

КУЛИКОВА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АРИТМИЙ И СИНДРОМА ДИЛАТАЦИОННОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ ИММУННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГЕНЕЗА,
РЕЗИСТЕНТНЫХ К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ, С ПОМОЩЬЮ
ПЛАЗМАФЕРЕЗА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Недоступ Александр Викторович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Рагимов Алигейдар Агаалекпер оглы

Официальные оппоненты:

Бунин Юрий Андреевич доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО
"Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования"
Минздрава России, кафедра кардиологии, профессор кафедры;

Палеев Филипп Николаевич доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН,
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, первый заместитель генерального
директора, заместитель генерального директора по научной работе.

Ведущая организация: ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения
Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__»_____2020 г. в _____ на заседании
диссертационного совета Д.208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на
сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__»_____20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Синдром дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) развивается вследствие множества причин [Elliott P. et al., 2008]. По данным эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) миокардит выявляется в 25-72% случаев «идиопатической» ДКМП [Marc-Alexander O., 2018; Shaboodien G., 2013]. Проявляющийся как дилатацией камер сердца со снижением его сократимости, так и «идиопатическими» нарушениями ритма, миокардит диагностируется при «идиопатической» фибрилляции предсердий (ФП) по результатам морфологического исследования левого желудочка (ЛЖ) в 21,4% случаев [Frustaci A., 1991], в 66% случаев при биопсии межпредсердной перегородки [Chimenti S., 2010], при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии у 12-20% пациентов [Kobayashi Y., 1988, Yonesaka S., 1996], при желудочковых аритмиях без структурной патологии сердца в 8-33% случаев [Hosenpud J.D., 2004] и при аутопсии у молодых людей с внезапной сердечной смертью в 2-42% случаев [Caforio A.L., 2013]. Трудность лечения таких пациентов связана зачастую с резистентностью к проводимой антиаритмической и кардиотропной терапии [Pieroni, M., 2011].

Наиболее частой причиной развития миокардита является вирусная инфекция; к кардиотропным вирусам относятся парвовирус В19, аденовирус (в основном в педиатрической практике), цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус герпеса 6 типа, вирус Эпштейна-Барр [Caforio A.L., 2017]. Однако даже после элиминации вирусного агента из миокарда одним из основных патогенетических механизмов развития миокардита является выработка антител к антигенам структур сердца и поддержание иммунного воспаления [Caforio A.L., 2007; Kindermann I., 2012]. В англоязычной литературе часто встречается термин «воспалительная ДКМП» и подчеркивается, таким образом, значимая роль высокой иммунно-воспалительной активности, лежащей в основе миокардита, которая и требует лечения. Аутоантитела к антигенам структур миокарда (α -миозина, β 1- β 2– адренорецепторов, тропонинов I и T, Na-K-АТФазы, M2-мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, тяжелых цепей миозина и других антигенов) обнаруживаются с частотой до 95% случаев воспалительной ДКМП [Caforio A.L., 2013], что ассоциируется со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ, развитием желудочковых аритмий и повышением риска внезапной сердечной смерти [Jahns R., 2008], при «идиопатической» фибрилляции предсердий

(ФП) аутоантитела обнаруживались у 60% пациентов [Lewek J., 2014]. Именно на инфекционно-иммунный механизм развития и поддержания миокардита направлено применение иммуносупрессивной терапии при вирус-негативном миокардите [Caforio A.L., 2017; Frustaci A., 2009; Weitsman T., 2016].

С 90-х годов прошлого века возник интерес к применению различных методов афереза для механического удаления циркулирующих антител при различных клинических вариантах миокардита. Применение как селективной иммуносорбции, так и неселективного лечебного плазмафереза (ПФ) у пациентов с ДКМП иммунно-воспалительного генеза приводило к увеличению ФВ ЛЖ, сокращению размеров камер сердца, снижению класса сердечной недостаточности, уменьшению воспалительного процесса в миокарде по данным контрольной ЭМБ, увеличению выживаемости и снижению экономических затрат на лечение пациентов [Koizumi K. 2017; Ohlow M.A., 2017]. При нарушениях ритма ПФ применялся значительно реже, но были получены хорошие результаты в виде уменьшения частоты экстрасистолии и повышения эффективности антиаритмической терапии у 56,5-80% пациентов [Василец Л.М., 2000; Логачева И.В., 1998; Недоступ А.В., 1998].

Учитывая изложенное выше, не вызывает сомнений актуальность изучения ПФ в качестве дополнительного метода лечения пациентов с нарушениями ритма сердца и ДКМП иммунно-воспалительного генеза в сочетании с иммуносупрессивной терапией или без неё.

Степень разработанности проблемы

В настоящее время в отечественной литературе полностью отсутствуют работы по применению ПФ у пациентов с инфекционно-иммунным миокардитом. В единичных зарубежных клинических наблюдениях у взрослых пациентов с воспалительной ДКМП показана хорошая клиническая эффективность ПФ [Gesinde M.O., 2007; Torre-Amione G., 2010], сопоставимая с эффектом от иммуносорбции, изученной в нескольких рандомизированных, контролируемых исследованиях [Felix S.B., 2000; Staudt A., 2001; Yoshikawa T., 2016]. В отношении пациентов с нарушениями ритма есть только единичные работы в отечественной литературе по применению ПФ с хорошим антиаритмическим эффектом [Недоступ А.В. 2002, Липец А.И. 1997, Логачева И.В. 1998].

С учетом того, что эффективность всех методов афереза составляла от 48,3 до 78,4% [Ameling S., 2016; Dandel M., 2010; Ohlow M.A., 2017], актуальным является поиск предикторов хорошего ответа для более тщательного отбора пациентов. Лишь в единичных клинических описаниях применение ПФ сочеталось с иммуносупрессивной терапией у пациентов с нарушениями проводимости сердца и повышением уровня аутоантител [Ruffatti A., 2016; Saxena A., 2014; Tonello M., 2015]. Сочетание методов афереза и иммуносупрессивной терапии совершенно не изучено у пациентов с воспалительной ДКМП или с нарушениями ритма сердца.

Цель исследования: изучить терапевтическую эффективность ПФ в качестве основного вида патогенетического лечения или в сочетании с иммуносупрессивной терапией у больных с синдромом ДКМП и нарушениями ритма сердца иммунно-воспалительного генеза, резистентными к стандартному лечению.

Задачи исследования:

1. Оценить непосредственную и отдаленную клиническую эффективность ПФ, динамику функциональных показателей сердца у больных с аритмиями и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза в сопоставлении с пациентами группы сравнения.
2. Установить динамику уровня антикардиальных антител непосредственно после курса ПФ и в процессе дальнейшего наблюдения, сопоставить эти данные с клиническими результатами.
3. Сравнить эффективность ПФ у больных с аритмиями и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза в сопоставлении с пациентами группы сравнения, получавшими и не получавшими базисную иммуносупрессивную терапию.
4. Выделить предикторы эффективности ПФ в сочетании с иммуносупрессивной терапией и без неё у больных с аритмиями и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза в зависимости от исходного клинического и лабораторного статуса.
5. Разработать рекомендации к применению ПФ у больных с аритмиями и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза, резистентными к стандартной терапии.

Научная новизна исследования:

1. Впервые в рамках одного исследования доказана роль подавления иммунной активности и снижения уровня аутоантител в достижении клинического эффекта ПФ у больных с синдромом ДКМП и нарушениями ритма сердца иммунно-воспалительного генеза.
2. Впервые предложено применение ПФ в сочетании с иммуносупрессивной терапией у больных с синдромом ДКМП и нарушениями ритма сердца иммунно-воспалительного генеза, резистентными к стандартному лечению.
3. Впервые выявлены предикторы хорошего ответа на ПФ у пациентов с нарушениями ритма и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза; разработана и научно обоснована методика отбора пациентов для выполнения ПФ.

Практическая значимость исследования:

1. Показана целесообразность выполнения ПФ у пациентов с синдромом ДКМП и нарушениями ритма сердца иммунно-воспалительного генеза, резистентных к проводимой медикаментозной терапии.
2. Продемонстрирована необходимость применения ПФ у пациентов с наличием противопоказаний к назначению иммуносупрессивной терапии или в случае отказа от её приема.
3. Проведена оценка эффективности антиаритмической, кардиотропной, иммуносупрессивной терапии, применения различных режимов иммуносупрессивной терапии у пациентов после выполнения ПФ.
4. Предложены дополнительные критерии отбора пациентов с нарушениями ритма сердца иммунно-воспалительного генеза для выполнения ПФ с учетом исходного уровня аутоантител, давности заболевания, а также для пациентов с синдромом ДКМП с учётом показателя ФВ ЛЖ и давности заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. ПФ в сочетании с медикаментозной терапией у пациентов с нарушениями ритма сердца и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза эффективен и безопасен; в сравнении с изолированной медикаментозной терапией (антиаритмической и кардиотропной) её сочетание с ПФ показало бóльшую клиническую эффективность.
2. Применение ПФ позволяет реже назначать агрессивную терапию глюкокортикостероидами и использовать более низкие дозы ГКС для подавления

иммунологической активности различных клинических форм инфекционно-иммунного миокардита.

3. Предикторами эффективности ПФ у пациентов с аритмическим вариантом миокардита являются повышение уровня антител к проводящей системе сердца 1:160 и более ($p=0,036$), у пациентов с воспалительной ДКМП – исходная ФВ ЛЖ менее 37% ($p=0,005$). Кроме того, предикторами хорошего ответа на лечение в целом оказалась давность заболевания: у пациентов с аритмиями менее 35 мес., у пациентов с синдромом ДКМП – менее 17 мес.

Степень достоверности и апробация результатов.

Апробация работы проведена 19 апреля 2019 года на заседании кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Материалы диссертации доложены на Российских национальных конгрессах кардиологов (Екатеринбург 2016 г., Санкт-Петербург 2017 г., Москва 2018 г.), VIII Всероссийском съезде аритмологов (Томск 2019 г.), Европейских конгрессах по сердечной недостаточности (Heart Failure Congress: Вена, 2018 г. Афины, 2019 г.), конгрессе Американского общества афереза (American Society for Apheresis Annual meeting, Чикаго, 2018 г.), конгрессе международного общества переливания крови (International Society of Blood Transfusion international congress: Торонто, 2018 г.).

Личный вклад автора.

Автору принадлежит ведущая роль в выполнении всех этапов работы: подготовка и планирование исследования, подведение теоретической базы и оценка степени разработанности проблемы, клиническая реализация поставленных задач, создание электронной базы данных, статистическая обработка материала, оценка результатов работы и подготовка научных публикаций и докладов, использование полученных разработок в клинической практике.

Внедрение результатов в практику.

Результаты исследования внедрены в лечебный и учебный процесс Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова и кафедры факультетской терапии №1 Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Имеются соответствующие акты внедрения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам паспорта кардиологии 4, 7 и 14.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации (2 из них индексируются в SCOPUS).

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 138 страницах машинописи и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка (178 источников литературы: 12 отечественных и 166 иностранных). Диссертация иллюстрирована 23 таблицами, 26 рисунками, 4 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Всего в исследование было включено 86 пациентов, разделенных на две группы: с нарушениями ритма сердца и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза, резистентными к проводимой медикаментозной терапии. Исследование являлось открытым, проспективным, контролируемым, когортным, для отбора пациентов в основную группу и группу сравнения методы рандомизации не применялись. При этом каждому пациенту, вошедшему в основную группу (тем, кому выполняли ПФ наряду с оптимальной медикаментозной терапией), соответствовали пациенты с максимально сопоставимыми клинико-anamnestическими данными, которые и вошли в группу сравнения (лица, которым ПФ не выполнялся). С помощью статистических методов обработки данных было показано, что группы были сопоставимы по основным клиническим и лабораторно-инструментальным характеристикам. Те показатели, которые достоверно различались, не вносили вклад в результаты лечения.

Всем пациентам в группах нарушений ритма и синдрома ДКМП до включения в исследование были выполнены сбор жалоб и анамнеза, стандартный набор лабораторной диагностики, определение уровня антикардиальных антител методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа (отдел клинической патологии ФНИЦ

трансплантологии и искусственных органов имени акад. В.И. Шумакова), ДНК кардиотропных вирусов в крови (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), электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография (Эхо-КГ), тест 6-минутной ходьбы для пациентов с ДКМП.

При необходимости для исключения ишемической болезни сердца выполнялись тредмил-тест или сцинтиграфия миокарда с нагрузкой. Коронарные артерии визуализировались с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца с в\в контрастированием или коронароангиографии (КАГ).

У большей части пациентов *диагностика миокардита* осуществлялась неинвазивным образом. Для этого проводилась комплексная оценка следующих параметров: наличие анамнестической триады (связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией; острое начало; давность заболевания менее 1 года), повышение титров антикардиальных антител, системные иммунные проявления, отсроченное накопление контрастного препарата при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или МСКТ сердца и др. [Благова О.В., 2017]. У 5 пациентов в группе аритмических больных и у 13 в группе ДКМП наличие миокардита было подтверждено морфологически.

В исследование *включались* пациенты:

1. С трехкратным и более повышением титров антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы (1:160 и более при норме 1:40), антителами к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфического антинуклеарного фактора, (АНФ), который в норме полностью отсутствует) в любом титре.
2. С одним из клинических вариантов миокардита:
 - Аритмическим (с частой ЖЭ/НЖЭ более 3000/сутки, ФП (пароксизмы чаще одного раза в месяц или их сочетания), сохраняющихся на фоне максимально возможной для больного антиаритмической терапии (или же, при невозможности её назначения)),
 - Синдромом ДКМП (ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ более 5,5 см (при условии, что КДР ЛЖ более 112% от должного индекса

объема, рассчитанного с учетом возраста и площади поверхности тела [Elliott P., 2000]), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) не менее 2 функционального класса (ФК) по NYHA на фоне оптимальной кардиотропной терапии, проводимой не менее 3 месяцев до включения в исследование).

Обязательным условием для участия в исследовании было наличие письменного информированного согласия, текст которого разработан автором и одобрен Локальным Комитетом по этике Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (протокол № 06-16 от 13.04.2016 г.).

В исследование *не включались* пациенты с верифицированными заболеваниями и состояниями, которые могут сопровождаться аритмиями или развитием синдрома ДКМП (врожденные или ревматические пороки сердца, инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, инфекционный эндокардит давностью менее 6 месяцев, тиреотоксикоз, гипертрофическая кардиомиопатия, болезни накопления, диффузные заболевания соединительной ткани и т.д.), а также лица младше 18 лет.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

В группу с *аритмическим вариантом миокардита* вошли 48 больных с желудочковой (ЖЭ), наджелудочковой (НЖЭ) экстрасистолой и пароксизмальной

формой ФП: 22 пациента, которым был выполнен курс ПФ, составили основную группу (15 женщин и 7 мужчин, средний возраст $59,1 \pm 12,5$ лет), и 26 пациентов, которым ПФ не проводился, были отнесены к группе сравнения (21 женщина и 5 мужчин, средний возраст $42,4 \pm 11,9$ лет). Пациенты обеих подгрупп были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим показателям.

Группу пациентов с синдромом ДКМП составили 38 больных: 19 пациентов основной группы, которым выполнен курс ПФ (18 мужчин, средний возраст $45,2 \pm 11,5$ лет, КДР ЛЖ $6,4 \pm 0,7$ см, ФВ ЛЖ $34,6 \pm 6,9\%$, объем левого предсердия (ЛП) $95,5 \pm 36,0$ мл, правого предсердия (ПП) $72,1 \pm 26,6$ мл), и 19 пациентов группы сравнения, которым ПФ не проводился (12 мужчин, средний возраст $46,3 \pm 12,0$ лет, КДР ЛЖ $6,6 \pm 0,8$ см, ФВ ЛЖ $32,6 \pm 7,3\%$, объем ЛП $91,6 \pm 34,3$ мл, ПП $59,9 \pm 29,2$ мл).

Исходные показатели Эхо-КГ (ФВ ЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ, объемы ЛП и ПП) достоверно не отличались в обеих группах.

Пациентам основных групп (с аритмическим вариантом и синдромом ДКМП) после всех необходимых обследований и получения согласия в Центре крови ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова выполнялся *курс лечебного дискретного центрифужного плазмафереза*, состоящий в среднем из 4-6 процедур в зависимости от расчетного объема циркулирующей плазмы. Большинству пациентов за одну процедуру производилось два сеанса с суммарным удалением 500-600 мл плазмы. Процедуры проводились 1 раз в 1-2 дня при удовлетворительных показателях гемодинамики и переносимости. За курс лечения суммарно замещался один объем циркулирующей плазмы. В качестве плазмозамещающего раствора был использован Натрия хлорид 0,9%. После выполнения сеанса ПФ оценивались гемодинамические показатели, а после окончания курса ПФ проводилось контрольное исследование клинического анализа крови, уровня белков плазмы крови.

По результатам контрольных исследований все пациенты разделялись на ответивших и не ответивших на проведенное лечение. За *хороший ответ* принималось уменьшение количества экстрасистол за сутки и/или частоты пароксизмов ФП на 75% и более по сравнению с исходным уровнем для пациентов аритмической группы и увеличение ФВ ЛЖ на 10% и более в группе пациентов с ДКМП. В группе пациентов с ДКМП мы отдельно выделяли пациентов с приростом ФВ 5-9%. Контроль пациентов осуществлялся в сроки 6 и 12 мес.

Для *статистического анализа данных* использовалась программа IBM SPSS Statistics v.21. Дискретные данные представлены в виде распределения абсолютных значений и процентов, непрерывные – в виде среднего арифметического $\pm$ среднеквадратичное отклонение в случае приблизительно нормального распределения или в виде квартилей 50 [25; 75], если распределение величин значительно отличается от нормального. 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 *U*-теста Манна – Уитни. Достоверными (статистически значимыми) считались различия при $p \leq 0,05$. При оценке предикторов хорошего ответа на лечение рассчитывались отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал, а также для однофакторного и многофакторного анализа использовалась линейная регрессия. Для определения пороговых значений при анализе предикторов и оценки диагностической ценности различных параметров применялся ROC-анализ.

Исходная характеристика пациентов и данные инструментальных исследований *аритмической* группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

Исходные данные пациентов с аритмиями в основной группе и группе сравнения.

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=26)	Различия между группами (p)
Пол м/ж (n)	7/15	5/21	0,316
Возраст, лет	59,1 $\pm$ 12,5	42,4 $\pm$ 11,9	<0,001
НЖЭ, n (%)	3 (13,6%)	4 (15,4%)	0,864
ЖЭ, n (%)	11 (50%)	12 (46,2%)	0,790
ФП, n (%)	8 (36,4%)	10 (38,5%)	0,881
Исходное количество ЖЭ в сутки (у пациентов с ЖЭ)	6500[5000;13000]	8117[3943;17349]	0,601
Наличие «иммунных» заболеваний в анамнезе*, n (%)	12 (54,5%)	5 (19,2%)	0,011
Давность заболевания, мес.	34,5[12,8;168]	29[7;78]	0,144
ФВ ЛЖ, %	59 $\pm$ 4,7	63 $\pm$ 6,5	0,094
Объем ПП, мл	50 [36;58]	37,5 [30,3;48,8]	0,033
Толщина МЖП, мм	10 [8;10,5]	8 [7;9]	0,001
Толщина ЗСЛЖ, мм	10 [8;10,8]	9 [8;9]	0,041

Частота выполнения исследований для верификации миокардита			
МРТ сердца с гадолинием, n (%)	6 (27,3%)	7 (26,9%)	0,978
МСКТ сердца с в/в контрастированием, n (%)	6 (27,3%)	8 (30,8%)	0,791
Сцинтиграфия сердца, n (%)	12 (54,5%)	12 (46,2%)	0,562
Нагрузочный тест, n (%)	14 (63,6%)	7 (26,9%)	0,011
КАГ, n (%)	7 (31,8%)	3 (11,5%)	0,085
ЭМБ, n (%)	0	5 (19,2%)	0,030
Примечания: * - к системным «иммунным» заболеваниям относились аутоиммунный тиреоидит, бронхиальная астма, полиноз, аллергический ринит, сахарный диабет 1 типа ит.д. МЖП - межжелудочковая перегородка, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек			

Большинству пациентов на момент включения в исследование предпринимались попытки назначения *антиаритмической терапии*, которая по данным Холтеровского мониторингирования ЭКГ была неэффективна или обладала неполным эффектом. В целом по количеству неэффективных антиаритмических препаратов группы были сопоставимы: у каждого пациента в основной группе предпринимались попытки поочередного назначения в среднем 3[2;5] препаратов, в контрольной группе – в среднем 4[2;6] препаратов.

Исходная характеристика пациентов, вошедших в группу с синдромом *ДКМП*, представлена в таблице 2.

Всем пациентам проводилась комбинированная кардиотропная терапия ХСН, сопоставимая в обеих группах и включала в себя назначение β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков. С целью неинвазивной диагностики миокардита около 1/3 пациентов обеих групп была выполнена МРТ сердца. В 73,3% случаев у пациентов основной группы и группы сравнения выполнялась МСКТ сердца с в/в контрастированием и оценивались признаки отсроченного контрастирования. Морфологическое исследование миокарда выполнялось у трети пациентов обеих групп, в том числе в ходе операции обратного ремоделирования. Оценивалась активность миокардита, а также определялись ДНК кардиотропных вирусов в крови методом полимеразной цепной реакции. При этом морфологически вирус-позитивный миокардит (во всех случаях в миокарде определялся парвовирус В19) был диагностирован у 2 пациентов в основной группе и у 1 в группе сравнения.

Таблица 2

Исходные данные основной группы и группы сравнения пациентов с ДКМП

Показатель	Основная группа (n=19)	Группа сравнения (n=19)	Различия между группами (p)
Пол м/ж	18/1	12/7	0,042
Возраст, лет	45,2±11,5	46,3±12,0	0,763
Давность заболевания, мес.	36[8;76]	11[3;36]	0,170
Связь развития ДКМП с перенесенной инфекцией, n (%)	16(84,2%)	13(68,4%)	0,447
Острое начало, n (%)	7(36,8%)	15(83,3%)	0,004
Класс ХСН по NYHA	2[2;3]	3[2;3]	0,118
Снижение вольтажа комплексов QRS на ЭКГ, n (%)	3(15,8%)	1(5,3%)	0,604
Частота выполнения исследований для верификации миокардита			
МРТ сердца с гадолинием, n (%)	6(31,6%)	6(31,6%)	1
МСКТ сердца с в/в контрастированием, n (%)	14(73,7%)	14(73,7%)	1
Сцинтиграфия сердца, n (%)	5(26,3%)	10(52,6%)	0,097
КАГ, n (%)	6(31,6%)	7(36,8%)	0,732
ЭМБ, n (%)	6(31,6%)	7(36,8%)	0,732
Парвовирус В19 в миокарде, n (% от числа ЭМБ)	2(33,3%)	1(14,3%)	0,523

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Группа пациентов с аритмиями иммуно-воспалительного генеза

В группе ПФ было отмечено достоверное снижение практически всех титров антикардиальных антител. Уровень специфического АНФ и антител к антигенам гладкой мускулатуры достоверно снижался непосредственно после ПФ. Уровень антител к эндотелию и проводящей системе снижался после курса ПФ и сохранялся достоверно ниже исходного в течение всего срока наблюдения (рисунок 2). В группе сравнения было отмечено лишь достоверное снижение уровня антител к антигенам кардиомиоцитов через полгода после лечения (рисунок 3).

Хороший лабораторный эффект ПФ (снижение иммунологической активности) позволил *реже назначать ГКС* пациентам основной группы: 10 (45,5%) и 19 (73,1%) пациентами основной группы и группы сравнения соответственно (различия между группами близки к достоверным, $p=0,051$).

Средние дозы ГКС также были почти вдвое ниже в группе пациентов, которым проведен ПФ: 7 [3,5;16] мг/сут в сравнении с 16 [10;24] мг/сут в контрольной группе

(различия между группами близки к достоверным, $p=0,055$), что позволяло избежать развития побочных эффектов от приема стероидов.

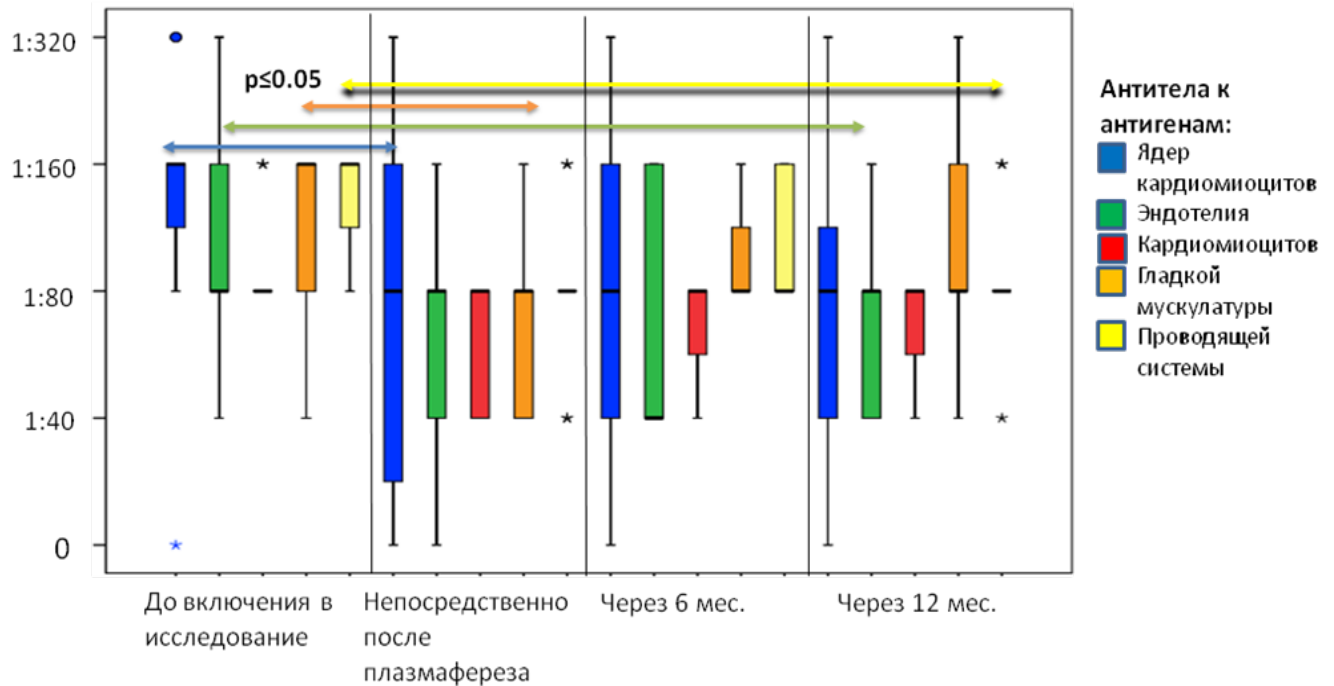


Рисунок 2. Динамика уровня антикардиальных антител в основной группе пациентов с аритмией

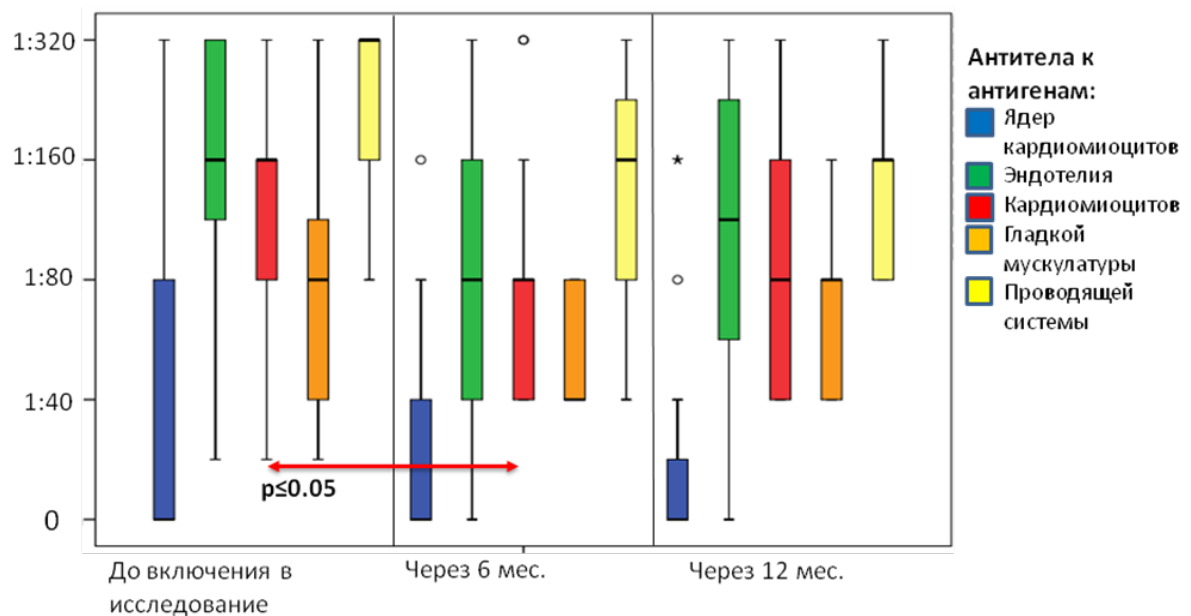


Рисунок 3. Динамика уровня антикардиальных антител в группе сравнения пациентов с аритмией

В основной группе к пациентам, ответившим на лечение (*уменьшение количества экстрасистол и/или частоты пароксизмов ФП на 75% и более по сравнению с исходным уровнем*), было отнесено 19 (86,4%) больных, что достоверно

чаще, чем в группе сравнения, где «ответчиками» на комплексное лечение стали 15 (57,7%) больных ($p=0,029$) (рисунок 4).

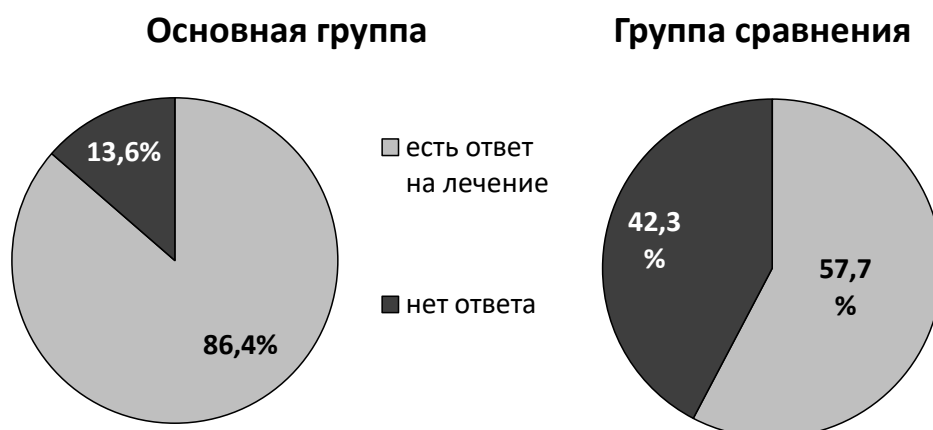


Рисунок 4. Частота положительного ответа на лечение в основной и контрольной группах пациентов с аритмиями

В группе ПФ из всех пациентов с положительным ответом на лечение у 8 (42%) больных к концу срока наблюдения была полностью отменена антиаритмическая терапия в связи с подавлением экстрасистолии либо пароксизмов ФП. У 11 (58%) проводимая ранее антиаритмическая терапия стала эффективной.

В группе сравнения из 15 пациентов, ответивших на лечение, антиаритмическая терапия была отменена у 4 (27%) больных, у остальных она сохранилась в полном объеме и стала эффективной.

Структура антиаритмической терапии исходно и спустя 12 мес. наблюдения у всех пациентов представлена на рисунке 5.

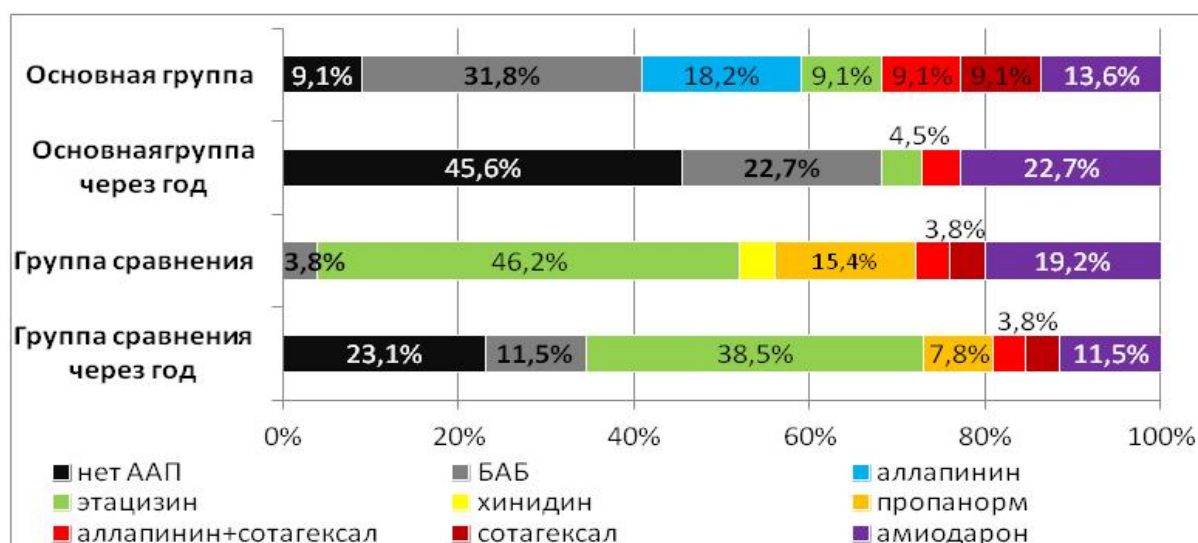


Рисунок 5. Структура назначения ААП в основной группе и группе сравнения исходно и через год наблюдения

Предикторы эффективности лечения у пациентов с аритмиями иммунно-воспалительного генеза.

Были проанализированы возможные предикторы и факторы, ассоциированные с положительным ответом на ПФ *в основной группе* и в группе сравнения. Единственным достоверным предиктором эффективности ПФ стал *исходно высокий уровень антител к антигенам проводящей системы. Титр 1:160 и более* обладал чувствительностью 73,7% и специфичностью 100% в предсказании положительного эффекта ПФ; по данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,868 ($p=0,045$). По данным однофакторного анализа методом линейной регрессии этот показатель сохранял значение предиктора хорошего ответа на ПФ ($p=0,012$).

В группе сравнения единственным достоверным фактором, ассоциированным с хорошим ответом на лечение, стала давность заболевания, которая была достоверно больше у пациентов, не ответивших на лечение. При помощи ROC-анализа удалось установить, что давность *заболевания менее 35,5 месяцев* обладала 80% чувствительностью и 72,7% специфичностью в определении хорошего ответа на лечение (площадь под кривой (AUC) составила 0,748, $p=0,033$).

2. Группа пациентов с ДКМП иммунно-воспалительного генеза

У пациентов группы ПФ было отмечено достоверное снижение уровня всех антикардиальных антител в течение всего срока наблюдения (рисунок 6), чего не было отмечено в группе сравнения (рисунок 7).

Важным преимуществом выполнения ПФ стала возможность назначения менее агрессивной *иммуносупрессивной терапии*. Пациентам основной группы удавалось достоверно *реже назначать ГКС* (47,4% vs. 89,5% в группе сравнения, $p=0,005$). *ГКС в более низких дозах* (степень различий близка к статистически значимой $p=0,067$). Так, у пациентов группы сравнения доза метилпреднизолона составила в среднем 16 [13;28] мг/сут., в то время как у пациентов группы ПФ она была почти вдвое меньше и составляла в среднем 8 [8;20] мг/сут.

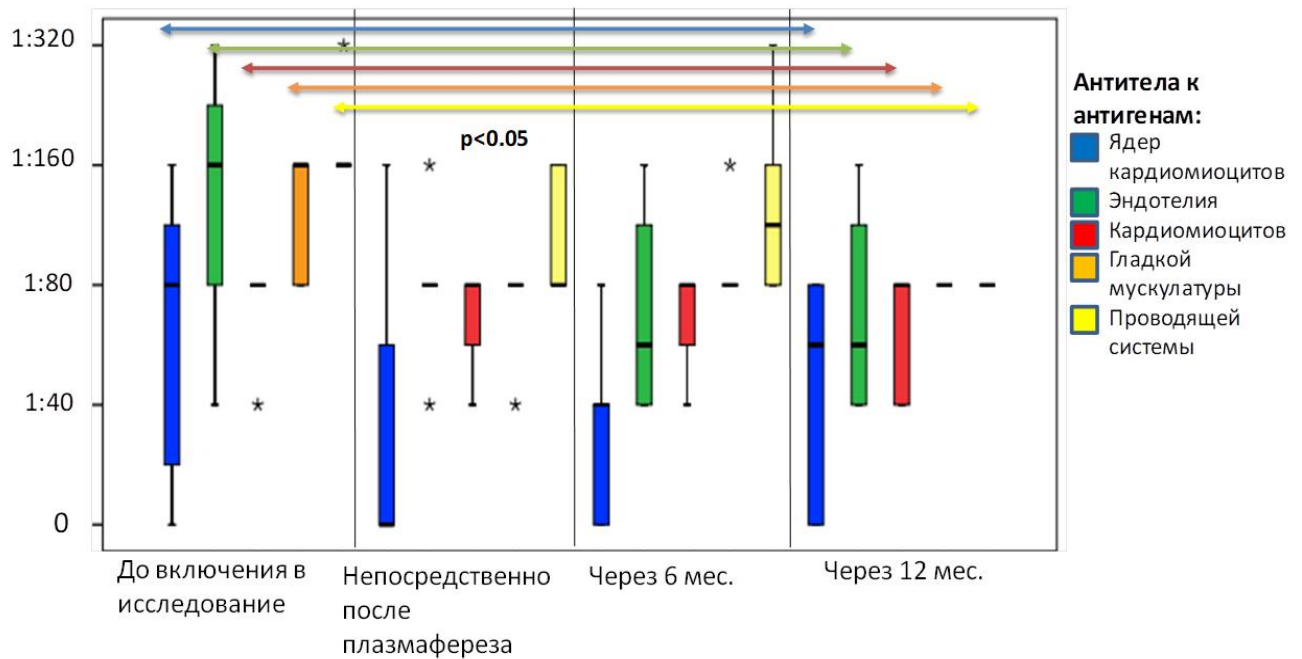


Рисунок 6. Динамика уровня антикардиальных антител в группе ПФ пациентов с ДКМП

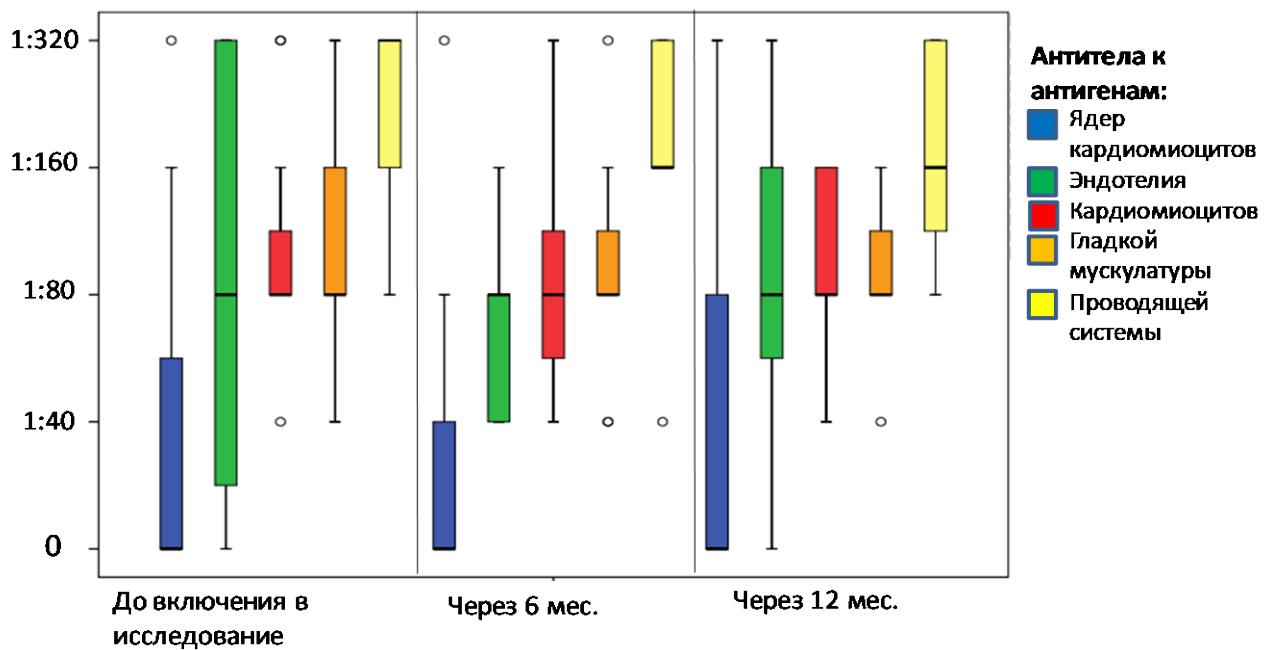


Рисунок 7. Динамика уровня антикардиальных антител в группе сравнения пациентов с ДКМП

Эффективность комплексного лечения в основной группе и группе сравнения оценивалась на основании прироста ФВ ЛЖ. Хорошим ответом на лечение (оптимальная кардиотропная терапия в сочетании с ПФ в основной группе и только медикаментозная терапия в группе сравнения, в сочетании с иммуносупрессивной терапией или без нее) *считалось возрастание ФВ ЛЖ более 10%*. Этот результат

достигнут у 11(58%) пациентов в основной группе и у 6 (32%) в группе сравнения ($p=0,103$). По количеству пациентов с приростом ФВ ЛЖ более 5% различие между группой ПФ и группой сравнения было близко к достоверному ($p=0,097$) – 14 (74%) в сопоставлении с 9 (48%). Распределение пациентов по типу ответа на лечение представлено на рисунке 8.

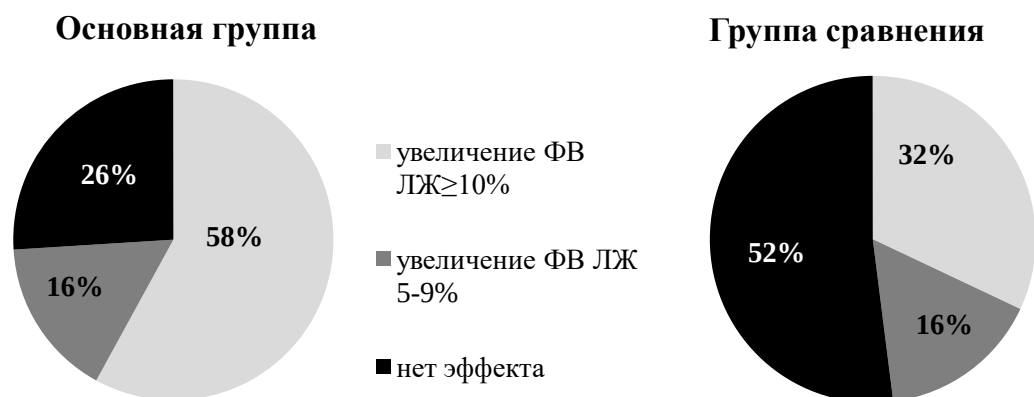


Рисунок 8. Частота положительного ответа на лечение в основной и контрольной группе пациентов с ДКМП

У пациентов с хорошим ответом на лечение (прирост ФВ ЛЖ 10% и более), было отмечено достоверное возрастание ФВ ЛЖ в течение всего срока наблюдения и уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ в полугодовой срок. Обращало на себя внимание, что конечная ФВ ЛЖ к годовому сроку наблюдения у пациентов основной группы возросла в большей степени, чем у пациентов группы сравнения ($45,0 \pm 10,9\%$ vs. $37,2 \pm 10,7\%$ соответственно, с тенденцией к достоверности $p=0,066$) (рисунок 9).

Изменение толерантности к физической нагрузке оценивалось с помощью теста 6 минутной ходьбы у пациентов до ПФ, в полугодовой и годовой сроки. Было отмечено достоверное увеличение пройденной дистанции по сравнению с исходными данными в течение всего срока наблюдения (таблица 3).

Таблица 3

Изменение дистанции теста 6 минутной ходьбы в группе пациентов с ДКМП после ПФ

	исходно	Непосредственно после ПФ	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Дистанция, м	$482,3 \pm 89,0$	$528,3 \pm 97,5$	$540,8 \pm 68,4$	$533,1 \pm 66,2$
Различия с исходными данными (p)		0,012	<0,001	0,004

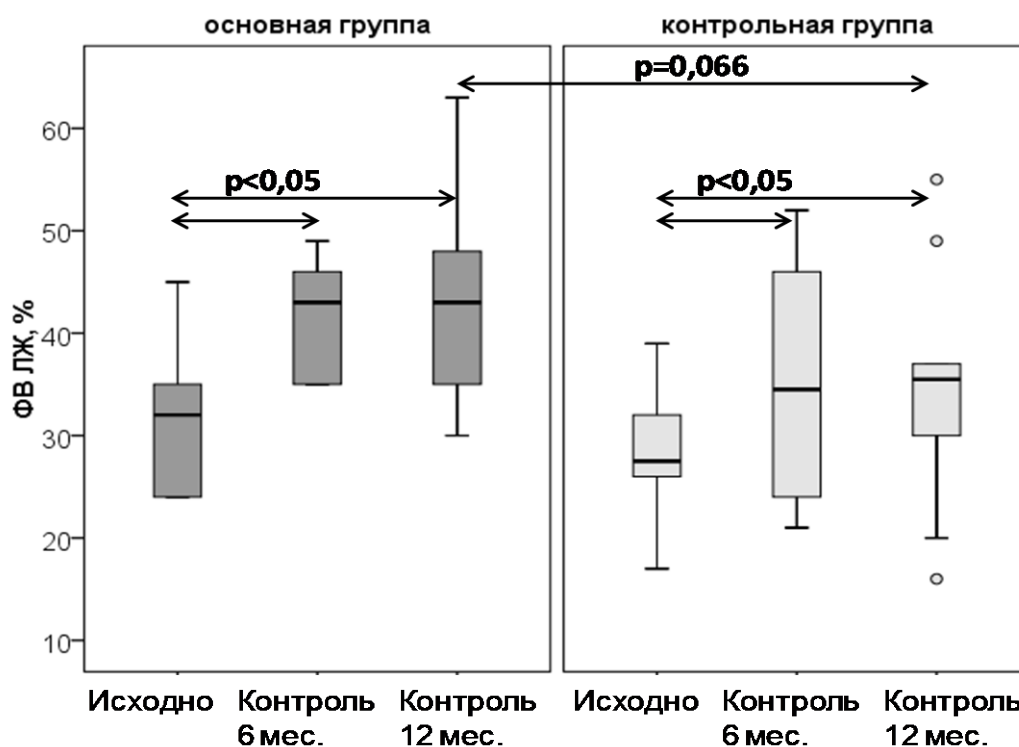


Рисунок 9. Динамика ФВ ЛЖ в основной и контрольной группе пациентов с ДКМП

Предикторы эффективности лечения у пациентов с ДКМП иммуно-воспалительного генеза

В *группе ПФ* была отмечена высокая корреляция хорошего ответа на лечение с исходной ФВ ЛЖ и объемом ПП. С помощью ROC анализа были выявлены пороговые значения этих показателей. ФВ ЛЖ менее 37% обладала 81,8% чувствительностью и 87,5% специфичностью в предсказании хорошего ответа (AUC 0,847, $p=0,012$), объем ПП более 72мл обладал 75% чувствительностью и специфичностью (AUC 0,820, $p=0,031$).

При однофакторном регрессионном анализе оба показателя имели статистическую значимость. Однако при многофакторном регрессионном анализе свою значимость в прогнозировании хорошего ответа на ПФ сохраняла лишь **ФВ ЛЖ менее 37%**, объем же ПП терял свою значимость, что, вероятно всего было связано с тем, что больший объем ПП был ассоциирован с более выраженными признаками ДКМП и меньшей ФВ ЛЖ.

Учитывая, что в *группе сравнения* отмечалась корреляция хорошего ответа на лечение с меньшей давностью заболевания, с помощью ROC-анализа было определено пороговое значение этого показателя для оценки прогноза хорошего ответа на лечение.

Давность заболевания менее 17 мес. обладала 100% чувствительностью и 61,5% специфичностью в предсказании хорошего ответа на лечение (AUC 0,840, $p=0,020$).

ВЫВОДЫ

1. Положительный клинический эффект плазмафереза (подавление аритмий на 75% и более) отмечен у 86,4% пациентов с нарушениями ритма сердца в сопоставлении с 57,7% пациентов в группе сравнения ($p=0,029$); у пациентов с синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза возрастание ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ отмечено у 58% больных после плазмафереза в сопоставлении с 32% в группе сравнения ($p \geq 0,05$). Клинический эффект ПФ сохранялся в течение всего срока наблюдения ($14,3 \pm 4,9$ мес. у пациентов с аритмическим вариантом миокардита и $13,8 \pm 2,5$ мес. у пациентов с воспалительной ДКМП).

2. Эффективность плазмафереза в виде достоверного снижения уровня всех видов антикардиальных антител ($p \leq 0,05$) наблюдалась у пациентов с нарушениями ритма сердца и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза непосредственно после проведения курса ПФ и сохранялась в течение всего срока наблюдения до года, чего не было отмечено в группе сравнения.

3. Проведение ПФ позволяло реже назначать иммуносупрессивную терапию глюкокортикостероидами: у пациентов с аритмиями иммунно-воспалительного генеза её получали 46% в сопоставлении с 73% в группе сравнения ($p=0,051$), в группе воспалительной ДКМП 47,4% в сопоставлении с 89,5% в группе сравнения ($p=0,005$). Дозы глюкокортикостероидов после выполнения плазмафереза были ниже, чем в группе сравнения: 7[3,5;16] мг/сут. и 16[10;24] мг/сут. соответственно при аритмическом варианте миокардита ($p=0,055$) и 8[8;20] мг/сут. и 16[13;28] мг/сут. соответственно у пациентов с синдромом ДКМП ($p=0,067$).

4. Предиктором эффективности плазмафереза у пациентов с аритмиями является исходный титр антител к проводящей системе $\geq 1:160$, который обладал 73,7% чувствительностью и 100% специфичностью (AUC 0,868, $p=0,045$); у пациентов с ДКМП иммунно-воспалительного генеза исходная ФВ ЛЖ $< 37\%$, обладающая 81,8% чувствительностью и 87,5% специфичностью (AUC 0,847, $p=0,012$) в прогнозировании хорошего ответа на процедуру. В целом хороший ответ на лечение отмечался при меньшей давности заболевания: у пациентов с аритмиями с давностью менее 35 мес., у пациентов с синдромом ДКМП – менее 17 мес.

5. Плазмаферез у пациентов с аритмиями и синдромом ДКМП иммуно-воспалительного генеза, резистентными к стандартной терапии, показан в качестве дополнительного эффективного и безопасного метода лечения. При учете факторов, ассоциированных с хорошим ответом на плазмаферез, этот метод позволяет использовать менее агрессивные режимы иммуносупрессивной терапии при большей клинической эффективности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно применение ПФ в качестве дополнительного патогенетического метода лечения пациентов с различными клиническими вариантами инфекционно-иммунного миокардита (при наличии значимого повышения титров антикардиальных антител) в сочетании с иммуносупрессивной терапией.

2. ПФ у пациентов с миокардитом и нарушениями ритма сердца или синдромом ДКМП может быть использован в качестве альтернативы иммуносупрессивной терапии при наличии противопоказаний к её назначению; при аритмическом варианте миокардита ПФ возможно использовать в качестве альтернативы антиаритмической терапии при её неэффективности или невозможности применения.

3. При выполнении ПФ у пациентов с аритмиями и ДКМП иммуно-воспалительного генеза возможно назначение более мягких режимов иммуносупрессивной терапии: низкие дозы ГКС, монотерапия азатиоприном или гидроксихлорохином.

4. Пациентам после выполнения ПФ целесообразно выполнять контроль уровня антикардиальных антител; снижение иммунологической активности миокардита позволяет повысить эффективность антиаритмической терапии.

5. С целью отбора пациентов на ПФ целесообразно определение уровня антикардиальных антител у больных с аритмиями (лучшая эффективность отмечена при повышении титра антител к антигенам волокон проводящей системы 1:160 и выше) и ФВ ЛЖ (менее 37%) у пациентов с синдромом ДКМП. Давность заболевания: менее 35 мес. у пациентов с аритмиями и менее 17 мес. у пациентов с синдромом ДКМП позволяет рассчитывать на лучший ответ на лечение.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Куликова В.А.**, Недоступ А.В., Благова О.В., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Нечаев И.А., Рагимов А.А. Эффективность лечения аритмий и синдрома ДКМП иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза. Материалы конгресса. С. 648. Российский конгресс кардиологов, Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017г.
2. **Куликова В.А.**, Недоступ А.В., Благова О.В., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Нечаев И.А., Рагимов А.А. Эффективность лечения аритмий иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза. Сборник тезисов. С. 80. XII Национальный конгресс терапевтов. Москва, 22-24 ноября 2017г.
3. **Куликова В.А.**, Недоступ А.В., Благова О.В., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Нечаев И.А., Рагимов А.А. Эффективность лечения синдрома ДКМП иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза. Сборник тезисов конгресса. С. 28. Конгресс сердечная недостаточность-2017. Москва 8-9 декабря 2017 г.
4. **Куликова В.А.**, Недоступ А.В., Благова О.В., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Нечаев И.А., Рагимов А.А. Эффективность лечения аритмий и синдрома дилатационной кардиомиопатии иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза / **Российский кардиологический журнал** // 2018. - №12 – С.32-43.
5. **Куликова В.А.**, Недоступ А.В., Благова О.В. Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Нечаев И.А., Рагимов А.А. Эффективность лечения аритмий иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза / **Русский медицинский журнал** // 2018. - №11(I). - С.18–26
6. **Куликова В.А.**, Недоступ А.В., Благова О.В. и др. Эффективность плазмафереза у пациентов с аритмиями и синдромом дилатационной кардиомиопатии иммуновоспалительного генеза/ **Consilium Medicum**// 2018. - №20(12). – С.39-46.
7. **Куликова В.А.**, Недоступ А.В., Благова О.В., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Нечаев И.А., Рагимов А.А. Клиническая и лабораторная эффективность лечения аритмий иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза. Вестник аритмологии. Приложение к материалам конгресса. Сборник тезисов. С. 53. XIII Международный конгресс Кардиостим. Москва, 15-17 февраля 2018 г.
8. **Kulikova V.A.**, Nedostup A.V., Blagova O.V., Zaidenov V.A., Kupriyanova A.G., Nechaev I.A., Ragimov A.A. Plasma exchange for patients with arrhythmias and dilated cardiomyopathy due to myocarditis. *Journal of Clinical Apheresis*. 2018; Vol.33, p157-158. Материалы ASFA Annual meeting, USA, Chicago, 25-28 апреля 2018г.

9. **Kulikova V.A.**, Nedostup A.V., Blagova O.V., Zaidenov V.A., Kupriyanova A.G., Nechaev I.A., Ragimov A.A. Plasma exchange for patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2018, Vol. 20 (Suppl. S1), p.492. Сборник тезисов HFA congress, Austria, Vienna, 26-29 мая 2018г.

10. **Kulikova V.A.**, Nedostup A.V., Blagova O.V., Zaidenov V.A., Kupriyanova A.G., Nechaev I.A., Ragimov A.A. Plasma exchange in patients with immune mediated arrhythmias. *Vox Sanguinis*. 2018. Vol. 113(1). Материалы ISBT international congress, Canada, Toronto, 2-6 июня 2018 г.

11. **Куликова В.А.**, Недоступ А.В., Благова О.В. Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Нечаев И.А., Рагимов А.А. Клиническая и лабораторная эффективность лечения аритмий и синдрома ДКМП иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза. Материалы конгресса. Российский конгресс кардиологов. С 749. Москва 25-28 сентября 2018г.

12. **Куликова В.А.**, Недоступ А.В., Благова О.В., Нечаев И.А., Рагимов А.А. Терапевтическая эффективность плазмафереза у больных с различными клиническими формами миокардитов. Материалы конгресса. Российский конгресс кардиологов. С 121. Москва 25-28 сентября 2018г.

13. **Kulikova V.A.**, Nedostup A.V., Blagova O.V., Zaidenov V.A., Kupriyanova A.G., Nechaev I.A., Ragimov A.A. Efficiency of plasma exchange in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. *Transfusion* № 58(2). 2018. Материалы AABB Annual meeting, USA, Boston, 13-16 октября 2018г.

14. **Куликова В.А.**, Недоступ А.В., Благова О.В., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Нечаев И.А., Рагимов А.А. Эффективность лечения дилатационной кардиомиопатии иммунновоспалительного генеза с помощью плазмафереза/ **Клиническая и экспериментальная хирургия**// 2019. - Т.7. - №1(23). - С. 6-16.

15. **Куликова В.А.**, Недоступ А.В., Благова О.В., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Нечаев И.А., Рагимов А.А. Клиническая и лабораторная эффективность лечения аритмий иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза. Сборник тезисов. С. 103. VIII Всероссийский съезд аритмологов. Томск, 6-8 июня 2019г.

16. **Kulikova V.A.**, Nedostup A.V., Blagova O.V., Zaidenov V.A., Kupriyanova A.G., Nechaev I.A., Ragimov A.A. Efficiency of plasma exchange in patients with immune mediated dilated cardiomyopathy and arrhythmias. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21(1). С. 279. Сборник тезисов HFA congress, Paris, France, 31 августа – 4 сентября 2019г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АНФ – антинуклеарный фактор

ГКС – глюкокортикостероиды

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

КАГ – коронароангиография

КДР – конечный диастолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

ПФ – плазмаферез

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

Эхо-КГ – эхокардиография