно чаще.

Смертность у пациентов с амилоидозом с миокардитом и без практически не различалась (50% vs 46,2%, $p > 0,05$), что подчеркивает злокачественный характер основного заболевания. Лечение миокардита позволило в некоторой степени стабилизировать состояние пациентов, т.к. при динамическом наблюдении за больными достоверной отрицательной динамики по эхокардиографическим параметрам не отмечалось, уменьшалось бремя желудочковых аритмий. В то же время, достоверных различий по стадии сердечной недостаточности и частоте летальных исходов в подгруппе с миокардитом и без миокардита не было, что связано с тяжестью поражения сердца в рамках основного заболевания. Следует отдельно отметить, что из 11 пациентов с AL-амилоидозом в нашей выборке умерло 7 (63,6%), в то время как из 8 пациентов с TTR-амилоидозом – только 2 (25,0%). Такая статистика согласуется с данными литературы относительно крайне неблагоприятного прогноза при AL-амилоидоза по сравнению с TTR-амилоидозом [316]. Таким образом, миокардит при AL-амилоидозе приводит к более тяжелым клиническим проявлениям заболевания, однако достоверно не влияет на исходы из-за быстропрогрессирующего характера основного заболевания.

Еще один интересный аспект – связь дебюта болезни или декомпенсации сердечной недостаточности с новой коронавирусной инфекцией, которая отмечена в нашей выборке у 50% пациентов с сочетанием амилоидоза и миокардита. Во всех случаях это были пациенты с AL-амилоидозом. Во-первых, SARS-Cov-2 мог стать триггером развития миокардита [127; 344; 369]. Во-вторых, сейчас активно обсуждается вклад COVID-19 в развитие процесса развития

амилоидоза за счет особых свойства S, E и N-белки вируса SARS-CoV-2, в которых присутствуют амилоидогенные области [367, 395]. Таким образом, при поражении сердца, возникшем после новой коронавирусной инфекции, следует рассматривать возможные миокардит, AL-амилоидоз или их сочетание.

4.7. Особенности сопутствующего миокардита, в зависимости от типа первичной генетически детерминированной кардиомиопатии

В этом небольшом разделе работы представлен уникальный материал, в котором проводится сравнительный анализ особенностей миокардита, в зависимости от того, при какой кардиомиопатии он развился.

Частота миокардита оказалась наиболее высокой при АКПЖ. Миокардит наблюдался практически у трёх четвертей пациентов, причем обращал на себя внимание значимый вклад аутоиммунной агрессии в развитие воспаления: ни при одной другой КМП не были повышены все виды антикардиальных антител. Наряду с иммунным механизмом, присутствовал и первичный, вирусный, компонент, т.к. половина больных была вирус-позитивна по миокарду. Следует отметить, что острое начало болезни и связь дебюта с перенесенной инфекцией тоже прослеживались у половины больных с АКПЖ. Частота обнаружения патогенных мутаций тоже была самой высокой при АКПЖ и составила 25%. В литературе активно обсуждается вклад воспаления в возникновение и прогрессирование АКПЖ, причем речь идет как о «банальном» вирусном миокардите [73, 138], так и об аутоантителах [54, 145, 184]. Смертность в группе сочетания миокардита и АКПЖ была самой низкой, что обусловлено хорошими результатами лечения миокардита у этой категории пациентов за счет возможности воздействовать на аутоиммунный компонент при помощи ИСТ. Таким образом, миокардит при АКПЖ играет значимую роль в формировании фенотипа и исходах заболевания, хотя его роль и различается, в зависимости от клинической формы АКПЖ, что детально обсуждалось выше.

На втором месте по частоте сопутствующего миокардита стоит первичная ДКМП (56,7%). Надо отметить, что вирусный геном в миокарде был обнаружен только у четверти больных (приблизительно вдвое реже, чем при АКПЖ, ГКМП или НКМ), что может указывать на большую роль иммунных механизмов развития миокардита при этой кардиомиопатии. В частности, обращает на себя внимание повышение АтЭ по сравнению с больными с изолированной ДКМП, которое отсутствует при других кардиомиопатиях, кроме АКПЖ, и может быть проявлением васкулита на фоне миокардита. Частота обнаружения мутаций у пациентов с сочетанием первичной ДКМП и миокардита была сопоставима с другими группами

и составила 20%. Наличие мутаций, приводящих к синтезу измененных белков кардиомиоцитов, может также являться дополнительной мишенью для развития аутоиммунного повреждения миокарда [133]. Несмотря на сравнительно небольшое число вирус-позитивных больных, у подавляющего большинства пациентов (91,2%) отмечалось острое начало заболевания (что значительно реже наблюдалось при других КМП), а у половины - связь дебюта с перенесённой инфекцией. Возможно, триггером для развития воспаления в этих случаях становился не сам вирус и присущие ему свойства, а патологическая активация иммунной системы после перенесенной болезни [396]. Смертность среди пациентов с ДКМП в сочетании с миокардитом была самой высокой (35,3%), по сравнению с другими кардиомиопатиями, что с одной стороны является проявлением основного заболевания, но с другой отражает и тяжесть самого миокардита, тк при ДКМП без миокардита смертность была ниже (26,9%) а среди пациентов с миокардитом, которые не получали ИСТ, еще выше (53,8%).

На третьем месте по частоте миокардита с небольшим отрывом от ДКМП идет НКМ (54,4%). Некомпактный слой является благоприятной мишенью для присоединения вирусов [124, 191, 322], это подтверждает тот факт, что почти половина пациентов была вирус-позитивна по миокарду; острое начало болезни фиксировалось еще чаще, в 75% случаев. Вместе с тем, присутствовал и активный иммунный компонент, что отражает повышение титров АтКМЦ, АтГМК и АтВПС. Частота выявления мутаций у пациентов с сочетанием НКМ и миокардита была самой низкой, по сравнению с другими КМП. Это связано с высокой генетической гетерогенностью НКМ и с тем, что известны далеко не все гены, которые могут приводить к некомпактному фенотипу. Частота неблагоприятных исходов при сочетании миокардита с НКМ была достаточно высока (20,6%), причем еще 7,9% была выполнена ТС, в отсутствие которой исход тоже был бы неблагоприятным. Как и при ДКМП, это является не только особенностью самой кардиомиопатии, но и влиянием миокардита, поскольку у больных с миокардитом, которые не получали ИСТ, эти цифры существенно выше (смерть - 36%; смерть+ТС - 44%), а у пациентов с изолированным НКМ смертность составила всего 5,3%.

Четвертое место по частоте миокардита заняла РКМП (37,5%). Частота обнаружения вирусного генома при ней была невысока относительно других кардиомиопатий, как и при ДКМП, однако в данном случае это могло быть связано с небольшим количеством больных, которым было выполнено морфологическое исследование миокарда и с тем, что эта группа самая малочисленная в силу редкости РКМП. Тем не менее, острое начало заболевания и связь с инфекцией у пациентов с миокардитом в сочетании с РКМП также регистрировались реже, чем при других КМП, по этим признакам не было различий между пациентами с РКМП в сочетании с миокардитом и без него. Это может указывать на более скрытое, латентное течение миокардита при РКМП. Отличительной особенностью этой группы стало значительное

повышения титра АНФ, по сравнению с другими кардиомиопатиями, при этом остальные антитела оставались относительно невысокими и статистически значимо не отличались от таковых у пациентов с изолированной РКМП. Возможно, это является отражением некоего особенного механизма миокардита при РКМП, который требует дальнейшего изучения. Смертность при сочетании миокардита и РКМП была минимальной и сопоставима с таковой при АКПЖ. Что касается результатов лечения миокардита у пациентов с РКМП, то они требуют дальнейшего изучения на большем количестве пациентов.

Реже всего сопутствующий миокардит отмечался при ГКМП. Его частота составила 30,9%, однако при ГКМП была самый высокий процент вирус-позитивных миокардитов (58,3%). Это дает основание предполагать, что гипертрофированный миокард, как и некомпактный слой, может являться благоприятной мишенью для присоединения вирусной инфекции, тем более что как ГКМП, так и НКМ могут быть обусловлены мутациями в саркомерных генах, что подчеркивает их общность. По частоте острого начала и связи дебюта с перенесенной инфекцией ГКМП лишь немного уступает НКМ. Тем не менее, данных в литературе о молекулярных механизмах, которые могли бы способствовать адгезии или быстрому распространению вируса по миокарду при мутациях в саркомерных генах, как при мутациях в генах, ассоциированных с ДКМП, мы не обнаружили. По частоте выявления патогенных мутаций ГКМП идет на втором месте после АКПЖ и РКМП – они обнаружены у пятой части пациентов с миокардитом. Особенностью ГКМП в сочетании с миокардитом является изолированное повышение титра антител к кардиомиоцитам по сравнению с пациентами с изолированной ГКМП. Возможно, это является отражением того, что именно кардиомиоциты являются непосредственной мишенью для аутоиммунной атаки, в т.ч. в связи с нарушением структуры саркомерных белков. Относительно антикардиальных антител при ГКМП в литературе встречается мало работ, преимущественно 70-х – 80-х годов, которые просто констатируют их наличие у пациентов с «идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом», в самой «свежей» работе 1992 г. В. Maisch продемонстрировано, что у 78% пациентов с ГКМП были выявлены Ат к сарколемме, а у 43% - к миофибриллам, что перекликается с нашими данными об антителах к кардиомиоцитам [277]. Частота летальных исходов у пациентов с миокардитом и ГКМП оказалась высокой (26,7%) и стоит на втором месте после ДКМП. У пациентов с ГКМП без миокардита смертность была значимо ниже, 6,4%. Таким образом, при ГКМП миокардит оказывает существенное влияние на исходы заболевания, как и при других КМП.

4.8. Значение SARS-CoV-2-индуцированного миокардита у пациентов с первичными кардиомиопатиями

Идущая на спад пандемия новой коронавирусной инфекции (COronaVIrus Disease 2019, COVID-19) поставила больных с первичными заболеваниями миокарда в ситуацию повышенного риска. Наряду с неспецифическими механизмами декомпенсации, можно было ожидать развития истинного коронавирусного миокардита на фоне кардиомиопатии. Однако в литературе случаев морфологически верифицированного миокардита, индуцированного SARS-CoV-2 у больных с кардиомиопатиями не описано. Отсутствие подобных описаний в литературе может объясняться сложностью морфологической верификации миокардита, который диагностировать без биопсии на фоне кардиомиопатии, имеющей сходную симптоматику, крайне трудно. В этой ситуации высокоактуальными представляются как отдельные описания достоверного коронавирусного миокардита при кардиомиопатиях, так и анализ серии таких случаев, представленный в нашем исследовании.

В литературе удалось обнаружить лишь описание вероятного острого поствакцинального миокардита у больного с аритмогенной кардиомиопатией [115] и единственный случай вероятного острого миокардита у ранее бессимптомного пациента с НКМ: острая декомпенсация с повышением уровня тропонина и падением ФВ до 20% развилась во время COVID-19, при ЭхоКГ выявлен достоверный НКМ, [91]. Подобный сценарий диагностики НКМ является одним из самых типичных, поскольку дисфункция ЛЖ прогрессирует медленно. Постковидный миокардит «проявил» НКМ у двух наблюдавшихся нами больных, в т. ч. пациентки с острой декомпенсацией через месяц после родов.

Есть данные о высокой частоте поражения сердца у беременных при COVID-19: в одном из исследований она составила 10%, заболевание протекало тяжело (средняя ФВ 38%, госпитализация в отделение реанимации в 100% случаев, потребность в искусственной вентиляции легких в 86,6%), летальность после родов составила 13,3%, [306]. У большинства пациенток речь, по-видимому, идет об остром миокардите, однако нельзя исключить развитие истинной перипартальной КМП, а также манифестацию первичных КМП, как в нашем случае.

Представленная в нашей когорте болезнь Данона, тем более у женщин, остается одной из самых фенокопий ГКМП, ее сочетание с постковидным миокардитом уникально. В литературе найден лишь один случай доковидного миокардита при болезни Данона, [55]. Повторное назначение ИСТ не давало полного эффекта, что связано с исходной генетической патологией миокарда. В представленном случае больная хорошо перенесла две беременности, у нее длительно отсутствовала значимая систолическая дисфункция, и лишь присоединение постковидного миокардита привело к выраженной декомпенсации в возрасте 44 лет (в то время

как ее сын погиб уже в 16 лет). Это обусловлено особенностями фенотипических проявлений X-сцепленных заболеваний. Тем важнее диагностировать миокардит.

Для пациентов с AL-амилоидозом типичны экссудативно-констриктивный перикардит, а также прямое токсическое воздействие легких цепей иммуноглобулинов на миокард, высокий уровень тропонина и NT-proBNP. На этом фоне диагностировать миокардит сложно, ЭМБ в этом случае особенно актуальна. Группой Н.Р.Schultheiss`а из клиники Шарите морфологические признаки миокардита выявлены при ЭМБ у 48% из 56 больных с AL-амилоидозом, доказано его отрицательное влияние на прогноз [251]. В представленных нами случаях ЭМБ подтвердила не только миокардит, но и персистенцию коронавируса в миокарде, что вряд ли изменит схему химиотерапии, но требует тщательного наблюдения. Полезно и отслеживание уровня антикардиальных антител в крови.

Наконец, следует сказать о возможной роли вакцинации против коронавируса в индукции и обострении миокардита у больных с первичными кардиомиопатиями. Как минимум у 2 наших больных симптомы миокардита развились после вакцинации, проведенной как до, так и после COVID-19. Не защитившая в первом случае и не нужная во втором, она могла сыграть ключевую роль в индукции аутоиммунного ответа в отношении генетически неполноценного миокарда (с возможной персистенцией вируса). Описан случай вероятного поствакцинального миокардита у больного с левожелудочковой формой аритмогенной кардиомиопатии, мутацией в гене *DSP* (предрасполагающей к миокардиту) и двумя эпизодами вероятного миокардита в анамнезе, [17]. Очевидно, что вакцинации в таких случаях следует строго избегать.

4.9. Общие ограничения исследования

Одним из наиболее очевидных ограничений исследования может показаться неинвазивная диагностика миокардита, поскольку «золотым стандартом» диагностики этого заболевания является морфологическое исследование миокарда при помощи ЭМБ. Вместе с тем, эта методика требует специального оборудования (биотомы) и высококвалифицированных специалистов, способных выполнить данную процедуру, а также правильного исследования полученного материала (гистологического исследования, ИГХ и ПЦР на геном кардиотропных вирусов). По этим причинам в зарубежных исследованиях последних лет стали достаточно активно опираться на неинвазивную диагностику миокардита. Даже в Европейском регистре миокардитов и кардиомиопатий (CMY-LT Registry, EORP) миокардит был верифицирован морфологически лишь у 38,2% (n = 222), а в остальных случаях диагноз

был установлен клинически и/или на основании МРТ. При разработке критериев включения больных с миокардитом в данный регистр опирались на рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г, в котором морфологическая верификация считается обязательной, однако представлены клинические признаки, которые позволяют заподозрить миокардит [139]. Последние и были использованы как критерии включения для пациентов без ЭМБ. Причем, если в европейских рекомендациях определение миокардита включает в себя его обязательную морфологическую верификацию, то в отечественных рекомендациях 2020 г. к этому вопросу подходят несколько мягче и в определении миокардита как нозологии эти указания отсутствуют [20]. В нашем исследовании диагноз миокардита ставился не на основании отдельных критериев, а при помощи комплексного алгоритма неинвазивной диагностики [14], представленного в разделе 2.4, применение которого существенно снижало вероятность ложноположительного диагноза. Более того, при каждой из кардиомиопатий частота миокардита, диагностированного любым способом (при помощи алгоритма неинвазивной диагностики или морфологически), оказалась ниже по сравнению с частотой миокардита среди пациентов, которым выполнялось морфологическое исследование миокарда (Таблица 73).

Таблица 73 – Частота миокардита при различных кардиомиопатиях вне зависимости от способа диагностики и верифицированного морфологически

Кардиомиопатия	Любой способ	Морфологическая верификация
ГКМП	30,9%	60,0%
НКМ	54,4%	80,8%
АКПЖ	74,3%	88,9%
ДКМП	56,7%	80,0%
РКМП	33,3%	66,7%

Безусловно, ЭМБ выполнялась тяжелым пациентам с высокой вероятностью миокардита. Тем не менее, эти цифры наглядно демонстрируют, что применение алгоритма неинвазивной диагностики не завышает частоту миокардита ни при одной из кардиомиопатий. На наш взгляд, ограничением исследования, скорее, является сложность исключения миокардита у тех пациентов, у которых отсутствуют критерии неинвазивной диагностики миокардита, что могло привести к занижению его частоты, особенно у больных с первичной ДКМП.

Важным моментом являются результаты лечения миокардита у пациентов, которым диагноз был установлен при помощи ЭМБ или неинвазивно. В ФТК О.В. Благовой и А.В. Недоступом было наглядно продемонстрировано, что эффективность комплексной терапии

тяжелого и среднетяжелого миокардита, включающей ИСТ, сопоставима у пациентов, диагноз которым был установлен при помощи ЭМБ и без неё [35]. В нашем исследовании мы также наблюдали хороший эффект от ИСТ у пациентов с сочетанием кардиомиопатии и миокардита, установленного неинвазивным образом, в том числе в сопоставлении с аналогичными пациентами с кардиомиопатией и миокардитом, которые ИСТ не получали.

Еще одним ограничением исследования является необходимость сопоставления малых подгрупп между собой. Несмотря на достаточно большое количество пациентов в исследовании (387 больных с кардиомиопатиями), больные изначально делились на 5 групп в зависимости от фенотипа (ГКМП, НКМ, АКПЖ, ДКМП, РКМП), далее внутри каждой из групп сравнивались между собой пациенты с миокардитом и без, наконец, среди пациентов с миокардитом сопоставлялись между собой больные, получавшие и не получавшие ИСТ. Отдельно анализировались особые подгруппы пациентов со смешанными фенотипами, AL-амилоидозом и пр. Сравнение между собой групп, включающих в себя небольшое количество наблюдений, может привести к ошибке второго рода. Чтобы минимизировать вероятность её возникновения, при анализе малых групп применялись только соответствующие методы непараметрической статистики, кроме того, внимание уделялось не только статистически значимым различиям, но и тщательному анализу тенденций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе продемонстрирована высокая частота миокардита при первичных генетически детерминированных кардиомиопатиях и его значительная роль в формировании фенотипа у этой группы пациентов. Миокардит является важнейшим эпигенетическим фактором манифестации и прогрессирования первичных генетически детерминированных кардиомиопатий и может иметь как первичную, вирусную (в т.ч. и SARS-CoV-2), так и вторичную, аутоиммунную, природу. Механизм развития миокардита несколько отличается в зависимости от типа кардиомиопатии. Так, при АКПЖ ведущим механизмом в возникновении воспаления является аутоиммунная агрессия, в то время как при ГКМП бóльшая роль принадлежит вирусной инфекции, а при ДКМП, НКМ и РКМП в развитии миокардита одинаково значимы вклад вирусной инфекции и иммунных механизмов.

Главными проявлениями миокардита у пациентов с генетическими кардиомиопатиями является «необъяснимая» декомпенсация, которая может проявлять себя как возникновением или прогрессированием ранее имевшихся симптомов ХСН, так и появлением или усугублением нарушений ритма. В этих случаях необходимо проведение тщательной диагностики миокардита.

Присоединение миокардита при кардиомиопатиях влияет не только на клиническую картину заболевания, но и на прогноз. При ГКМП, НКМ и ДКМП наличие миокардита достоверно увеличивает частоту летальных исходов. При АКПЖ присутствие миокардита достоверно не влияло на смертность, однако это обусловлено, в первую очередь, хорошими результатами лечения миокардита. Нами показана целесообразность назначения ИСТ сопутствующего миокардита при всех кардиомиопатиях. ИСТ позволяет, как минимум, стабилизировать состояние пациентов и существенно снижает частоту летальных исходов в сравнении с больными с миокардитом, которые не получали ИСТ.

Таким образом, при первичных кардиомиопатиях генетическая основа и воспаление являются компонентами единого континуума, в результате взаимодействия которых формируется комплексный фенотип (Рисунок 88). В ряде случаев сложно сказать, какой из компонентов является первичным, поэтому для полного понимания механизмов взаимного влияния мутаций и миокардита необходим диалектический подход, подразумевающий не только изучение роли миокардита при кардиомиопатиях, но и изучения генетических основ миокардита, что представляется нам приоритетным направлением для дальнейших исследований в этой области кардиологии.

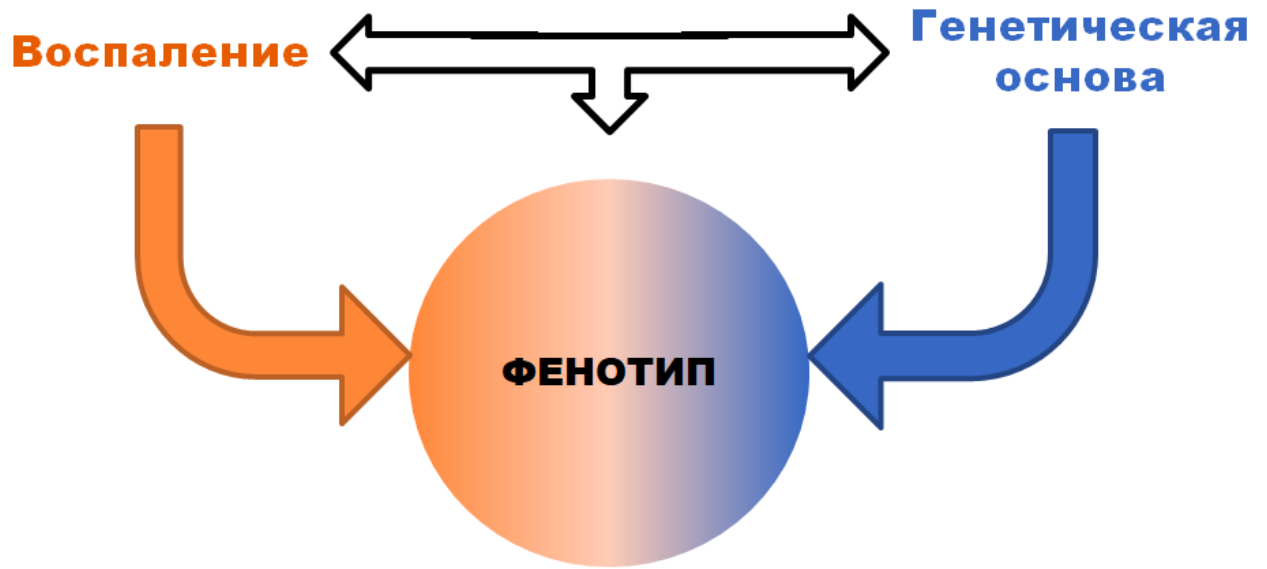


Рисунок 88 – Взаимоотношение мутаций и миокардита в формировании фенотипа у пациентов с кардиомиопатиями

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CMV	–	Cytomegalovirus
COVID-19	–	COronaVirus Disease 2019,
EBV	–	Epstein Barr virus
HHV6	–	Human Herpes Virus 6
HHV8	–	Human Herpes Virus 8
HR	–	hazard ratio (относительный риск)
HSV1	–	Simplex Virus Type 1
HSV2	–	Herpes Simplex Virus Type 2
PVB19	–	Parvovirus B19
SARS-CoV-2	–	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
VZV	–	Varicella zoster virus
VTI	–	velocity time integral (интеграл линейной скорости кровотока)
AB	–	атриовентрикулярный
АКПЖ	–	аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка
АНФ	–	антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов
АПФ	–	ангиотензинпревращающий фермент
Ат	–	антикардиальные антитела
АтВПС	–	антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца
АтГМК	–	антитела к антигенам гладкой мускулатуры
АтКМЦ	–	антитела к антигенам кардиомиоцитов
АтЭ	–	антитела к антигенам эндотелия
ВСС	–	внезапная сердечная смерть
ГКМП	–	гипертрофическая кардиомиопатия
ГКС	–	глюкокортикостероиды
ДИ	–	доверительный интервал
ДКМП	–	дилатационная кардиомиопатия
ЖТ	–	желудочковая тахикардия
ЖЭС	–	желудочковые экстрасистолы
ЗС	–	задняя стенка
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИКД	–	имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИСТ	–	иммуносупрессивная терапия
КАГ	–	коронароангиография
КДО	–	конечный диастолический объем
КДР	–	конечный диастолический размер
КМП	–	кардиомиопатия

КСО	–	конечный систолический объем
ЛЖ	–	левый желудочек
ЛНПГ	–	левая ножка пучка Гиса
ЛП	–	левое предсердие
МА	–	мерцательная аритмия
МЖП	–	межжелудочковая перегородка
МР	–	митральная регургитация
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МСКТ	–	мультиспиральная компьютерная томография
НЖЭС	–	наджелудочковые экстрасистолы
НКМ	–	некомпактный миокард
ОШ	–	отношение шансов
ПЖ	–	правый желудочек
ПЗР	–	передне-задний размер
ПНПГ	–	правая ножка пучка Гиса
ПП	–	правое предсердие
ППЖ	–	поздние потенциалы желудочков
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РЧА	–	радиочастотная абляция
СДЛА	–	систолическое давление в легочной артерии
СРБ	–	С-реактивный белок
СССУ	–	синдром слабости синусового узла
ТК	–	трехстворчатый клапан
ТР	–	трикуспидальная регургитация
ФВ	–	фракция выброса
ФЖ	–	фибрилляция желудочков
ФК	–	функциональный класс
ФП	–	фибрилляция предсердий
ФТК	–	Факультетская терапевтическая клиника имени В.Н. Виноградова
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭКГ ВР	–	ЭКГ высокого разрешения
ЭКС	–	электрокардиостимулятор
ЭМБ	–	эндомиокардиальная биопсия
ЭхоКГ	–	эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аритмический вариант постковидного миокардита: спектр нарушений ритма сердца и проводимости, подходы к лечению / П.О. Савина, О.В. Благова, Д.Х. Айнетдинова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2023. – Т. 30. – № 4. – С. 51-60. DOI: 10.35336/VA-1248.
2. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений / О.В. Благова, А.В. Недоступ, Н.С. Морозова [и др.] // Кардиология. – 2012. – Т. 52. – № 4. – С. 85–94.
3. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка и вирусная инфекция: возможные сочетания и роль в генезе желудочковых тахиаритмий / Л.Б. Митрофанова, О.В. Бещук, Р.Б. Татарский, Д.С. Лебедев // Вестник аритмологии. – 2010. – № 58. – С. 15–20.
4. Белецкая, Л.В. Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии / Л.В. Белецкая, Т.А. Данилова. – Москва : Медицина, 1997. – С. 145–183.
5. Благова, О.В. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению / О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А. Коган – Москва : «ГЭОТАР-Медиа», 2019. – 884 с.
6. Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка / Ю.А. Лутохина, О.В. Благова, А.В. Недоступ [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 34-43. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2781.
7. Гетерофильные антитела к антигенам интерстициальной соединительной ткани и эндотелия сосудов миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Т.А. Данилова, А.Г. Куприянова, Л.Г. Куренкова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2004. – № 3. – С. 5–8.
8. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020 // С.А. Габрусенко, А.Я. Гудкова, Н.А. Козиолова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 5. – С. 269–334. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4541.
9. Дебют генетически обусловленной дилатационной кардиомиопатии в исходе перенесенного миокардита (клинический случай) / Д.В. Замараева, И.И. Трунина, Н.П. Котлукова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2020. – Т. 8. – № 3. – С. 110–118. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-3-110-118.
10. ДКМП как клинический синдром: результаты нозологической диагностики с применением биопсии миокарда и дифференцированного лечения у вирус-положительных и вирус-негативных больных / О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А. Коган [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 1. – С. 7–19. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-7-19.

11. Инфекционный и небактериальный тромбоз эндокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом / О.В. Благова, Д.Х. Айнетдинова, Е.А. Коган, Ю.А. Лутохина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 9. – С. 105-117. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4827.
12. 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.
13. Клинические формы (классификация) аритмогенной дисплазии правого желудочка: особенности диагностики и лечения / Ю.А. Лутохина, О.В. Благова, А.В. Недоступ [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 19–31. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-19-31.
14. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики) / О.В. Благова, Ю.В. Осипова, А.В. Недоступ [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 9. – С. 30–40. DOI: 10.17116/terarkh201789930-40.
15. Клинический случай диагностики некомпактного миокарда левого желудочка у больного инфекционным миокардитом / А.В. Бродский, К.Н. Наджафова, Ю.Р. Ковалев [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 4. – С. 75–79.
16. 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.
17. 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.
18. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы / О.В. Благова, Е.В. Павленко, Н.В. Вариончик [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 44–52. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-44-52.
19. Миокардит при аритмогенной дисплазии/ кардиомиопатии правого желудочка: частота, роль в формировании фенотипа, результаты лечения / О.В. Благова, Ю.А. Лутохина, Е.А. Коган [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.

20. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Г.П. Арутюнов, Ф.Н. Палеев, О.М. Моисеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 11. – С. 136-182. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4790.
21. Митрофанова, Л.Б. Диагностика аритмогенной дисплазии правого желудочка по эндомикардиальной биопсии и роль вирусов в патогенезе заболевания / Л.Б. Митрофанова, О.В. Бещук, Е.Ю. Наумова // Архив патологии. – 2011. – Т. 73. – № 5. – С. 27–30.
22. Некомпактный миокард левого желудочка. Клинико-морфологическое исследование / Л.Б. Митрофанова, О.М. Моисеева, Д.А. Хашцевская [и др.] // Архив Патологии. – 2016. – Т. 78. – № 2. – С. 29–35. DOI: 10.17116/patol201678229-35.
23. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов / О.В. Благова, Е.А. Коган, Ю.А. Лутохина [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 6. – С. 1-27. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659.
24. Прижизненное и посмертное морфологическое исследование и магнитно-резонансная томография аритмогенной дисплазии правого желудочка / Л.Б. Митрофанова, Н.А. Митрофанов, В.В. Грохотова [и др.] // Архив патологии. – 2010. – Т. 75. – № 6. – С. 9–15.
25. 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.
26. Регистр взрослых больных с некомпактным миокардом левого желудочка: классификация клинических форм и проспективная оценка их прогрессирования / Е.В. Павленко, О.В. Благова, Н.В. Вариончик [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 12–25. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-12-25.
27. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) / О.П. Рыжкова, О.Л. Кардымон, Е.Б. Прохорчук [и др.] // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16. – № 7. – С. 4–17.
28. 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.
29. Сочетание двух мутаций у больной с аритмической формой синдрома некомпактного миокарда левого желудочка / М.Е. Поляк, А.А. Букаева, А.Г. Шестак [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 10 (138). – С. 98-104. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-10-98-104.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее) / О.В. Благова, А.В. Недоступ, В.П. Седов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 22–31. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2637.
36. ‘Hot phase’ clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy / R. Bariani, A. Cipriani, S. Rizzo [et al.] // Europace. – 2021. – Vol. 23. – № 6. – P. 907–917. DOI: 10.1093/europace/euaa343.
37. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy / J.A. Towbin, W.J. McKenna, D.J. Abrams [et al.] // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16. – № 11. – P. e301–e372. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
38. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology

- (AEPC) / K. Zeppenfeld, J. Tfelt-Hansen, M. de Riva [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № 40. – P. 3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.
39. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies / E. Arbelo, A. Protonotarios, J. R. Gimeno [et al.] // *Eur Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44. – № 37. – P. 3503–3626. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad194.
40. A case series of desmoplakin cardiomyopathy: a mimic of viral myocarditis / K.R. Bookani, I. Minga, J. Wodskow [et al.] // *Eur Heart J Case Rep*. – 2022. – Vol. 6. – № 8. – P. 1-7. DOI: 10.1093/ehjcr/ytac341.
41. A Genetically Vulnerable Myocardium May Predispose to Myocarditis / O. Campuzano, A. Fernández-Falgueras, G. Sarquella-Brugada [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2015. – Vol. 66. – № 25. – P. 2913–2914. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.049.
42. A Mutation in the Human Phospholamban Gene, Deleting Arginine 14, Results in Lethal, Hereditary Cardiomyopathy / K. Haghghi, F. Kolokathis, A.O. Gramolini [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 103. – № 5. – P. 1388–1393. DOI: 10.1073/pnas.0510519103.
43. A novel de novo CASZ1 heterozygous frameshift variant causes dilated cardiomyopathy and left ventricular noncompaction cardiomyopathy / J. Guo, Z. Li, C. Hao [et al.] // *Mol Genet Genomic Med*. – 2019. – Vol. 7. – № 8. – P. 1-6. DOI: 10.1002/mgg3.828.
44. A role for Toll-like receptor 3 variants in host susceptibility to enteroviral myocarditis and dilated cardiomyopathy / C. Gorbea, K.A. Makar, M. Pauschinger [et al.] // *J Biol Chem*. – 2010. – Vol. 285. – № 30. – P. 23208-23223. DOI: 10.1074/jbc.M109.047464.
45. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults / S.B. Ross, K. Jones, B. Blanch [et al.] // *Eur Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 14. – P. 1428-1436. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz317.
46. A unique association of arrhythmogenic right ventricular dysplasia and acute myocarditis, as assessed by cardiac MRI: a case report / A. Ponsiglione, M. Puglia, C. Morisco [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 1-6. DOI: 10.1186/s12872-016-0412-2.
47. Aberrant Accumulation of TMEM43 Accompanied by Perturbed Transmural Gene Expression in Arrhythmogenic Cardiomyopathy / H. Shinomiya, H. Kato, Y. Kuramoto [et al.] // *FASEB J*. – 2021. – Vol. 35. – P. 1-21. DOI: 10.1096/fj.202100800R.
48. Absence of bcl-2 expression by activated CD45RO + T lymphocytes in acute infectious mononucleosis supporting their susceptibility to programmed cell death / Y. Tamaru, T. Miyawaki, K. Iwai, T. Tsuji [et al.] // *Blood*. – 1993. – Vol. 82. – № 2. – P. 521–527.
49. Abstract MP230: Nuclear Rupture In A Mouse Model Of Lmna -Related Cardiomyopathy Causes Cytoplasmic Exposure Of The Proinflammatory Signaling Protein Hmgb1 / K. Ikegami, A.

- Stutzman, S. Ikegami [et al.] // *Circ. Res.* – 2021. – Vol. 129. AMP230. DOI: 10.1161/res.129.suppl_1.MP230.
50. ACBD3 Is an Essential Pan-enterovirus Host Factor That Mediates the Interaction between Viral 3A Protein and Cellular Protein PI4KB / H. Lyoo, H.M. van der Schaar, C.M. Dorobantu [et al.] // *mBio.* – 2019. – Vol. 10. – no 1. – P. 1-15. DOI: 10.1128/mBio.02742-18.
51. Acute Myocarditis Secondary to Reactivated Chromosomally-Integrated Human Herpesvirus 6 / A.B. Nguyen, B.B. Chung, G. Sayer [et al.] // *J Card Fail.* – 2017. – Vol. 23. – № 7. – P. 576-577. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.05.007.
52. Advanced detection strategies for cardiotropic virus infection in a cohort study of heart failure patients / P.J. Hanson, F. Liu-Fei, T.A. Minato [et al.] // *Laboratory Investigation.* – 2022. – Vol. 102. – № 1. – P. 14–24. DOI: 10.1038/s41374-021-00669-4.
53. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / Asimaki A., Tandri H., Duffy E.R. [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4. – № 5. – P. 743–752. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.964890.
54. An autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis / D. Chatterjee, M. Fatah, D. Akdis [et al.] // *Eur Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39. – № 44. – P. 3932-3944. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy567.
55. An unusual case of severe myocarditis in a genetic cardiomyopathy: a case report / M.A. Popa, K. Klingel, M. Hadamitzky [et al.] // *Eur Heart J Case Rep.* – 2020. – Vol. 4. – № 4. – P. 1-7. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa124.
56. An unusual presentation of a common infection / J. Richter, L. Quintanilla-Martinez, K. Bienemann [et al.] // *Infection.* – 2013. – Vol. 41. – № 2. – P. 565-569. DOI: 10.1007/s15010-012-0321-y.
57. Analyses of germline, chromosomally integrated human herpesvirus 6A and B genomes indicate emergent infection and new inflammatory mediators / J. Tweedy, M.A. Spyrou, P. Hubacek [et al.] // *J Gen Virol.* – 2015. – Vol. 96. Pt. 2. – P. 370-389. DOI: 10.1099/vir.0.068536-0.
58. Anomalous Ventricular Myocardial Patterns in a Child With Complex Congenital Heart Disease / R.H. Feldt, S.H. Rahimtoola, G.D. Davis [et al.] // *American Journal of Cardiology.* – 1969. – Vol. 23. – № 5. – P. 732-734. DOI: 10.1016/0002-9149(69)90037-x.
59. Anti-Ro/SSA Antibodies and the Autoimmune Long-QT Syndrome / P.E. Lazzerini, F. Laghi-Pasini, M. Boutjdir, P.L. Capecchi // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8. – P. 1-12. DOI: 10.3389/fmed.2021.730161.
60. Apical hypertrophic cardiomyopathy and hepatitis C virus infection / A. Matsumori, N. Ohashi, R. Nishio [et al.] // *Jpn Circ J.* – 1999. – Vol. 63. – № 6. – P. 433-438. DOI: 10.1253/jcj.63.433.

61. Apoptosis inhibition or inflammation: the role of NAIP protein expression in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas compared to non-neoplastic lymph node / S. Mazrouei, A. Ziaei, A.P. Tanhaee [et al.] // *Journal of Inflammation*. – 2012. – Vol. 9 – № 1. – P. 1-9. DOI: 10.1186/1476-9255-9-4.
62. Arrhythmogenic cardiomyopathy with biventricular involvement and noncompaction / Ruperto C., Minà C., Brun F. [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2016. – Vol. 17. – Suppl. 2. – P. e244-e246. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000242.
63. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy associated with noncompaction / Matsukuma S., Eishi K., Hashizume K. [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2010. – Vol. 90. – № 6. – P. 2044-2046. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.004.
64. Arrhythmogenic Noncompaction Cardiomyopathy: Is There an Echocardiographic Phenotypic Overlap of Two Distinct Cardiomyopathies? / D. Aras, O. Ozeke, S. Cay [et al.] // *J. Cardiovasc. Ultrasound*. – 2015. – Vol. 23. – № 3. – P. 186–190. DOI: 10.4250/jcu.2015.23.3.186.
65. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? / A.P. Burke, A. Farb, G. Tashko, R. Virmani // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – № 16. – P. 1571–1580. DOI: 10.1161/01.cir.97.16.1571.
66. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mutations alter shear response without changes in cell–cell adhesion / V. Hariharan, A. Asimaki, J.E. Michaelson [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2014. – Vol. 104. – № 2. – P. 280–289. DOI: 10.1093/cvr/cvu212.
67. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Presenting as Clinical Myocarditis in Women / P.J. Scheel 3rd, B. Murray, C. Tichnell [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2021. – Vol. 145. – P. 128-134. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.12.090.
68. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy presenting as myocarditis in young patients: a concealed relationship / J. Rato, R. Ataíde, D. Martins [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2020. – Vol. 73. – № 5. – P. 424-426. DOI: 10.1016/j.rec.2019.10.007.
69. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1 (ARVD1): confirmation of locus assignment and mutation screening of four candidate genes / A. Rampazzo, G. Beffagna, A. Nava [et al.] // *Eur J Hum Genet*. – 2003. – Vol. 11. – № 1. – P. 69–76. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200914.
70. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with an initial manifestation of severe left ventricular impairment and normal contraction of the right ventricle / H. Suzuki, M. Sumiyoshi, S. Kawai [et al.] // *Jpn Circ J*. – 2000. – Vol. 64. – № 3. – P. 209-213. DOI: 10.1253/jcj.64.209.
71. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? / C. Basso, G. Thiene, D. Corrado [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – № 5. – P. 983–991. DOI: 10.1161/01.cir.94.5.983.

72. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and troponin release. Myocarditis or the “hot phase” of the disease? / A.P. Patrianakos, N. Protonotarios, E. Nyktari [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2012. – Vol. 157. – № 2. – P. e26–e28. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.09.017.
73. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? / F. Calabrese, C. Basso, E. Carturan [et al.] // *Cardiovasc Pathol.* – 2006. – Vol. 15. – № 1. – P. 11-17. DOI: 10.1016/j.carpath.2005.10.004.
74. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis / D. Corrado, P.J. van Tintelen, W.J. McKenna [et al.] // *Eur Heart Journal.* – 2020. – Vol. 41. – № 14. – P. 1414–1429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz669.
75. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: severe structural alterations are associated with inflammation / O. Campuzano, M. Alcalde, A. Iglesias [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2012. – Vol. 65. – № 12. – P. 1077-1083. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201022.
76. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia in brother and sister: is it related to myocarditis? / K.G. Sabel, C. Blomstrom-Lundqvist, S.B. Olsson, S. Enestrom // *Pediatr Cardiol.* – 1990. – Vol. 11. – № 2. – P. 113–116. DOI: 10.1007/BF02239576.
77. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: a United States Experience / D. Dalal, K. Nasir, Ch. Bomma, K. Prakasa [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – № 25. – P. 3823–3832. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542266.
78. Asatryan, B. Molecular and genetic insights into progressive cardiac conduction disease / B. Asatryan, A. Medeiros-Domingo // *Europace.* – 2019. – Vol. 21. – № 8. – P. 1145–1158. DOI: 10.1093/europace/euz109.
79. Assessment of inflammation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / M.E. Campian, H.J. Verberne, M. Hardziyenka [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2010. – Vol. 37. – № 11. – P. 2079–2085. DOI: 10.1007/s00259-010-1525-y.
80. 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, N. Sheikh [et al.] // *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes.* – 2023. – Vol. 9. – № 1. – P. 42–53. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcac006.
81. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice / T. Okazaki, Y. Tanaka, R. Nishio [et al.] // *Nat Med.* – 2003. – Vol. 9. – № 12. – P. 1477-1483. DOI: 10.1038/nm955.
82. Autoimmune cardiomyopathy and heart block develop spontaneously in HLA-DQ8 transgenic IAbeta knockout NOD mice / J.F. Elliott, J. Liu, Z.N. Yuan [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2003. – Vol. 100. – № 23. – P. 13447-13452. DOI: 10.1073/pnas.2235552100.

83. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice / H. Nishimura, T. Okazaki, Y. Tanaka [et al.] // *Science*. – 2001. – Vol. 291. – № 5502. – P. 319-322. DOI: 10.1126/science.291.5502.319.
84. Autosomal Recessive Cardiomyopathy Presenting as Acute Myocarditis / S. Belkaya, A.R. Kontorovich, M. Byun [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69. – № 13. – P. 1653–1665. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.043.
85. BAG3 Deficiency Results in Fulminant Myopathy and Early Lethality / S. Homma, M. Iwasaki, G.D. Shelton [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 169. – № 3. – P. 761–773. DOI: 10.2353/ajpath.2006.060250.
86. Bayes-Genis, A. Hypertrophy and inflammation: too much for one heart / A. Bayes-Genis // *Eur Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – № 6. – P. 661-663. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm008.
87. Biventricular imaging markers to predict outcomes in non-compaction cardiomyopathy: a machine learning study / C. Rocon, M. Tabassian, M.D. Tavares de Melo [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7. – № 5. – P. 2431-2439. DOI: 10.1002/ehf2.12795.
88. Blomstrom-Lundqvist, C. A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia / C. Blomstrom-Lundqvist, K.G. Sabel, S.B. Olsson // *Br Heart J*. – 1987. – Vol. 58. – № 5. – P. 477–488. DOI: 10.1136/hrt.58.5.477.
89. Bonnet, M. Acute Myocarditis With Ventricular noncompaction in a COVID-19 Patient / M. Bonnet, F. Craighero, B. Harbaoui // *JACC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 8. – № 7. – P. 599-600. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.05.004.
90. Brigden, W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies / W. Brigden // *Lancet*. – 1957. – Vol. 273. – № 7007. – P. 1179-1184. DOI: 10.1016/s0140-6736(57)90159-9.
91. Cai, Z. Reply: Acute Myocarditis With Ventricular noncompaction in a COVID-19 Patient / Z. Cai, N. Dong, F. Li // *JACC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 8. – № 7. – P. 601. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.05.007.
92. Calkins, H. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy – Three Decades of Progress / H. Calkins // *Circulation Journal*. – 2015. – Vol. 79. – № 5. – P. 902–913. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0288.
93. CaMKII Activity in the Inflammatory Response of Cardiac Diseases / M.R. Rusciano, E. Sommariva, V. Douin-Echinard [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – P. 1-15. DOI: 10.3390/ijms20184374.
94. Can left ventricular entropy by cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement be a prognostic predictor in patients with left ventricular non-compaction? / Y.T. Ma, L.J. Wang, X.Y. Zhao [et al.] // *Diagn Interv Radiol*. – 2023. – Vol. 29. – № 5. – P. 682-690. DOI: 10.4274/dir.2023.221859.

95. Cardiac Amyloid Load: A Prognostic and Predictive Biomarker in Patients With Light-Chain Amyloidosis / A.V. Kristen, E. Brokbals, F. Aus dem Siepen [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 68. – № 1. – P. 13-24. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.04.035.
96. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy / S. Nordin, R. Kozor, H. Bulluck [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 68. – № 15. – P. 1707-1708. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.741.
97. Cardiac inflammation in genetic dilated cardiomyopathy caused by MYBPC3 mutation / T.L. Lynch, M.A. Ismahil, A.G. Jegga [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2016. – Vol. 102. – P. 83–93. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.12.002.
98. Cardiac involvement in Duchenne and Becker muscular dystrophy / S. Mavrogeni, M.G. Markousis, A. Papavasiliou, G. Kolovou // *World J Cardiol.* – 2015. – Vol. 7. – № 7. – P. 410–414. DOI: 10.4330/wjc.v7.i7.410.
99. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week / P. Maurizio, J.C. Moon, E. Arbustini [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2021. – Vol. 77. – № 7. – P. 922-936. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.12.024.
100. Cardiac involvement in hypereosinophilia / L. Roblová, P. Kuchynka, J. Kuchař, T. Paleček // *Vnitřní Lekarství.* – 2020. – Vol. 66. – № 3. – P. e22–e27. DOI: 10.36290/VNL.2020.055.
101. Cardiac mesenchymal stromal cells are a source of adipocytes in arrhythmogenic cardiomyopathy / E. Sommariva, S. Brambilla, C. Carbucicchio [et al.] // *Eur Heart Journal.* – 2016. – Vol. 37. – № 23. – P. 1835-1846. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv579.
102. Cardiac MRI Risk Stratification for Dilated Cardiomyopathy with Left Ventricular Ejection Fraction of 35% or Higher / S. Li, Y. Wang, W. Yang [et al.] // *Radiology.* – 2023. – Vol. 306. – № 3. – P. 1-16. DOI: 10.1148/radiol.213059.
103. Cardiac myosin induces myocarditis in genetically predisposed mice / N. Neu, N.R. Rose, K.W. Beisel [et al.] // *J Immunol.* – 1987. – Vol. 139. – № 11. – P. 3630-3636.
104. Cardiac Phenotypes, Genetics, and Risks in Familial noncompaction Cardiomyopathy / J.I. van Waning, K. Caliskan, M. Michels [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – № 13. – P. 1601-1611. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.085.
105. Cardiac sodium channel Nav1.5 is regulated by a multiprotein complex composed of syntrophins and dystrophin / B. Gavillet, J.-S. Rougier, A.A. Domenighetti [et al.] // *Circ Res.* – 2006. – Vol. 99. – № 4. – P. 407–414. DOI: 10.1161/01.RES.0000237466.13252.5e.
106. Cardiomyocyte-Specific IκB Kinase (IKK)/NF-κB Activation Induces Reversible Inflammatory Cardiomyopathy and Heart Failure / H.J. Maier, T.G. Schips, A. Wietelmann [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2012. – Vol. 109. – № 29. – P. 11794–11799. DOI: 10.1073/pnas.1116584109.

107. Cardiovascular Characteristics of Patients with Genetic Variation in Desmoplakin (DSP) / N. Reza, A. de Feria, J.L. Chowns [et al.] // *Cardiogenetics*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 24-36. DOI: 10.3390/cardiogenetics12010003.
108. Cardiovascular disease in patients with autoinflammatory syndromes / R. Hintenberger, A. Falkinger, K. Danninger, H. Pieringer // *Rheumatol Int*. – 2018. – Vol. 38. – № 1. – P. 37-50. DOI: 10.1007/s00296-017-3854-7.
109. Cardiovascular magnetic resonance findings in a case of Danon disease / D. Piotrowska-Kownacka, L. Kownacki, M. Kuch [et al.] // *J Cardiovasc Magn Reson*. – 2009. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-5. DOI: 10.1186/1532-429X-11-12.
110. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper / M.G. Friedrich, U. Sechtem, J. Schulz-Menger [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 53. – № 17. P. 1475-1487. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
111. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations / V.M. Ferreira, J. Schulz-Menger, G. Holmvang [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 72. – P. 3158–3176. DOI: 10.1016/j.jacc. 2018.09.072.
112. Cardiovascular Phenotype of the Dmdmdx Rat—A Suitable Animal Model for Duchenne Muscular Dystrophy / P.L. Szabó, J. Ebner, X. Koenig [et al.] // *Dis. Model. Mech*. – 2021. – Vol. 14. – № 2. – P. 1-19. DOI: 10.1242/dmm.047704.
113. Casanova, J.L. Human genetic basis of interindividual variability in the course of infection / J.L. Casanova // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2015. – Vol. 112. – № 51. – P. 7118-7127. DOI: 10.1073/pnas.1521644112.
114. Casanova, J.L. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity / J.L. Casanova // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2015. – Vol 112. – № 51. – P. 7128-7137. DOI: 10.1073/pnas.1521651112.
115. Case Report: Probable Myocarditis After Covid-19 mRNA Vaccine in a Patient With Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy / E. Alania-Torres, H. Morillas-Climent, A. García-Escrivá [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol 8. – P. 1–6. DOI: 10.3389/fcvm.2021.759119.
116. CASZ1 loss-of-function mutation contributes to familial dilated cardiomyopathy / X.B. Qiu, X.K. Qu, R.G. Li [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2017. – Vol. 55. – № 9. – P. 1417-1425. DOI: 10.1515/cclm-2016-0612.
117. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in a 3-year-old with occult myocarditis / R.M. Bryant, S.P. Redfearn, D. Marangi [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2002. – Vol. 25. – № 10. – P. 1520-1523. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.01520.x.

118. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with acute vs. previous myocarditis / G. Peretto, S. Sala, L. Gigli [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – Suppl. 1. – P. 3565. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz746.0637.
119. CD45 is a JAK phosphatase and negatively regulates cytokine receptor signalling / J. Irie-Sasaki, T. Sasaki, W. Matsumoto [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 409. – № 6818. – P. 349-354. DOI: 10.1038/35053086.
120. Cellular Senescence and the Senescent Secretory Phenotype: Therapeutic Opportunities / T. Tchkonja, Y. Zhu, J. van Deursen [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 2013. – Vol. 123. – № 3. – P. 966–972. DOI: 10.1172/JCI64098.
121. Changes in the proportion of types I and III collagen in the left ventricular wall of patients with post-irradiative pericarditis / M. Chello, P. Mastroroberto, R. Romano [et al.] // *Cardiovasc Surg.* – 1996. – Vol. 4. – № 2. – P. 222–226. DOI: 10.1016/0967-2109(96)82320-9.
122. Chapman, S.J. Human genetic susceptibility to infectious disease / S.J. Chapman, A.V. Hill // *Nat Rev Genet.* – 2012. – Vol. 13. – № 3. – P. 175-188. DOI: 10.1038/nrg3114.
123. Characterizing the Molecular Pathology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Patient Buccal Mucosa Cells / A. Asimaki, A. Protonotarios, C.A. James [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 9. – № 2. – P. 1–16. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003688.
124. Cho, H.J. Left ventricular non-compaction progression to dilated cardiomyopathy following acute myocarditis in an early infant twin / H.J. Cho, J.S. Ma // *Minerva Pediatr.* – 2015. – Vol. 67. – № 2. – P. 199-202.
125. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment / U. Köhl, D. Lassner, N. Wallaschek [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17. – № 1. – P. 9-19. DOI: 10.1002/ejhf.194.
126. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers / P.E. Pellett, D.V. Ablashi, P.F. Ambros [et al.] // *Rev Med Virol.* – 2012. – Vol. 22. – № 3. – P. 144-155. DOI: 10.1002/rmv.715.
127. 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.
128. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini [et al.] // *Eur Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29. – № 2. – P. 270-276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.
129. 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.

130. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy / A.L. Caforio, F. Tona, S. Bottaro [et al.] // *Autoimmunity*. – 2008. – Vol. 41. – № 1. – P. 35-45. DOI: 10.1080/08916930701619235.
131. Clinical predictors of outcome in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy / K. Karatolios, V. Holzendorf, G. Hatzis [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 12. – P. DOI: 10.1371/journal.pone.0188491.
132. Clinicopathological and Genetic Profiles of Cases with Myocytes Disarray-Investigation for Establishing the Autopsy Diagnostic Criteria for Hypertrophic Cardiomyopathy / Y. Hata, S. Ichimata, Y. Yamaguchi [et al.] // *J Clin Med*. – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. 1-12. DOI: 10.3390/jcm8040463.
133. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology / A. Bondue, E. Arbustini, A. Bianco [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2018. – Vol. 114. – № 10. – P. 1287-1303. DOI: 10.1093/cvr/cvy122.
134. Complexities of genetic testing in familial dilated cardiomyopathy / M.J. Wolf, D. Noeth, C. Rammohan, S.H. Shah // *Circ Cardiovasc Genet*. – 2016. – Vol. 9. – № 1. – P. 95–99. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001157.
135. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B.J. Maron, J.A. Towbin, G. Thiene [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – № 14. – P. 1807-1816. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
136. Corrado, D. Arrhythmogenic Cardiomyopathy / D. Corrado, C. Basso, D.P. Judge // *Circ Res*. – 2017. – Vol. 121. – № 7. – P. 784-802. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345.
137. 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.
138. Coxsackievirus genome in myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / I.M. Grumbach, A. Heim, S. Vonhof [et al.] // *Cardiology*. – 1998. – Vol. 89. – № 4. – P. 241-245. DOI: 10.1159/000006794.
139. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / A.L. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini [et al.] // *Eur Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 33. – P. 2636-2648. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210.

140. Danon Disease Due to a novel LAMP2 Microduplication / M.A. Lines, S. H.W. Hewson [et al.] // *JIMD Rep.* – 2014. – Vol. 14. – P. 11-16. DOI: 10.1007/8904_2013_277.
141. Danon Disease Presenting as Eosinophilic Myocarditis: Key Role of Endomyocardial Biopsy / B. Angulo-Lara, R. Garrido-González, C. Salas Antón, J. Francisco Oteo-Domínguez // *JACC Case Rep.* – 2023. – Vol. 11. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.jaccas.2023.101765.
142. Desmin antibodies in acute infectious myopericarditis / P. Kurki, J. Karjalainen, A. Hautanen, I. Virtanen // *APMIS.* – 1989. – Vol. 97. – № 6. – P. 527-532. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1989.tb00826.x.
143. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / E.D. Smith, N.K. Lakdawala, N. Papoutsidakis [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141. – № 23. – P. 1872–1884. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934.
144. Desmoplakin Variant-Associated Arrhythmogenic Cardiomyopathy Presenting as Acute Myocarditis / K. Reichl, S.E. Kreykes, C.M. Martin, C. Shenoy // *Circ Genom Precis Med.* – 2018. – Vol. 11. – № 12. – P. 1-4. DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.002373.
145. Desmosomes: emerging pathways and non-canonical functions in cardiac arrhythmias and disease / J. Zhang, Y. Liang, W.H. Bradford, F. Sheikh // *Biophys Rev.* – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. 697-706. DOI: 10.1007/s12551-021-00829-2.
146. Detection of hepatitis C virus RNA from the heart of patients with hypertrophic cardiomyopathy / A. Matsumori, Y. Matoba, R. Nishio [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1996. – Vol. 222. – № 3. – P. 678-682. DOI: 10.1006/bbrc.1996.0803.
147. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / P. Garcia-Pavia, C. Rapezzi, Y. Adler [et al.] // *Eur Heart Journal.* – 2021. – Vol. 42. – P. 1554–1568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab072.
148. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria / D. Corrado, M.M. Perazzolo, A. Zorzi [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2020. – Vol. 319. – P. 106-114. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
149. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria / F.I. Marcus, W.J. McKenna, D. Sherrill [et al.] // *Eur Heart Journal.* – 2010. – Vol. 31. – № 7. – P. 806-814. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq025.
150. Diagnosis: task force criteria including modifications for family members / D. Ward, P. Syrris, S. Sen-Chowdhry, W.J. McKenna // *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia* / Ed. by: B.I. Marcus, A. Nava, G. Thiene. – Milan: Springer Verlag, 2007. – P. 87–96.
151. 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. – P. 95-105. DOI: 10.1002/ehf2.13100.

152. Differences between genetic dilated cardiomyopathy and myocarditis in children presenting with severe cardiac dysfunction / F. Gran, A. Fidalgo, P. Dolader [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 181. – № 1. – P. 287–294. DOI: 10.1007/s00431-021-04175-z.
153. Differences in molecular phenotype in mouse and human hypertrophic cardiomyopathy / S. Vakrou, Y. Liu, L. Zhu, [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-19. DOI: 10.1038/s41598-021-89451-6.
154. 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.
155. Differential Changes in Titin Domain Phosphorylation Increase Myofilament Stiffness in Failing Human Hearts / S. Kötter, L. Gout, M. von Frieling-Salewsky [et al.] // *Cardiovasc. Res*. – 2013. – Vol. 99. – № 4. – P. 648–656. DOI: 10.1093/cvr/cvt144.
156. Dilated cardiomyopathy / H.-P. Schultheiss, D. Fairweather, A.L.P. Caforio [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 1-19. DOI: 10.1038/s41572-019-0084-1.
157. Dilated cardiomyopathy in a pediatric population: etiology and outcome predictors - a single-center experience / C. Ciuca, L. Ragni, T. Hasan [et al.] // *Future Cardiol*. – 2019. – Vol. 15. – № 2. – P. 95-107. DOI: 10.2217/fca-2018-0030.
158. Dilated cardiomyopathy in patients with mutations in anoctamin 5 / K. Wahbi, A. Béhin, H.M. Bécane [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 168. – № 1. – P. 76-79. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.070.
159. Dilated Cardiomyopathy-Associated BAG3 Mutations Impair Z-Disc Assembly and Enhance Sensitivity to Apoptosis in Cardiomyocytes / T. Arimura, T. Ishikawa, S. Nunoda [et al.] // *Hum. Mutat*. – 2011. – Vol. 32. – № 12. – P. 1481–1491. DOI: 10.1002/humu.21603.
160. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy / R. Jahns, V. Boivin, L. Hein [et al.] // *J Clin Invest*. – 2004. – Vol. 113. – № 10. – P. 1419-1429. DOI: 10.1172/JCI20149.
161. Disseminated Mycobacterium avium infection in a patient with a novel mutation in the interleukin-12 receptor-beta1 chain / F. Haerynck, S.M. Holland, S.D. Rosenzweig [et al.] // *J Pediatr*. – 2008. – Vol. 153. – № 5. – P. 721-722. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.05.050.
162. Distribution of biventricular disease in arrhythmogenic cardiomyopathy: an autopsy study / F. Tavora, M. Zhang, M. Franco [et al.] // *Hum Pathol*. – 2012. – Vol. 43. – № 4. – P. 592-596. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.06.014.

163. Dual epicardial ventricular tachycardia: A tale of two VTs / B.M. Glover, E. Downar, I. Hameedullah [et al.] // *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*. – 2012. – Vol. 35. – № 1. – P. 1-5. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02856.x.
164. Dystrophin deficiency markedly increases enterovirus-induced cardiomyopathy: a genetic predisposition to viral heart disease / D. Xiong, G.-H. Lee, C. Badorff [et al.] // *NatMed*. – 2002. – Vol. 8. – № 8. – P. 872–887. DOI: 10.1038/nm737.
165. Early Inflammation Precedes Cardiac Fibrosis and Heart Failure in Desmoglein 2 Murine Model of Arrhythmogenic Cardiomyopathy / K.E. Ng, P.J. Delaney, D. Thenet [et al.] // *Cell Tissue Res*. – 2021. – Vol. 386. – № 1. – P. 79–98. DOI: 10.1007/s00441-021-03488-7.
166. Early inflammatory response during development of right ventricular heart failure in a rat model / M.E. Campian, M. Hardziyenka, K. de Bruin [et al.] // *Eur. J. Heart Fail*. – 2010. – Vol. 12. – № 7. – P. 653–658. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq066.
167. Echocardiographic findings in myocarditis / B. Pinamonti, E. Alberti, A. Cigalotto [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1988. – Vol. 62. – № 4. – P. 285–291. DOI: 10.1016/0002-9149(88)90226-3.
168. Effect of TTN Mutations on Immune Microenvironment and Efficacy of Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma Patients / Z. Wang, C. Wang, S. Lin, X. Yu // *Front Oncol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1-11. DOI: 10.3389/fonc.2021.725292.
169. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by *Ano5* / S. Penttilä, J. Palmio, T. Suominen [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78. – № 12. – P. 897-903. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824c4682.
170. Electroanatomic and Pathologic Right Ventricular Outflow Tract Abnormalities in Patients With Brugada Syndrome / M. Pieroni, P. Notarstefano, A. Oliva [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 72. – № 22. – P. 2747-2757. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.037.
171. Elevated Endomyocardial Biopsy Macrophage-Related Markers in Intractable Myocardial Diseases / Y. Hayashi, H. Hanawa, S. Jiao [et al.] // *Inflammation*. – 2015. – Vol. 38. – № 6. – P. 2288-2299. DOI: 10.1007/s10753-015-0214-1.
172. Elevated Inflammatory Plasma Biomarkers in Patients With Fabry Disease: A Critical Link to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / H. Yogasundaram, A. Nikhanj, B.N. Putko [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – Vol. 7. – № 21. – P. 1-18. DOI: 10.1161/JAHA.118.009098.
173. Enhanced ERK-1/2 activation in mice susceptible to coxsackievirus-induced myocarditis / M.A. Opavsky, T. Martino, M. Rabinovitch [et al.] // *J Clin Invest*. – 2002. – Vol. 109. – № 12. – P. 561-569. DOI: 10.1172/JCI13971.

174. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy / C. Badorff, G.H. Lee, B.J. Lamphear [et al.] // *Nat Med.* – 1999. – Vol. 5. – № 3. – P. 320–326. DOI: 10.1038/6543.
175. Enterovirus heart disease of adults: a persistent, limited organ infection in the presence of neutralizing antibodies / A. Heim, I. Grumbach, S. Hake [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1997. – Vol. 53. – № 3. – P. 196–204. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(199711)53:3<196::aid-jmv3>3.0.co;2-3.
176. EORP Cardiomyopathy Registry Investigators. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies / P. Charron, P.M. Elliott, J.R. Gimeno [et al.] // *Eur Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39. – № 20. – P. 1784-1793. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx819.
177. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland / A. Arola, E Jokinen, O. Ruuskanen [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 1997. – Vol. 146. – № 5. – P. 385–393. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009291.
178. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984 / M.B. Codd, D.D. Sugrue, B.J. Gersh, L.J. III Melton // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80. – P. 564–572. DOI: 10.1161/01.CIR.80.3.564.
179. Established and Emerging Mechanisms in the Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Multifaceted Disease / S. Gao, D. Puthenvedu, R. Lombardi, S.N. Chen // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – № 17. – P. 1-25. DOI: 10.3390/ijms21176320.
180. Etesami, M. Utility of late gadolinium enhancement in pediatric cardiac MRI / M. Etesami, R.C. Gilkeson, P. Rajiah // *Pediatric Radiology.* – 2016. – Vol. 46. – № 8. – P. 1096–1113. DOI: 10.1007/s00247-015-3526-2.
181. Evaluation of myocardial involvement in systemic lupus erythematosus by signal-averaged electrocardiography and echocardiography / M. Paradiso, F. Gabrielli, C. Masala [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2001. – Vol. 56. – № 6. – P. 381-386. DOI: 10.2143/AC.56.6.2005702.
182. Evaluation of proinflammatory prognostic biomarkers for Fabry cardiomyopathy with enzyme replacement therapy / K.-H. Chen, Y. Chien, K.-L. Wang [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32. – № 10. – P. 1221. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.10.033.
183. Evaluation of the Role of Endomyocardial Biopsy in 851 Patients With Unexplained Heart Failure From 2000–2009 / M.K. Bennett, N.A. Gilotra, C. Harrington [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6. – № 4. – P. 676-684. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000087.
184. Evidence From Family Studies for Autoimmunity in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Associations of Circulating Anti-Heart and Anti-Intercalated Disk Autoantibodies

- With Disease Severity and Family History / A.L.P. Caforio, F. Re, A. Avella [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – № 15. – P. 1238-1248. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043931.
185. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy / A.L. Caforio, P.J. Keeling, E. Zachara [et al.] // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – № 8925. – P. 773-777. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92339-6.
186. Excessive Trabeculation of the Left Ventricle / S.E. Petersen, B. Jensen, N. Aung [et al.] // *J Am Coll Cardiol Img.* – 2023. – Vol. 16. – № 3. – P. 408–425. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.12.026
187. Fabry cardiomyopathy: Gb3-induced auto-reactive panmyocarditis requiring heart transplantation / A. Frustaci, M. Scarpa, M. da Riolo [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. 1331-1337. DOI: 10.1002/ehf2.12723.
188. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group / L. Mestroni, C. Rocco, D. Gregori [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1999. – Vol. 34. – № 1. – P. 181-190. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00172-2.
189. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families / A. Nava, G. Thiene, B. Canciani [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1988. – Vol. 12. – № 5. – P. 1222–1228. DOI: 10.1016/0735-1097(88)92603-4.
190. Familial Recurrent Myocarditis Triggered by Exercise in Patients With a Truncating Variant of the Desmoplakin Gene / W. Poller, J. Haas, K. Klingel [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1-26. DOI: 10.1161/JAHA.119.015289.
191. Fatal Mumps Myocarditis Associated with Left Ventricular non-Compaction / L. Jemal, M. Miyao, H. Hamayasu [et al.] // *The American Journal of Case Reports*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1-6. DOI: 10.12659/AJCR.921177.
192. Felix, S.B. Immunosorption therapy in dilated cardiomyopathy / S.B. Felix, D. Beug, M. Dorr // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2015. – Vol. 13. – № 2. – P. 145–152. DOI: 10.1586/14779072.2015.990385.
193. Fibrinogen is an independent preoperative predictor of hospital length of stay among patients undergoing coronary artery bypass grafting / C. Huang, W. Zhang, X. Chen [et al.] // *J Cardiothorac Surg.* – 2023. – Vol. 18. – № 1. – P. 1-7. DOI: 10.1186/s13019-023-02238-w.
194. Figulla, H.R. Transformation of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy to idiopathic dilated cardiomyopathy: Facts and fiction / H.R. Figulla // *Medical Microbiology and Immunology*. 2044. – Vol. 193. – № 2-3. – P. 61-64. DOI: 10.1007/s00430-003-0205-y.
195. Filamin C is Essential for mammalian myocardial integrity / T. Wu, Y. Xu, L. Zhang [et al.] // *PLoS Genet.* – 2023. – Vol. 19. – № 1. – P. 1-16. DOI: 10.1371/journal.pgen.1010630.

196. Filamin C variants are associated with a distinctive clinical and immunohistochemical arrhythmogenic cardiomyopathy phenotype / C.L. Hall, M.M. Akhtar, M. Sabater-Molina [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2020. – Vol. 307. – P. 101-108. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.09.048.
197. Finsterer, J. Role of desmoplakin mutations in the pathogenesis of non-compaction / J. Finsterer, C. Stöllberger // *Europace.* – 2015. – Vol. 7. – № 2. – P. 334. DOI: 10.1093/europace/euu266.
198. Finsterer, J. Toxoplasmosis or left ventricular hypertrabeculation / non-compaction / J. Finsterer, C. Stöllberger // *J Med Life.* – 2012. – Vol. 5. – № 3. – P. 258-259.
199. FLNC truncations cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / F. Brun, M. Gigli, S.L. Graw [et al.] // *J Med Genet.* – 2020. – Vol. 57. – № 4. – P. 254-257. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106394.
200. Fontaine, G.H. Genetics of myocarditis in cardiomyopathies / G.H. Fontaine, L. Andreoletti, A. Redheuil // *Hear Rhythm.* – 2015. – Vol. 12. – № 4. – P. 774–775. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.02.011.
201. Fontaine, G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathies: Clinical Forms and Main Differential Diagnoses / G. Fontaine, F. Fontaliran, R. Frank // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – № 16. – P. 1532–1535. DOI: 10.1161/01.cir.97.16.1532.
202. Frustaci, A. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study / A. Frustaci, M.A. Russo, C. Chimenti // *Eur Heart Journal.* – 2009. – Vol. 30. – № 16. – P. 1995-2002. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp249.
203. Gabra, B. Hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular non-compaction cardiomyopathy: two in one / B. Gabra, N.S. Anavekar, P. Haaf // *Eur Heart Journal.* – 2023. – Vol. 44. – № 4. – P. 327. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac718.
204. Gene expression in giant cell myocarditis: Altered expression of immune response genes / M.M. Kittleson, K.M. Minhas, R.A. Irizarry [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol. 102. – № 2. – P. 333-340. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.03.075.
205. Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap With Inherited Cardiomyopathy / A.S. Lota, M.R. Hazebroek, P. Theotokis [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 146. – № 15. – P. 1123-1134. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058457.
206. Genetic Basis of Myocarditis: Myth or Reality? / E. Arbustini, N. Narula, L. Giuliani, A. Di Toro // *Myocarditis.* Alida L. P. Caforio (eds). – Switzerland: Springer, Cham, 2020. – P. 45-89. DOI: 10.1007/978-3-030-35276-9_4.
207. Genetic disorder or toxoplasma myocarditis: a case report of dilated cardiomyopathy with hypertrabeculation in a young asymptomatic woman / M. Dobranici, A. Buzea, R. Popescu, L. Chirila // *J Med Life.* – 2012. – Vol. 5. – № 1. – P. 110-113.

208. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity / J.S. Ware, A. Amor-Salamanca, U. Tayal [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 71. – № 20. – P. 2293-2302. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.462.
209. Genetic Variation in Titin in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy-Overlap Syndromes / M. Taylor, S. Graw, G. Sinagra [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – № 8. – P. 876–885. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005405.
210. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / J.M. Lopez-Ayala, F. Pastor-Quirante, J. Gonzalez-Carrillo [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2015. – Vol. 12. – № 4. – P. 766-773. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.01.001.
211. Genome- wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in BAG3 as a cause of dilated cardiomyopathy / N. Norton, D. Li, M.J. Rieder [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 88. – № 3. – P. 273–282. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.01.016.
212. Genome–environment interactions in the molecular pathogenesis of dilated cardiomyopathy / W. Poller, U. Kühl, C. Tschoepe [et al.] // *J Mol Med.* – 2005. – Vol. 83. – P. 579–586. DOI: 10.1007/s00109-005-0664-2
213. Genotype-phenotype correlation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-risk of arrhythmias and heart failure / A.H. Christensen, P.G. Platonov, H.K. Jensen [et al.] // *J Med Genet.* – 2022. – Vol. 59. – № 9. – P. 858-864. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-107911.
214. Germline recessive mutations in PI4KA are associated with perisylvian polymicrogyria, cerebellar hypoplasia and arthrogyrosis / A.T. Pagnamenta, M.F. Howard, E. Wisniewski [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2015. – Vol. 24. – № 13. – P. 3732-3741. DOI: 10.1093/hmg/ddv117.
215. Goodwin, J.F. Cardiac function in primary myocardial disorders / J.F. Goodwin // *Br. Med. J.* – 1964. – Vol. 1. – № 5397. – P. 1527-1533. DOI: 10.1136/bmj.1.5397.1527.
216. Gore, I. Myocarditis; a classification of 1402 cases / I. Gore, O. Saphir // *Am. Heart J.* – 1947. – Vol. 34. – № 6. – P. 827-830. DOI: 10.1016/0002-8703(47)90147-6.
217. Gorevic, P.D. Amyloid and inflammation / P.D. Gorevic // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – Vol. 110. – № 41. – P. 16291-16292. DOI: 10.1073/pnas.1315112110.
218. Guo, H. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics / H. Guo, J.B. Callaway, J.P.-Y. Ting // *Nature medicine.* – 2015. – Vol. 21. – № 7. – P. 677-687. DOI: 10.1038/nm.3893.
219. H and L ferritins in myocardium in iron overload / E. Arbustini, M. Grasso, G. Rindi, [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 1233–1236. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90202-V.
220. Heart disease in Friedreich's ataxia / E. Hanson, M. Sheldon, B. Pacheco [et al.] // *World J Cardiol.* – 2019. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-12. DOI: 10.4330/wjc.v11.i1.1.

221. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia / N.A. Giotra, A. Bhonsale, C.A. James [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2017. – Vol. 10. – № 9. – P. 1-10. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003819.
222. Hejtmancik, M.R. Myocarditis and Friedreich's ataxia; a report of two cases / M.R. Hejtmancik, J.Y. Bradfield, G.V. Miller // *Am Heart J.* – 1949. – Vol. 38. – № 5. – P.757-765. DOI: 10.1016/0002-8703(49)90532-3.
223. Hershberger, R.E. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture / R.E. Hershberger, D.J. Hedges, A. Morales // *Nat Rev Cardiol.* – 2013. – Vol. 10. – P. 531–547. DOI: 10.1038/nrcardio.2013.105.
224. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction / U. Kühl, M. Pauschinger, M. Noutsias [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – № 7. – P. 887-893. DOI: 10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35.
225. Histologic Findings in Patients With Clinical and Instrumental Diagnosis of Sporadic Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / C. Chimenti, M. Pieroni, A. Maseri [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2004. – Vol. 43. – № 12. – P. 2306–2313. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.056.
226. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children during the 2003-2004 season / J. Guarner, C.D. Paddock, W.J. Shieh [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2006. – Vol. 43. – № 2. – P. 132-140. DOI: 10.1086/505122.
227. HIV-1 Tat Protein Induces Glial Cell Autophagy through Enhancement of BAG3 Protein Levels / A.P. Bruno, F.I. de Simone, V. Iorio [et al.] // *Cell Cycle.* – 2014. – Vol. 13. – № 23. – P. 3640–3644. DOI: 10.4161/15384101.2014.952959.
228. Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications / G. Palladini, G. Malamani, F. Cò [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 24. – № 8. Pt 1. – P. 1228-1233. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2001.01228.x.
229. 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.
230. Hypertrophic cardiomyopathy secondary to hepatitis C virus-related vasculitis / G. Cavalli, A. Berti, G. Fragasso, F. De Cobelli // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2016. – Vol 17. – P. 156-157. DOI: 10.2459/JCM.000000000000109.
231. Identification and verification of IGFBP3 and YTHDC1 as biomarkers associated with immune infiltration and mitophagy in hypertrophic cardiomyopathy / Y. Li, W. Zhang, Y. Dai, K. Chen // *Front Genet.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1-16. DOI: 10.3389/fgene.2022.986995.

232. Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy / A. Asimaki, S. Kapoor, E. Plovie [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6. – № 240. – P. 1-32. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008008.
233. Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy / A.L. Caforio, M. Grazzini, J.M. Mann [et al.] // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85. – № 5. – P. 1734-1742. DOI: 10.1161/01.cir.85.5.1734.
234. Immune-mediated myocarditis in fabry disease cardiomyopathy / A. Frustaci, R. Verardo, C. Grande [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2018. – Vol. 7. – № 17. – P. 1-15. DOI: 10.1161/JAHA.118.009052.
235. Immunohistologic evidence of myocardial disease in apparently healthy relatives of patients with dilated cardiomyopathy / N.G. Mahon, B.P. Madden, A.L. Caforio [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – № 3. – P. 455-462. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01762-4.
236. Immunophenotype of a Rat Model of Duchenne’s Disease and Demonstration of Improved Muscle Strength After Anti-CD45RC Antibody Treatment / L.H. Ouisse, S. Remy, A. Lafoux [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1-15. DOI:10.3389/fimmu.2019.02131.
237. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Calabrese [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – № 6. – P. 857-863. DOI: 10.1161/01.cir.0000048147.15962.31.
238. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers / A. Bhonsale, J.A. Groeneweg, C.A. James [et al.] // *Eur. Heart. Journal.* – 2015. – Vol. 36. – № 14. – P. 847–855. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu509.
239. Improved Risk Stratification for Ventricular Arrhythmias and Sudden Death in Patients With nonischemic Dilated Cardiomyopathy / A. Di Marco, P.F. Brown, J. Bradley [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 77. – № 23. – P. 2890-2905. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.030.
240. Increased oxidative stress contributes to cardiomyocyte dysfunction and death in patients with Fabry disease cardiomyopathy / C. Chimenti, F. Scopelliti, E. Vulpis [et al.] // *Hum Pathol.* – 2015. – Vol. 46. – № 11. – P. 1760-1768. DOI: 10.1016/j.humphath.2015.07.017.
241. Inducible cardiac-restricted expression of enteroviral protease 2A is sufficient to induce dilated cardiomyopathy / D. Xiong, T. Yajima, B.-K. Lim [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – № 1. – P. 94–102. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.631093.
242. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis / P. Spirito, C. Rapezzi, P. Bellone [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – № 16. – P. 2132-2137. DOI: 10.1161/01.cir.99.16.2132.

243. Inflammation and Immune Response in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: State-of-the-Art Review / B. Asatryan, A. Asimaki, A.P. Landstrom [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144. – № 20. – P. 1646–1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055890.
244. Inflammation as a Predictor of Recurrent Ventricular Tachycardia After Ablation in Patients With Myocarditis / G. Peretto, S. Sala, C. Basso [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 76. – № 14. – P. 1644-1656. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.012.
245. Inflammation Shapes Pathogenesis of Murine Arrhythmogenic Cardiomyopathy / N. Lubos, S. van der Gaag, M. Gerçek [et al.] // *Basic. Res. Cardiol*. – 2020. – Vol. 115. – № 4. – P. 1-19. DOI: 10.1007/s00395-020-0803-5.
246. Influence of Right Ventricular Dysfunction on Outcomes of Left Ventricular non-compaction Cardiomyopathy / W. Wang, W. Chen, X. Lin, L. Fang // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1-9. DOI: 10.3389/fcvm.2022.816404.
247. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts / R. Liao, M. Jain, P. Teller [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – № 14. – P. 1594-1597.
248. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA / M. Daibata, T. Taguchi, Y. Nemoto [et al.] // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – № 5. – P. 1545-1549.
249. Innate and adaptive immune response in Fabry disease / W. Mauhin, O. Lidove, E. Masat [et al.] // *JIMD Reports*. – 2015. – Vol. 22. – P. 1-10. DOI: 10.1007/8904_2014_371.
250. Interleukin-6 receptor inhibition modulates the immune reaction and restores titin phosphorylation in experimental myocarditis / K. Savvatis, I. Müller, M. Fröhlich, [et al.] // *Basic Res Cardiol*. – 2014. – Vol. 109. – № 6. – P. 1-14. DOI: 10.1007/s00395-014-0449-2.
251. Intramyocardial inflammation predicts adverse outcome in patients with cardiac AL amyloidosis / C.S. Siegismund, F. Escher, D. Lassner [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2018. – Vol. 20. – № 4. – P. 751-757. DOI: 10.1002/ejhf.1039.
252. Involvement of JNK and NF-KB Pathways in Lipopolysaccharide (LPS)-Induced BAG3 Expression in Human Monocytic Cells / H.Q. Wang, X. Meng, B.Q. Liu [et al.] // *Exp. Cell Res*. – 2012. – Vol. 318. – № 1. – P. 16–24. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.10.005.
253. Isolated cardiac desminopathy / M. Koullouros, T.A.M. Chouari, A. Stewart [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2017. – Vol. 18. – № 7. – P. 822. DOI: 10.1093/ehjci/jex049.
254. Isolated ventricular noncompaction mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – a study of nine patients / E.K. Wlodarska, O. Wozniak, M. Konka [et al.] // *Int. J. Cardiol*. – 2010. – Vol. 145. – № 1. – P. 107–111. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.05.062.
255. Jenni, R. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults / R. Jenni, E. Oechslin, B. van der Loo // *Heart*. – 2007. – Vol. 93. – № 1. – P. 11–15. DOI: 10.1136/hrt.2005.082271.

256. Kaufer, B.B.. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology / B.B. Kaufer, L. Flamand // *Curr Opin Virol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 111-118. DOI: 10.1016/j.coviro.2014.09.010.
257. Kaya, Z. Autoantibodies in heart failure and cardiac dysfunction / Z. Kaya, C. Leib, H.A. Katus // *Circ Res.* – 2012. – Vol. 110. – № 1. – 145-158. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243360.
258. Key questions relating to left ventricular noncompaction cardiomyopathy: is the emperor still wearing any clothes? / R.H. Anderson, B. Jensen, T. J. Mohun [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2017. – Vol. 33. – P. 747–757. DOI: 10.1016/j.cjca.
259. Khan, Z. An Interesting Case of Treatment-Resistant Ventricular Tachycardia Secondary to Pheochromocytoma and Left Ventricular non-compaction / Z. Khan // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14. – № 5. – P. 1-8. DOI: 10.7759/cureus.25483.
260. Kitaura, Y. Virological study of idiopathic cardiomyopathy. Serological study of virus antibodies and immunofluorescent study of myocardial biopsies / Y. Kitaura // *Japanese Circulation Journal.* – 1981. – Vol. 45. – № 3. – P. 279–294. DOI: 10.1253/jcj.45.279.
261. Knowlton, K.U. Myocarditis: An Intersection Between Genetic and Acquired Causes of Human Cardiomyopathy / K.U. Knowlton // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69. – № 13. – P. 1666–1668. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.008.
262. Lack of morphometric evidence for ventricular compaction in humans / J.W. Faber, A. D’Silva, V.M. Christoffels, B. Jensen // *J Cardiol.* – 2021. – Vol. 78. – P. 397–405. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.03.006.
263. Lamin A/C Cardiomyopathy: Implications for Treatment / S.N. Chen, O. Sbaizero, M.R.G. Taylor, L. Mestroni // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2019. – Vol. 21. – P. 160. DOI: 10.1007/s11886-019-1224-7.
264. Left Atrial Function Predicts Outcome in Dilated Cardiomyopathy: Fast Long-Axis Strain Analysis Derived from MRI / Y. Li, Y. Xu, S. Tang [et al.] // *Radiology.* – 2022. – Vol. 302. – № 1. – P. 72-81. DOI: 10.1148/radiol.2021210801.
265. Left ventricular diastolic dysfunction in lymphocytic myocarditis as assessed by Doppler echocardiography / K.B. James, K. Lee, J.D. Thomas [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1994. – Vol. 73. – № 4. – P. 282-285. DOI: 10.1016/0002-9149(94)90234-8.
266. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging / S.E. Petersen, J.B. Selvanayagam, F. Wiesmann [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – № 1. – P. 101–105. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.045.
267. Li, H.S. Genetic complexity of autoimmune myocarditis / H.S. Li, D.L. Ligans, N.R. Rose // *Autoimmun Rev.* – 2008. – Vol. 7. – № 3. – P. 168-173. DOI: 10.1016/j.autrev.2007.11.010.

268. Liżewska-Springer, A. Arrhythmic Sudden Cardiac Death and the Role of Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients with Cardiac Amyloidosis-A Narrative Literature Review / A. Liżewska-Springer, G. Sławiński, E. Lewicka // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 9. – P. 1-10. DOI: 10.3390/jcm10091858.
269. Lombardi, R., Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a disease of cardiac stem cells / R. Lombardi, A.J. Marian // *Pediatr Cardiol.* – 2011. – Vol. 32. – № 3. – P. 360-365. DOI: 10.1007/s00246-011-9890-2.
270. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis / E.N. Oechslin, C.H. Attenhofer Jost, J.R. Rojas [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – № 2. – P. 493-500. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00755-5.
271. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy / F. Escher, U. Kühn, D. Lassner [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2016. – Vol. 105. – № 12. – P. 1011-1020. DOI: 10.1007/s00392-016-1011-z.
272. Long-Term Prevalence of Systolic Dysfunction in MYBPC3 Versus MYH7-Related Hypertrophic Cardiomyopathy / M. Beltrami, E. Fedele, C. Fumagalli [et al.] // *Circulation: Genomic and Precision Medicine.* – 2023. – Vol. 16. – № 4. – P. 363-371. DOI: 10.1161/CIRCGEN.122.003832.
273. Lopez-Ayala, J.M. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: characterizing a phenotype / J.M. Lopez-Ayala, I. Gomez-Milanes, J.J. Sanchez Munoz // *Europace.* – 2014. – Vol. 16. – № 12. – P. 1838–1846. DOI: 10.1093/europace/euu128.
274. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy / J. Kuusisto, V. Kärjä, P. Sipola [et al.] // *Heart.* – 2012. – Vol. 98. – № 13. – P. 1007-1013. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300960.
275. Lymphocytic Myocarditis: A Genetically Predisposed Disease? / J. Artico, M. Merlo, G. Delcaro [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75. – № 24. – P. 3098-3100. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.048.
276. Lyso-Gb3 activates notch1 in human podocytes / M.D. Sanchez-Niño, D. Carpio, A.B. Sanz, [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2015. – Vol. 24. – № 20. – P. 5720-5732. DOI: 10.1093/hmg/ddv291.
277. Maisch, B. Anticardiac antibodies in hypertrophic cardiomyopathy as a marker of severity / B. Maisch // *Postgrad Med J.* – 1992. – Vol. 68. – Suppl 1. – P. S29-S35.
278. Maron, B.J. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy / B.J. Maron, C. Basso // *Eur Heart Journal.* – 2007. – Vol. 28. – № 13. – P. 1663-1664. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm135.
279. Matsumori, A. Cocksackie virus B3 perimyocarditis in BALB/c mice: experimental model of chronic perimyocarditis in the right ventricle / A. Matsumori, C. Kawai // *J Pathol.* – 1980. – Vol. 131. – № 2. – P. 97–106. DOI: 10.1002/path.1711310202.

280. McNally, E.M. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms / E.M. McNally, L. Mestroni // *Circ Res.* – 2017. – Vol. 121. – № 7. – P. 731–748. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.
281. Microbiota-Derived Peptide Mimics Drive Lethal Inflammatory Cardiomyopathy / C. Gil-Cruz, C. Perez-Shibayama, A. de Martin [et al.] // *Science.* – 2019. – Vol. 366. – № 6467. – P. 881–886. DOI: 10.1126/science.aav3487.
282. Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis / Y. Li, J.S. Heuser, L.C. Cunningham [et al.] // *J Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – № 11. – P. 8234–8240. DOI: 10.4049/jimmunol.177.11.8234.
283. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction- system disease / D. Fatkin, C. MacRae, T. Sasaki [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – № 23. – P. 1715–1724. DOI: 10.1056/NEJM199912023412302.
284. 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.
285. Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy / Austin K.M., Trembley M.A., Chandler S.F. [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2019. – Vol. 16. – № 9. – P. 519–537. DOI: 10.1038/s41569-019-0200-7.
286. Monozygotic twins with myocarditis and a novel likely pathogenic desmoplakin gene variant / A. Kissopoulou, E. Fernlund, C. Holmgren [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. 1210–1216. DOI: 10.1002/ehf2.12658.
287. Murray, B. Genotype-phenotype Correlates in Arrhythmogenic Cardiomyopathies / B. Murray, C.A. James // *Curr Cardiol Rep.* – 2022. – Vol. 24. – № 11. – P. 1557–1565. DOI: 10.1007/s11886-022-01777-3.
288. Mutations in Cypher/ZASP in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Left Ventricular Non-Compaction / M. Vatta, B. Mohapatra, S. Jimenez [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – № 11. – P. 2014–2027. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.021.
289. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy / K.M. Brauch, M.L. Karst, K.J. Herron [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 930–941. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.038.
290. Mutations in Sarcomere Protein Genes as a Cause of Dilated Cardiomyopathy / M. Kamisago, S.D. Sharma, S.R. DePalma [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1688–1696. DOI: 10.1056/NEJM200012073432304.

291. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy / B. Gerull, M. Gramlich, J. Atherton [et al.] // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol. 30. – P. 201–204. DOI: 10.1038/ng815.
292. Myocardial Edema and Prognosis in Amyloidosis / T. Kotecha, A. Martinez-Naharro, T.A. Treibel [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 71. – № 25. – P. 2919-2931. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.536.
293. Myocardial Inflammation as a Manifestation of Genetic Cardiomyopathies: From Bedside to the Bench / G. Peretto, E. Sommariva, C.D. Resta [et al.] // *Biomolecules.* – 2023. – Vol. 13. – № 4. – P. 1-24. DOI: 10.3390/biom13040646.
294. Myocardial inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study / S. Mavrogeni, A. Papavasiliou, K. Spargias [et al.] // *BMC Neurol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 1-7. DOI: 10.1186/1471-2377-10-33.
295. Myocarditic appearance of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A.N. Jordan, J. Lyne, R. De Silva, T. Wong // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – № 21. – P. 556–557. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960096.
296. Myocarditis and ARVC/D: variants or mimics? / T. Tanawuttiwat, S.J. Sager, J.M. Hare, R.J. Myerburg // *Heart Rhythm.* – 2013. – Vol. 10. – № 10. – P. 1544-1548. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.06.008.
297. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection / A. Matsumori, T. Shimada, N.M. Chapman [et al.] // *J Card Fail.* – 2006. – Vol. 12. – № 4. – P. 293-298. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.11.004.
298. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions / C. Tschöpe, E. Ammirati, B. Bozkurt [et al.] // *Nature Reviews Cardiology.* – 2021. – Vol. 18. – № 3. – P. 169–193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x.
299. Myocarditis evolving in cardiomyopathy: when genetics and offending causes work together / A. Cannata, J. Artico, P. Gentile [et al.] // *European Heart Journal Supplements: Journal of the European Society of Cardiology.* – 2019. – Vol 21. – Suppl. B. – P. B90-B95. DOI: 10.1093/eurheartj/suz033.
300. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration / A. Frustaci, R. Verardo, M. Caldarulo [et al.] // *Eur Heart Journal.* – 2007. – Vol. 28. – № 6. – P. 733-740. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl525.
301. Myocarditis or inherited disease? - The multifaceted presentation of arrhythmogenic cardiomyopathy / D.S. Westphal, H. Krafft, R. Biller [et al.] // *Gene.* – 2022. – Vol. 827. – P. 1-17. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146470.
302. Myocarditis: Which Rinnateole for Genetics? / C. Baggio, G. Gagno, A. Porcari [et al.] // *Current Cardiology Reports.* – 2021. – Vol. 23. – № 6. – P. 1–7. DOI: 10.1007/s11886-021-01492-5.

303. Myocarditis-like Episodes in Patients with Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Systematic Review on the So-Called Hot-Phase of the Disease / R. Bariani, I. Rigato, A. Cipriani [et al.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12. – № 9. – P. 1-15. DOI: 10.3390/biom12091324.
304. Myopathic Cardiac Genotypes Increase Risk for Myocarditis / A.R. Kontorovich, N. Patel, A. Moscatti [et al.] // *JACC Basic Transl Sci*. – 2021. – Vol. 6. – № 7. – P. 584-592. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.06.001.
305. Naxos disease presenting with ventricular tachycardia and troponin elevation / G. Lazaros, A. Anastasakis, D. Tsiachris [et al.] // *Heart Vessels*. – 2009. – Vol. 24. – № 1. – P. 63-65. DOI: 10.1007/s00380-008-1082-5.
306. New-onset myocardial injury in pregnant patients with coronavirus disease 2019: a case series of 15 patients / B.R. Mercedes, A. Serwat, L. Naffaa [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol. 224. – № 4. – P. 1-10. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.031.
307. Nivolumab-Induced Myositis and Myocarditis with Positive Anti-Titin Antibody and Anti-Voltage-Gated Potassium Channel Kv1.4 Antibody / R. Ono, Y. Iwai, T. Yamazaki [et al.] // *Intern. Med*. – 2022. – Vol. 61. – № 19. – P. 2973–2979. DOI: 10.2169/internalmedicine.8772-21.
308. NOD2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2) Is a Major Pathogenic Mediator of Cocksackievirus B3-Induced Myocarditis / C. Tschöpe, I. Müller, Y. Xia [et al.] // *Circ Heart Fail*. – 2017. – Vol. 10. – № 9. – P. 1-17. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003870.
309. Non-invasive assessment of systolic left ventricular function in systemic sclerosis / E. Kazzam, K. Caidahl, R. Hällgren [et al.] // *Eur Heart Journal*. – 1991. – Vol. 12. – № 2. – P. 151-156. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059861.
310. Novel Desmin Mutation p.Glu401Asp Impairs Filament Formation, Disrupts Cell Membrane Integrity, and Causes Severe Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia / F.J. Bermúdez-Jiménez, V. Carriel, A. Brodehl [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – № 15. – P. 1595–1610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028719.
311. Novel Risk Prediction Model to Determine Adverse Heart Failure Outcomes in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / S. Chen, L. Chen, A.M. Saguner [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2022. – Vol. 11. – № 13. – P. 1-21. DOI: 10.1161/JAHA.121.024634.
312. Nuclear Plakoglobin Is Essential for Differentiation of Cardiac Progenitor Cells to Adipocytes in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / R. Lombardi, M. da Graca Cabreira-Hansen, A. Bell [et al.] // *Circ. Res*. – 2011. – Vol. 109. – № 12. – P. 1342–1353. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.255075.
313. One genotype, two phenotype: Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular non-compaction / L. Gonçalves, I. Pires, J. Santos [et al.] // *Cardiol J*. – 2022. – Vol. 29. – № 2. – P. 366-367. DOI: 10.5603/Cj.2022.0020.

314. Orlova, A. Identification of a novel de novo Variant in the CASZ1 Causing a Rare Type of Dilated Cardiomyopathy / A. Orlova, D. Guseva, O. Ryzhkova // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23. – № 20. – P. 1-8. DOI: 10.3390/ijms232012506.
315. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis / D. Harmon, V. Algalarrondo, E. Gandjbakhch [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 222. – P. 562–568. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.254.
316. Outcome of patients with systemic light chain amyloidosis with concurrent renal and cardiac involvement / T. Badar, A.M. Cornelison, N.D. Shah [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2016. – Vol. 97. – № 4. – P. 342–347. DOI: 10.1111/ejh.12736.
317. Outcome predictors in dilated cardiomyopathy or myocarditis / F. Kuethe, M. Franz, C. Jung [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2017. – Vol. 47. – № 7. – P. 513-523. DOI: 10.1111/eci.12772.
318. Overlapping Phenotype: Left Ventricular Non-Compaction and Hypertrophic Cardiomyopathy / S.M. Komissarova, N.M. Rineiska, N.N. Chakova, S.S. Niyazova // *Kardiologiya.* – 2020. – Vol. 60. – № 4. – P. 137–145. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n728.
319. Parvovirus B19 in Endomyocardial Biopsy of Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Foe or Bystander? / C. Hjalmarsson, J.A. Liljeqvist, M. Lindh [et al.] // *J Card Fail.* – 2019. – Vol. 25. – № 1. – P. 60-63. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.07.466.
320. Pathogenic Variants Associated With Dilated Cardiomyopathy Predict Outcome in Pediatric Myocarditis / F. Seidel, M. Holtgrewe, N. Al-Wakeel-Marquard [et al.] // *Circulation: Genomic and Precision Medicine.* – 2021. – Vol. 14. – № 4. – P. 1-10. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.003250.
321. Pathogenic Variants in Cardiomyopathy Disorder Genes Underlie Pediatric Myocarditis-Further Impact of Heterozygous Immune Disorder Gene Variants? / F. Seidel, K.T. Laser, K. Klingel [et al.] // *J Cardiovasc Dev Dis.* – 2022. – Vol. 9. – № 7. – P. 1-17. DOI: 10.3390/jcdd9070216.
322. Patil, K.G. Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease / K.G. Patil, S.B. Salagre, S.M. Itollikar // *J Assoc Physicians India.* – 2014. – Vol. 62. – № 3. – P. 261-263.
323. Paulus, W.J. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis / W.J. Paulus, M.R. Zile // *Circ. Res.* – 2021. – Vol. 128. – № 10. – P. 1451–1467. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.
324. Peculiar Clinical Presentation of Coxsackievirus B4 Infection: Neonatal Restrictive Cardiomyopathy / P. Le Van Quyen, P. Desprez, A. Livolsi [et al.] // *AJP Rep.* – 2017. – Vol. 7. – № 2. – P. e124-e126. DOI: 10.1055/s-0037-1601352.
325. Peters, S. Prevalence of right ventricular dysplasicardiomyopathy in a non-referral hospital / S. Peters, M. Trümmel, W. Meyners // *Int J Cardiol.* – 2004. – Vol 97. – P. 499–501. DOI: 10.1016/j.ijcard.2003.10.037

326. Pharmacological and genetic targeting of the PI4KA enzyme reveals its important role in maintaining plasma membrane phosphatidylinositol 4-phosphate and phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate levels / N. Bojjireddy, J. Botyanszki, G. Hammond [et al.] // *J Biol Chem.* – 2014. – Vol. 289. – № 9. – P. 6120-6132. DOI: 10.1074/jbc.M113.531426.
327. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy / P.A. van der Zwaag, I.A. van Rijsingen, A. Asimaki [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – № 11. – P. 1199-207. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs119.
328. Plakophilin-2 Haploinsufficiency Causes Calcium Handling Deficits and Modulates the Cardiac Response Towards Stress / C.J.M van Opbergen, M. Noorman, A. Pfenniger [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – № 17. – P. 1-21. DOI: 10.3390/ijms20174076.
329. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – № 6. – P. 639-648. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489.
330. Prelamin A accumulation in Endothelial Cells Induces Premature Senescence and Functional Impairment / N. Bonello-Palot, S. Simoncini, S. Robert [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 237. – № 1. – P. 45–52. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.036.
331. Prelamin A Mediates Myocardial Inflammation in Dilated and HIV-Associated Cardiomyopathies / D. Brayson, A. Frustaci, R. Verardo [et al.] // *JCI Insight.* – 2019. – Vol. 4. – № 22. – P. 1-19. DOI: 10.1172/jci.insight.126315.
332. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness / T. Damy, B. Costes, A.A. Hagege [et al.] // *Eur Heart Journal.* 2016. – Vol. 37. – P. 1826–1834. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv583.
333. Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at preparticipation screening / F. Migliore, A. Zorzi, P. Michieli [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 529–538. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055673.
334. Prevalence of hepatitis C virus infection among patients with hypertrophic cardiomyopathy / M. Teragaki, S. Nishiguchi, K. Takeuchi [et al.] // *Heart Vessels.* – 2003. – Vol. 18. – № 4. – P. 167-170. DOI: 10.1007/s00380-003-0705-0.
335. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults / B.J. Maron, J.M. Gardin, J.M. Flack [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 785–789. DOI: 10.1161/01.CIR.92.4.

336. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults / Y. Zou, L. Song, Z. Wang [et al.] // *Am J Med.* – 2004. – Vol. 116. – P. 14–18. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.05.009.
337. Prevalence of Pathogenic Variants in Cardiomyopathy-Associated Genes in Myocarditis / C. Tiron, O. Campuzano, A. Fernández-Falgueras [et al.] // *Circ Genom Precis Med.* – 2022. – Vol. 15. – № 3. – P. 255-256. DOI: 10.1161/CIRCGEN.121.003408.
338. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis / E. Ammirati, L. Lupi, M. Palazzini [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145. – № 15. – P. 1123–1139. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817.
339. Prognostic Relevance of Gene-Environment Interactions in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Applying the MOGE(S) Classification / M.R. Hazebroek, S. Moors, R. Dennert [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – № 12. – P. 1313-1323. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.023.
340. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging parameters in left ventricular noncompaction with left ventricular dysfunction / W. Bai, R. Xu, X. Li, H. Xu // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 1–11. DOI: 10.1186/s12872-022-02963-5.
341. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure / B.S. Chin, A.D. Blann, C.R. Gibbs [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 33. – № 11. – P. 941-948. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01252.x.
342. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis / M. Fontana, S. Pica, P. Reant [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – № 16. – P. 1570-1579. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567.
343. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement in Left Ventricular noncompaction: A Multicenter Study / W. Huang, R. Sun, W. Liu, [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2022. – Vol. 12. – № 10. – P. 1-11. DOI: 10.3390/diagnostics12102457.
344. 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. – P. 4296-4300. DOI: 10.1002/ehf2.13520.
345. Pro-Inflammatory Cytokines as Emerging Molecular Determinants in Cardiolaminopathies / A. Gerbino, C. Forleo, S. Milano [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2021. – Vol. 25. – № 23. – P. 10902–10915. DOI: 10.1111/jcmm.16975.
346. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death / A.V. Kristen, T.J. Dengler, U. Hegenbart [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2008. – Vol. 5. – № 2. – P. 235-240. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.10.016.

347. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases / Y.M.Pinto, P.M. Elliott, E. Arbustini [et al.] // *Eur. Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 23. – P. 1850-1858. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727.
348. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease / S. Nordin, R. Kozor, K. Medina-Menacho [et al.] // *J Am Coll Cardiol Img*. – 2019. – Vol. 12. – № 8. Pt. 2. – P. 1673-1683. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.020.
349. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives / A.L. Caforio, N.G. Mahon, M.K. Baig [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – № 1. – P. 76-83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641472.
350. Protective role for interferon-beta in coxsackievirus B3 infection / R. Deonarain, D. Cerullo, K. Fuse [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – № 23. – P. 3540-3543. DOI: 10.1161/01.CIR.0000136824.73458.20.
351. Pujol, M. Oreillons et myocardite / M. Pujol // *Arch Med Pharmacie Militaries*. – 1918. – Vol. 69. – P. 527–538.
352. Quantitative Myocardial Perfusion in Fabry Disease / K.D. Knott, J.B. Augusto, S. Nordin [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Vol. 12. – № 7. – P. 1-20. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.008872.
353. Radiologic-Pathologic Correlation of Primary and Secondary Cardiomyopathies: MR Imaging and Histopathologic Findings in Hearts from Autopsy and Transplantation / H. Hashimura, F. Kimura, H. Ishibashi-Ueda [et al.] // *RadioGraphics*. – 2017. – Vol. 37. – № 3. – P. 719-736. DOI: 10.1148/rg.2017160082.
354. Ramond, F. Homozygous PKP2 deletion associated with neonatal left ventricle noncompaction / F. Ramond, A. Janin, S. Di Filippo // *Clin Genet*. – 2017. – Vol. 91. – № 1. – P. 126-130. DOI: 10.1111/cge.12780.
355. Rat dilated cardiomyopathy after autoimmune giant cell myocarditis / M. Kodama, H. Hanawa, M. Saeki [et al.] // *Circ Res*. – 1994. – Vol. 75. – № 2. – P. 278-284. DOI: 10.1161/01.res.75.2.278.
356. Rauen, K.A. The RASopathies / K.A. Rauen // *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. – 2013. – Vol. 14. – № 1. – P. 355–369. DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153523.
357. Rbm20-Deficient Cardiogenesis Reveals Early Disruption of RNA Processing and Sarcomere Remodeling Establishing a Developmental Etiology for Dilated Cardiomyopathy / R. Beraldi, X. Li, A.M. Fernandez [et al.] // *Hum. Mol. Genet*. – 2014. – Vol. 23. – № 14. – P. 3779–3791. DOI: 10.1093/hmg/ddu091.

358. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature / J. Verdonschot, M. Hazebroek, J. Merken [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – № 12. – P. 1430-1441. DOI: 10.1002/ejhf.665.
359. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis / C. Rapezzi, A. Aimo, A. Barison [et al.] // *Eur Heart Journal.* – 2022. – Vol. 43. – № 45. – P. 4679-4693. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac543.
360. Restrictive Loss of Plakoglobin in Cardiomyocytes Leads to Arrhythmogenic Cardiomyopathy / D. Li, Y. Liu, M. Maruyama [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2011. – Vol. 20. – № 23. – P. 4582–4596. DOI: 10.1093/hmg/ddr392.
361. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? / G. Thiene, D. Corrado, A. Nava [et al.] // *Eur Heart Journal.* – 1991. – Vol. 12. – Suppl. D. – P. 22–25. DOI: 10.1093/eurheartj/12.suppl_d.22.
362. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases / F.I. Marcus, G.H. Fontaine, G. Guiraudon [et al.] // *Circulation.* – 1982. – Vol. 65. – № 2. – P. 384–398. DOI: 10.1161/01.cir.65.2.384.
363. Right ventricular dysplasia: morphological findings in 13 cases / F.V. Lobo, H.A. Heggtveit, J. Butany [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 8. – № 3. – P. 261– 268.
364. Rosengren, A. Fibrinogen, coronary heart disease and mortality from all causes in smokers and nonsmokers. The study of men born in 1933 / A. Rosengren, L. Wilhelmsen // *J Intern Med.* – 1996. – Vol. 239. – № 6. – P. 499-507. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1996.485821000.x.
365. Rozenfeld, P. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis / P. Rozenfeld, S. Feriozzi // *In Molecular Genetics and Metabolism Academic Press Inc.* –2017. – Vol. 122. – № 3. – P. 19-27. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.09.004.
366. Russell, D.S. Myocarditis in Friedreich's ataxia / D.S. Russell // *J Pathol Bacteriol.* – 1946. – Vol. 58. – № 4. – P. 739-748. DOI: 10.1002/path.1700580414.
367. Seth, P. Comprehensive mini-review on amyloidogenesis of different SARS-CoV-2 proteins and its effect on amyloid formation in various host proteins / P. Seth, N. Sarkar // *3 Biotech.* – 2022. – Vol. 12. – № 11. – P. 1-13. DOI: 10.1007/s13205-022-03390-1.
368. Severe Heart Failure in the Setting of Inflammatory Cardiomyopathy with Likely Pathogenic Titin Variant / M. Mueller, L. Zwinger, S. Klaassen [et al.] // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* – 2022. – Vol. 39. – № 7. – P. 1-3. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.100969.
369. 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.
370. Signification del infiltrats lymphoplasmocytaires dans la dyplasia ventriculare droite arhythmogene / F. Fontaliran, G. Fontaine, C. Brestescher [et al.] // *Arch. Mal. Coeur.* – 1995. – Vol. 88. – № 7. – P. 1021-1028.

371. Sinagra, G. Inflammation in cardiac amyloidosis: prognostic marker or therapeutic target? / G. Sinagra, E. Fabris // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20. – № 4. – P. 758-759. DOI: 10.1002/ejhf.1062.
372. Skeletal and Cardiac Muscle Disorders Caused by Mutations in Genes Encoding Intermediate Filament Proteins / L. Maggi, M. Mavroidis, S. Psarras [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22. – № 8. – P. 1-27. DOI: 10.3390/ijms22084256.
373. Smith, S.C. Myosin-induced acute myocarditis is a T cell-mediated disease / S.C. Smith, P.M. Allen // *J Immunol.* – 1991. – Vol. 147. – № 7. – P. 2141-2147.
374. Song, Z-Z. A combination of right ventricle hypertrabeculation/noncompaction and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / Z-Z. Song // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2008. – Vol. 6. – № 63. – P. 1-6. DOI: 10.1186/1476-7120-6-63.
375. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study / D. Corrado, C. Basso, G. Thiene [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – № 6. – P. 1512-1520. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00332-x.
376. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.] // *Genet Med.* – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
377. Stimulation studies and epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery / G. Fontaine, G. Guiraudon, R. Frank [et al.] // *Reentrant Arrhythmias* / Ed. by H. E. Kulbertus. – Lancaster, PA: MTP Publishers, 1977. – P. 334–350.
378. Stöllberger, C. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction / C. Stöllberger, J. Finsterer // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17. – № 1. – P. 91–100. DOI: 10.1016/S0894-7317(03)00514-5.
379. Stöllberger, C. Morphology does not always explain pathogenesis. Intensive cardiac, neurologic, and genetic investigations are required for noncompaction / C. Stöllberger, J. Finsterer // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 145. – № 2. – P. 254–255. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.08.017.
380. Structural Heart Alterations in Brugada Syndrome: Is it Really a Channelopathy? A Systematic Review / A. Oliva, S. Grassi, V. Pinchi [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11. – № 15. – P. 1-13. DOI: 10.3390/jcm11154406.
381. Sudden death and isolated right ventricular noncompaction cardiomyopathy: report of 2 autopsied adult cases / S. Ilyas, C. Ganote, D. Lajoie [et al.] // *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* – 2013. – Vol. 34. – № 3. – P. 225–227. DOI: 10.1097/PAF.0b013e3182a0a46c.
382. Sudden death in lambda light chain AL cardiac amyloidosis: a review of literature and update for clinicians and pathologists / S. D'Errico, A. Mazzanti, B. Baldari [et al.] // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2020. – Vol. 13. – № 7. – P. 1474-1482.

383. Sudden death in young people with apparently isolated mitral valve prolapsed / D. Corrado, C. Basso, A. Angelini, G. Thiene // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1997. – Vol. 27. – № 11. – P. 1097–1105.
384. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis / J. Goldenberg, M.B. Ferraz, A.P. Pessoa [et al.] // *Int J Cardiol.* – 1992. – Vol. 34. – № 1. – P. 57-62. DOI: 10.1016/0167-5273(92)90082-e.
385. Systemic Biomarkers and Unique Pathways in Different Phenotypes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / H. Chen, M. Tesic, V.N. Nikolic [et al.] // *Biomolecules.* – 2022. – Vol. 12. – № 10. – P. 1-13. DOI: 10.3390/biom12101419.
386. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types / C. Rapezzi, G. Merlini, C.C. Quarta [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – № 13. – P. 1203-1212. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334.
387. Telbivudine in chronic lymphocytic myocarditis and human parvovirus B19 transcriptional activity / S. Van Linthout, A. Elsanhoury, O. Klein [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2018. – Vol. 5. – № 5. – P. 818-829. DOI: 10.1002/ehf2.12341.
388. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies / A. Bousfiha, L. Jeddane, W. Al-Herz [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 35. – № 8. – P. 727–738. DOI: 10.1007/s10875-015-0198-5.
389. The 2020 “Padua Criteria” for Diagnosis and Phenotype Characterization of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Clinical Practice / F. Graziano, A. Zorzi, A. Cipriani [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-12. DOI: 10.3390/jcm11010279.
390. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement / S.W. Dubrey, K. Cha, J. Anderson [et al.] // *QJM: An International Journal of Medicine.* – 1998. – Vol. 91. – № 2. – P. 141–157. DOI: 10.1093/qjmed/91.2.141.
391. The Desmin (DES) Mutation p.A337P Is Associated with Left-Ventricular non-Compaction Cardiomyopathy / O. Kulikova, A. Brodehl, A. Kiseleva [et al.] // *Genes (Basel).* – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 1-13. DOI: 10.3390/genes12010121.
392. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / N.E. Bowles, J. Ni, F. Marcus, J.A. Towbin // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – № 5. – P. 892-895. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01688-1.
393. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia / A.W. Nugent, P.E.F. Daubeney, P. Chondros [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1639-1646. DOI: 10.1056/NEJMoa021737.

394. The global burden of myocarditis, part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study / L.T. Cooper, A. Keren, K. Sliwa [et al.] // *Glob Heart*. – 2014. – Vol. 9. – P. 121–129. DOI: 10.1016/j.ghheart.2014.01.007.
395. The Increased Amyloidogenicity of Spike RBD and pH-Dependent Binding to ACE2 May Contribute to the Transmissibility and Pathogenic Properties of SARS-CoV-2 Omicron as Suggested by In Silico Study / A.Y. Aksenova, I.V. Likhachev, S.Y. Grishin, O.V. Galzitskaya // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23. – № 21. – P.1–17. DOI: 10.3390/ijms232113502.
396. The innate immune system in chronic cardiomyopathy: a European Society of Cardiology (ESC) scientific statement from the Working Group on Myocardial Function of the ESC / S. Frantz, I. Falcao-Pires, J.L. Balligand [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2018. – Vol. 20. – № 3. – P. 445-459. DOI: 10.1002/ejhf.1138.
397. The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedreich ataxia / A.H. Koeppen, R.L. Ramirez, A.B. Becker [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1-16. DOI: 10.1371/journal.pone.0116396.
398. The Physiological Role of Cardiac Cytoskeleton and Its Alterations in Heart Failure / V. Sequeira, L.L.A.M. Nijenkamp, J.A. Regan, J. van der Velden // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2014. – Vol. 1838. – № 2. – P. 700–722. DOI: 10.1016/j.bbamem.2013.07.011.
399. The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors / H.N. Leong, P.W. Tuke, R.S. Tedder [et al.] // *J Med Virol*. – 2007. – Vol. 79. – № 1. – P. 45-51. DOI: 10.1002/jmv.20760.
400. The prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in men: an echocardiographic population screening study with a review of death records / U.T. Agnarsson, T. Hardarson, J. Hallgrimsson, Sigfusson N. // *J Intern Med*. – 1992. – № 232. – P. 499–506. DOI: 10.1111/j.13652796.1992.tb00623.x.
401. The prognostic significance of fragmented QRS in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy / X.H. Ning, M. Tang, K.P. Chen [et al.] // *Can J Cardiol*. – 2012. – Vol. 28. – № 4. – P. 508-514. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.01.011.
402. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy / S. Heymans, U. Eriksson, J. Lehtonen, L.T. Cooper Jr. // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – Vol. 68. – № 21. – P. 2348-2364. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.937.
403. The spectrum of presentation at autopsy of myocarditis in infancy and childhood / N.M. Smith, A.J. Bourne, W.K. Clapton, R.W. Byard // *Pathology*. – 1992. – Vol. 24. – P. 129-131. DOI: 10.3109/00313029209063159.
404. The tyrosine kinase p56lck is essential in coxsackievirus B3-mediated heart disease / P. Liu, K. Aitken, Y.Y. Kong [et al.] // *Nat Med*. – 2000. – Vol. 6. – № 4. – P. 429-434. DOI: 10.1038/74689.

405. Therapeutic Modulation of the Immune Response in Arrhythmogenic Cardiomyopathy / S.P. Chelko, A. Asimaki, J. Lowenthal [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – P. 1491–1505.
406. 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. – P. 18-27. DOI: 10.3390/cardiogenetics11010003.
407. TMEM43-S358L Mutation Enhances NF-KB-TGF β Signal Cascade in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy / G. Zheng, C. Jiang, Y. Li [et al.] // *Protein Cell*. – 2019. – Vol. 10. – № 2. – P. 104–119. DOI: 10.1007/s13238-018-0563-2.
408. Transcriptomic Coupling of PKP2 With Inflammatory and Immune Pathways Endogenous to Adult Cardiac Myocytes / M. Pérez-Hernández, G.M. Marrón-Liñares, F. Schlamp [et al.] // *Front. Physiol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1-12. DOI: 10.3389/fphys.2020.623190.
409. Transforming growth factor- β -dependent Wnt secretion controls myofibroblast formation and myocardial fibrosis progression in experimental autoimmune myocarditis / P. Blyszczuk, B. Müller-Edenborn, T. Valenta [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 18. – P. 1413–1425. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw116.
410. Transgenic Mice Overexpressing Desmocollin-2 (DSC2) Develop Cardiomyopathy Associated with Myocardial Inflammation and Fibrotic Remodeling / A. Brodehl, D.D. Belke, L. Garnett [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – № 3. – P. 1-19. DOI: 10.1371/journal.pone.0174019.
411. Transient left ventricular aneurysm in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and myocarditis / D.Z. Fisher, T.G. DiSalvo, G.W. Dec, R.W. DeSanctis // *Clin Cardiol*. – 1993. – Vol. 16. – № 3. – P. 253-256. DOI: 10.1002/clc.4960160317.
412. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program / Corrado D., Basso C., Pavei A. [et al.] // *JAMA*. – 2006. – Vol. 296. – P. 1593–1601. DOI: 10.1001/jama.296.13.1593.
413. Troponin-I elevation in a young man with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / W.J. Kostis, R.J. Tedford, D.L. Miller [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2008. – Vol. 22. – № 1. – P. 49-53. DOI: 10.1007/s10840-008-9250-1.
414. Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy / D.S. Herman, L. Lam, M.R.G. Taylor [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2012. – Vol. 366. – № 7. – P. 619–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1110186.
415. Two autoimmune diabetes loci influencing T cell apoptosis control susceptibility to experimental autoimmune myocarditis / M.L. Guler, D.L. Ligon, Y. Wang [et al.] // *J Immunol*. – 2005. – Vol. 174. – № 4. – P. 2167-2173. DOI: 10.4049/jimmunol.174.4.2167.
416. Two cardiomyopathies in one heart / O. Tufekcioglu, D. Aras, O. Sahin [et al.] // *Echocardiography*. – 2006. – Vol. 23. – no 6. – P. 519–521. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00253.x.

417. Ulevitch, R.J. Therapeutics targeting the innate immune system / R.J. Ulevitch // *Nat Rev Immunol.* – 2004. – Vol. 4. – № 7. – P. 512-520. DOI: 10.1038/nri1396.
418. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement / A. Castano, D.L. Narotsky, N. Hamid [et al.] // *Eur Heart Journal.* – 2017. – Vol. 38. – P. 2879–2887. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx350.
419. Van Spaendonck-Zwarts, K.Y. DNA analysis in inherited cardiomyopathies: current status and clinical relevance / K.Y. Van Spaendonck-Zwarts, M.P. van den Berg, J.P. van Tintelen // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 31. – Suppl. 1. – P. S46–S49. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.00956.x.
420. Ventricular remodeling in Loeffler endocarditis: implications for therapeutic decision making / C. Lofiego, M. Ferlito, G. Rocchi [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2005. – Vol. 7. – № 6. – P. 1023-1026. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.06.004.
421. Ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in light-chain amyloidosis: a clash of cardio-toxicities? / M. Zampieri, M. Allinovi, I. Olivotto [et al.] // *Br J Haematol.* – 2021. – Vol. 193. – № 4. – P. e27-e31. DOI: 10.1111/bjh.17399.
422. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies / A. Pollack, A.R. Kontorovich, V. Fuster, G.W. Dec // *Nat Rev Cardiol.* – 2015. – Vol. 12. – № 11. – P. 670-680. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.108.
423. von Willebrand factor promotes leukocyte extravasation / B. Petri, A. Broermann, H. Li // *Blood.* – 2010. – Vol. 116. – № 22. – P. 4712-4719. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276311.
424. Wakafuji, S. Twenty year autopsy statistics of myocarditis incidence in Japan / S. Wakafuji, R. Okada // *Jpn Circ J.* – 1986. – Vol. 50. – № 12. – P. 1288-1293. DOI: 10.1253/jcj.50.1288.
425. Wang, J.Y. Myocarditis combined with hypertrophic cardiomyopathy: a case report / J.Y. Wang, Y.S. Wang, B.T. Shen // *Ann Palliat Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 10. – P. 11203-11208. DOI: 10.21037/apm-21-359.
426. Wang, Q. Connecting enterovirus infection to dystrophin dysfunction in dilated cardiomyopathy / Q. Wang, X.H. Wehrens // *Ann Transl Med.* – 2016. – Vol. 4. – Suppl. 1. – P. 1-3. DOI: 10.21037/atm.2016.10.06.
427. Ware, J.S. Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification / J.S. Ware, S.A. Cook // *Nat Rev Cardiol.* – 2018. – Vol. 15. – № 4. – P. 241-252. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.190.
428. Whole-Heart High-Resolution Late Gadolinium Enhancement: Techniques and Clinical Applications / S. Toupin, T. Pezel, A. Bustin, H. Cochet // *J Magn Reson Imaging.* – 2022. – Vol. 55. – № 4. – P. 967-987. DOI: 10.1002/jmri.27732.

429. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction / E. Gonzalez-Lopez, M. Gallego-Delgado, G. Guzzo-Merello [et al.] // *Eur Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – P. 2585–2594. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv338.
430. Working Groups 'Heart Failure and Cardiomyopathies' and 'Echocardiography' of the French Society of Cardiology. Isolated left ventricular non-compaction in adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French registry / G. Habib, P. Charron, J.C. Eicher [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2011. – Vol. 13. – № 2. – P. 177-185. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq225.
431. Yan, J. COVID-19 Associated Myocarditis: Prevalence, Pathophysiology, Diagnosis, and Management / J. Yan, J. Hong // *Cardiol Rev*. – 2023. – 6/н. – P. 1. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000597.

ПРИЛОЖЕНИЕ А.

Информация для пациента

Уважаемый пациент(-ка)!

Вас приглашают принять участие в исследовании в рамках диссертационной работы «Миокардит у больных с генетически детерминированными кардиомиопатиями: роль в формировании фенотипа, подходы к диагностике и лечению».

Исследование проводит соискатель ученой д.м.н., врач-кардиолог, доцент кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Юлия Александровна Лутохина под руководством профессора кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) д.м.н. Благовой Ольги Владимировны

Пожалуйста, внимательно прочтите этот документ, в нем содержится информация об исследовании, возможных рисках. Все интересующие Вас вопросы Вы можете обсудить с врачом-исследователем и при желании с близкими людьми. После того, как Вы ознакомитесь с данным документом и примете решение участвовать в исследовании, Вам нужно будет поставить подпись и дату в информированном согласии на двух экземплярах. Один подписанный и датированный экземпляр информации для пациента с формой информированного согласия останется у Вас.

Участие в исследовании добровольное, если Вы откажетесь, или, подписав согласие, измените свое решение в любое время в ходе исследования без объяснения причин, это не повлияет на качество оказания Вам медицинской помощи.

Вас приглашают участвовать в этом исследовании, потому что у Вас диагностировано наследственное заболевание сердца – кардиомиопатия. Причиной развития кардиомиопатий являются мутации в различных генах, которые приводят к нарушению функции сердечной мышцы в виде развития нарушений ритма и/или сердечной недостаточности. Генетически измененный миокард является благоприятной мишенью для присоединения миокардита, поскольку в большей степени подвержен присоединению вирусных инфекций (кардиотропные вирусы и новая коронавирусная инфекция), а также может являться мишенью для аутоиммунной агрессии со стороны собственного организма. Своевременное

выявление и адекватное лечение миокардита позволяет улучшить прогноз у пациентов с кардиомиопатиями.

Цель исследования: изучить вклад миокардита в течение болезни и прогноз у пациентов с первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями и разработать подходы к его диагностике и лечению

В исследовании планируется к участию 300 человек.

Ваше участие в исследовании будет заключаться в следующем:

Вы будете проходить обследование и лечение в отделении кардиологии Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Сеченовского университета в соответствии с медико-экономическими стандартами оказания медицинской помощи.

Если Вы согласитесь принять участие в исследовании, помимо стандартных методов диагностики, включенных в медико-экономические стандарты оказания медицинской помощи (общий, биохимический, иммунологический анализы крови, уровень гормонов щитовидной железы, общий анализ мочи, электрокардиограмма (далее - ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография),

Вам будут проведены следующие дополнительные анализы и обследования:

1. Анализы крови (забор крови будет осуществляться одномоментно с забором крови на анализы, предусмотренные медико-экономическими стандартами оказания медицинской помощи, при госпитализации в стационар. Таким образом, дополнительной пункции вены не требуется, в связи с чем отсутствуют какие бы то ни было дополнительные риски).

- анализ крови на антикардиальные антитела. Это исследование позволяет выявить антитела, которые организм может вырабатывать к собственному сердцу, выстилке кровеносных сосудов, проводящей системе сердца, и определить их количество, что позволит нам диагностировать миокардит. Для этого анализа требуется около 2,0 мл венозной крови.

- генетическое обследование (генетическое консультирование, ДНК-диагностика). Данное исследование направлено на выявление мутаций в генах, патологические изменения в которых могут вести к развитию кардиомиопатий. Есть гены, которые делают пациентов с кардиомиопатиями максимально предрасположенными к развитию миокардита (например, десмоплакин). Для анализа необходимо около 1,5 мл венозной крови. При выполнении генетического обследования будет предложено заполнить **отдельную дополнительную форму информированного согласия (см. ниже)**.

2. Инструментальные методы диагностики.

При наличии соответствующих показаний (в зависимости от типа кардиомиопатии и клинических проявлений), если данное исследование не выполнялось ранее, возможно проведение магнитнорезонансной томографии сердца, компьютерной томографии сердца,

коронароангиографии, биопсии миокарда. Эти инструментальные методы диагностики не входят непосредственно в дизайн данного исследования, однако могут потребоваться для уточнения диагноза и назначения оптимального лечения. **Проведение каждого дополнительного исследования будет обсуждаться с Вами отдельно.** На проведение исследований, которые сопряжены с определенным риском, а также связаны с использованием конфиденциальной информации относительно Вас и Вашей семьи (напр. генетическое исследование), Вам будет предложено дать **отдельное письменное согласие (см. ниже)**, утвержденное локальным этическим комитетом Сеченовского университета.

После выписки из отделения кардиологии мы назначим Вам соответствующее медикаментозное лечение, которое необходимо аккуратно принимать. В случае назначения иммуносупрессивной терапии миокардита, Вам будет предложено **отдельное письменное согласие, в зависимости от препарата/препаратов, которые будут назначены (см. ниже).** Отказ от приема иммуносупрессивной терапии не является поводом для исключения Вас из исследования. Мы продолжим наблюдать Вас: спустя год планируется повторный визит, при котором вновь будут выполнены ЭКГ, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, а также, при наличии сопутствующего миокардита, повторное определение титров антикардиальных антител.

Продолжительность участия пациента в исследовании составляет не менее 1 года.

Возможная польза для пациента от участия в исследовании: Вы находитесь под тщательным наблюдением врачей и можете при возникновении новых жалоб или побочных эффектов от принимаемой терапии в любой момент обратиться в наше учреждение для проведения дополнительных обследований и коррекции лечения. Лечение сопутствующего миокардита при кардиомиопатиях улучшает прогноз, в том числе, замедляет прогрессирование кардиомиопатии. Кроме того, проведение ДНК-диагностики, в случае обнаружения патогенной мутации, делает возможным более точную оценку прогноза заболевания, подбор персонализированной терапии и проведение каскадного семейного скрининга для обнаружения аналогичной мутации у членов семьи.

Возможные риски и неудобства, связанные с участием в исследовании: Ваши риски связаны исключительно с возможными побочными эффектами и индивидуальной непереносимостью назначенной терапии. Лечение назначается Вам в соответствии с Вашим заболеванием, независимо от того, принимаете ли Вы участие в исследовании. К возможным неудобствам можно отнести необходимость повторной явки и выполнения контрольных лабораторных и инструментальных обследований.

Обязанности пациента в ходе исследования: аккуратно принимать назначенные препараты, сообщать об изменениях своего самочувствия исследователю, явиться на контрольный визит для выполнения контрольных обследований.

Планируемые расходы пациента, связанные с участием в исследовании: иммуноморфологическое исследование крови на антикардиальные антитела, а также (при наличии показаний) МРТ или МСКТ сердца. Биопсия миокарда, включая иммуногистохимическое исследование тканей миокарда, а также генетическое консультирование с последующей ДНК-диагностикой **бесплатны**.

Ваше участие в исследовании может быть прекращено, если Вы отзовете свое добровольное согласие или не будете соблюдать условия участия в исследовании.

Вам сразу же сообщат, если в ходе исследования появится дополнительная информация, которая может повлиять на Ваше согласие продолжать участие в исследовании.

Все сведения, полученные из Вашей медицинской карты, истории болезни, будут рассматриваться как конфиденциальная информация. Ваше согласие на участие в исследовании подразумевает возможность использовать полученные при Вашем обследовании данные для проведения научного анализа, который позволит усовершенствовать подходы к диагностике сопутствующего миокардита при различных кардиомиопатиях и шире оценить вклад воспаления в течение болезни. Вы имеете право получить доступ к информации о состоянии своего здоровья. Результаты данного исследования могут быть опубликованы без указания на Вашу личность.

Контактные телефоны, по которым Вы можете получить дополнительную информацию:
врач-исследователь – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 Сеченовского университета **Лутохина Юлия Александровна**, 8(917)596-39-07;

научный консультант – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Сеченовского университета **Благова Ольга Владимировна**, 8(916)834-91-69.

Исследование проводится на базе Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Сеченовского Университета

Наш адрес: г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1. Университетская клиническая больница №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Телефон 8(499)248-62-33

Спасибо за внимание к этой информации!

Форма информированного согласия

Я _____
прочитал(-а) информацию о научном исследовании «Миокардит у больных с генетическими детерминированными кардиомиопатиями: роль в формировании фенотипа, подходы к диагностике и лечению» и я согласен(-а) в нем участвовать.

Мне была предоставлена возможность задать любые вопросы о моем участии в исследовании и получить на них ответы, и у меня было достаточно времени, чтобы принять решение о добровольном участии в исследовании.

Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на мое последующее лечение и внимание врачей.

Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Я получил(-а) экземпляр «Информации для пациента с формой информированного согласия».

Ф.И.О. пациента/пациентки (печатными буквами)

Подпись пациента/пациентки

Дата и время

Лутохина Ю.А. _____

Ф.И.О. врача - получающего информированное согласие (печатными буквами)

Подпись врача - получающего информированное согласие Дата и время

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.**Список печатных работ по теме диссертационного исследования****Статьи в журналах**

1. **Clinical Classification of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy.** Lutokhina Y., Blagova O., Nedostup A., Alexandrova S., Shestak A., Zaklyazminskaya E. Pulse. 2020. № 6/н. С. 1-11. DOI: 10.1159/000505652
2. **Кардиомиопатия с рестриктивно-гипертрофическим фенотипом и первоначальным морфологическим диагнозом «амилоидоз» как проявление болезни Данона у женщины.** Благова О.В., Коган Е.А., Седов В.П., Лутохина Ю.А., Недоступ А.В., Отт А.В., Дашинемаева Л.М., Заклязьминская Е.В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т. 16. № 2. С. 231-239. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-03-01>
3. **Предикторы неблагоприятных исходов в российской популяции пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка.** Лутохина Ю.А., Благова О.В., Недоступ А.В. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020. Т. 13. № 4. С. 333-340. <https://doi.org/10.17116/kardio202013041333>
4. **Миокардит при аритмогенной дисплазии/ кардиомиопатии правого желудочка: частота, роль в формировании фенотипа, результаты лечения.** Благова О.В., Лутохина Ю.А., Коган Е.А., Недоступ А.В., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Шестак А.Г., Заклязьминская Е.В. 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
5. **Сочетание хронического миокардита и прогрессирующей ишемической болезни сердца: дифференциальный диагноз и поэтапное лечение.** Лутохина Ю. А., Благова О. В., Седов В. П., Зайденов В. А., Недоступ А. В. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):3915. С. 131-136. doi:10.15829/1560-4071-2020-3915
6. **Комплексный фенотип при кардиомиопатиях: клинические и генетические особенности.** Шестак А.Г., Букаева А.А., Благова О.В., Лутохина Ю.А., Поляк М.Е., Дземешкевич С.Л., Заклязьминская Е.В. Медицинская генетика. 2020. Т. 19. № 5 (214). С. 11-13 doi: 10.25557/2073-7998.2020.05.11-13

7. **Хронический миокардит тяжелого течения, верифицированный как гигантоклеточный: неизбежный выбор в пользу трансплантации сердца** О.В.Благова, Ю.А.Лутохина, Д.Х.Айнетдинова, В.П.Седов, Воловченко А.Н., Парфенов Д.А. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(4):173-182. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-4-173-182>
8. **Three Myocardial Diseases in One Heart: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, Left Ventricular Noncompaction and Myocarditis.** Lutokhina, Y.; Blagova, O.; Varionchik, N.; Alexandrova, S.; Gagarina, N.; Kogan, E.; Sedov, V.; Shestak, A.; Zaklyazminskaya, E.; Nedostup, A. *Cardiogenetics* 2021, 11, 18–27. <https://doi.org/10.3390/cardiogenetics11010003>
9. **Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка как особая форма кардиомиопатии: клиника, диагностика, генетическая природа, течение.** Лутохина Ю.А., Благова О.В., Шестак А.Г., Поляк М.Е., Букаева А.А., Заклязьминская Е.В., Вариончик Н.В., Седов В.П., Коган Е.А., Александрова С.А., Недоступ А.В. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. Т. 75. № 6. С. 594-604. <https://doi.org/10.15690/vramn1245>
10. **Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов.** Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М., Рудь Р.С., Зайцев А.Ю., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Александрова С.А., Фомин В.В. *Кардиология*. 2021;61(6):11-27. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.6.n1659>
11. **Progressive chronic SARS-CoV-2-positive giant cell myoendocarditis with atrial standstill and sudden cardiac death.** Olga Blagova , Dilyara Ainetdinova , Alexey Sedov , Yulia Lutokhina, Evgeniya Kogan, Anna Kukleva, Vsevolod Sedov, Alexander Zaitsev, Sergey Vasukov, Svetlana Alexandrova , Natalya Sarkisova *ESC Heart Fail.* 2021 Jul 29. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13520> Online ahead of print.
12. **Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка.** Кардиоваскулярная терапия и профилактика Лутохина Ю.А., Благова О.В., Недоступ А.В., Александрова С.А., Евсева Е.В., Шестак А.Г., Заклязьминская Е.В.. 2021;20(5):2781. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2781>
13. **Differences between familial and sporadic dilated cardiomyopathy: ESC EORP Cardiomyopathy & Myocarditis registry.** *ESC Heart Fail.* 2021 Feb;8(1):95-105. doi: 10.1002/ehf2.13100. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33179448; PMCID: PMC7835585. Asselbergs FW, Sammani A, Elliott P, Gimeno JR, Tavazzi L, Tendera M, Kaski JP, Maggioni AP, Rubis PP, Jurcut R, Heliö T, Calò L, Sinagra G, Zdravkovic M, Olivotto I, Kavoliūnienė A, Laroche C, Caforio ALP, Charron P; ... Lutokhina Y. et al.

14. **Спектр генетических вариантов в десмосомных генах у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка.** Шестак А. Г., Благова О. В., Лутохина Ю. А., Дземешкевич С. Л., Заклязьминская Е. В. Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4692. doi:10.15829/1560-4071-2021-4692
15. **Эволюция диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и их применения в клинической практике.** Лутохина Ю. А., Благова О. В., Шестак А. Г., Заклязьминская Е. В., Александрова С. А., Недоступ А. В. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4593. doi:10.15829/1560-4071-2021-4593
16. **Mixed-Etiology Restrictive Cardiomyopathy (Desminopathy and Hemochromatosis) with Complex Liver Lesions.** Lutokhina Y, Blagova O, Panferov A, Sedov V, Kogan E, Nekrasova T, Nedostup A, Zaklyazminskaya E. Genes. 2022; 13(4):577. <https://doi.org/10.3390/genes13040577>
17. **Частота миокардита, генетически детерминированных кардиомиопатий и их сочетаний среди пациентов кардиологического стационара Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Сеченовского университета.** Ручкин Д. В., Нартова А. А., Зайцева А. И., Лутохина Ю. А., Благова О. В., Алиева И. Н., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3175. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3175>
18. **Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-Cov-2 persistence and high level of antiheart antibodies.** Blagova O, Lutokhina Y, Kogan E, Kukleva A, Ainetdinova D, Novosadov V, Rud R, Savina P, Zaitsev A, Fomin V Clin Cardiol. 2022; 45:952-959. doi:10.1002/clc.23886
19. **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; 13(8):1344. <https://doi.org/10.3390/genes13081344>
20. **Инфекционный и небактериальный тромбознокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом.** Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Коган Е. А., Лутохина Ю. А., Новосадов В. М., Савина П. О., Зайцев А. Ю., Куклева А. Д., Рубцова С. Е., Кривцова С. Н., Недоступ А. В. Российский кардиологический журнал. 2022;27(9):4827. doi:10.15829/1560-4071-2022-4827. EDN CXFAAN
21. **Corticosteroids are effective in the treatment of viruspositive post-COVID myoendocarditis with high autoimmune activity.** Olga Blagova, Lutokhina Yuliya, Polina Savina, Evgeniya Kogan . Clinical Cardiology 2023 Jan 24, p. 1-3. DOI: 10.1002/clc.23978
22. **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. Luis R Lopes, Maria-Angela Losi, Nabeel Sheikh, Cécile Laroche, Philippe Charron, Juan Gimeno, Juan P Kaski, Aldo P Maggioni, Luigi Tavazzi, Eloisa Arbustini, Dulce Brito, Jelena Celutkiene, Albert Hagege, Ales Linhart, Jens Mogensen, José Manuel Garcia-Pinilla, Tomas Ripoll-Vera, Hubert Seggewiss, Eduardo Villacorta, Alida Caforio, Perry M Elliott, The Cardiomyopathy Registry Investigators Group (Blagova O.V., Lutokhina Y.A. et al). *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, Volume 9, Issue 1, January 2023, Pages 42–53, <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac006>

23. Severe post-COVID virus positive lymphocytic myocarditis with infective endocarditis: challenges of diagnosis and treatment. Blagova O.V., Lutokhina Yu.A., Ainetdinova D.H., Evseev E.P., Rubtsova S.E., Krivtsova S.N., Aleksandrova S.A., Kogan E.A. *Open Journal of Clinical & Medical Case Reports*. 2023. Т. 9. № 10.

24. Аритмический вариант постковидного миокардита: спектр нарушений ритма сердца и проводимости, подходы к лечению. Савина П.О., Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Седов А.В., Новикова И.В., Павленко Е.В., Лутохина Ю.А., Александрова С.А. *Вестник аритмологии*. <https://doi.org/10.35336/VA-1248>

25. Hypertrophic Cardiomyopathy Complicated by Post-COVID-19 Myopericarditis in Patient with ANO5-Related Distal Myopathy. Blagova O, Lutokhina Y, Vukolova M, Pirozhkov S, Sarkisova N, Ainetdinova D, Das A, Krot M, Smolyannikova V, Litvitsky P, Zaklyazminskaya E, Kogan E. *Genes*. 2023; 14(7):1332. <https://doi.org/10.3390/genes14071332>

26. Распространенность миокардита и его вклад в течение заболевания у пациентов с синдромом первичной гипертрофии миокарда. Ю.А Лутохина, О.В. Благова, Е.А.Коган, А.А. Нартов, В.Р. Нартова, Е.В. Заклязьминская, С.Л. Дземешкевич.. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5528. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5528>

Тезисы

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. Томск 6-8 июня 2019. – С. 752.

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.

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. Екатеринбург 24-26 сентября 2019.* – С. 567.
4. **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».* Санкт-Петербург 27-29 февраля 2020. – С. 37.
5. **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.
6. **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.
7. **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.
8. **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.
9. **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. – P. 37.
10. **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. Санкт-Петербург 21-23 октября 2021 г.* – С. 548.
11. **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.
12. **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.

13. **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.
14. **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. Ireland 10-12 February. BMC Proceedings. – 2022. – Vol. 16. – № S6. – P. 32.
15. **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. Санкт-Петербург, 18-21 мая 2022. – С. 162.
16. **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. –Казань, 29 сентября - 1 октября 2022 г. – С. 460.
17. **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. –Казань, 29 сентября - 1 октября 2022 г. – С 489.
18. **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. – Казань, 29 сентября - 1 октября 2022 г. – С 488.
19. **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». Санкт-Петербург. 10-11 февраля 2023 г. – С. 117.
20. **Молекулярно-генетический полиморфизм аритмогенной кардиомиопатии у российских больных** / А.Г. Шестаков, О.В. Благова, Ю.А. Лутохина [и др.] // Вестник Аритмологии. Сборник тезисов «Кардиостим-2023». Санкт-Петербург, 10-11 февраля 2023 г. – С. 119.