

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
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

Куликова Виктория Александровна

**Эффективность лечения аритмий и синдрома дилатационной кардиомиопатии
иммунно-воспалительного генеза, резистентных к стандартной терапии, с
помощью плазмафереза**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

А.В. Недоступ

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

А.А. Рагимов

Москва - 2019

Оглавление

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1. Определение синдрома ДКМП и «идиопатических» аритмий.....	10
1.2. Этиология аритмий и синдрома ДКМП иммунно-воспалительного генеза ...	11
1.3. Патогенез иммунно-воспалительного ответа при миокардите	12
1.4. Диагностика миокардита при синдроме ДКМП и «идиопатических» аритмиях	14
1.5. Медикаментозное лечение синдрома ДКМП и аритмий иммунно-воспалительного генеза.....	22
1.6. Применение методов афереза при ДКМП и аритмиях иммунно-воспалительного генеза.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	33
2.1. Критерии включения в исследование.....	33
2.2. Дизайн исследования	36
2.3. Методы обследования.....	38
2.3.1. Общеклинические обследования.....	38
2.3.2. Лабораторные исследования.....	38
2.3.3. Инструментальные исследования.....	39
2.4. Диагностика миокардита	42
2.5. Методика выполнения плазмафереза	44
2.6. Сроки контроля и оценка результатов лечения.....	45
2.7. Методика статистической обработки данных	47
2.8. Исходная характеристика обеих групп	47
2.8.1. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с аритмиями	47
2.8.2 Исходные инструментальные данные пациентов с аритмиями	50
2.8.3. Медикаментозная терапия.....	52
2.8.4. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ДКМП	55
2.8.5. Исходные инструментальные данные пациентов с ДКМП	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
3.1. Пациенты с нарушениями ритма сердца.....	61
3.1.1. Эффективность в отношении лабораторных параметров	61

3.1.2. Иммуносупрессивная терапия	62
3.1.3. Клиническая эффективность.....	65
3.1.4. Предикторы эффективности плазмафереза	69
3.1.5. Клинические примеры	74
3.2. Пациенты с синдромом ДКМП.....	77
3.2.1. Эффективность в отношении лабораторных показателей.....	77
3.2.2. Иммуносупрессивная терапия	79
3.2.3. Клиническая эффективность.....	81
3.2.4. Предикторы эффективности лечения.....	85
3.2.5. Клинические примеры	92
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	99
4.1. Методы афереза при лечении миокардитов	99
4.2. ПФ при нарушениях ритма.....	99
4.2.1. Гуморальные и негуморальные факторы эффективности ПФ	99
4.2.2. Оценка эффективности ПФ при нарушениях ритма и длительность эффекта	101
4.2.3. Сопутствующая иммуносупрессивная терапия	103
4.3. ПФ у пациентов с синдромом ДКМП	104
4.3.1. ПФ в сопоставлении с другими методами афереза	104
4.3.2. Клиническая эффективность ПФ.....	105
4.3.3. Продолжительность эффекта ПФ и частота его эффективности	106
4.3.4. Иммуносупрессивная терапия и ПФ	108
4.3.5. Предикторы эффективности ПФ	109
4.4. Безопасность ПФ	110
4.5. Рекомендации по отбору пациентов с различными формами миокардита на ПФ и его совмещению с ИСТ.....	111
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Синдром ДКМП развивается вследствие множества причин [51]. Часто за диагнозом «идиопатической» ДКМП стоит именно трудно диагностируемый неинвазивными методами миокардит [102, 138]. Проявляющийся как дилатацией камер сердца со снижением их сократимости, так и «идиопатическими» нарушениями ритма, миокардит диагностируется по результатам морфологического исследования у 9-72,4% пациентов с синдромом ДКМП неишемического генеза и у 2-66% пациентов с аритмиями без структурных изменений в сердце [31,38,64,72,86,122, 151,153,173]. Трудность лечения таких пациентов связана зачастую с резистентностью к проводимой антиаритмической и кардиотропной терапии.

Одним из основных патогенетических механизмов развития миокардита является выработка антител к антигенам структур сердца и поддержание иммунного воспаления даже после элиминации вирусного агента из миокарда [33,83]. 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 структурам миокарда обнаруживаются у 95% пациентов с воспалительной ДКМП [31], что ассоциируется с ухудшением функциональных показателей сердца, развитием аритмий и повышением риска внезапной сердечной смерти (ВСС) [76]. Применение иммуносупрессивной терапии при наличии вирус-негативного инфекционно-иммунного миокардита [31,32,67,167] направлено именно на это звено патогенеза.

Примерно с 90-х годов прошлого века возрос интерес к применению различных методов афереза для механического удаления циркулирующих антител при миокардитах. Применение как селективной иммуносорбции, так и неселективного лечебного плазмафереза (ПФ) у пациентов с ДКМП воспалительного генеза приводило к увеличению фракции выброса левого

желудочка (ФВ ЛЖ), сокращению размеров камер сердца, уменьшению класса сердечной недостаточности, уменьшению воспалительного процесса в миокарде по данным эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), улучшению выживаемости и снижению экономических затрат на лечение пациентов [87,116,137]. При нарушениях ритма ПФ применялся значительно реже, но были получены хорошие результаты в виде уменьшения частоты экстрасистолии и повышения эффективности антиаритмической терапии [5,8,9,10,11].

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

Степень разработанности проблемы

В настоящее время в отечественной литературе отсутствуют работы по применению ПФ у пациентов с миокардитами. В единичных зарубежных работах по применению ПФ у взрослых пациентов с воспалительной ДКМП показана хорошая клиническая эффективность этого метода [68,159], сопоставимая с иммуносорбцией, которая была изучена в нескольких рандомизированных, контролируемых исследованиях [56,145,174]. В отношении пациентов с нарушениями ритма есть только единичные работы в отечественной литературе по применению ПФ с хорошим эффектом [9,11].

Однако с учетом того, что эффективность всех методов афереза не достигает 100%, актуальным является поиск предикторов хорошего ответа для более тщательного отбора пациентов. Кроме того лишь в единичных клинических описаниях ПФ сочетался с иммуносупрессивной терапией у пациентов с нарушениями проводимости сердца и повышением уровня аутоантител [131,134,158]. В целом же сочетание афереза и иммуносупрессивной терапии совершенно не изучено у пациентов с воспалительной ДКМП или нарушениями ритма.

Таким образом, актуальность применения ПФ как дополнительного метода, направленного на патогенетические механизмы миокардита, недостаточная

изученность применения этого метода афереза, отсутствие данных о сочетании ПФ с иммуносупрессивной терапией явилась предпосылкой для выполнения данной работы.

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 иммунно-супрессивной 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

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.

Теоретическая значимость заключается в научно-теоретическом обосновании применения ПФ у пациентов с синдромом ДКМП и нарушениями ритма сердца иммунно-воспалительного генеза и дифференцированного подхода к отбору пациентов для выполнения данного метода лечения.

Практическая значимость исследования

1. Показана целесообразность выполнения ПФ у пациентов 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 иммуно-воспалительного генеза эффективен и безопасен; в сравнении с изолированной медикаментозной терапией (антиаритмической и кардиотропной) её сочетание с ПФ показало большую клиническую эффективность.

2. Применение ПФ позволяет реже назначать агрессивную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) 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.

Апробация работы

Результаты 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.).

Публикации

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

Вклад автора в проведение исследования

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 исследования

ПФ применяется в Факультетской терапевтической клинике имени В.Н. Виноградова в качестве дополнительного эффективного и безопасного метода лечения пациентов с различными клиническими вариантами миокардита.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Положения диссертационного исследования соответствуют шифру специальности 14.01.05 – «Кардиология», а также пунктам 4,7 и 14 области исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация включает введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключение; выводы, практические рекомендации, библиографический список и приложения. Диссертация написана на русском языке в объеме 138 страниц, иллюстрирована 23 таблицами, 26 рисунками, 4 клиническими примерами. В библиографии указаны 178 источников литературы, из них 12 отечественных и 166 иностранных.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Определение синдрома ДКМП и «идиопатических» аритмий

Синдром ДКМП характеризуется расширением левого желудочка и его систолической дисфункцией в отсутствие признаков гипертонического сердца, клапанных пороков и ишемической болезни сердца [51]. ДКМП как синдром развивается вследствие множества причин. Так, в одном из исследований с участием 1200 пациентов с выявленной идиопатической ДКМП было показано, что причиной являлись миокардит (9% случаев), ишемия миокарда (7%), болезни накопления (5%), гипертоническая болезнь (4%), беременность (4%), ВИЧ-инфекция (4%), соединительнотканые заболевания (3%), наркотические вещества (3%), применение доксирубина (1%). В 50% случаев причина ДКМП была неизвестна [57]. В другом исследовании на основании морфологической диагностики было показано, что миокардит обнаруживается у 25% пациентов с идиопатической ДКМП и у 36% реципиентов при трансплантации сердца [138]. В одном из недавних исследований у 695 пациентов с подозрением на воспалительную ДКМП миокардит был выявлен у 72,4% пациентов, из них при иммуногистохимическом исследовании выраженная воспалительная инфильтрация была выявлена у 44,3% [102]. Считается, что миокардит с минимальной дисфункцией разрешается самостоятельно и не требует специального лечения [28]. Однако до 30% морфологически верифицированного миокардита приводит к развитию ДКМП, что ассоциируется с плохим прогнозом [31,124].

«Идиопатическими» аритмиями называются различные варианты нарушений ритма, причина которых не установлена при помощи стандартных методов обследования. Часто эти нарушения ритма отличаются устойчивостью к антиаритмическим препаратам (ААП) [123]. Диагноз «идиопатическая» фибрилляция предсердий (ФП) ставится до 30% пациентов преимущественно молодого возраста [38], в то время как частота миокардита при «идиопатической»

ФП составляла 21,4% при биопсии ЛЖ [64] и 66% при биопсии межпредсердной перегородки [38]. Миокардит выявлялся при аутопсии у молодых людей с ВСС в 2-42% случаев. [31,122]. При анализе 30 аутопсий пациентов с ФП и без нее было показано, что у пациентов с ФП достоверно чаще встречались зоны фиброза и признаки воспаления (CD45+ и CD3+) как в миокарде предсердий, так и в миокарде желудочков [109]. При пароксизмальной наджелудочковой тахикардии миокардит был подтвержден морфологически у 12-20% пациентов [86,173]. При желудочковых аритмиях без структурной патологии сердца миокардит был обнаружен в 8-33% [72,151,153].

Именно иммунно-воспалительные механизмы, которые запускаются инфекционными агентами, лежат в основе трудно диагностируемого неинвазивными методами миокардита, как причины необъяснимого синдрома ДКМП и нарушений сердечного ритма неясного генеза.

1.2. Этиология аритмий и синдрома ДКМП иммунно-воспалительного генеза

Синдром ДКМП и аритмии, резистентные к медикаментозному лечению, часто скрывают за собою миокардит, как уже обсуждалось выше. По определению ВОЗ миокардит – это воспалительное заболевание миокарда, диагностируемое на основании гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев. [130]. Стоит отметить, что реальная частота встречаемости миокардита варьирует в широких пределах в связи с тем, что клинические проявления миокардита достаточно разнородны, а «золотой стандарт» диагностики миокардита – ЭМБ – используется не так часто [31]. 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.

Этиология миокардита достаточно разнородна. Широкий спектр инфекционных (бактерии, спирохеты, грибы, простейшие, риккетсии, вирусы), иммунологических (аллергических, связанных с аутоиммунными заболеваниями

[37]) и токсических факторов [58] является причиной запуска иммунного ответа и развития миокардита [31]. Однако наиболее частой причиной считаются вирусные инфекции [32,40,132]. РНК-содержащие вирусы, такие как вирус Коксаки А и В, вирус гриппа, ВИЧ, вирус гепатита С [55,97,115,129] и другие, а также ДНК-содержащие: аденовирусы, парвовирус В-19, цитомегаловирус, вирус герпеса 6 типа, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса [26,31,90,121,163]. При анализе 503 ЭМБ пациентов с миокардитом и ДКМП у 78,7% был обнаружен как минимум 1 вирусный геном в миокарде, у 12,7% - более одного. Из них более чем в половине случаев (56,9%) был выявлен парвовирус В19, обнаруживались также энтеровирус (12,1%), вирус герпеса 6 типа (9,5%), аденовирус (0,2%) или сочетание парвовируса В19 и энтеровируса (6,4%) [102]. Похожие данные приводят авторы, изучившие 172 случая воспалительной ДКМП, при которой вирусный геном в эндомиокардиальных биоптатах выявлялся в 67%. Были обнаружены парвовирус В19 (36,6%), энтеровирус (32,6%), вирус герпеса 6 типа (10,5%) и аденовирус (8,1%). Сочетание Парвовирус В19 и вируса герпеса 6 типа было выявлено у 12,1% [91].

Таким образом, 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 [32]. Однако даже после прекращения действия триггера (элиминации вируса из миокарда), происходит выработка антител к антигенам структур сердца и поддержание иммунного воспаления.

1.3. Патогенез иммунно-воспалительного ответа при миокардите

Если говорить о патогенезе иммунно-воспалительного ответа миокарда при вирусном миокардите, то исследования на мышцах показали несколько фаз развития поражения сердечной мышцы [79,96]. Первая - это проникновение вируса в кардиомиоциты (Коксаки вирусы группы В и аденовирусы используют для этого

специальные трансмембранные рецепторы [61], при отсутствии экспрессии которых на поверхности кардиомиоцитов воспаления не происходит [139]). Интересно, что при исследовании 13 эксплантированных сердец (8 с ДКМП и 5 с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями) и 7 здоровых донорских сердец было показано, что пациенты с ДКМП демонстрировали более высокую экспрессию Коксаки-аденовирусных рецепторов [114].

Вирусы в кардиомиоцитах приводят к некрозу и активации НК-клеток и макрофагов. Однако в дальнейшем, спустя несколько недель, происходят элиминация вируса и развитие аутоиммунных реакций: активация специфических Т-лимфоцитов, которые благодаря молекулярной мимикрии атакуют собственные кардиомиоциты, выработка интерлейкинов и антител к антигенам структур сердца [83]. Вероятно, и в случае аутоиммунного ответа имеются предрасполагающие генетические факторы. Так, в одном из исследований было показано, что у здоровых родственников пациентов с ДКМП наличие аутоантител к структурам сердца являлось независимым предиктором развития систолической дисфункции и расширения полости ЛЖ [33]. Аутоантитела против антигенов миокарда (α -миозина, $\beta 1$, $\beta 2$ – адренорецепторов, тропонина I, T, Na-K-АТФазы, M2-мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, тяжелых цепей миозина и других антигенов) у пациентов с воспалительной ДКМП ассоциируются не только со снижением ФВ левого желудочка, но и с повышением частоты развития желудочковых аритмий, фибрилляции предсердий и риска ВСС [76].

Механизм возникновения аритмий при миокардите не вполне ясен. Считается, что зоны фиброза и гипертрофии кардиомиоцитов, возникающие в связи с непосредственным влиянием вирусов, приводят к образованию аритмий по типу re-entry [125]. Наличие очагов воспаления в миокарде также приводит к электрической нестабильности, дисфункции ионных каналов и развитию нарушений ритма, как было показано в моделях на животных [133]. У мышей с Коксаки В3-индуцированным миокардитом было показано подавление экспрессии мембранных белков коннексинов [176]. Возникновение нарушений ритма связано

как с непосредственным влиянием этиологического фактора на кардиомиоциты с развитием апоптоза клеток, зон фиброза, выделением протеаз, приводящих к расщеплению белков цитоскелета кардиомиоцитов, микроваскулярной ишемии [23], так и с иммунным ответом на триггер: проаритмогенные эффекты оказывают цитокины и медиаторы воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) [31,95] и циркуляция различных аутоантител к структурам сердца [95].

Таким образом, одним из основных патогенетических звеньев развития миокардита является иммунно-воспалительный ответ на этиологический фактор (чаще всего, вирусную инфекцию), который не всегда участвует в дальнейшем прогрессировании заболевания (как в случае вирус-негативных миокардитов). Различные методы медикаментозного и немедикаментозного лечения направлены на уменьшение иммунной активности воспалительного процесса в миокарде.

1.4. Диагностика миокардита при синдроме ДКМП и «идиопатических» аритмиях

Диагностика миокардита трудна в первую очередь в связи с необходимостью морфологической верификации для постановки диагноза [31,130]. Кроме того, ЭМБ у пациентов с идиопатическими аритмиями и необъяснимым синдромом ДКМП проводится редко, однако лечение, направленное на иммунно-воспалительный ответ миокарда, чрезвычайно важно и необходимо [67]. По этой причине актуальным является использование комплексного подхода в диагностике миокардита, включая неинвазивные методы [3,30,31,32].

Неинвазивная диагностика миокардита включает в себя комплекс различных методов обследования, начиная со сбора анамнеза. На этом этапе можно заподозрить наличие у пациента миокардита. Рабочей группой европейского общества кардиологов по болезням миокарда и перикарда в 2013 г. были предложены диагностические критерии при подозрении на миокардит (таблица 1) [31].

Диагностические критерии при подозрении на миокардит

Клинические проявления^а	
Острая боль в груди, по типу болей при перикардите или псевдиошемическая	
Впервые возникшая (от нескольких дней до 3 месяцев) или прогрессирующая одышка при физической нагрузке или в покое, и/или утомляемость, с признаками право или левожелудочковой недостаточности или без них	
Подострая/хроническая (более 3-х месяцев) или прогрессирующая одышка при физической нагрузке или в покое, и/или утомляемость, с признаками право или левожелудочковой недостаточности или без них	
Сердцебиение и/или аритмия неясной этиологии и/или синкопальные состояния и/или предотвращенный эпизод внезапной сердечной смерти	
Диагностические критерии	
1. Изменения по данным ЭКГ/Холтеровского мониторирования ЭКГ, стресс-тесте	• Появление новых изменений по данным 12-канальной ЭКГ и/или Холтеровского мониторирования ЭКГ и/или стресс-теста: АВ-блокада I-III степени, блокады ножек пучка Гиса, изменения ST-T (подъем или депрессия ST, инверсия зубца T), сино-атриальная блокада, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков и асистолия, фибрилляция предсердий, снижение амплитуды зубцов R, нарушения внутрижелудочковой проводимости (расширение комплекса QRS), патологический Q-зубец, снижение вольтажа, частая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия
2. Маркеры повреждения кардиомиоцитов	• Повышение уровня высокочувствительного тропонина I/T
3. Функциональные и структурные изменения сердца по данным визуализирующих методов обследования (Эхо-КГ, ангиография, МРТ)	• Необъяснимые другими причинами новые структурные и функциональные нарушения левого и/или правого желудочка (включая случайно выявленные бессимптомные варианты): нарушения локальной сократимости или систолическая или диастолическая дисфункция с или без дилатации желудочков, с или без истончением миокарда, с или без выпота в полость перикарда, с или без внутрисердечного тромбоза

4. Характеристика миокарда по данным МРТ сердца • Признаки отека или отсроченного контрастирования
* Миокардит можно заподозрить при наличии ≥ 1 клинического проявления и ≥ 1 диагностического критерия из разных категорий при отсутствии: 1) стенозов коронарных артерий $\geq 50\%$ по данным коронароангиографии (КАГ); 2) других известных сердечно-сосудистых или других заболеваний, которые могли стать причиной синдрома ДКМП или развития аритмий (клапанные пороки, врожденные пороки сердца, гипертиреоз и др.). Вероятность диагноза возрастает при увеличении количества критериев. ^a Если у пациента асимптомное течение заболевания, требуется ≥ 2 диагностических критериев.

Лабораторная диагностика включает определение маркеров воспаления: СОЭ и СРБ [31], которые, однако, могут повышаться не только при остром миокардите, но и при остром перикардите [29], в то время как при хроническом миокардите острофазовые маркеры воспаления могут отсутствовать. Было показано, что тропонин Т более чувствителен у пациентов с предполагаемым диагнозом миокардита, чем уровень (креатинфосфокиназы) КФК [92], однако отсутствие его повышения не исключает диагноз. То же относится и к определению мозгового натрийуретического пептида, повышение которого отмечено при воспалении, однако является крайне неспецифичным [77].

Ряд биомаркеров отражают иммунно-воспалительный и нейрогуморальный ответ на повреждение миокарда. Так, стимулирующий фактор роста (ST-2) [127], пентраксин-3 [155], галектин-3 [162], фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) [80] позволяют оценить степень ремоделирования желудочков, однако все эти маркеры неспецифичны и могут изменяться при системном воспалении или инфекционном процессе.

Определение антител к антигенам кардиотропных вирусов в крови не показало диагностической ценности в связи с высокой частотой встречаемости IgG среди людей без заболеваний сердца, а также в связи с отсутствием корреляции между наличием антител к вирусам в крови и ДНК вирусов в миокарде по данным

ЭМБ [100]. Однако в ряде работ были продемонстрированы преимущества определения ДНК кардиотропных вирусов в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Так, у детей с миокардитом ДНК кардиотропных вирусов в крови обнаруживались достоверно чаще, чем у здоровых детей [141]. Благовой О.В. с соавт. было показано, что обнаружение вирусного генома в крови обладало 23% чувствительностью и 78% специфичностью в выявлении миокардита в сопоставлении с ЭМБ [3].

Отдельно стоит сказать про возможности определения уровня *антител к различным структурам миокарда*, которые могут использоваться не только с целью диагностики миокардита, согласно рекомендациям по диагностике и лечению миокардита [31], но и выступать предикторами развития жизнеугрожающих нарушений ритма [20], повышения смертности и прогрессирования систолической дисфункции у пациентов с ДКМП [114,136,150,166]. По результатам анализа 100 морфологических исследований миокарда пациентов с миокардитом в сопоставлении с 50 морфологическими исследованиями пациентов группы сравнения Благовой О.В. с соавт. была оценена диагностическая ценность определения уровня антикардиальных антител в диагностике миокардита: метод обладал 45,7% чувствительностью, и 80% специфичностью (максимальной специфичностью - 93,3% - обладало повышение уровня антител к ядрам кардиомиоцитов в титре 1:160-1:320) [3]. Впервые этот метод применялся у пациентов с ревматизмом для определения антител к соединительной ткани и эндотелию сосудов миокарда [2]. При исследовании на антикардиальные антитела донорской крови было отмечено незначительное повышение титров или нормальные значения [6].

Инструментальная диагностика миокардита включает выполнение 12-ти канальной ЭКГ, которая, однако, не обладает высокой чувствительностью и специфичностью [31]. Было отмечено, что расширение QRS являлось предиктором плохого прогноза у пациентов с миокардитом, другие же изменения на ЭКГ не были связаны ни с прогнозом, ни с активностью воспаления по данным ЭМБ [161].

Эхокардиография (Эхо-КГ) позволяет исключить клапанные пороки и оценить динамику размеров камер сердца, ФВ ЛЖ и других показателей [172]. Радионуклидные методы, такие как сцинтиграфия миокарда с Таллием-201, Технецием-99m и Галием-67, а также позитронно-эмиссионная томография обладают невысокой специфичностью и предлагаются к использованию при дифференциальной диагностике с саркоидозом сердца [31]. КАГ или неинвазивная ангиография при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выполняется пациентам с инфарктоподобным вариантом дебюта миокардита [14], а также пациентам с ДКМП для исключения ишемического генеза дилатации камер сердца [124].

В последнее время значимая роль в неинвазивной диагностике миокардита отводится магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. МРТ позволяет не только более точно оценить размеры камер сердца, систолическую функцию и нарушения локальной сократимости [119], но и обнаружить специфические для миокардита отек, зоны фиброза и рубцовые изменения [63]. Отек миокарда оценивается с помощью T2-взвешенного изображения. [13,15]. Признаки воспаления миокарда оценивают с помощью T1-взвешенного режима до контрастного усиления гадолинием и непосредственно после [13,63].

T1-взвешенный режим также используется для оценки отсроченного контрастирования, что позволяет определить зоны рубцовых изменений [140]. Стоит отметить, что признаки отсроченного контрастирования определяются и при других сердечно-сосудистых заболеваниях, приводящих к развитию фиброза, например, при ишемической болезни сердца (ИБС). Однако для ИБС характерно субэндокардиальное или трансмуральное контрастирование миокарда, в то время для пациентов с миокардитом характерно субэпикардиальное или мозаичное контрастирование. [13]. Кроме того, в одной из работ выполнение МРТ с контрастированием позволило более точно выбрать участок для ЭМБ, что привело к повышению результативности морфологического исследования [101].

В 2009 году экспертами по МРТ сердца [62] были предложены критерии Lake Louise, которые объединили использование T2-взвешенных и T1-взвешенных изображений. Было показано, что обнаружение 2-х и более МРТ-признаков у пациента с подозрением на миокардит обладает 67% чувствительностью, 91% специфичностью и 78% диагностической ценностью по сравнению с 68% ценностью оценки одного лишь отсроченного контрастирования. Стоит отметить, однако, что давность заболевания может существенно влиять на чувствительность метода. Так, было показано, что оптимальным сроком выполнения исследования являются 2-4 недели после появления симптомов заболевания [164]. При отсутствии МРТ-признаков миокардита у пациентов с высокой вероятностью диагноза рекомендовано повторное выполнение МРТ через 1-2 недели [62].

В исследовании 57 пациентов с морфологически верифицированным миокардитом чувствительность МРТ достигала 80% у больных с фенотипом острого коронарного синдрома, в то время как у пациентов с ДКМП чувствительность метода составляла 57%. [60]. В настоящее время появились новые дополнительные методики: определение фракции внеклеточного отека вместе с оценкой отсроченного контрастирования увеличивало диагностическую значимость до 90% по сравнению с 79% при использовании критериев Lake Louise [126]. Недостатком этого метода является то, что МРТ сердца не позволяет исключить наличие вирусов в миокарде, что существенно снижает ценность этого метода исследования. Стоит также отметить, что чувствительность и специфичность МРТ сердца значительно снижается при хронических вариантах миокардита. [60].

Менее изученным методом в диагностике миокардита является МСКТ сердца. В исследовании по изучению чувствительности МСКТ в определении степени фиброза у пациентов с различными заболеваниями сердца по сравнению с данными МРТ, МСКТ обладала высокой чувствительностью и специфичностью [157]. В единственной работе по изучению возможностей МСКТ с внутривенным контрастированием в диагностике миокардита у пациентов с ДКМП в сравнении с

морфологическим исследованием авторами было показано, что все типы отсроченного контрастирования миокарда достигали 87,5% диагностической значимости, а субэпикардальное и трансмуральное контрастирование – 91,7% значимости в диагностике миокардита [1]. Важно, что МСКТ сердца может применяться у пациентов с имплантированными устройствами, при наличии других противопоказаний к проведению МРТ, а также позволяет выполнить неинвазивную ангиографию, показанную всем пациентам с ДКМП.

Золотым стандартом в диагностике миокардита остается ЭМБ, которая включена в рекомендации большинством кардиологических обществ в качестве метода диагностики миокардита с высоким уровнем доказательности [42]. Стоит отметить, что МРТ сердца и ЭМБ, тем не менее, не обладают 100% чувствительностью в отношении диагностики миокардита по данным аутопсии [21]. Гистологически миокардит подтверждается при наличии воспалительных инфильтратов, дистрофии кардиомиоцитов и участков некроза неишемического генеза согласно Даласским критериям [18,19]. Для повышения чувствительности ЭМБ используется иммуногистохимическое исследование и определение различных моноклональных и поликлональных антител [94].

Иммуногистологические критерии по данным биопсии миокарда предполагают обнаружение ≥ 14 лейкоцитов/ мм^2 , включая более чем 4 моноцита/ мм^2 и 7 и более CD3+ Т-лимфоцитов / мм^2 . По данным иммунологического исследования миокардит может быть вирусным (при наличии гистологических, иммуногистологических признаков воспаления и ДНК кардиотропных вирусов в миокарде), аутоиммунным (при наличии гистологических, иммуногистологических признаков воспаления, но отсутствии ДНК вирусов в миокарде; при этом могут определяться антитела к структурам сердца), а также вирусно-иммунным (при наличии гистологических, иммуногистологических признаков воспаления, ДНК кардиотропных вирусов в миокарде и антител к структурам сердца) [31]. Также ЭМБ позволяет выявить гистологические варианты миокардита, при которых потенциально может

измениться стратегия лечения: гигантоклеточный или эозинофильный миокардит, а также вирус-негативный лимфоцитарный миокардит предполагают назначение иммуносупрессивной терапии [30].

Несмотря на то, что выполнение ЭМБ рекомендуется в качестве стандарта диагностики миокардита, существует ряд ограничений к её выполнению. Как любое инвазивное исследование, ЭМБ может вызывать ряд осложнений [142]. Как было показано в исследованиях аутопсийного материала и данных МРТ, в воспалительный процесс чаще вовлекается миокард левого желудочка, в то время как стандартный протокол ЭМБ включает исследование правого желудочка. [101]. В нескольких работах было показано, что выполнение ЭМБ левого желудочка или обоих желудочков повышало ценность метода, при этом не приводило к существенному увеличению риска осложнений [53,171].

Нет полного согласия в отношении обязательности ЭМБ у европейских и американских экспертов. По данным большого американского регистра миокардитов у детей не было достоверной разницы в прогнозе у пациентов с клинически и морфологически диагностированным миокардитом, в то время как прогноз обеих групп был лучше в сравнении с детьми с идиопатической ДКМП. [59]. И, наконец, в реальной клинической практике ЭМБ не всегда выполнима в связи с отсутствием технических возможностей центра или опыта выполнения исследования. В этом свете актуальными в диагностике миокардита представляются различные неинвазивные алгоритмы диагностики.

О.В. Благовой с соавт. были разработаны критерии диагностики миокардита на 100 пациентах с выполненной ЭМБ. Было показано, что анамнестическая триада (острое начало, давность заболевания менее года и связь развития с перенесенной инфекцией), высокие титры антител к антигенам структур миокарда, системные иммунные проявления, частые ангины, микроваскулярная ишемия, лейкоцитоз, повышение СРБ, антистрептолизина-О (АСЛО), ревматоидного фактора (РФ), наличие антител к ДНК, тропонина, локальных гипокинезов и выпота в полость перикарда по данным Эхо-КГ, а также признаки диффузного неравномерного

распределения радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии миокарда обладали специфичностью более 70%. [3].

Таким образом, в диагностике инфекционно-иммунного миокардита чрезвычайно важен комплексный подход с использованием анамнестических, клинических и инструментальных методов, особенно при невозможности использования ЭМБ.

1.5. Медикаментозное лечение синдрома ДКМП и аритмий иммунно-воспалительного генеза

Медикаментозная терапия у пациентов с *ДКМП иммунно-воспалительного генеза* назначается согласно рекомендациям по лечению сердечной недостаточности Европейского и Американского общества кардиологов [74,106], и включает применение диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина, и антагонистов альдостерона. Кроме того, в исследованиях на мышах с миокардитом применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина способствовало снижению степени воспаления, миокардиального фиброза и продукции аутоантител [22,154], также и антагонисты альдостерона показали эффективность в уменьшении степени фиброза [168], что особенно важно в случае пациентов с иммунно-воспалительным генезом ДКМП.

В ряде экспериментов на моделях с мышами применение карведилола улучшало функциональное состояние миокарда, выживаемость мышей и уменьшало степень фиброза [120,175], однако применение метопролола ассоциировалось с повышением смертности и степени воспаления и некроза миокарда [128]. В проспективном обсервационном исследовании пациентов с миокардитом было показано, что неназначение бета-блокаторов повышало риск летального исхода и трансплантации сердца [82]. У пациентов с нестабильной гемодинамикой на фоне острого миокардита применяются системы механической

поддержки левого желудочка [108] и экстракорпоральной мембранной оксигенации, которые могут быть «мостом» к трансплантации сердца [34,73,98].

У пациентов с *нарушениями ритма сердца* иммунно-воспалительного генеза антиаритмическое лечение проводится согласно имеющимся рекомендациям [125] и включает назначение ААП или имплантации антиаритмических устройств. Несколько исследований на мышах показали, что амиодарон при миокардите не только обладал непосредственно антиаритмическим эффектом, но и уменьшал признаки воспаления и некроз кардиомиоцитов [75,104].

Учитывая, что за диагнозами идиопатической ДКМП и нарушений ритма неясного генеза часто стоит именно миокардит [38,64,72,86,102,138,151,153,173], то *этиотропное лечение* согласно европейским рекомендациям по лечению миокардита 2013 года [31] у вирус-позитивных пациентов включает в себя назначение противовирусной терапии ацикловиром, ганцикловиром и валцикловиром [88], однако опыт использования противовирусной терапии невелик и включает в себя небольшие исследования или публикации клинических случаев. В опытах на мышах с цитомегаловирусным миокардитом цидофовир (не зарегистрирован в России) и ганцикловир способствовали уменьшению вирусной нагрузки и степени воспаления [93]. Эффективность применения ганцикловира при миокардите, вызванном цитомегаловирусом, была также продемонстрирована у детей [44] и взрослых пациентов [105]. Применение ганцикловира в сочетании с иммуносупрессивной терапией ГКС при цитомегаловирусном миокардите показало улучшение ФВ ЛЖ и элиминацию вируса [24]. У пациентов с миокардитом, вызванным парвовирусом В19, и леченных высокими дозами иммуноглобулинов, было продемонстрировано достоверное возрастание ФВ ЛЖ и снижение вирусной нагрузки при ЭМБ [45]. У пациента с фульминантным вирусным миокардитом на фоне терапии иммуноглобулинами, преднизолоном и ацикловиром было отмечено полное восстановление систолической функции сердца [46].

Данные о применении иммуноглобулинов противоречивы. Так в проспективном плацебо-контролируемом исследовании лечение 62 пациентов с

недавней историей развития синдрома ДКМП высокими дозами иммуноглобулинов не приводило к достоверному улучшению ФВ ЛЖ [107]. В небольших клинических исследованиях у пациентов с острым и фульминантным миокардитом высокие дозы иммуноглобулинов приводили к увеличению ФВ ЛЖ, снижению класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) [70,81,85] и улучшению выживаемости по сравнению с группой сравнения (в исследовании с участием 41 пациента [84]). Стоит отметить, что применение иммуноглобулинов в российской клинической практике довольно затруднительно, учитывая стоимость препаратов.

Применение интерферонов- α [149] и интерферонов- β [89] в небольших исследованиях у пациентов с вирусными миокардитами продемонстрировало элиминацию вирусов из миокарда, увеличение ФВ ЛЖ и снижение класса ХСН. В другом сравнительном исследовании у 42 пациентов с вирус-позитивным хроническим миокардитом, диагностированным на основании ЭМБ, и синдромом ДКМП применение интерферона β -1В не привело к существенному клиническому улучшению [177], как было показано в более ранней работе [135].

Применение *иммуносупрессивной* терапии у пациентов с морфологически верифицированным вирус-негативным миокардитом показано согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению миокардита [31,32]. В одном из первых рандомизированных контролируемых исследований метилпреднизолон применялся в дозе 60 мг в день у 102 пациентов с идиопатической ДКМП. При этом на основании признаков воспалительной инфильтрации при ЭМБ, сцинтиграфии и повышении СОЭ пациенты делились на больных с «реактивной» и «нереактивной» ДКМП. У первой группы было отмечено достоверное возрастание ФВ ЛЖ по сравнению с группой контроля, однако эффект сохранялся в течение 3 месяцев [118]. Недостатком этого исследования стало то, что этиология ДКМП не учитывалась при отборе пациентов, что также стало важным ограничением другого исследования Mason J.W. et al., не показавшего преимуществ иммуносупрессивной терапии. [103].

Авторы использовали метилпреднизолон с циклоспорином или с азатиоприном у 111 пациентов с морфологически верифицированным миокардитом, однако через 6 месяцев не было отмечено возрастания ФВ ЛЖ по сравнению с группой сравнения. Мета-анализ рандомизированных клинических исследований применения иммуносупрессивной терапии у пациентов с миокардитом показал неплохие результаты: в целом отмечено улучшение показателей ФВ ЛЖ и конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, однако не отмечается снижения частоты смерти и трансплантации сердца.

Отдельно авторами проведен мета-анализ 4 исследований с участием 229 пациентов, получавших только метилпреднизолон. Результаты показали повышение ФВ ЛЖ, но не уменьшение КДР ЛЖ по сравнению с группой сравнения, а мета-данные применения метилпреднизолона в сочетании с азатиоприном или с циклоспорином продемонстрировали не только более значимое улучшение ФВ ЛЖ, но и уменьшение КДР ЛЖ [99]. В другом систематическом обзоре применения иммуносупрессивной терапии оценивались данные 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 719 пациентов с миокардитом (374 основной и 345 контрольной группы). Было показано, что при вирус-позитивном миокардите назначение ГКС не улучшает прогноз, а также может приводить к развитию инфекционных осложнений [36,178].

В ретроспективном исследовании Frustaci A. et al. продемонстрировали возрастание ФВ ЛЖ у пациентов с вирус-негативным миокардитом на фоне лечения метилпреднизолоном и азатиоприном [66]. Этой же группой авторов в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании TIMIC у пациентов с вирус-негативным миокардитом давностью более 6 месяцев проводилось лечение метилпреднизолоном (в дозе 1 мг/кг в течение 1 месяца с дальнейшим снижением) и азатиоприном в дозе 2 мг/кг в течение 6 месяцев в совокупности со стандартной кардиотропной терапией. Было показано достоверное возрастание ФВ ЛЖ и уменьшение размера и объема ЛЖ [67]. Применение иммуносупрессивной терапии у пациентов с миокардитом давностью менее 6

месяцев изучалось в единичных исследованиях, однако также показало улучшение систолической функции ЛЖ и сокращение камер сердца [167].

1.6. Применение методов афереза при ДКМП и аритмиях иммунно-воспалительного генеза

При ДКМП и нарушениях ритма иммунно-воспалительного генеза, учитывая ключевую роль выработки и циркуляции антител к антигенам структур миокарда, активно используются методы афереза: селективная иммуносорбция с различными сорбционными колонками и неселективный плазмаферез (ПФ).

Одним из наиболее изученных методов афереза является процедура иммуносорбции, при которой плазма пациента после отделения от форменных элементов крови попадает на сорбционные колонки, где активирующий компонент фильтрует иммуноглобулины [156]. Для лечения воспалительной ДКМП с помощью иммуносорбции используются сорбционные колонки с поликлональными антителами к иммуноглобулинам человека, с иммобилизированным стафилококковым протеином А, с сорбентом, удаляющим антитела к β -адренорецепторам и неселективные триптофановые сорбенты.

Одними из первых использовались сорбционные колонки *с поликлональными антителами к иммуноглобулинам человека*. В работе 1996 года их использование с последующим введением иммуноглобулинов в/в у 9 пациентов с ХСН III-IV функционального класса (ФК), ФВ ЛЖ менее 25% показало не только снижение уровня антител к β -адренорецепторам, но и снижение класса ХСН [165]. В серии работ этой же группы авторов была прослежена динамика функциональных и лабораторно-клинических показателей этих пациентов [48,49,50]. Было отмечено увеличение ФВ ЛЖ с 20% до 30% через 12 месяцев снижение давления в легочной артерии, кардиоторакального индекса, системного сосудистого сопротивления и уровня антител к β -адренорецепторам. В течение 3-х летнего наблюдения 4 пациента погибли, у них вновь повысился уровень антител к β -адренорецепторам, снизилась ФВ ЛЖ.

В последующих работах были получены похожие результаты: также отмечено улучшение кардиоторакального индекса, системного сосудистого сопротивления после проведения процедуры [39]; также было отмечено, что «ответчиками» на лечение были пациенты с исходно высоким уровнем антител к β -адренорецепторам [110]. В исследовании Muller J. et al. у 17 пациентов после иммуносорбции в сопоставлении с группой сравнения также отмечалось возрастание ФВ ЛЖ, уменьшение объема и размера камер ЛЖ и класса ХСН в течение 12 месяцев после процедуры [112]. Наблюдение за этими пациентами в течение 5 лет показало достоверно более высокую выживаемость в группе иммуносорбции (82% vs. 41%, $p=0,00071$) и снижение экономических затрат на ведение пациентов, несмотря на дороговизну иммуносорбции [71].

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях с использованием сорбционных колонок с поликлональными антителами к иммуноглобулинам человека также были отмечены улучшения функциональных и лабораторных показателей [56,145]. Кроме того, в нескольких работах было показано уменьшение экспрессии гена десмина [78] и степени воспаления в миокарде за счет снижения числа CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов в сравнение с группой сравнения [145] по данным ЭМБ.

Сорбционные колонки с *иммобилизированным стафилококковым протеином А* впервые использовались в 2002 г. Эффект от их применения сравнили с эффектом от применения колонок с поликлональными антителами к иммуноглобулинам человека. Оказалось, что удаление IgG3 подкласса антител, которого не удавалось добиться с применением колонок с протеином А, влияло на клиническое улучшение пациентов [146]. Поэтому следующие протоколы использования этих колонок включали удаление в том числе и IgG3. Довольно большое количество исследований клинических случаев применения иммуносорбции с протеином А, кроме улучшения функциональных показателей сердца [27,47], продемонстрировали улучшение качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам [41]. В настоящее время проводится многоцентровое,

рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое проспективное исследование с участием 200 пациентов с ДКМП, которым применяется иммуносорбция протеином А. Планируется оценить ФВ ЛЖ, уровень натрийуретического мозгового пептида, качество жизни и значимые осложнения от проведения процедуры. Срок наблюдения составит 2 года, окончание исследования ожидается в 2020 г.

Dandel M. et al. сравнивали результаты иммуносорбции при ДКМП у 51 пациента с использованием *сорбента антител к β 1-адренорецепторам* и 54 пациентов с использованием колонок с протеином А. В обеих группах было получено возрастание ФВ ЛЖ и уменьшение размера ЛЖ, что также сохранялось и не различалось в обеих группах пациентов в течение 3 и 5 лет наблюдения. Процент ответивших на лечение составил 75% в группе иммуносорбции с использованием *сорбента антител к β 1-адренорецепторам* и 78,4% в группе с использованием колонок с протеином А [43]. Особенностью применения колонок с сорбентом антител к β 1-адренорецепторам является невозможность их восстановления после процедуры, колонка используется примерно на 5 л плазмы.

Несколько исследований с использованием триптофановых колонок показали схожие результаты, включая увеличение пройденной дистанции теста с 6-минутной ходьбой [113]. Недавнее рандомизированное, мультицентровое сравнительное исследование Yoshikawa T. et al. с участием 49 пациентов не только подтвердило клиническую эффективность метода, но и показало, что применение иммуносорбции было более эффективно у пациентов с исходно более высоким уровнем аутоантител [174].

Терапевтический плазмаферез у пациентов с миокардитом почти не изучен. Нет ни одного крупного контролируемого исследования этого метода афереза. В единичных клинических наблюдениях были показаны хорошие непосредственные результаты. Gesinde M. et al. применяли ПФ в связи с отсутствием иммуносорбционных колонок у пациента с ДКМП и повышенным уровнем антител к β 1-адренорецепторам. Было отмечено снижение класса ХСН и уровня антител,

возрастание пикового потребления кислорода. Улучшение функционального состояния сердца позволило исключить пациента из листа ожидания на трансплантацию сердца. Однако 12 мес. спустя, учитывая клиническое ухудшение состояния, пациенту потребовался повторный курс ПФ, после которого у больного было отмечено увеличение пикового потребления кислорода и кардиоторакального индекса [68].

Стоит отметить, что большинство случаев применения ПФ у пациентов с ДКМП описаны именно в педиатрической практике в связи с тем, что иммуносорбционные колонки не соответствуют объему циркулирующей плазмы детей. [111,152]. В клиническом наблюдении Sugiyama H. et al. ПФ выполнялся ребенку с ДКМП воспалительного генеза, после чего было отмечено возрастание ФВ ЛЖ с 29% до 37%, ему удалось снизить дозы диуретиков и отказаться от применения добутамина. Через 3 мес. клиническое состояние пациента вновь ухудшилось [152]. Схожие результаты получены Moriguchi T. et al. при выполнении ПФ 9 детям с внезапно развившейся ДКМП, у которых было отмечено возрастание ФВ ЛЖ с $24,3 \pm 7,8\%$ до $30,5 \pm 12,5\%$ через неделю после процедуры. Максимальный срок наблюдения за данными пациентами составил 1 месяц [111].

Одной из немногих работ по изучению применения ПФ у взрослых стало исследование Torre-Amione G. et al. 2010 года. У 9 пациентов с ДКМП было отмечено достоверное возрастание ФВ ЛЖ с 22,7% до 30,8% и 28% через 3 и 6 мес. соответственно, улучшение качества жизни, а также уменьшение IgG в миокарде по данным ЭМБ до и после процедуры, оцененное с помощью иммунофлуоресцентного теста [159].

Учитывая, что эффективность методов афереза далека от 100% и по данным некоторых работ составляла от 48,3 до 78,4% [17,43,116], авторами производились попытки поиска предикторов хорошего ответа на процедуру для лучшего отбора пациентов. Так, ряд авторов отмечали, что хороший эффект иммуносорбции был только у тех пациентов, чьи антитела вызывали снижение сократимости миокарда крыс [147,160], у пациентов с исходно повышенным уровнем антител к $\beta 1$ -

адренорецепторам [110], с меньшей длительностью заболевания [17,144], с $\text{Fc}(\gamma)$ -рецептор Ia генотипом R/H131 [143].

В одной из недавних работ Ohlow M. et al. иммунносорбция была выполнена 93 пациентам с ДКМП. Ответили на лечение 43 (48,3%) пациента, у которых было отмечено возрастание ФВ ЛЖ, уменьшение КДР ЛЖ, снижение уровня мозгового натрийуретического пептида и улучшение качества жизни. При оценке различий в исходных клинико-анамнестических данных было обнаружено, что у пациентов, ответивших на лечение, длительность заболевания была достоверно меньше, чем у неответивших (11[6;19] vs. 22[8;30] месяцев соответственно), исходный КДР ЛЖ был достоверно больше (6,4[5,9;6,9] vs. 6,0[5,6;6,6] см соответственно). Исходно по данным ЭМБ миокардит был выявлен у 62% пациентов (остальные отнесены к ДКМП неясной этиологии), которые в целом показали лучшие результаты. И наконец, при анализе результатов ЭМБ было показано, что предиктором хорошего ответа стали наличие генома более одного вируса и большее количество CD3^+ в миокарде [116]. В противоположность этой в другой работе КДР ЛЖ у пациентов, ответивших на иммунносорбцию, был достоверно меньше, чем у не ответивших ($6,7 \pm 0,7$ vs. $7,4 \pm 0,8$ см соответственно) [17].

Применение методов афереза при медикаментознорезистентных *нарушениях ритма*, вызванных миокардитом, практически не изучено. А.В. Недоступ с соавт. впервые в 1994г. применяли гемосорбцию и ПФ у пациентов с медикаментознорезистентными нарушениями ритма (пароксизмальной ФП, экстрасистолией) и получали хороший эффект у 80% пациентов, у 15 пациентов удалось отменить ААП или уменьшить их дозу. Продолжительность эффекта составила $4,0 \pm 0,9$ мес. [10,11].

Липец А.И. с соавт. отметили положительный эффект применения ПФ у 7 из 9 пациентов с нарушениями ритма (ФП, желудочковой экстрасистолией (ЖЭ), желудочковой тахикардией (ЖТ)), продолжительность которого составила 10-11 мес. [7]. Логачева И.В и соавт. применяли ПФ у пациентов с ИБС и отметили хороший антиаритмический эффект этого метода лечения в отношении различных

желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца [8]. Василец Л.М. был проведен 41 курс ПФ у пациентов с пароксизмальными суправентрикулярными тахикардиями и желудочковой экстрасистолой. В качестве антиаритмической терапии у 18 пациентов использовался пропafenон. Хороший результат получен у 56,5% пациентов после проведенного ПФ и у 62,4% - после процедуры и с использованием пропafenона. Лучший ответ был получен у пациентов с пароксизмальной ФП и ИБС или ИБС и артериальной гипертензией [5].

Единичные работы демонстрировали применение ПФ при нарушениях проводимости у пациентов с системной красной волчанкой [134]. Tonello M. et al. с успехом применяли ПФ и в/в введение иммуноглобулинов у 10 беременных женщин с АВ-блокадой и наличием антител к проводящей системе сердца (SSA/Ro и SSB/La), [158]. Этой же группой авторов годом позже показаны хорошие результаты применения ПФ у детей с врожденными АВ-блокадами различной степени, обусловленными наличием аутоантител [131].

В исследование Царегородцева Д.А. и соавт. включено 52 пациента с пароксизмальной ФП или пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией, либо с наличием суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолы в количестве не менее 500 в сутки и отсутствием эффекта от медикаментозной антиаритмической терапии, либо при невозможности ее проведения. Причиной нарушений ритма у 53,6% явилась ИБС, у 17,9% - миокардиодистрофия (алкогольная у 3,6%, дисгормональная - у 14,3%); у 3,6% пациентов диагностирован ревматический порок сердца, у 3,6% - постмиокардитический кардиосклероз, в одном случае желудочковые нарушения ритма были следствием проаритмогенного действия ААП. У 19,6% нарушения ритма были расценены как идиопатические. Всем пациентам проводился курс ПФ.

Было показано, что при медикаментознорезистентных нарушениях ритма различной этиологии ПФ был эффективен в 50% случаев. Продолжительность антиаритмического эффекта составляла в среднем 3 месяца (от 1 месяца до 2 лет). ПФ был более эффективен у больных с ИБС. Вне зависимости от этиологии

большая эффективность ПФ наблюдалась при пароксизмальной ФП у больных без дилатации левого предсердия, а также при сопутствующей гиперлипидемии. В то же время в работе не удалось выявить четких биохимических или других лабораторных маркеров, снижение уровня которых объясняло бы хороший терапевтический эффект ПФ [9].

Таким образом, за идиопатическими нарушениями ритма сердца и синдромом ДКМП, резистентными к медикаментозной терапии, часто стоит именно миокардит, одним из основных звеньев патогенеза которого является иммунно-воспалительный механизм, включающий выработку аутоантител к антигенам структур миокарда. Патогенетически наряду с ИСТ актуальным является применение методов афереза. По данным литературы как иммунносорбция, так и ПФ улучшают функциональные показатели сердца у пациентов с синдромом ДКМП и обладают антиаритмическим эффектом или улучшают действие антиаритмических препаратов у пациентов с аритмическим вариантом миокардита. Однако данных литературы, описывающих применение ПФ, значительно меньше, чем иммунносорбции, большинство из них – результаты зарубежных авторов, в отечественной литературе встречаются единичные исследования, которые, кроме того, не всегда учитывали исходный уровень иммунологической активности и её динамику в процессе лечения. Преимущества ПФ в сравнении с иммунносорбцией заключаются, в первую очередь, в меньшей стоимости процедуры при сопоставимом клиническом эффекте. Остается неизученной эффективность совместного применения ПФ и иммуносупрессивной терапии, практически нет исследований применения ПФ в сопоставлении с пациентами, находящимися лишь на медикаментозной терапии. Наконец, лишь в единичных работах изучаются факторы, ассоциированные с хорошим ответом на ПФ и иммунносорбцию, в то время как эффективность методов афереза варьировала от 48,3% до 80%. Всё это подчеркивает актуальность изучения ПФ в сочетании с ИСТ у пациентов с аритмиями и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова и Центра крови ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, а также в лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова и лаборатории патоморфологии и иммунологии Научно-Исследовательского Клинического Института Педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ России в период с 2015 по 2018 гг.

Проведено открытое проспективное когортное контролируемое исследование по изучению эффективности ПФ у пациентов с нарушениями ритма сердца и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (№ протокола 04-16 от 13.04.16).

2.1. Критерии включения в исследование

Критерии включения в исследование:

- для *аритмической группы* было необходимо наличие частой ЖЭ/наджелудочковой экстрасистолы (НЖЭ) более 3000/сутки, ФП (пароксизмы чаще одного раза в месяц) или их сочетания, сохраняющихся на фоне максимально возможной для больного антиаритмической терапии, при непереносимости терапии или при наличии противопоказаний к назначению ААП.
- для *группы ДКМП* критерием включения были ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, 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 [52]), ХСН не менее 2ФК по NYHA на фоне оптимальной кардиотропной терапии, проводимой не менее 3 месяцев до включения в исследование.

- для обеих групп обнаружение хотя бы 2 из следующих показателей: трехкратное и более повышение титров антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы (1:160 и более при норме 1:40), антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфического антинуклеарного фактора, (АНФ), который в норме полностью отсутствует) в любом титре.

Критерии невключения в исследование:

1. Общие противопоказания к проведению плазмафереза:
 - 1.1. Абсолютные противопоказания: терминальное состояние пациента
 - 1.2. Относительные противопоказания:
 - 1.2.1. Наличие источника кровотечения, требующего хирургического лечения, или возможность возникновения кровотечения (язвы, эрозии, опухоли),
 - 1.2.2. Несанированный очаг инфекции или острая стадия гнойно-воспалительных процессов,
 - 1.2.3. ХСН III стадии (4 ФК по NYHA),
 - 1.2.4. Потребность в инотропной поддержке,
 - 1.2.5. Жизнеугрожающие нарушения ритма (эпизод клинической смерти, фибрилляция желудочков в анамнезе)
 - 1.2.6. Нестабильность гемодинамики, артериальное давление (АД) ниже 90/60 мм рт ст.
2. Верифицированные заболевания и состояния, которые могут сопровождаться аритмиями или развитием синдрома ДКМП:
 - 2.1. Инфаркт миокарда или острый коронарный синдром давностью менее 6 месяцев;
 - 2.2. Врожденные пороки сердца (за исключением дефекта межпредсердной

перегородки без гемодинамически значимого сброса крови, двустворчатого аортального клапана, пролапса митрального клапана и других пороков, скорригированных в детстве);

2.3.Ревматические пороки сердца;

2.4.Инфекционный эндокардит давностью менее 6 месяцев;

2.5.Тиреотоксическое сердце;

2.6.Гипертрофия ЛЖ > 14 мм;

2.7.Гипертрофическая кардиомиопатия;

2.8.Верифицированный амилоидоз сердца или другие болезни накопления;

2.9.Диффузные болезни соединительной ткани;

2.10. Системные васкулиты;

2.11. Лимфопролиферативные заболевания;

2.12. Состояние после химиотерапии препаратами антрациклинового ряда;

2.13. Операция на сердце давностью менее 2 месяцев (в том числе баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий и радиочастотная абляция, РЧА)

Всего в исследование было включено 86 пациентов с нарушениями ритма сердца и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза, резистентным к проводимой терапии. В группу с аритмическим вариантом миокардита вошли 48 больных: 22 пациента, которым был выполнен курс ПФ - они составили основную группу, и 26 пациентов, которым ПФ не проводился - они были отнесены к группе сравнения. Группу с синдромом ДКМП составили 38 больных: 19 пациентов, которым выполнен курс ПФ (основная группа), и 19 пациентов группы сравнения, которым ПФ не проводился.

Стоит отметить, что наше исследование являлось когортным: для отбора пациентов в основную группу и группу сравнения методы рандомизации не применялись. При этом каждому пациенту, вошедшему в основную группу,

соответствовали пациенты с максимально сопоставимыми клинико-анамнестическими данными, которые и вошли в группу сравнения. 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.

2.2. Дизайн исследования

Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 1.

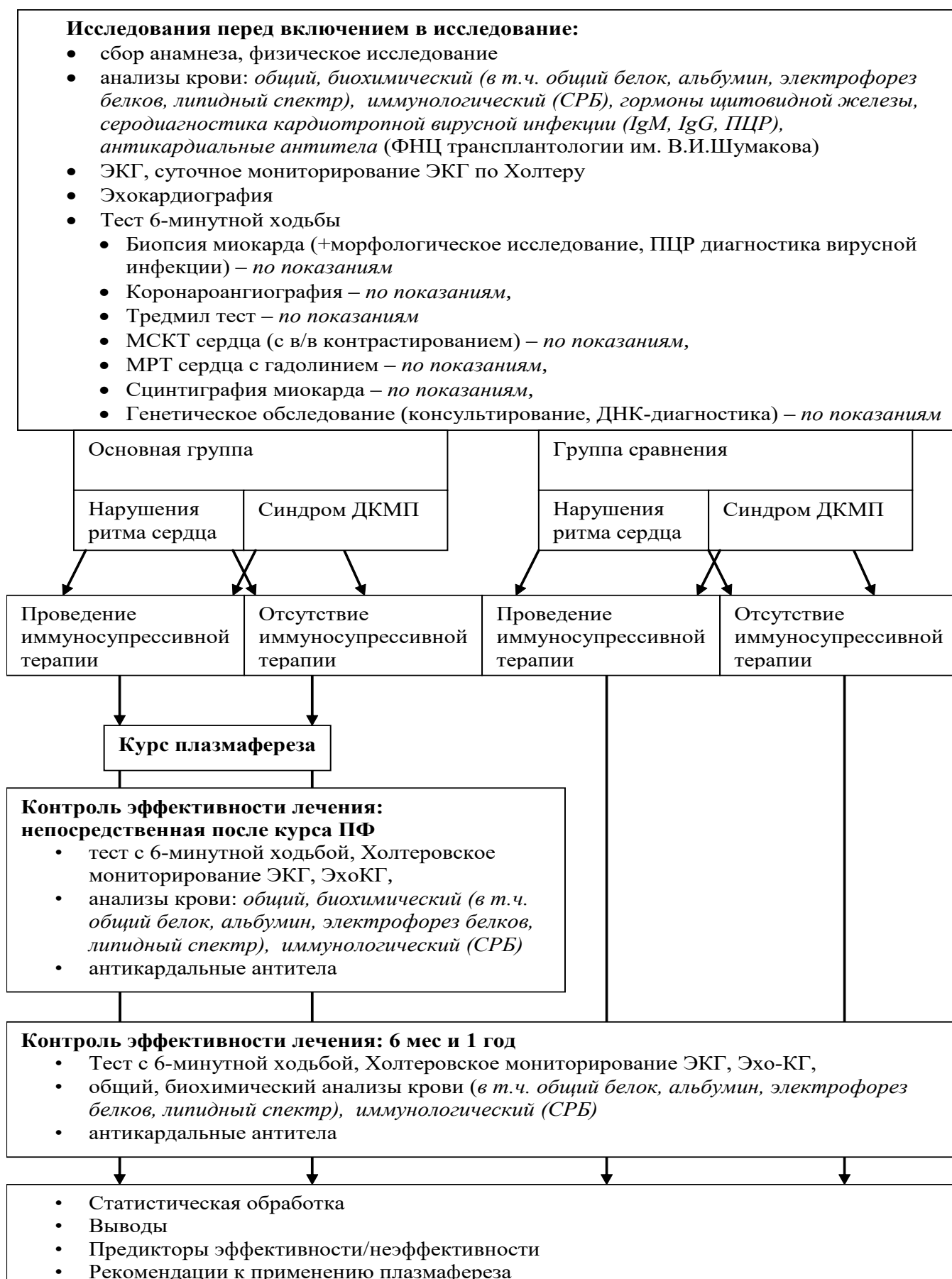


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.3. Методы обследования

2.3.1. Общеклинические обследования

Клиническое обследование всех пациентов, вошедших в исследование, включало:

1. Сбор жалоб и анамнеза. Особое внимание уделялось данным, отражающим давность заболевания, связь развития с перенесенной инфекцией, острое начало, наличие системных иммунных заболеваний, и другим анамнестическим критериям, позволяющим заподозрить миокардит согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013г. Проведение иммуносупрессивной терапии до включения в исследование учитывалось у всех пациентов, вошедших в исследование. Для пациентов аритмической группы оценивалось количество ААП, эффективность их приема и наличие противопоказаний к их назначению.

2. Внешний осмотр, пальпация, аускультация, определение антропометрических показателей и индекса массы тела для оценки степени ожирения согласно классификации ВОЗ.

3. У пациентов группы ДКМП оценивалась степень ХСН по NYHA, а также выполнялся тест с 6 минутной ходьбой для количественной оценки переносимости физических нагрузок. [54,169]

2.3.2. Лабораторные исследования

Стандартные лабораторные исследования были выполнены на базе межклинических биохимической, коагулологической, гормональной, иммунологической и общеклинической лабораторий и лаборатории экспресс-диагностики ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Забор крови проводили из локтевой вены натощак на менее чем через 12 часов после приема пищи. Выполняли клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, глюкозы, липидного профиля, уровня

альбумина и общего белка, электрофореза белков, уровня СРБ, фибриногена, АСЛ-О, РФ, уровня ТТГ (при необходимости свободных Т3 и Т4).

Определение титров антител к структурам сердца. В лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова или в лаборатории патоморфологии и иммунологии Научно-Исследовательского Клинического Института Педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова определяли уровень антикардиальных антител с помощью метода иммуноферментного анализа. На срезы миокарда быка наносилась сыворотка пациента в разведении от 1:40 до 1:320, и применялись антитела против IgG человека, меченные ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом) производства ФНИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи. С помощью люминисцентной микроскопии [микроскоп Leica (DM4000B)] оценивали флюоресцентное свечение различных структур миокарда в зависимости от разведения. За норму принималось отсутствие антител к ядрам кардиомиоцитов (специфического АНФ), а также титр антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы не более 1:40. Диагностически значимым считалось обнаружение специфического АНФ в любом титре и повышение остальных антител $\geq 1:160$.

В лаборатории «ДНК-технология» методом ПЦР определяли **ДНК кардиотропных вирусов:** простого герпеса 1 и 2 типов (HSV1, HSV2), герпеса человека 6 и 8 типа (HHV6, HHV8), герпес зостер (VZV), Эпштейн-Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV) и парвовируса B19 (PVB19).

По показаниям пациентам выполнялось генетическое обследование и консультирование в лаборатории медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

2.3.3. Инструментальные исследования

Инструментальные исследования проводились на базе отделений функциональной диагностики №2, лучевой диагностики, радионуклидного

диагностического отделения и рентгенодиагностического отделении ангиографии УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. МРТ сердца выполнялась в отделении компьютерной и магнитно-резонансной томографии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева или в центре лучевой диагностики ФГАУ ЛРЦ Минздрава России.

1. Регистрация ЭКГ в 12 отведениях.

2. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с возможностью записи ЭКГ по 2 отведениям (General Electric, Schiller, ДМС Передовые технологии). Оценивались средняя, минимальная и максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) в дневное и ночное время, число НЖЭ, ЖЭ, наличие эпизодов пароксизмальных нарушений ритма, в том числе и продолжительность ФП.

3. Эхо-КГ выполнялась на аппарате Vivid 7 Dimension фирмы General Electric Healthcare (США) с электронным датчиком частотой 5,0 МГц в М-режиме, двумерном и доплеровском режимах в стандартных позициях по общепринятой методике (Feigenbaum Н., 1986). Определяли КДР ЛЖ (см), конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ (мл), переднезадний размер правого желудочка (ПЖ) (см), объем левого предсердия (ЛП) (мл) и правого предсердия (ПП) (мл), диастолическую функцию ЛЖ по соотношению пиков Е к А, систолическую функцию ЛЖ: ФВ ЛЖ (%) по Simpson, наличие гипокинезов и акинезов, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) (см), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) (см), степень митральной (МР), трикуспидальной (ТР) регургитации, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) (мм рт ст), наличие выпота в полости перикарда, тромбов в полостях сердца.

4. При необходимости для исключения ИБС выполнялся тредмил-тест [69]. Использовались протоколы Bruce, Mod Bruce или Cornell до достижения субмаксимальной ЧСС. Оценивались динамика сегмента ST, наличие или появление нарушений ритма и проводимости, уровень АД, максимальная мощность нагрузки в ваттах с определением метаболического эквивалента. При неинформативности тредмил-теста выполнялась сцинтиграфия миокарда с нагрузкой.

5. Сцинтиграфия миокарда в покое выполнялась с помощью гамма-камеры (эмиссионного томографа) APEx SP-6с по стандартной методике SPECT [25], шагом томографии 6,75 мм, с реориентацией по осям ЛЖ. Анализ изображений визуальный и полуколичественный, в качестве радиофармпрепарата использовался Тс-99м-технетрил. Перфузионную томосцинтиграфию выполняли на фоне пробы с физической нагрузкой (велозергометрия) по двухдневному протоколу.

6. МСКТ сердца с в/в контрастированием выполнялась на 320-рядном аппарате Toshiba Aquilion ONE (Япония) в нативную фазу (для подсчета кальциевого индекса и уточнения зоны сканирования) и на фоне введения контрастного препарата. Контрастный йодсодержащий препарат в количестве от 60 до 90 мл рассчитывался исходя из веса пациента и вводился в кубитальную вену. Через 10 минут от артериальной фазы выполнялась оценка отсроченной фазы контрастирования. Оценивали наличие стенозирования коронарных артерий, повышенной трабекулярности ЛЖ или признаков некомпактного миокарда ЛЖ, наличие и тип отсроченного контрастирования миокарда.

7. КАГ выполнялась пациентам по показаниям для оценки степени стенозирования коронарных артерий. Использовали феморальный или радиальный доступ и катетеры различного диаметра. Выполнялась полипозиционная ангиография левой и правой коронарной артерии с ручным введением по 4-5 мл контрастного препарата в каждую проекцию. В качестве контрастного вещества использовался Омнипак 350 мг/мл. После окончания исследования накладывалась асептическая давящая повязка.

8. При ЭМБ доступом через бедренную вену производился забор 3—5 участков миокарда ПЖ биопсийными щипцами Cordis STANDARD 5.5 F 104 FEMORAL. У части пациентов морфологическая верификация производилась на основании интраоперационного материала в ходе операции обратного ремоделирования ЛЖ, для чего забирали фрагменты папиллярной мышцы ЛЖ. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. В миокарде определяли ДНК кардиотропных вирусов методом ПЦР.

9. МРТ сердца выполнялась по программе HASTE, TSE, TRUFI, T1-BI T1FS и программе динамического сканирования в аксиальной, фронтальной и косых плоскостях и в плоскости выводного тракта ЛЖ и ПЖ с толщиной срезов 4-6 мм на фоне и после внутривенного введения гадолиний содержащего контрастного вещества. Применялись T2 и T1 картирование и оценка отсроченного контрастирования миокарда. Оценивались размеры камер сердца (в том числе индексированные размеры), наличие зон гипокинезов и акинезов, признаки клапанной регургитации, наличие жидкости в полости перикарда, утолщение эпикардального жира, ФВ ЛЖ и ПЖ.

2.4. Диагностика миокардита

Морфологическая верификация диагноза была проведена у 5 пациентов аритмической группы и у 13 пациентов группы ДКМП. У большинства пациентов миокардит диагностировался на основании неинвазивных критериев, разработанных ранее [3]. Они включали в себя большие и малые критерии (таблица 2).

За каждый из больших критериев присваивались 2 балла, за каждый из малых – по 1 баллу. С учетом оценки критериев применялось правило, позволяющее определить вероятность наличия миокардита у пациента (таблица 3). У пациентов, вошедших в исследование, была очень высокая вероятность наличия миокардита.

Критерии миокардита при неинвазивной диагностике

Большие критерии (2 балла)
• анамнестическая триада (связь развития заболевания с перенесенной инфекцией; острое начало; давность заболевания менее 1 года) или острое начало и связь с инфекцией; • системные иммунные проявления; • высокие титры антикардиальных антител.
Малые критерии (1 балл)
• возраст старше 40 лет; • острое начало; • связь возникновения симптомов или обострения с инфекцией; • давность менее года; • частые ангины/тонзиллит; • микроваскулярная стенокардия/ишемия (может сочетаться с атеросклерозом); • вирусный генотип в крови; • лейкоцитоз, повышение СРБ, увеличение СОЭ, фибриногена; • повышение АСЛО; • общие иммунные изменения в крови; • положительный тропонин; • патологический Q-зубец или комплексы QS на ЭКГ; • атриомегалия (для пациентов с аритмическим вариантом миокардита); • локальные гипокинезы по данным ЭхоКГ; • выпот в полость перикарда; • нарушения перфузии по данным сцинтиграфии; • отсроченное контрастирование по данным МСКТ или МРТ.

Использование критериев неинвазивной диагностики миокардита

Число баллов	Критерии	Вероятность миокардита
1-2	1 большой / ≤ 2 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

2.5. Методика выполнения плазмафереза

Пациентам основной группы после всех необходимых обследований и получения согласия в Центре крови ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова выполнялся курс лечебного дискретного центрифужного ПФ, состоящий в среднем из 4-6 процедур. Процедуры проводились ежедневно или через день в зависимости от переносимости лечения и состояния гемодинамических показателей. За курс лечения суммарно замещался один объем циркулирующей плазмы (ОЦП), который определялся по формуле

$$\text{ОЦП} = \text{ОЦК} \times (1 - \text{Hct})$$

Hct (%) – уровень венозного гематокрита,

ОЦК (мл) – Объем циркулирующей крови, рассчитанный по формуле

$$\text{ОЦК} = M \times k,$$

M (кг) – масса тела

k - коэффициент, равный для мужчин 65 и для женщин 60, ОЦК - объём циркулирующей крови в миллилитрах.

При удовлетворительных показателях гемодинамики (АД, ЧСС), пункционным доступом из кубитальных вен производился забор порции крови в

объеме 350-450 мл в стерильный одноразовый контейнер (ЦФДА-1, Россия), содержащий фиксированный объем цитрата натрия 3,8%. По окончании забора крови контейнер отсоединялся от магистрали и производился промежуточный долив плазмозамещающим раствором капельно через переходник. В качестве плазмозамещающего раствора был использован натрия хлорид 0,9%. Контейнер с кровью помещался в центрифугу (SORVALL RC 3BP+, производства Thermo scientific, Германия), где подвергался центрифугированию в течение 7 минут, при температуре 22°C, с перегрузкой 2690 g и последующим градиентным торможением. После полной остановки центрифуги, контейнер с фракционированной кровью помещался в механический выдавливатель.

После разрушения клапана в магистрали контейнера производилось отделение плазмы, надосадочного слоя и тромболейкослая (от 250 до 300 мл в зависимости от показателей гематокрита) в прикрепленный в заводских условиях пустой контейнер, затем последний отсоединялся от контейнера с эритроцитарной массой и взвешивался на электронных весах (Signum 1, производства Sartorius, Германия). Перед возвратом эритроцитарной массы проводилось ее ресуспензирование изотоническим раствором. Возврат эритроцитарной массы проводился капельно. При необходимости удаления большего объема плазмы проводился повторный забор крови и последующее центрифугирование.

После окончания процедуры и удаления иглы из вены на место пункции накладывалась давящая повязка. Большинству пациентов за один день производилось два сеанса с суммарным удалением 500-600 мл плазмы. После выполнения сеанса ПФ оценивались гемодинамические показатели: АД, ЧСС, а после окончания курса ПФ проводилось контрольное исследование клинического анализа крови, уровня белков плазмы крови.

2.6. Сроки контроля и оценка результатов лечения

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%.

Сроки контроля для обеих групп указаны в таблице 4.

Таблица 4

Сроки оценки лабораторных и инструментальных исследований пациентов

Основная группа (аритмии)			
Контроль антикардиальных антител	Непосредственно после ПФ	6,6±1,2 мес.	12,7±2,5 мес.
Контроль Холтеровского мониторирования ЭКГ	Непосредственно после ПФ	5,6±1,8 мес.	14,3±4,9 мес.
Группа сравнения (аритмии)			
Контроль антикардиальных антител	-	5,9±1,9 мес.	12,6±3,7 мес.
Контроль Холтеровского мониторирования ЭКГ	-	7,0±3,1 мес.	12,7±4,1 мес.
Основная группа (ДКМП)			
Контроль антикардиальных антител	Непосредственно после ПФ	5,8±1,7мес.	13,7±3,1 мес.
Контроль Эхо-КГ	-	5,4±2,1 мес.	13,8±2,5 мес.
Тест 6-минутной ходьбы	Непосредственно после ПФ	6,6±1,4 мес.	13,5±2,1 мес.
Группа сравнения (ДКМП)			
Контроль антикардиальных антител	-	5,5±1,3 мес.	13,9±4,9 мес.
Контроль Эхо-КГ	-	6,0±1,1 мес.	12,5±2,1 мес.
<i>Данные представлены в виде M±SD</i>			

2.7. Методика статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программного обеспечения IBM SPSS statistics v.21. Оценка результатов проводилась с помощью описательной статистики. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Шапиро-Уилка и одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлены как $M \pm SD$ (среднее ± 1 стандартное отклонение) для нормального распределения, в ином случае в виде квартилей 50 [25; 75]. Сравнение относительных показателей проводилось при помощи χ^2 или точного теста Фишера, а также при помощи Т-теста Стьюдента, U-теста Манна-Уитни и Уилкоксона для количественных показателей. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Для оценки прогностической значимости различных признаков использовались однофакторный и многофакторный анализ (метод линейной регрессии). ROC-анализ применялся с целью оценки чувствительности и специфичности предикторов хорошего ответа, а также определения порогового значения этих показателей.

2.8. Исходная характеристика обеих групп

2.8.1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с аритмиями

Исходная характеристика пациентов, вошедших в группу с нарушениями ритма, представлена в таблице 5.

Группы были сопоставимы по полу, типу аритмии, исходной частоте экстрасистолии и другим клинико-anamnestическим данным. В обеих группах преобладали женщины. Обращали на себя внимание старший возраст пациентов основной группы и более частое наличие иммунных заболеваний в основной группе. К системным иммунным заболеваниям относились аутоиммунный тиреоидит, бронхиальная астма, полиноз, аллергический ринит, сахарный диабет 1 типа, артрит. Более половины пациентов группы сравнения имели в анамнезе

перенесенные ангины, что достоверно реже встречалось в основной группе (всего 4 (18,2%) пациента перенесли ангины). Тонзиллэктомия или частичная резекция была выполнена 3 (13,6%) пациентам основной группы и 3 (11,5%) пациентам группы сравнения.

Кроме того, давность заболевания пациентов основной группы была сопоставима с давностью в группе сравнения. Стоит отметить, что давность заболевания в обеих группах была в среднем значительно больше года и составляла 34,5 [12,8;168] мес. и 29 [7;78] мес. соответственно для основной и контрольной группы. Около половины пациентов обеих групп связывали развитие нарушений ритма с перенесенной инфекцией, около четверти – с приемом алкоголя, более 1/3 отмечали появление/возобновление аритмии через 2-4 недели после инфекции.

Таблица 5

Исходные клинико-анамнестические данные основной группы и группы 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±12,5	42,4±11,9	<0,001
НЖЭ, n (%)	3 (13,6%)	4 (15,4%)	0,864
ЖЭ, n (%)	11 (50%)	12 (46,2%)	0,790
Исходное количество ЖЭ в сутки (у пациентов с ЖЭ)	6500[5000;13000]	8117[3943;17349]	0,601
ФП, n (%)	8 (36,4%)	10 (38,5%)	0,881
СССУ, n (%)	1(4,5%)	3 (11,5%)	0,382
АВ-блокада 1 степени, n (%)	2 (9,1%)	8 (30,8%)	0,065
АВ-блокада 2 степени (Мобитц 1), n (%)	1(4,5%)	0	0,272
АВ-блокада 2 степени (Мобитц 2), n (%)	1(4,5%)	1(3,8%)	0,904
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
Связь развития нарушений ритма с инфекцией, n (%)	10 (45,5%)	17 (65,4%)	0,165

продолжение таблицы

Острое начало, n (%)	7(31,8%)	12(46,2%)	0,312
Ожирение, n (%)	4 (18,2%)	7 (26,9%)	0,473
Связь развития нарушений ритма с приемом алкоголя, n (%)	4 (18,2%)	6 (23,1%)	0,677
Наличие ГБ, n (%)	12 (54,5%)	10 (38,5%)	0,265
Степень ГБ	1[0;3]	0[0;1]	0,094
Наличие некомпактного миокарда ЛЖ, n (%)	1(4,5%)	0	0,272
Ангины в анамнезе, n (%)	4 (18,2%)	14 (53,8%)	0,011
СССУ – синдром слабости синусового узла, ГБ – гипертоническая болезнь, Данные представлены в виде M±SD или в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей.			

Около половины пациентов группы ПФ страдали гипертонической болезнью (ГБ) с более выраженной степенью повышения цифр АД что, вероятно, связано со старшим возрастом этой группы. При этом разница не была статистически значимой. Однако степень повышения АД была невысокой и составляла в среднем 1 [0;3] в основной группе и 0 [0;1] в группе сравнения, что исключало ГБ в качестве основной причины развития нарушений ритма. У четверти пациентов обеих групп диагностировано ожирение 1-2 степени.

У одной пациентки в основной группе на основании как минимум одного метода исследования (МСКТ сердца) была диагностирована первичная (генетически детерминированная?) кардиомиопатия: некомпактный миокард левого желудочка, однако с учетом внезапного появления нарушений ритма, связью с перенесенной вирусной инфекцией, и значительным повышением уровня всех антикардиальных антител, состояние было расценено как аритмический вариант миокардита. Генетическое исследование пациентки в настоящий момент находится на выполнении.

Для оценки динамики в дальнейшем пациенты с нарушениями ритма делились на 3 подгруппы в зависимости от превалирующего варианта нарушений ритма: пациенты с НЖЭ, ЖЭ и ФП. В подгруппу пациентов с НЖЭ вошли 3 больных основной группы (исходное количество экстрасистол от 5500 до 9505 в

сутки по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ) и 4 пациента группы сравнения (от 3200 до 20203/сут).

Нарушения проводимости различной степени встречались в обеих группах с одинаковой частотой, 1 пациенту основной и 1 пациенту контрольной групп был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС) в связи с эпизодом АВ-блокады 3 степени и развитием синкопального состояния. В целом же хирургические вмешательства (РЧА или имплантация ЭКС, если это не противоречило критериям включения в исследование) были выполнены 6 (27,3%) пациентам основной группы и 6 (23,1%) пациентам группы сравнения.

2.8.2 Исходные инструментальные данные пациентов с аритмиями

Результаты Эхо-КГ представлены в таблице 6.

Таблица 6

Исходные параметры Эхо-КГ пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=26)	Различия между группами (p)
КДР ЛЖ, см	4,9±0,4	4,9±0,5	0,660
ФВ ЛЖ, %	59±4,7	63±6,5	0,094
Объем ЛП, мл	59 [41;77]	47 [38,5;59,5]	0,117
Объем ПП, мл	50 [36;58]	37,5 [30,3;48,8]	0,033
Переднезадний размер ПЖ, см	2,6 [2;3]	2,0 [1,9;2,5]	0,012
Факт наличия ГЛЖ, n (%)	4 (18,2%)	0	0,022
Толщина МЖП, мм	10 [8;10,5]	8 [7;9]	0,001
Толщина ЗСЛЖ, мм	10 [8;10,8]	9 [8;9]	0,041
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка. Данные представлены в виде M±SD или в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей.			

Группы были сопоставимы по размерам ЛЖ и ФВ ЛЖ. У пациентов основной группы переднезадний размер ПЖ, объем ПП и толщина МЖП и задней стенки ЛЖ были достоверно больше, чем в группе сравнения, однако в среднем эти значения

не выходили за рамки нормальных показателей. Все пациенты имели сохранную систолическую функцию ЛЖ и размеры камер сердца.

Для исключения ИБС пациентам выполнялись нагрузочные тесты (в том числе и сцинтиграфия с физической нагрузкой), МСКТ-ангиография и, при необходимости, КАГ, которые исключили гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий и признаки стресс-индуцированной ишемии миокарда (таблица 7). Пациентам основной группы достоверно чаще выполнялись нагрузочные тестирования, что связано с достоверно более старшим возрастом этой группы и необходимостью исключения ИБС как причины нарушений ритма.

Морфологическая верификация миокардита в основной группе не проводилась, в группе сравнения ЭМБ была выполнена у 5 (19,2%) пациентов ($p=0,030$).

Таблица 7

Частота выполнения инструментальных исследований в основной группе и группе сравнения

Метод исследования	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=26)	Различия между группами (p)
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

МРТ и МСКТ сердца были выполнены 1/3 пациентов обеих групп. Сцинтиграфия миокарда проведена почти половине всех пациентов. Из всего числа выполненных исследований признаки отсроченного контрастирования и отека по данным МРТ обнаружены у 67% и 57% основной группы и группы сравнения соответственно. Признаки некоронарогенного поражения миокарда при сцинтиграфии отмечены у половины пациентов группы ПФ и у 83% группы

сравнения (рисунок 2). Наличие отсроченного контрастирования по данным МСКТ оценить затруднительно в связи с тем, что не у всех пациентов протокол выполнения МСКТ включал в себя оценку этого показателя, в ряде случаев он ограничивался лишь выполнением МСКТ-ангиографии.

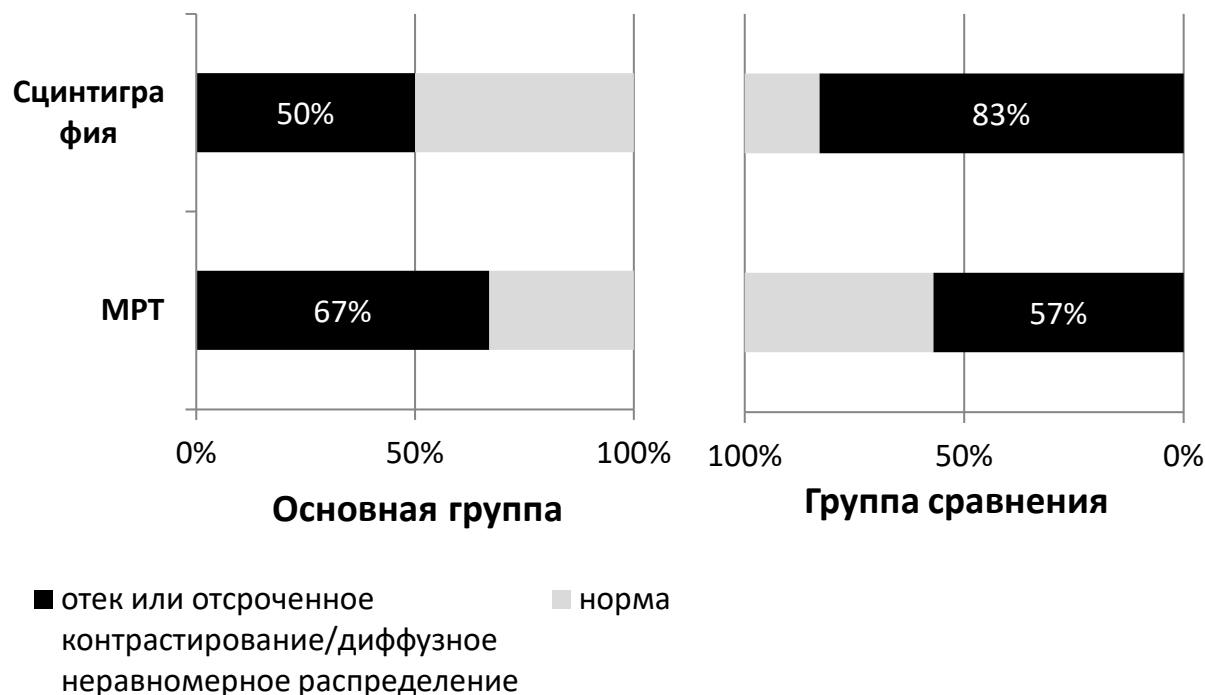


Рисунок 2. Частота обнаружения признаков отека, отсроченного контрастирования при МРТ и диффузного неравномерного распределения при сцинтиграфии

2.8.3. Медикаментозная терапия

Большинству пациентов на момент включения в исследование предпринимались попытки назначения *антиаритмической терапии*, которая по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ была неэффективна или обладала неполным эффектом. Структура всех применяемых ААП до включения в исследование представлена на рисунке 3. Учитывались все ААП, которые последовательно назначались пациентам, в том числе те, которые были неэффективны. 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.

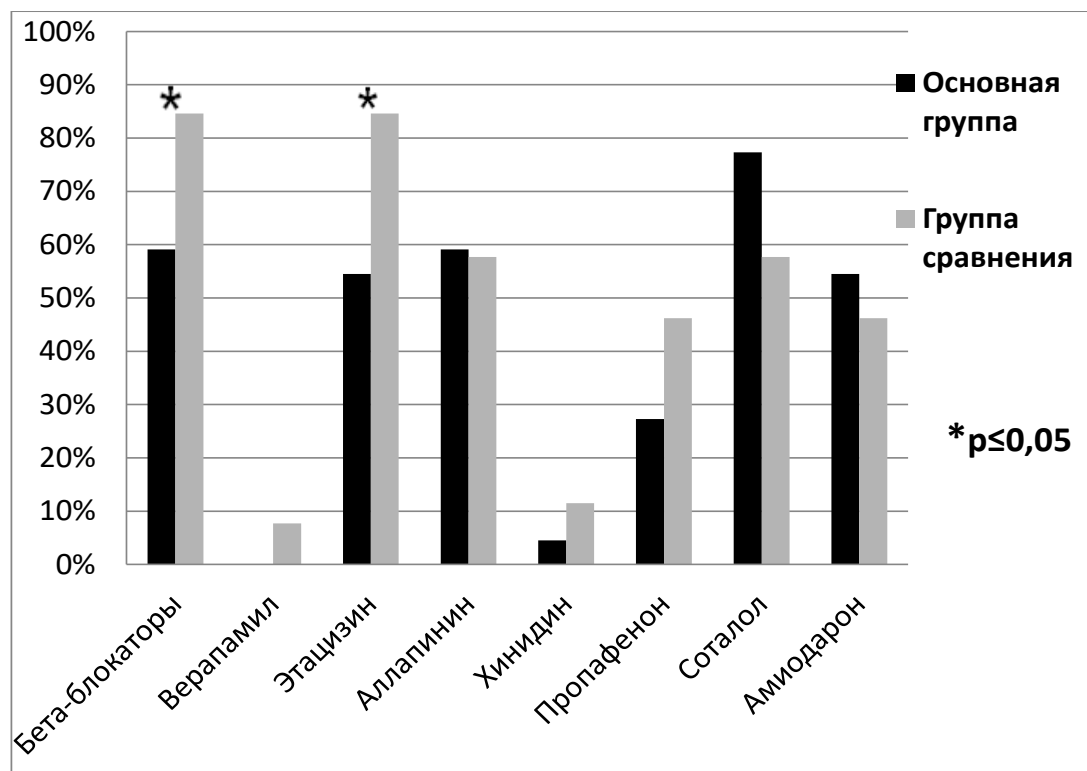


Рисунок 3. Частота назначения ААП в основной группе и группе сравнения до включения в исследование (пояснения в тексте)

После включения в исследование мы оценили структуру антиаритмической терапии у всех пациентов, она представлена на рисунке 4.

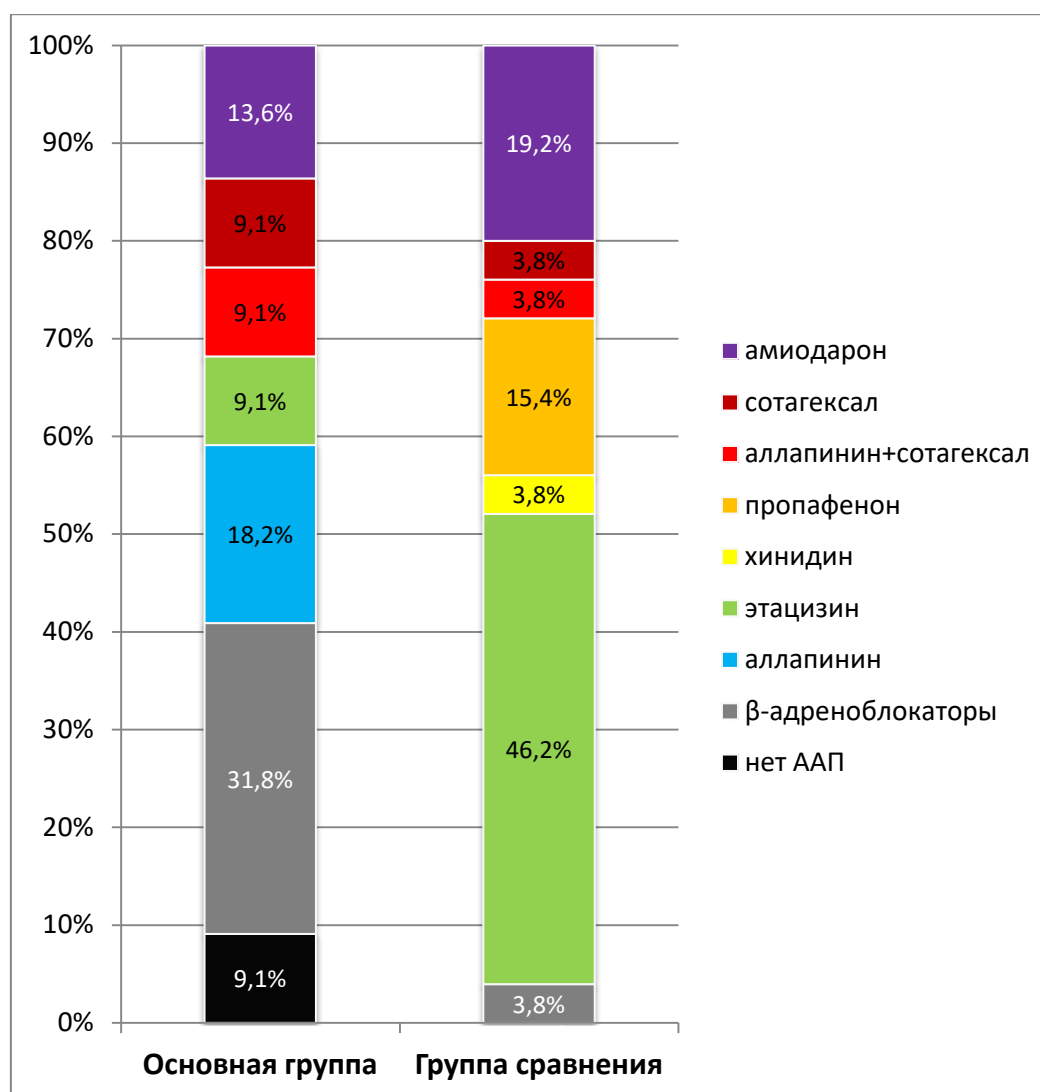


Рисунок 4. Структура ААП в основной группе и группе сравнения после включения в исследование

Лишь двум пациентам (9,1%) основной группы антиаритмическая терапия не назначалась из-за наличия АВ-блокады различной степени выраженности. У остальных пациентов указанная антиаритмическая терапия была назначена уже после неэффективных попыток назначения ААП других классов или с учетом невозможности назначения других ААП по причине наличия противопоказаний. Так, например, одной пациентке основной группы до включения в исследование последовательно назначались аллапинин, этацизин, пропafenон, сотагексал и амиодарон, на фоне приема которых не было отмечено подавление экстрасистолии. После включения в исследование пациентка принимала бисопролол, который удалось отменить к полугодовому сроку наблюдения на фоне снижения

иммунологической активности воспаления в миокарде и полного исчезновения экстрасистолии.

2.8.4. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ДКМП

Исходная характеристика пациентов, вошедших в группу с синдромом ДКМП, представлена в таблице 8.

Таблица 8

Исходные клинико-anamнестические данные основной группы и группы сравнения

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 с приемом алкоголя, n (%)	4(21,1%)	2(10,5%)	0,660
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
Наличие системных иммунных заболеваний, n (%)	7(36,8%)	7(36,8%)	1
Наличие ангин в анамнезе, n (%)	4(21,1%)	2(10,5%)	0,660
Наличие некомпактного миокарда ЛЖ, n (%)	4(21,1%)	2(10,5%)	0,660
Наличие повышенной трабекулярности ЛЖ, n (%)	1(5,3%)	2(10,5%)	1
Класс ХСН по NYHA	2[2;3]	3[2;3]	0,118
Наличие ФП, n (%)	5(26,3%)	7(36,8%)	0,485
Наличие неустойчивой ЖТ, n (%)	6(31,6%)	9(47,4%)	0,319
Снижение вольтажа комплексов QRS на ЭКГ, n (%)	3(15,8%)	1(5,3%)	0,604
Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей или в виде M±SD			

В основной группе достоверно чаще встречались пациенты мужского пола по сравнению с группой сравнения, средний возраст был сопоставим в обеих группах. Обращала на себя внимание давность заболевания в основной группе, которая

составляла в среднем около трех лет, в то время как в группе сравнения давность заболевания в среднем была не больше года (36[8;76] мес. vs. 11[3;36] мес. в группе ПФ и группе сравнения соответственно), различие, однако, не являлось статистически значимым.

Вероятнее всего, это было связано с тем, что острое начало заболевания (резкое возникновение или декомпенсация ХСН) встречалось достоверно чаще в группе сравнения, и пациенты обращались за медицинской помощью в более короткие сроки от начала заболевания. Более половины пациентов группы сравнения (68,4%) и 84,2% пациентов группы ПФ связывали развитие признаков сердечной недостаточности с перенесенной вирусной инфекцией, еще у 21,1% и 10,5% пациентов соответственно основной группы и группы сравнения развитие ДКМП было связано с употреблением алкоголя.

Примерно треть пациентов обеих групп имели системные иммунные заболевания, которые включали в себя поливалентную аллергию, тромбоцитопению, бронхиальную астму, псориаз, атопический дерматит, аутоиммунный тиреоидит и прочие. У двоих пациентов основной группы был диагностирован гепатит В и С, чем и была обусловлена необходимость выполнения им плазмафереза в качестве альтернативы назначению ГКС.

Кроме того, у 20% основной группы и у 10% группы сравнения была диагностирована генетически детерминированная кардиомиопатия - синдром некомпактного миокарда ЛЖ, который мог послужить субстратом для развития миокардита. У одного из этих пациентов некомпактный миокард ЛЖ сочетался с аритмогенной дисплазией ПЖ (АДПЖ).

У $\frac{1}{4}$ пациентов основной группы и трети пациентов группы сравнения была зарегистрирована ФП, еще у $\frac{1}{3}$ пациентов группы ПФ и почти половины группы сравнения регистрировались эпизоды неустойчивой ЖТ, по поводу чего большинству пациентов был назначен амиодарон, одному пациенту была выбрана тактика урежающей терапии и назначены дигоксин и β -блокаторы. (таблица 9)

Медикаментозное и немедикаментозное лечение пациентов с синдромом ДКМП в основной группе и группе сравнения

Показатель	Основная группа (n=19)	Группа сравнения (n=19)	Различия между группами (p)
иАПФ, п (%)	16(84,2%)	17(89,5%)	1
β-адренолокаторы, п (%)	18(94,7%)	18(94,7%)	1
Амиодарон, п (%)	13(68,4%)	14(73,7%)	0,721
Антагонисты альдостерона, п (%)	18(94,7%)	16(84,2%)	0,604
Петлевые диуретики, п (%)	13(68,4%)	17(89,5%)	0,232
Антикоагулянты, п (%)	11(57,9%)	11(57,9%)	1
Противовирусные препараты, п (%)	6(31,6%)	5(26,3%)	0,721
ГКС после включения в исследование, п (%)	9(47,4%)	17(89,5%)	0,005
Доза ГКС, мг/сут	8[8;20]	16[13;28]	0,067
Гидроксихлорохин, п (%)	6(31,6%)	7(36,8%)	0,732
Азатиоприн, п (%)	7(36,8%)	9(47,4%)	0,511
ИКД/CRT-D, п (%)	5(26,3%)	6(31,6%)	0,721
Хирургические вмешательства, п (%)	2(10,5%)	4(21,1%)	0,660
иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента Количественные данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей			

Пациентам обеих групп приблизительно с одинаковой частотой назначались иАПФ, β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона. Несколько чаще пациенты группы сравнения принимали петлевые диуретики (торасемид в дозе 5-10 мг/сут или фуросемид 40-120 мг/сут). Чуть больше половины пациентов обеих групп получали терапию антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, ривароксабан) по причине риска тромбоэмболических осложнений при ФП, тромбозе полостей сердца или наличия протезированных клапанов. Противовирусные препараты (ацикловир, валцикловир или ганцикловир) назначались 1/3 пациентов основной группы и у четверти пациентов группы сравнения при обнаружении ДНК кардиотропных вирусов в миокарде при ЭМБ или в крови.

ИКД-терапия или ресинхронизирующие устройства, так же, как и хирургические вмешательства (операции обратного ремоделирования, протезирование клапанов, РЧА или стентирования/шунтирования коронарных артерий), выполнялись в обеих группах с равной частотой. Следует сказать, что стентирование коронарных артерий было выполнено одной пациентке группы сравнения в связи с наличием гемодинамически значимого стеноза огибающей артерии; острое развитие ДКМП у нее возникло спустя 2 недели после перенесенной вирусной инфекцией, при этом признаков рубцовых изменений миокарда по данным сцинтиграфии и МРТ выявлено не было. Протезирование митрального клапана было выполнено 3 пациентам в связи с развитием относительной недостаточности клапана на фоне дилатации камер сердца.

2.8.5. Исходные инструментальные данные пациентов с ДКМП

Результаты инструментального обследования в обеих группах представлены в таблице 10.

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: признаки отсроченного контрастирования оценивались не у всех пациентов и были выявлены в 3 из 14 случаев основной группы и 6 из 12 случаев группы сравнения ($p=0,218$).

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 ПЦР. 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.

Инструментальные обследования пациентов с синдромом ДКМП в основной группе и группе сравнения

Показатель	Основная группа (n=19)	Группа сравнения (n=19)	Различия между группами (p)
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
Диффузное неравномерное распределение радиофармпрепарата при сцинтиграфии, n (% от числа исследований)	5(100%)	8(80%)	0,524
Коронароангиография, n (%)	6(31,6%)	7(36,8%)	0,732
Эндомиокардиальная биопсия, 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
ДНК вируса Эпштейна-Барр в крови, n/%	1(5,3%)	1(5,3%)	1

ДНК вируса Эпштейна-Барр в крови была выявлена у 1 пациента из каждой группы. У 5 пациентов основной группы и 7 пациентов группы сравнения отмечалось повышение IgG одного или нескольких кардиотропных вирусов в крови (Парвовирус В19, вируса герпеса 6 типа, вируса простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр). В ряде случаев проводилась противовирусная терапия ацикловиром, валцикловиром или ганцикловиром с положительным эффектом: снижением уровня антител в крови или полной элиминацией ДНК вируса.

Во всех случаях выполнения МСКТ сердца оценивалась проходимость коронарных артерий. У 4 пациентов основной группы и у 2 пациентов группы сравнения определялись признаки стенозирования коронарных артерий, что потребовало выполнения КАГ. По данным КАГ ни одному из пациентов не потребовалось выполнение реваскуляризации миокарда, так как стенозирование

коронарных артерий не достигало гемодинамически значимого либо не подтверждалось. У одного пациента основной группы выполнялась шунтография, при которой также подтверждена проходимость шунтов. Этому пациенту в анамнезе был диагностирован синдром ДКМП, при обследовании выраженная дилатация камер сердца, снижение ФВ ЛЖ до 27%, при отсутствии локальных гипокинезов, антитела к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна-Барр в крови, а также признаки многососудистого поражения коронарных артерий, что потребовало выполнения аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования, операции обратного ремоделирования и протезирования митрального клапана в связи с его относительной недостаточностью. Интраоперационное морфологическое исследование подтвердило наличие миокардита и генома Парвовируса В19. После проведения противовирусной терапии и стойкой элиминации вируса из крови, пациенту была назначена ИСТ. Обращало на себя внимание, что у данного пациента, несмотря на наличие многососудистого поражения коронарного русла, развитие дилатаций камер сердца произошло после перенесенной инфекции, отмечалась лабораторная иммунологическая активность и признаки миокардита по данным морфологического исследования интраоперационного материала, что позволяло нам расценивать генез синдрома ДКМП как иммунно-воспалительный в первую очередь.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Пациенты с нарушениями ритма сердца

3.1.1. Эффективность в отношении лабораторных параметров

В *основной группе* с целью оценки лабораторной эффективности в сроки непосредственно после ПФ, полугодового и годового контроля (таблица 4) оценивали уровень антикардиальных антител (рисунок 5).

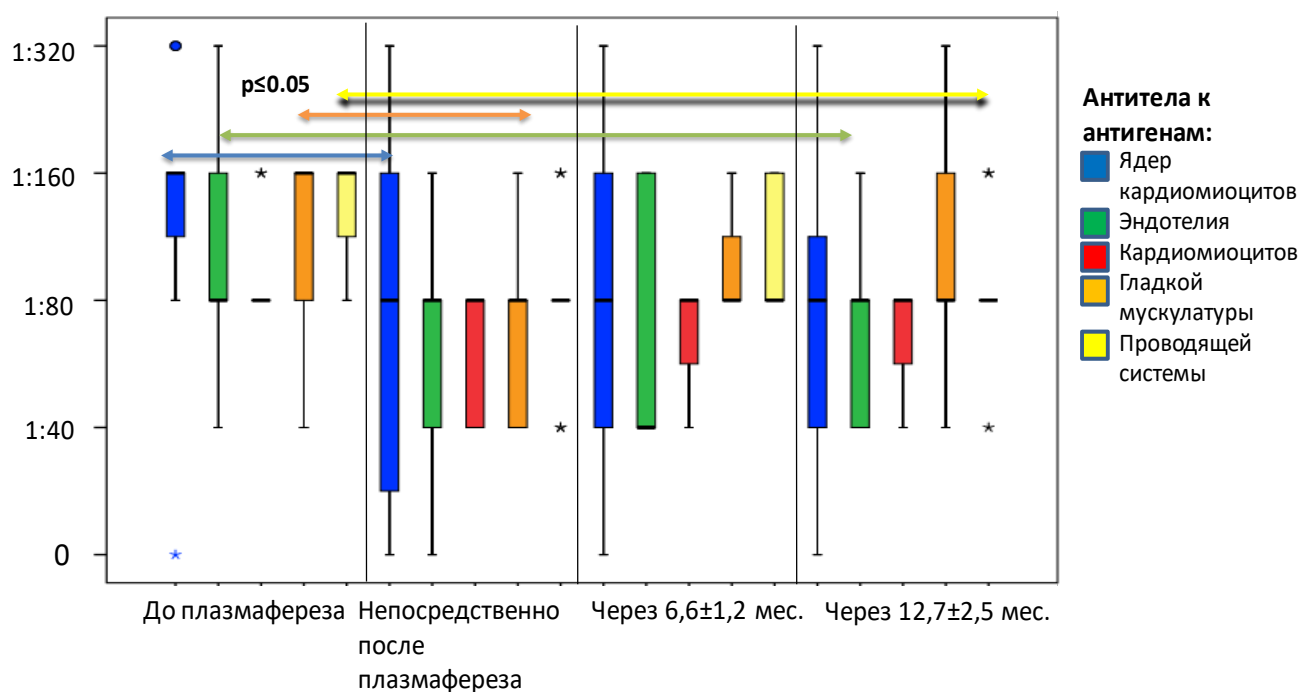


Рисунок 5. Динамика уровня антикардиальных антител в основной группе пациентов с аритмией

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. Уровень антител к антигенам кардиомиоцитов достоверно не изменялся, поскольку исходно был наименьшим по сравнению с уровнем других антител.

У всех пациентов основной группы оценивался уровень альбумина и общего белка. Ни у одного пациента не было отмечено снижение уровня этих показателей, потребовавшее замещение плазмы растворами альбумина.

В группе сравнения титр антител оценивался в полугодовой и годовой срок после включения в исследование (таблица 4). Результаты представлены на рисунке 6.

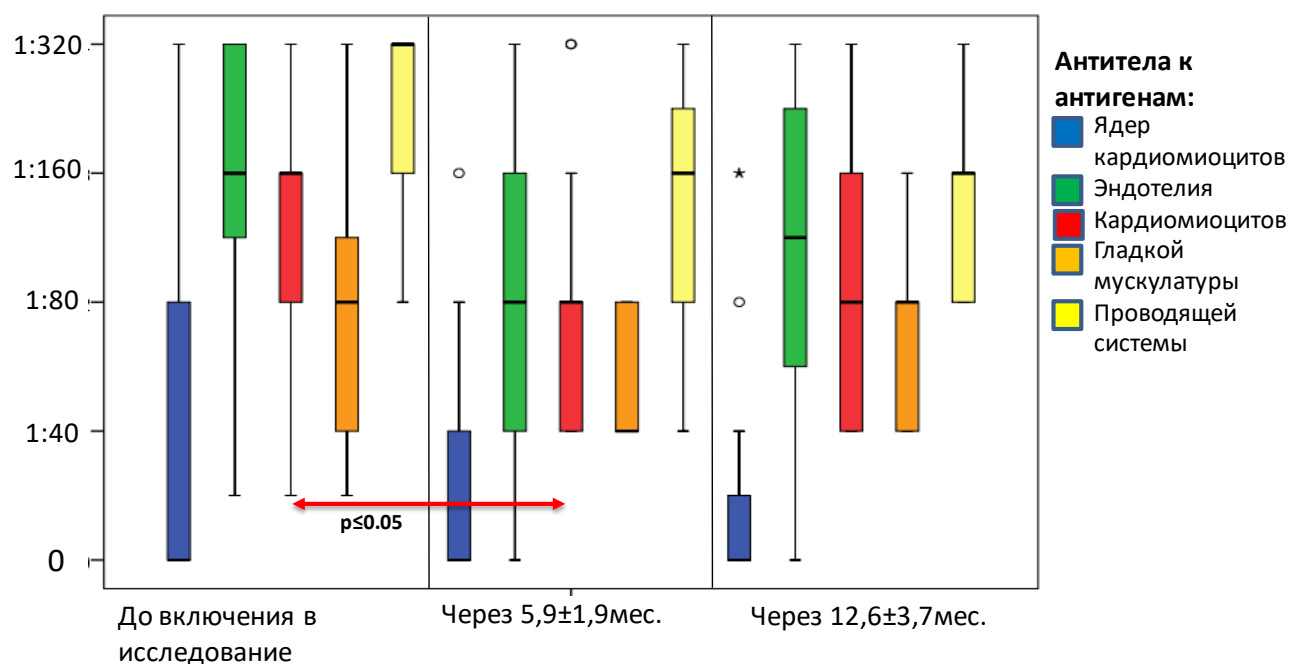


Рисунок 6. Динамика уровня антикардиальных антител в группе сравнения пациентов с аритмией

Было отменено лишь достоверное снижение уровня антител к антигенам кардиомиоцитов через $5,9 \pm 1,9$ мес. после лечения.

3.1.2. Иммуносупрессивная терапия

До включения в исследование 5 (22,7%) пациентов основной группы получали терапию ГКС в средней дозе 4 [2,5;11] мг/сут в перерасчете на метилпреднизолон. Пациентам группы сравнения иммуносупрессивная терапия до включения в исследование не назначалась. Хороший лабораторный эффект ПФ (снижение иммунологической активности) позволил реже назначать ГКС пациентам основной группы (различия между группами близки к достоверным)

(Рисунок 7). У некоторых пациентов ПФ был альтернативой назначения ГКС в связи с противопоказаниями или отказом пациента от приема стероидов.

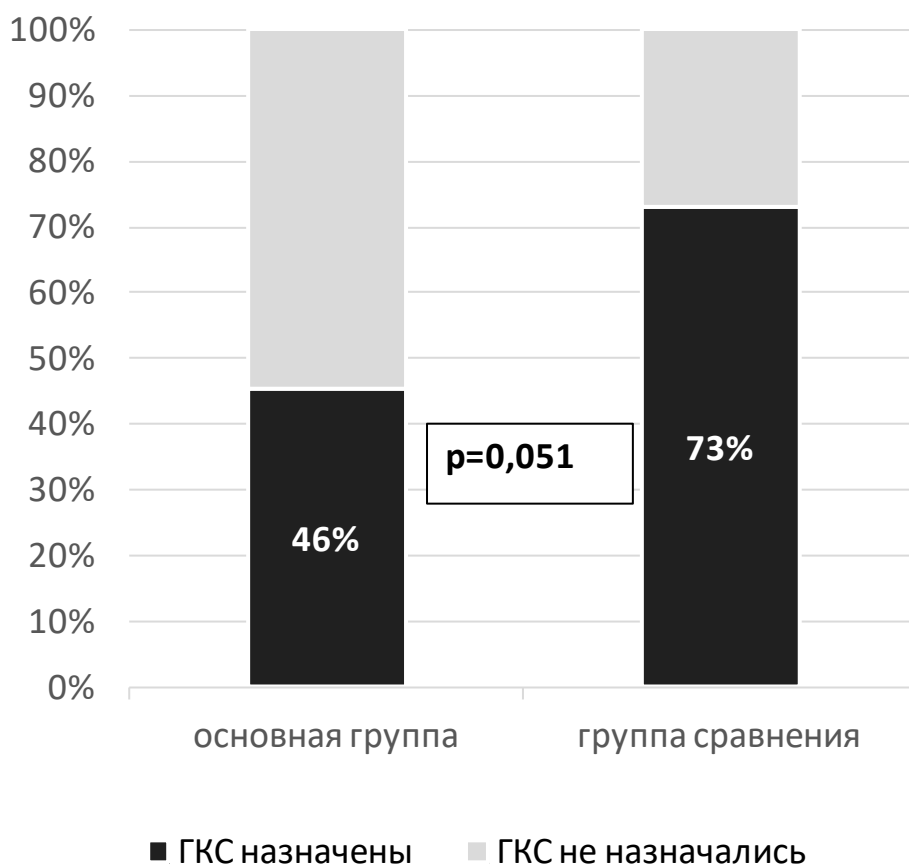


Рисунок 7. Частота назначения ГКС после включения в исследование

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, рисунок 8), что позволяло избежать появления побочных эффектов (таблица 11).

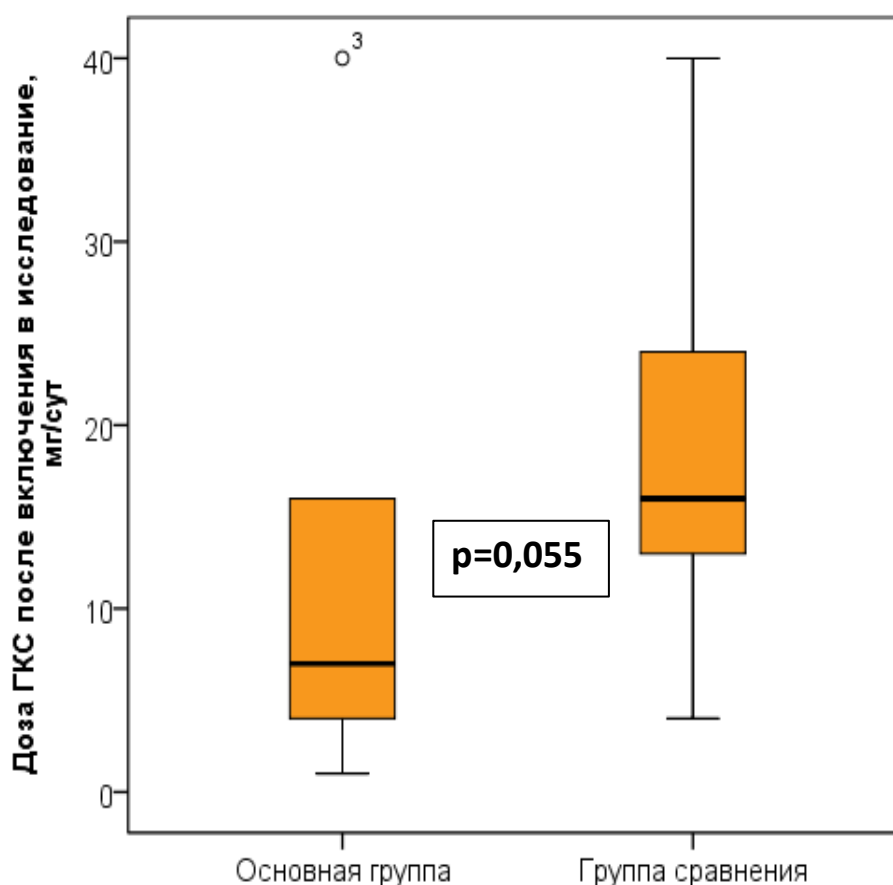


Рисунок 8. Дозы ГКС после включения в исследование

Таблица 11

Структура иммуносупрессивной терапии у пациентов обеих групп до и после включения в исследование

Иммуносупрессивная терапия	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=26)	Различия между группами (p)
ГКС после включения в исследование, n (%)	10 (45,5%)	19 (73,1%)	0,051
Доза ГКС, мг/сут	7[3,5;16]	16[10;24]	0,055
Частота возникновения побочных эффектов от ГКС, n (% от всех пациентов, принимающих ГКС)	1 (10%)	8 (42%)	0,107
Гидроксихлорохин, n (%)	18 (81,8%)	20 (76,9%)	0,735
Азатиоприн, n (%)	4 (18,2%)	3 (11,5%)	0,516
Количественные данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей.			

В основной группе у одной пациентки на фоне терапии ГКС в дозе 40 мг/сут появились миопатия и сыпь. В группе сравнения у 8 пациентов было отмечено возникновение осложнений от приема ГКС, к которым относились стероидный диабет, миопатия, гирсутизм и др., что стало основанием для коррекции доз/ постепенной отмены препаратов, но во всех случаях осложнения носили обратимый характер. Стоит отдельно сказать, что дозы ГКС в обеих группах были довольно низкие по сравнению с общепринятыми дозами для лечения тяжелых форм миокардита, чем и можно объяснить отсутствие достоверного снижения уровня антител в группе сравнения. Гидроксихлорохин в дозах 200-400 мг/сут и азатиоприн в дозах 50-150 мг/сут назначались пациентам обеих групп с одинаковой частотой.

3.1.3. Клиническая эффективность

Клиническая эффективность комплексного лечения (антиаритмических препаратов и иммуносупрессивной терапии в сочетании с ПФ для основной группы или без него в группе сравнения) оценивалась в сроки полуугодового и годового контроля (таблица 4).

В основной группе к пациентам, ответившим на лечение (то есть ***уменьшение количества экстрасистол и/или частоты пароксизмов ФП на 75% и более по сравнению с исходным уровнем***), было отнесено 19 (86,4%) больных, что было достоверно выше, чем в группе сравнения, где «ответчиками» на комплексное лечение стали 15 (57,7%) больных ($p=0,029$) (рисунок 9).

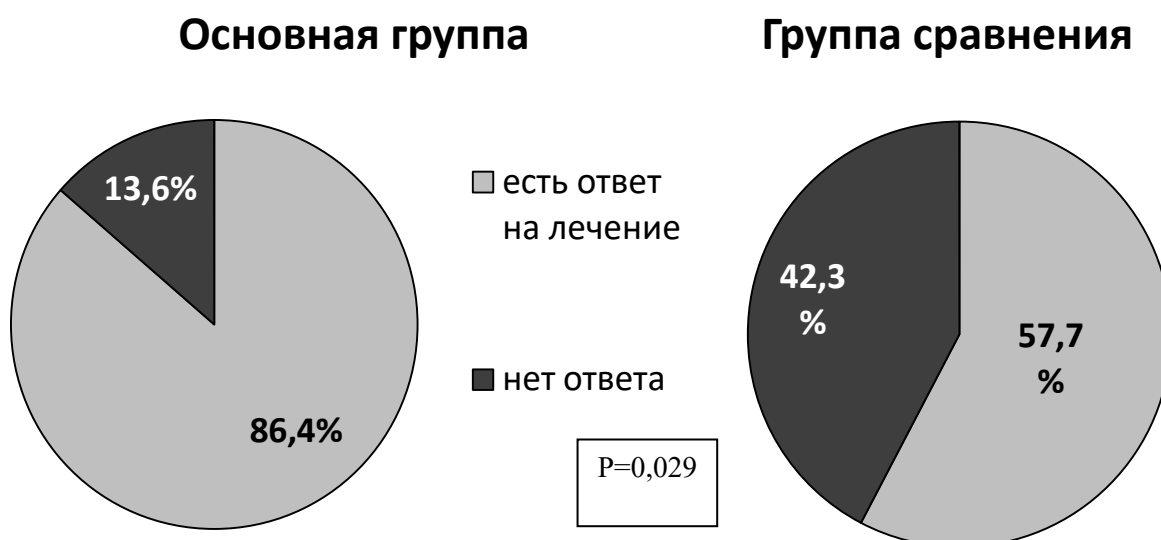


Рисунок 9. Частота хорошего ответа на лечение в основной и контрольной группах пациентов с аритмиями

Антиаритмическая терапия корректировалась с учетом клинической эффективности. В структуре ответивших на лечение пациентов в *основной группе*

- у 8 (42%) больных к концу срока наблюдения была полностью отменена антиаритмическая терапия в связи с подавлением экстрасистолии либо пароксизмов ФП, из них 2 пациентам была успешно выполнена РЧА, после снижения активности миокардита.
- У 11 (58%) проводимая ранее антиаритмическая терапия стала эффективной. Стоит сказать, что в этой категории пациентов у одного больного антиаритмическая терапия не проводилась вообще по причине наличия противопоказаний, но было отмечено снижение количества экстрасистол, что позволило отнести пациента к категории ответивших. У 5 пациентов удалось снизить дозу антиаритмических препаратов, либо заменить ААП 1 и 3 класса на β -блокаторы.

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

Иммуносупрессивная терапия в основной группе была отменена у 8 (36%) пациентов в связи с подавлением активности миокардита, чего не удалось сделать ни у одного пациента группы сравнения. Особо стоит отметить, что из 10 пациентов, получавших ГКС после ПФ, у 7 удалось отменить их к концу срока наблюдения или заменить на менее агрессивные препараты (гидроксихлорохин). В контрольной же группе лишь у 2 из 19 пациентов были отменены кортикостероиды.

Клиническая эффективность в зависимости от варианта нарушения ритма в обеих группах представлена на рисунке 10.

В основной группе лучше всего отвечали на лечение пациенты с ЖЭ и НЖЭ. У 1 пациентки с НЖЭ было отмечено полное подавление экстрасистолии, и ей была полностью отменена иммуносупрессивная терапия, однако через 6 месяцев у неё возникло несколько эпизодов ЖТ, обусловленной наличием фиброзного очага в ЛЖ (по данным МРТ сердца и электроанатомического картирования), по поводу чего была выполнена успешная РЧА.

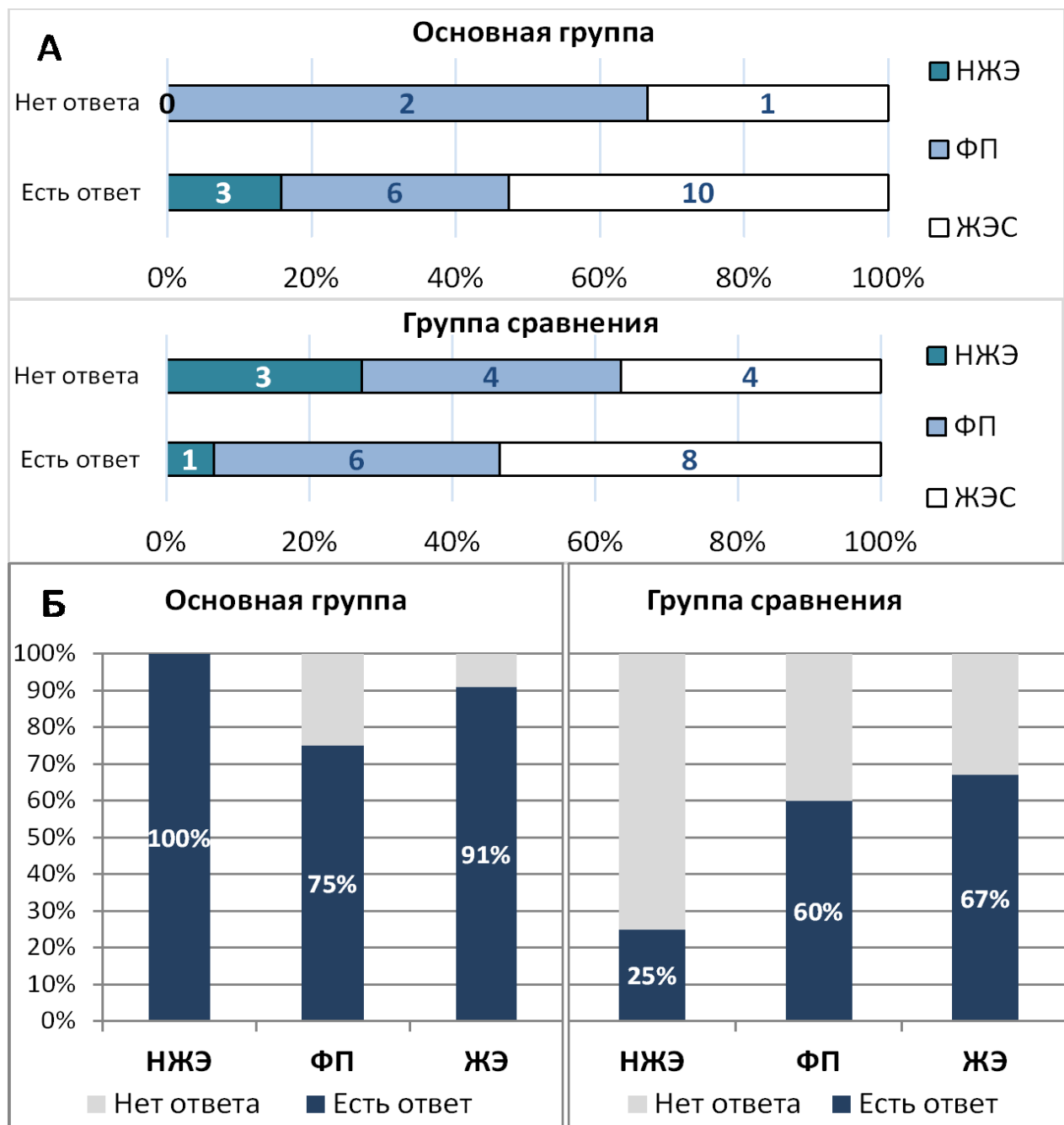


Рисунок 10. А. Связь ответа на лечение с видом нарушения ритма в основной группе и группе сравнения. Б. Распределение пациентов, ответивших и не ответивших на лечение внутри каждого вида аритмии в основной группе и группе сравнения

3.1.4. Предикторы эффективности плазмафереза

Были проанализированы возможные предикторы и факторы, ассоциированные с хорошим ответом на ПФ в основной группе (таблица 12) и с хорошим ответом на лечение в группе сравнения (таблица 13).

Таблица 12

Сравнение различных параметров у пациентов с хорошим и без ответа на лечение в группе ПФ.

Показатель	Есть ответ (n=19)	Нет ответа (n=3)	p
НЖЭ, n(%)	3 (15,8%)	0	1
ЖЭ, n(%)	10 (52,6%)	1(33%)	1
ФП, n(%)	6 (31,7%)	2 (67%)	0,527
Наличие системных иммунных заболеваний в анамнезе, n(%)	10 (52,6%)	2 (67%)	1
Наличие некомпактного миокарда, n(%)	0	1 (33%)	0,136
Острое начало, n(%)	6 (31,7%)	1 (33%)	1
Микроваскулярная ишемия (стенокардия), n(% от числа выполненных нагрузочных тестов)	2 (10,5%)	1 (33%)	0,396
АТ к проводящей системе, исходно	1:160[1:80;1:160]	1:80[1:80;1:80]	0,030
Отсроченное накопление (КТ/МРТ), n(% от числа выполненных исследований)	4 (21%)	1(33%)	1
Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей.			

Единственным достоверным предиктором эффективности ПФ стал исходный уровень антител к антигенам проводящей системы. Ни один из анамнестических факторов не обладал предсказательной ценностью в прогнозировании хорошего ответа, что, вероятнее всего, было связано с малым объемом группы не ответивших на лечение и трудностью применения математических методов обработки данных.

Сравнение различных параметров у пациентов с хорошим и плохим ответом на лечение в группе сравнения.

Показатель	Есть ответ (n=15)	Нет ответа (n=11)	p
НЖЭ, n(%)	1 (6,7%)	3 (27,3%)	0,384
ЖЭ, n(%)	8 (53,3%)	4 (36,4%)	0,474
ФП, n(%)	6 (40%)	4 (36,4%)	0,878
Наличие системных иммунных заболеваний в анамнезе, n(%)	4 (26,7%)	1 (9,1%)	0,474
Наличие некомпактного миокарда, n(%)	0	0	1
Давность заболевания, мес	10[6;35]	60[34;96]	0,032
Острое начало, n(%)	13 (86,7%)	11 (100%)	0,574
Фибриноген, г/л	3,4[2,8;3,8]	2,9[2,6;3,6]	0,250
Холестерин, ммоль/л	4,9[4,3;6,6]	0[0;1]	0,456
АТ к проводящей системе, исходно	0[0;1:160]	0[0;1:80]	0,702
Исходная ЧСС уд/мин	76,5[74,8;90,3]	85[76;90]	0,373
Исходный QRS (мсек)	90[80;100]	110[90;100]	0,646
Отсроченное накопление (КТ/МРТ), n(% от числа выполненных исследований)	5 (83,3%)	2 (33,3%)	0,180
Объем ЛП, мл	41,5[37,3;60,8]	53[46;59]	0,443
Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей.			

Обращало на себя внимание, что в обеих группах лучше всего, хотя и не достоверно, отвечали на лечение пациенты с ЖЭ, наличие же ФП у пациентов основной группы ассоциировалось с менее выраженной эффективностью лечения. В обеих группах все пациенты, отмечающие связь развития заболевания с приемом алкоголя, были отнесены к ответившим на лечение (тенденция к статистически значимой достоверности).

У пациентов основной группы, ответивших на лечение, уровень фибриногена был в среднем выше, чем у не ответивших ($p=0,068$) и составлял 3,1 [3;4] г/л у «ответчиков». Из трех пациентов, не ответивших на лечение, у двоих был определен уровень фибриногена и составил 2,24 и 2,28 г/л соответственно.

Стоит сказать, что давность заболевания у пациентов с хорошим ответом на ПФ составляла в среднем 33 [12;204] мес., в то время как у троих пациентов, не ответивших на ПФ, давность составила 156 мес., 48 мес. и 13 мес. соответственно. Последняя пациентка была вынуждена отменить полностью антиаритмическую и иммуносупрессивную терапию непосредственно после ПФ в связи с планированием беременности, при этом у нее возобновилась экстрасистолия, полностью купированная антиаритмическими препаратами, однако иммунологическая активность миокардита была подавлена, и планировалось выполнение РЧА. В этом случае давность заболевания остальных пациентов, не ответивших на ПФ, была значительно больше средней в группе с хорошим ответом.

Как уже было сказано, 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 ($p=0,045$), рисунок 11. По данным однофакторного анализа методом линейной регрессии этот показатель сохранял значение предиктора хорошего ответа на ПФ ($p=0,012$).

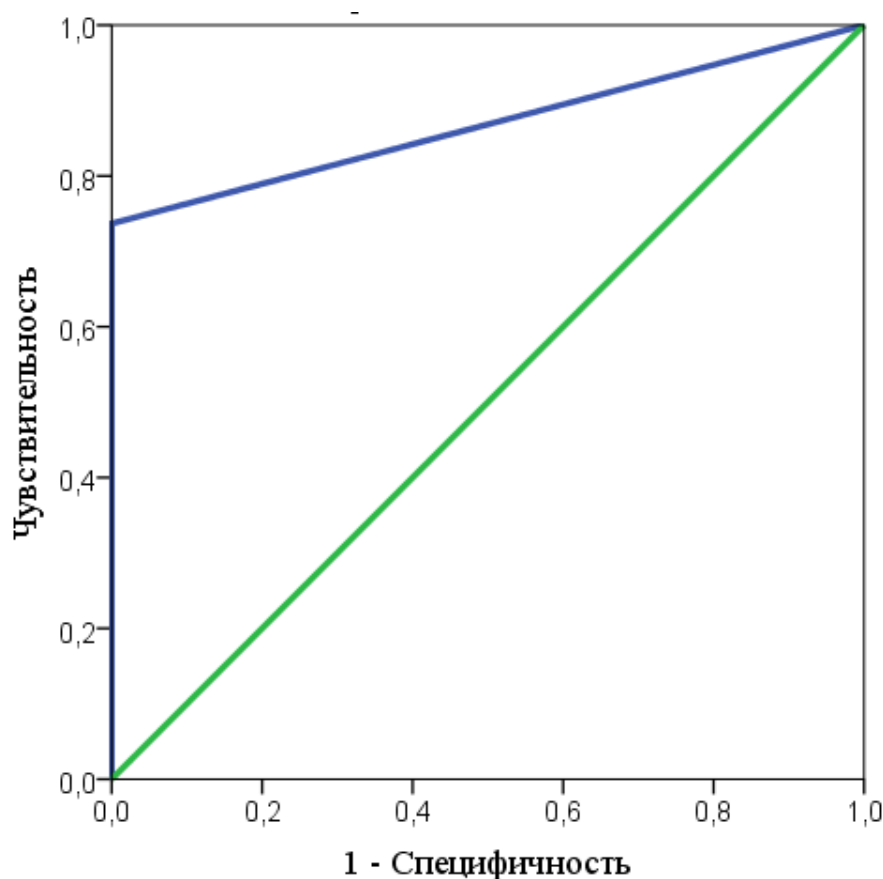


Рисунок 11. Предсказательное значение титра антител к антигенам проводящей системы в отношении эффекта ПФ (ROC-анализ).

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, $p=0,033$, рисунок 12)

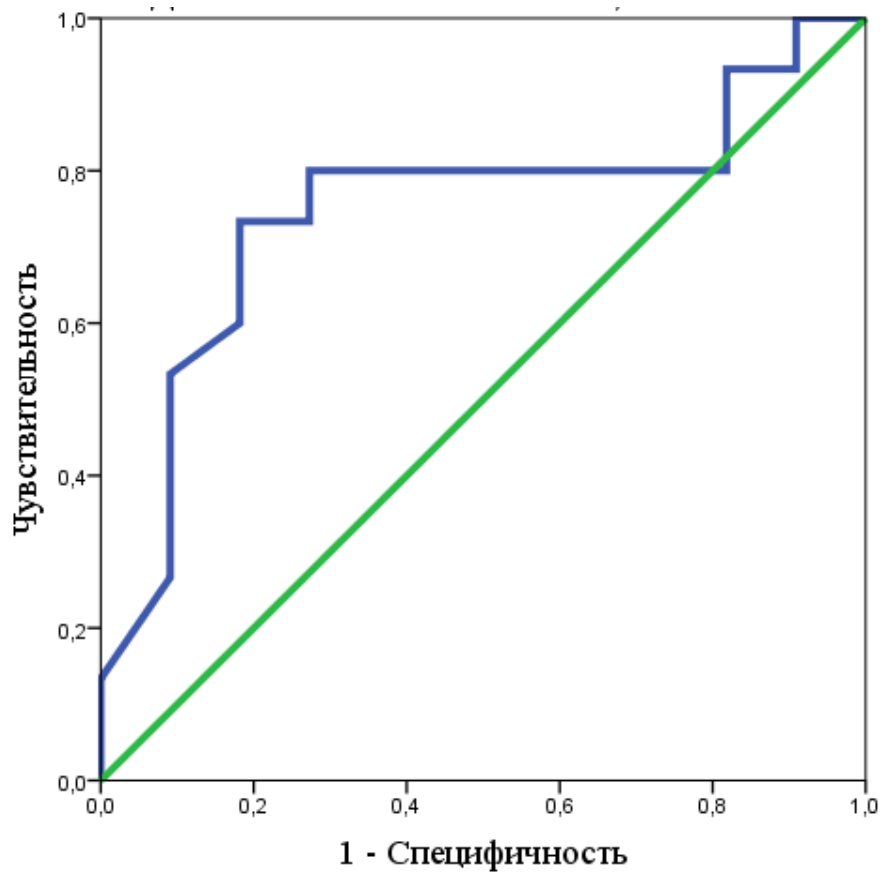


Рисунок 12. Предсказательное значение давности заболевания в отношении хорошего эффекта от проводимой терапии в группе сравнения (ROC-анализ).

По данным однофакторного регрессионного анализа этот предиктор сохранял свою предсказательную ценность определения хорошего ответа на проводимую медикаментозную терапию в группе сравнения ($p=0,006$).

3.1.5. Клинические примеры

Клинический пример №1

Пациентка М., 48 лет. В апреле 2013 года после перенесенной вирусной инфекции на ЭКГ при диспансерном осмотре впервые была зарегистрирована ЖЭ. При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру в мае 2013 выявлено 16207 ЖЭ. Был назначен **этацизин** 150 мг/сут, однако при контрольном Холтеровском мониторинге от августа 2013 года зарегистрировано 27878 ЖЭ. С сентября 2013 года была начата терапия **сотагексалом** 160 мг/сут, на фоне которого сохранялась частая ЖЭ (18091/сут).

В ноябре 2013 года была госпитализирована в Факультетскую терапевтическую клинику. При **МРТ сердца с гадолинием** в раннюю и позднюю (более выражено) отсроченные фазы контрастирования выявлены участки субэпикардального накопления контрастного вещества по передне- и заднебоковому сегментам и по задней стенке на базальном и среднем уровнях ЛЖ, по свободной стенке ПЖ. Кроме того было отмечено значительное повышение всех титров антикардиальных антител (таблица 14). Иммуносупрессивная терапия включала метилпреднизолон в начальной дозе 16 мг/сут с последующим уменьшением дозы по схеме и гидроксихлорохин 200 мг/сут. В качестве антиаритмической терапии назначен **аллапинин** 75 мг/сут, на фоне чего было отмечено практически полное подавление ЖЭС.

С сентября 2014 года пациентка отметила возобновление перебоев в работе сердца, количество ЖЭС при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру от 4875/сут до 5798/сут. Коррекция иммуносупрессивной терапии (повышение дозы ГКС до 8 мг/сут) не приводила к существенному снижению активности миокардита.

Динамика уровня антикардиальных антител пациентки М. на фоне иммуносупрессивной терапии и курса ПФ пациентки М.

Показатель/ Дата	03.2013	05.2014	05.2016	11.2016	07.2017
специфический АНФ	1:160	нет	1:80	1:160	1:160
АТ к эндотелию	1:320	1:160	1:160	1:80	1:80
АТ к кардиомиоцитам	1:80	1:160	1:80	1:80	1:80
АТ к гладкой мускулатуре	1:320	1:160	1:160	1:80	1:160
АТ к проводящей системе	1:320	1:80	1:80	1:80	1:80
Иммуносупрессивная терапия	МП 16 мг→4мг/сут, гидроксихлорохин 200мг		ПФ, МП 1 мг/сут, гидроксихлорохин 200мг		-
МП – метилпреднизолон, АТ - антитела					

В июне 2016г. пациентке был выполнен курс ПФ, который позволил нам полностью отказаться от приема антиаритмических препаратов практически сразу же после выполнения курса и от иммуносупрессивной терапии – через 6 мес., на фоне чего по настоящее время сохраняется стойкий клинический эффект в виде полного подавления ЖЭС.

Клинический пример №2

Пациентка Н., 70 лет. Впервые в 2013 г. начали беспокоить приступы учащенного, неритмичного сердцебиения, одышка при минимальной физической нагрузке. Амбулаторно было проведено суточное мониторирование ЭКГ, выявившее короткие пароксизмы ФП, по поводу чего принимала 300 мг **пропафенона**. В том же году была госпитализирована в больницу в связи с развившимся пароксизмом ФП. Приступ был купирован пропафеноном (3 таблетки). После выписки принимала **сотагексал** 80 мг/сут.

В мае 2015 г. амбулаторно был проведен тредмилл-тест, выявивший депрессию сегмента ST до 1,2 мм, пациентка была госпитализирована в Факультетскую терапевтическую клинику. При МСКТ коронарных артерий был выявлен **некомпактный миокард ЛЖ**, 40% стеноз правой коронарной артерии, что потребовало дополнительного назначения статинов. Обращало на себя внимание значительное повышение титров почти всех антикардиальных АТ (таблица 15).

Таблица 15

Динамика уровня антикардиальных антител пациентки Н. на фоне иммуносупрессивной терапии и курса ПФ.

Показатель/ Дата	10.15	05.16	10.16	06.17	07.17	01.18
АТ к антигенам ядер кардиомиоцитов	нет	нет	нет	нет	нет	нет
АТ к антигенам эндотелия	1:40	1:40	1:40	нет	нет	1:40
АТ к антигенам кардиомиоцитов	1:320	1:160	1:320	1:160	1:320	1:320
АТ к антигенам гладкой мускулатуры	1:160	1:320	1:320	>1:320	1:320	1:320
АТ к антигенам волокон проводящей системы сердца	1:320	1:160	1:160	1:80	1:160	1:80
Иммуносупрессивная терапия	гидроксихлорохин 200мг		гидрокс ихлорох ин 400мг	ПФ, азатио прин 75 мг/сут	=>	=>

Кроме того, у пациентки был диагностирован **аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа**, включающий сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, развитие хронической болезни почек 3а стадии. В детстве беспокоили частые ангины, в 9 лет была выполнена тонзилэктомия.

Пациентке была подобрана антиаритмическая терапия **сотагексалом** 80 мг/сут и **аллапинином** 50 мг/сут, сахароснижающая и кардиотропная терапия. В связи наличием сахарного диабета, была начата наиболее щадящая иммуносупрессивная терапия **гидроксихлорохином** 200 мг/сут.

В октябре 2016г на фоне проводимой терапии вновь отмечено развитие пароксизма ФП. При Эхо-КГ ФВ ЛЖ 64%, признаков дилатации камер сердца и нарушений локальной сократимости не выявлено. После исключения внутрисердечного тромбоза синусовый ритм был восстановлен, продолжена терапия **сотагексалом** 80-160 мг/сут и **аллапинином** 75 мг/сут. Доза гидроксихлорохина увеличена до 400 мг, на фоне чего сохранялось значительное повышение иммунной активности. В июле 2017 был выполнен курс ПФ и назначен **азатиоприн** в дозе 75 мг/сут, однако в сентябре 2018 г. у пациентки развился пароксизм ФП, который не удалось купировать. От восстановления синусового ритма было решено воздержаться, назначены урежающие ритм препараты. Кроме того, при контрольных исследованиях анализа крови не было отмечено снижения иммунологической активности.

3.2. Пациенты с синдромом ДКМП

3.2.1. Эффективность в отношении лабораторных показателей.

В *основной группе* в сроки непосредственно после ПФ, полугодового и годового контроля (таблица 4) оценивали уровень антикардиальных антител (рисунок 13).

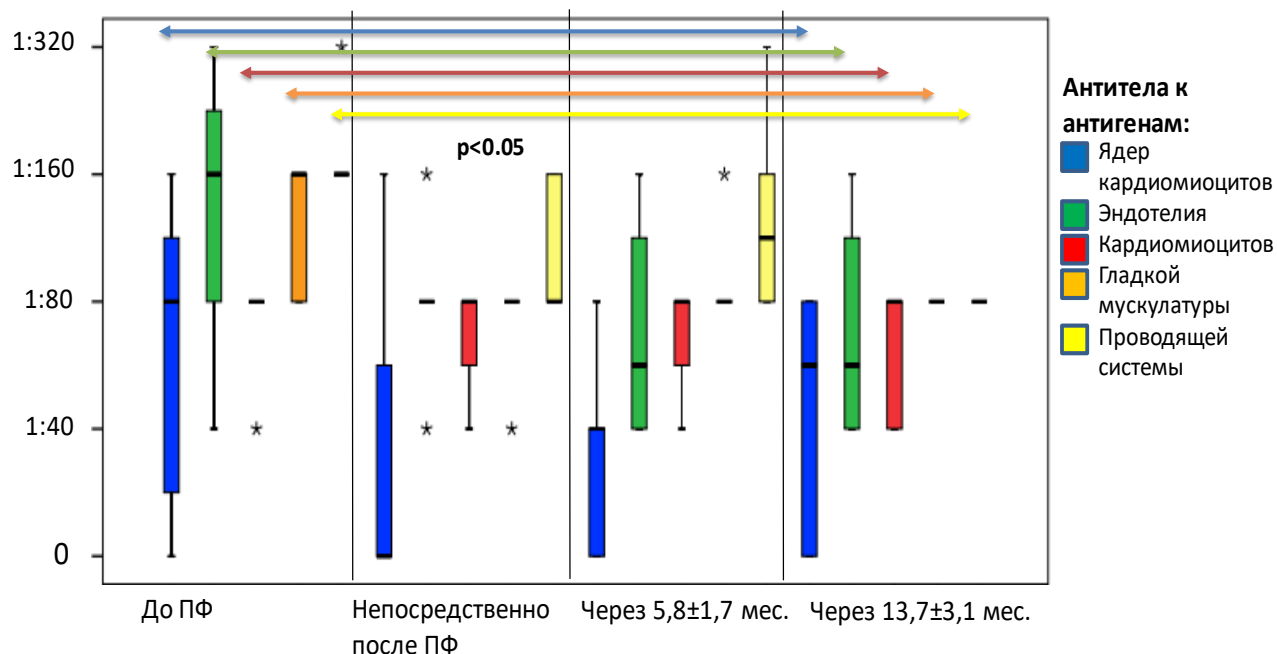


Рисунок 13. Динамика антител к антигенам структур сердца в основной группе пациентов с ДКМП

У пациентов было отмечено достоверное снижение уровня всех антикардиальных антител. При этом непосредственно после ПФ достоверно снижался уровень антител к антигенам эндотелия, гладкой мускулатуры и проводящей системы. В полугодовой контроль достоверно снижался уровень всех антител, кроме антител к антигенам кардиомиоцитов. В сроки годового контроля было отмечено достоверное снижение абсолютно всех антикардиальных антител по сравнению с исходным уровнем.

В *группе сравнения* не было отмечено достоверного снижения уровня антикардиальных антител ни в один из сроков контроля (рисунок 14)

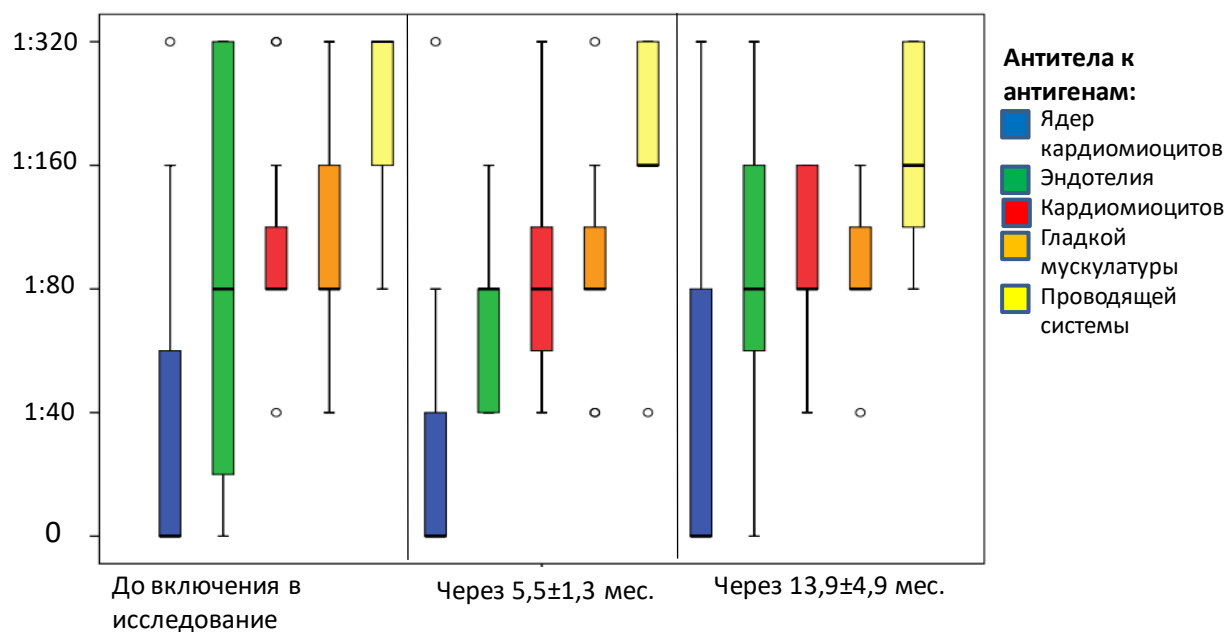


Рисунок 14. Динамика антител к антигенам структур сердца в группе сравнения пациентов с ДКМП

3.2.2. Иммуносупрессивная терапия

В связи с таким значимым снижением лабораторной активности миокардита в группе ПФ отдельно следует сказать о частоте и объемах назначения иммуносупрессивной терапии после включения в исследование. Пациентам основной группы удавалось достоверно реже назначать агрессивную терапию ГКС (рисунок 15), в то время как различий с группой сравнения по частоте назначения азатиоприна в дозе 75-150 мг/сут и гидроксихлорохина в дозе 200-400 мг/сут не было. Одному пациенту основной группы был назначен микофенолата мофетил в сочетании с метилпреднизолоном в дозе 8 мг/сут.



Рисунок 15. Частота назначения ГКС в основной группе и группе сравнения пациентов с ДКМП после включения в исследование

Важным преимуществом выполнения ПФ стала возможность назначения ГКС в более низких дозах (степень различий близка к статистически значимой) (рисунок 16). 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.

В основной группе 1 пациент, получавший 4 мг метилпреднизолона и 150 мг азатиоприна в сутки, после несогласованной с лечащим врачом вакцинации пневмококковой вакциной перенес тяжелую респираторную инфекцию, предположительно вирусом гриппа, с развитием дыхательной недостаточности. Проводилось лечение осельтамивиром с хорошим эффектом. В дальнейшем пациенту была возобновлена иммуносупрессивная терапия в полном объеме, и через 27 мес. наблюдения ФВ ЛЖ возросла на 12%. В группе сравнения у двух пациентов было отмечено развитие инфекционных осложнений (гнойный артрит, пневмония) на фоне 40 и 32 мг преднизолона в сутки соответственно, что носило обратимый характер.

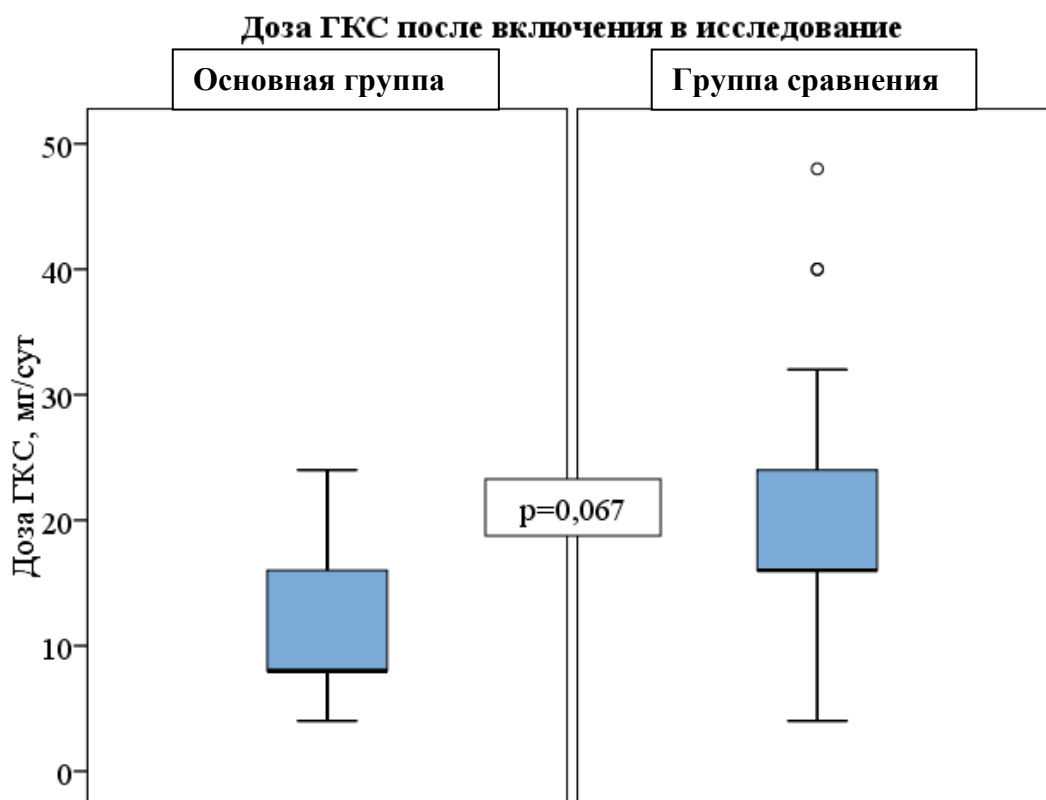


Рисунок 16. Дозы ГКС в основной группе и группе сравнения пациентов с ДКМП после включения в исследование

3.2.3. Клиническая эффективность

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. Отдельно выделялись пациенты с приростом ФВ ЛЖ 5-9% - по 3(16%) пациента в каждой из групп. У пациентов, не ответивших на лечение, ФВ ЛЖ увеличивалась менее чем на 5% или было отмечено её уменьшение. Распределение пациентов по типу ответа на лечение представлено на рисунке 17.

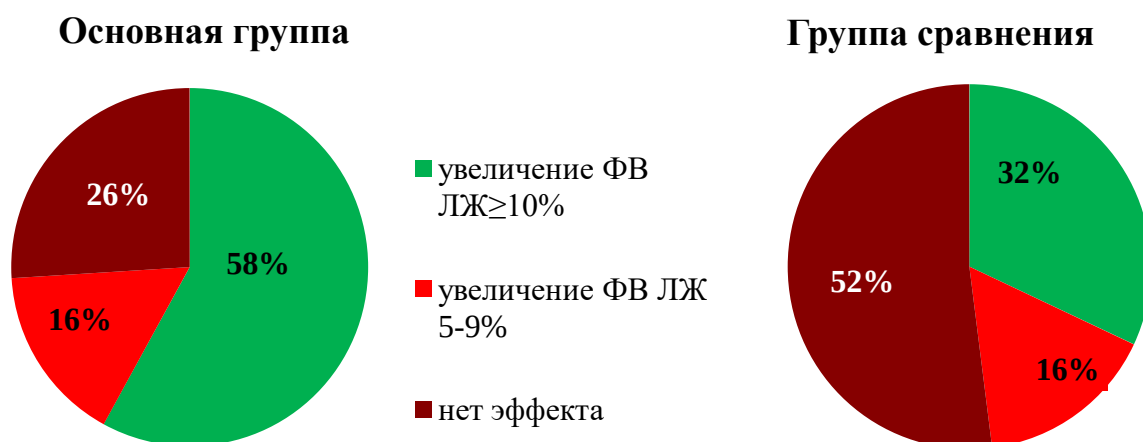


Рисунок 17. Частота хорошего ответа на лечение в основной и контрольной группе пациентов с ДКМП

Стоит отметить, что в целом в группе ПФ «ответчиков» было больше, однако достоверного различия между группами по количеству пациентов с приростом ФВ более 10% не было ($p=0,103$). 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%). У одного пациента основной группы, не ответившего на лечение, ФВ ЛЖ, несмотря на проводимую терапию, снизилась с 27% до 22%, ему была успешно выполнена трансплантация сердца.

Динамика функциональных показателей.

Данные Эхо-КГ пациентов *основной группы* исходно и в динамике показаны в таблице 16. Исходные показатели Эхо-КГ (ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, объемы ЛП и ПП) достоверно не отличались в обеих группах. Был отмечен лишь достоверно больший переднезадний размер ПЖ в основной группе в сопоставлении с группой сравнения ($3,9 \pm 0,4$ см vs. $2,8 [2,6; 3,3]$ см, $p=0,005$). Обращало на себя внимание, что у пациентов в группе ПФ достоверно уменьшался объем ЛЖ и степень ТР, возрастала ФВ ЛЖ. При этом размеры камер сердца в динамике уменьшались, однако разница не достигала статистической значимости.

Таблица 16

Исходные показатели Эхо-КГ и данные в динамике у пациентов с ДКМП в основной группе

Показатель Эхо-КГ	исходно	Через 5,4±2,1 мес.	Различия по сравнению с исходными данными (p)	Через 13,8±2,5 мес.	Различия по сравнению с исходными данными (p)
КДР ЛЖ, см	6,4±0,7	6,2±0,7	0,140	6,1±0,7	0,440
КДО ЛЖ, мл	193,8±36,3	173,8±33,6	0,019	172,8±33,8	0,443
ФВ ЛЖ, %	34,6±6,9	41,4±7,4	0,001	45,0±10,9	0,003
Объем ЛП, мл	95,5±36,0	94,4±30,8	0,199	85,0±30,6	0,141
Объем ПП, мл	72,1±26,6	66,6±22,2	0,377	65,8±21,4	0,158
Размер ПЖ, см	3,9±0,4	3,0±0,6	0,108	3,0±0,6	0,112
МР, степень	1[1;2]	1[0;2]	0,364	1[0;2]	0,215
ТР, степень	1[1;2]	1[0;1]	0,004	1[0;1]	0,006
данные представлены в виде M±SD или в виде медианы и квартилей.					

Динамика функциональных показателей сердца группы сравнения представлена в таблице 17.

Таблица 17

Исходные показатели Эхо-КГ и данные в динамике у пациентов с ДКМП в группе сравнения

Показатель Эхо-КГ	исходно	Через 6±1,1 мес.	Различия по сравнению с исходными данными (p)	Через 12,5±2,1 мес.	Различия по сравнению с исходными данными (p)
КДР, см	6,6±0,8	6,6±0,8	0,159	6,4±1,0	0,109
КДО, мл	180,5 [143,8;250,8]	165,0 [123;255]	0,026	175 [130;228]	0,245
ФВ, %	32,6±7,3	39,1±13,7	0,015	37,2±10,7	0,010
Объем ЛП, мл	91,6±34,3	91,7±33,6	0,795	103,4±44,9	0,452
Объем ПП, мл	59,9±29,2	75,7±43,6	0,561	73,9±33,8	0,181
Размер ПЖ, см	2,8 [2,6;3,3]	2,8 [2,7;3,4]	0,778	3 [2,6;3,1]	0,415
МР, степень	2 [1;2]	1[1;2]	0,150	1[0,5;2]	0,155
ТР, степень	1[1;1]	1[1;1]	1	1[0;1]	0,398
данные представлены в виде M±SD или в виде медианы и квартилей.					

У пациентов этой группы было отмечено достоверное возрастание ФВ ЛЖ в течение всего срока наблюдения и уменьшение КДО ЛЖ в полугодовой срок. Обращало на себя внимание, что конечная ФВ ЛЖ пациентов основной группы возросла в большей степени, с тенденцией к достоверности, чем у пациентов группы сравнения ($45,0 \pm 10,9\%$ vs. $37,2 \pm 10,7\%$ соответственно, $p=0,066$) (рисунок 18).

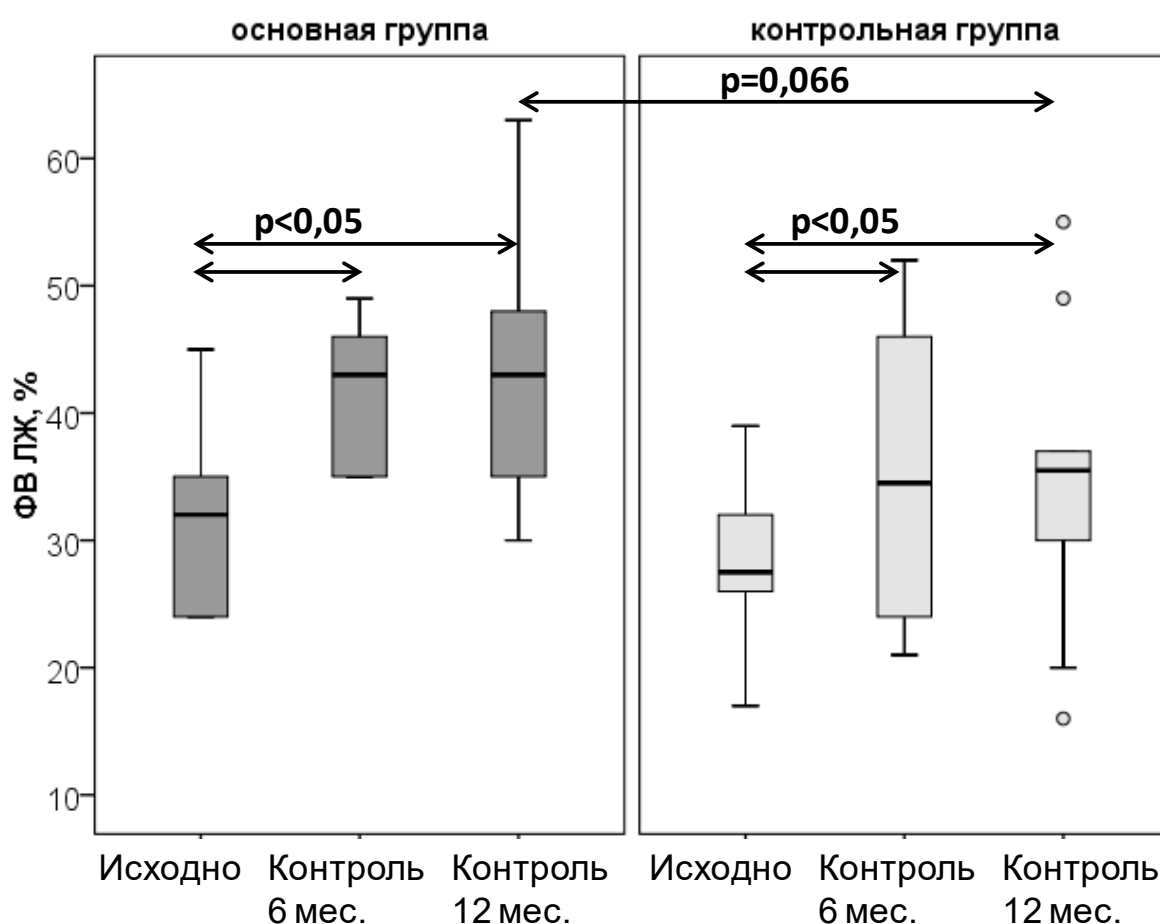


Рисунок 18. Динамика ФВ ЛЖ в основной и контрольной группе пациентов с ДКМП

У 6 пациентов основной группы была прослежена динамика Эхо-КГ в срок до $27,0 \pm 5,5$ мес. и у одного пациента до 48 мес. У 4 пациентов ФВ ЛЖ возрастала после ПФ и сохранялась на достигнутом уровне в течение всего срока наблюдения. У двоих эффект не сохранялся. При этом средняя ФВ ЛЖ в отдаленные сроки наблюдения составляла $41,2 \pm 13,9\%$, что было выше чем исходные значения с достоверностью, близкой к статистически значимой ($p=0,062$).

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 18), что отражало не только улучшение переносимости физической нагрузки, но и уменьшение выраженности ХСН.

Таблица 18

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

	исходно	Непосредственно после ПФ	Через 6,6±1,4 мес.	Через 13,5±2,1 мес.
Дистанция, м	482,3±89,0	528,3±97,5	540,8±68,4	533,1±66,2
Различия с исходными данными (p)		0,012	<0,001	0,004
<i>данные представлены в виде M±SD</i>				

3.2.4. Предикторы эффективности лечения

Учитывая, что ПФ был эффективен не у всех пациентов, предпринята попытка выявления факторов, ассоциированных с хорошим ответом на плазмаферез. (таблица 19)

Таблица 19

Сравнение различных параметров у пациентов с хорошим ответом (прирост ФВ ЛЖ более 10%) и без ответа на лечение в группе ПФ.

Параметр	Есть ответ (n=11)	Нет ответа (n=8)	p
<i>Пол (м/ж)</i>	11/0	7/1	0,421
<i>Возраст, лет</i>	45 [34;57]	43 [35;57]	0,904
<i>ФК ХСН(НУНА)</i>	2 [2;3]	2 [1;3]	0,442
<i>Наличие системных иммунных заболеваний, n (%)</i>	3 (27,3%)	4 (50%)	0,377
<i>Наличие некомпактного миокарда, n (%)</i>	1 (9,1%)	3 (37,5%)	0,262
<i>Связь с употреблением алкоголя, n (%)</i>	3 (27,3%)	1 (12,5%)	0,603
<i>Острое начало, n (%)</i>	3 (27,3%)	4 (50%)	0,377

Продолжение таблицы

Давность симптомов, мес.	18 [8;60]	45 [7;85]	0,600
Фибриноген, г/л	3,3 [2,5;4,6]	3,9 [3,1;4,3]	0,545
Холестерин, моль/л	5,1 [4,2;5,9]	5,6 [4,7;6,3]	0,351
Триглицериды, г/л	1,5 [1,4;1,8]	2,1 [1;2,4]	0,657
Исходный специфический АНФ	1:40 [0;1:80]	1:80 [1:40;1:160]	0,109
ФВ ЛЖ, %	34 [24;36]	39 [37;43]	0,009
Объем ПП, мл	80 [68;109]	66 [43;72]	0,028
Размер ПЖ, см	4,1± 0,2	3,6±0,5	0,065
Степень МР	2 [1;2]	1 [1;2]	0,360
Степень ТР	1 [1;2]	1 [1;1]	0,083
Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$ или в виде медианы и квартилей.			

Пациенты с приростом ФВ ЛЖ более 10% не имели различий с пациентами, не ответившими на лечение, по основным анамнестическим данным: полу, возрасту, наличию системных иммунных заболеваний, выраженности ХСН. Обращало на себя внимание, что средняя давность заболевания у пациентов с хорошим ответом на ПФ была почти в 2,5 раза меньше, чем у не ответивших на лечение, хотя достоверность не была статистически значимой ($p=0,6$) (рисунок 19).

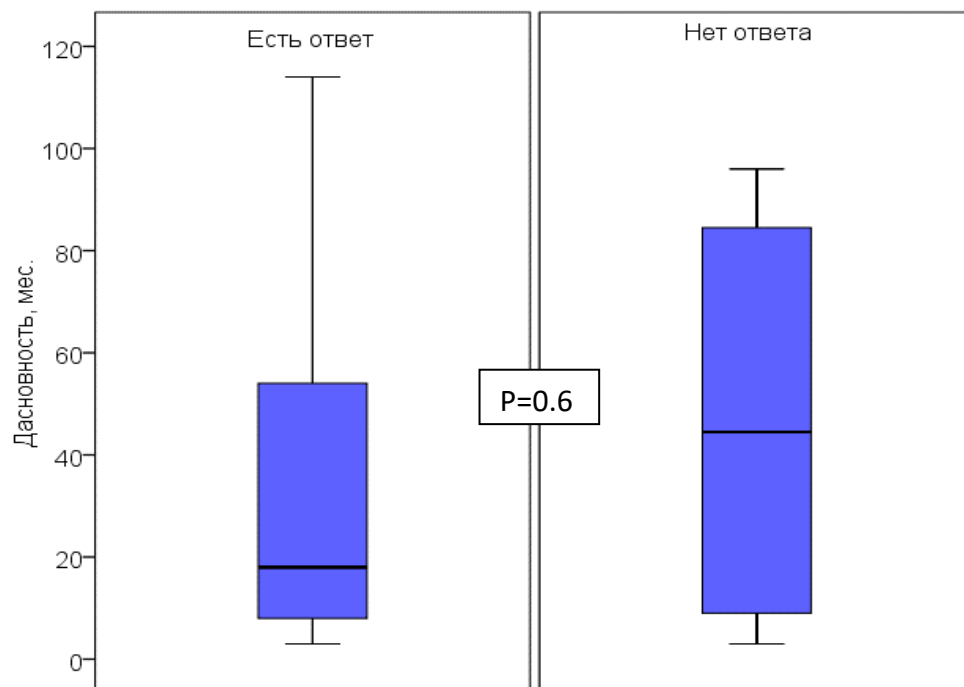


Рисунок 19. Давность заболевания у пациентов с ДКМП ответивших и не ответивших на лечение.

Кроме того, более чем у трети пациентов, не ответивших на лечение, был диагностирован некомпактный миокард ЛЖ, что могло быть дополнительной причиной и субстратом дилатации камер сердца и снижения ФВ на фоне миокардита.

Достоверных различий в исходных лабораторных показателях у пациентов отмечено не было.

В группе ПФ была отмечена 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, $p=0,031$) (рисунок 20)

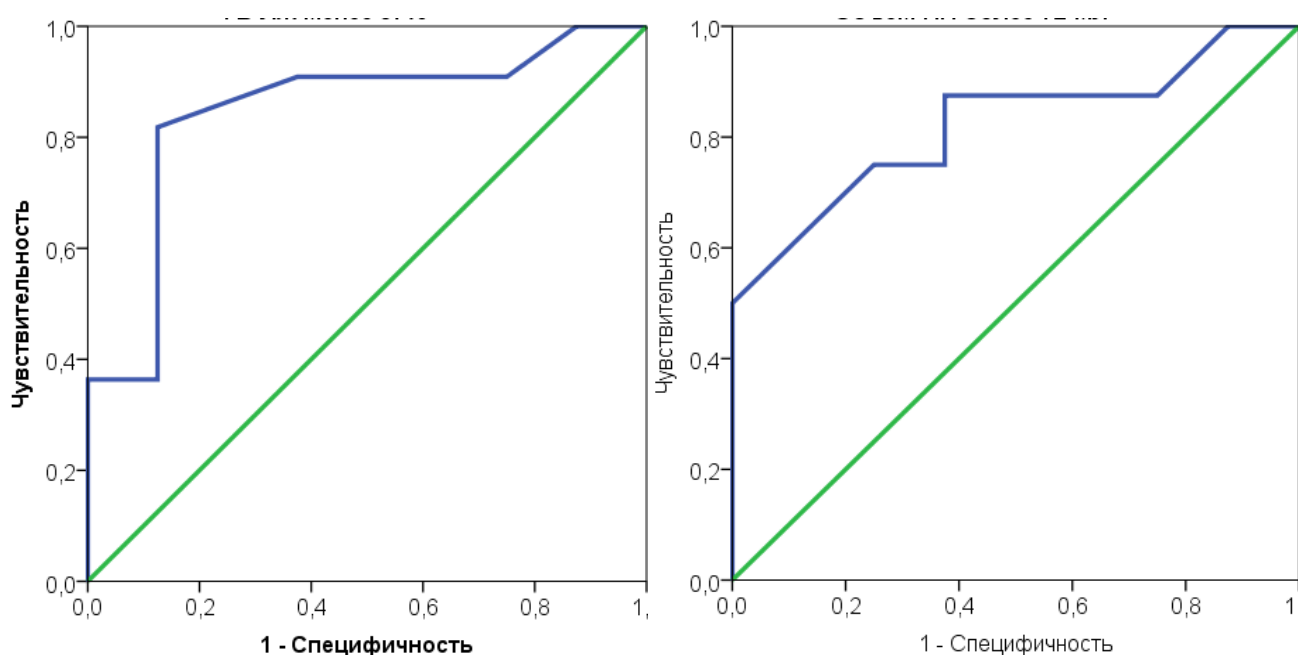


Рисунок 20. Прогностическое значение ФВ ЛЖ (слева) и объема ПП (справа) в отношении эффекта ПФ у пациентов основной группы (ROC-анализ)

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.

В группе сравнения были также проанализированы различия у пациентов, ответивших и не ответивших на лечение (таблица 20). Как уже было сказано, кроме достоверно большей давности заболевания, у пациентов без ответа на лечение был достоверно ниже исходный уровень триглицеридов (1,7[1,4;3,1] г/л по сравнению с 2,9[2,2;5,1] г/л у пациентов с хорошим ответом) и несколько меньше уровень холестерина, несмотря на то, что в обеих группах гиполипидемические препараты назначались с одинаковой частотой.

Таблица 20

Сравнение различных параметров у пациентов с хорошим и плохим ответом на лечение в группе сравнения.

Параметр	Есть ответ (n=6)	Нет ответа (n=13)	p
Пол (м/ж)	5/1	7/6	0,216
Возраст, лет	50 [35;57]	46 [36;57]	0,966
ФК ХСН(НУНА)	3 [2;3]	3 [2;3]	0,579
Наличие системных иммунных заболеваний, n (%)	2 (33,3%)	5 (38,5%)	0,829
Наличие некомпактного миокарда, n (%)	0	2 (15,4%)	0,310
Связь с употреблением алкоголя, n (%)	0	2 (15,4%)	0,310
Острое начало, n (%)	5 (83,3%)	10 (76,9%)	1
Давность симптомов	4 [1;12,3]	18 [7,5;60]	0,017
Фибриноген, г/л	4,5 [3;5,9]	3,4 [2,7;4,3]	0,240
Холестерин, моль/л	5,5 [4,8;6,1]	5,2 [4;6,5]	0,579
Триглицериды, г/л	2,9 [2,2;5,1]	1,7 [1,4;3,1]	0,029
Исходный специфический АНФ	0 [0;1;40]	0 [0;1;160]	0,282
Продолжительность QRS, мс	110 [90;135]	130 [110;140]	0,404
Отсроченное накопление (КТ) , n (% от общего числа исследований)	2 (40%)	4 (57,1%)	0,558
ФВ ЛЖ, %	38 [28;42]	32 [27;37]	0,244
Объем ПП, мл	74 [48;93]	56 [40;80]	0,263
Размер ПЖ, см	3 [2,8;5,9]	2,8 [2,5;3,2]	0,221
Степень ТН	0,5 [0;1]	0,5 [0;1]	0,966
Количественные данные представлены в виде M±SD или в виде медианы и квартилей.			

Как и в группе ПФ, в группе сравнения обращала на себя внимание давность заболевания у пациентов, ответивших на лечение. Она была достоверно меньше, чем у не ответивших, и составляла 4[1;12,3] и 18[7,5;60] мес. соответственно (рисунок 21)

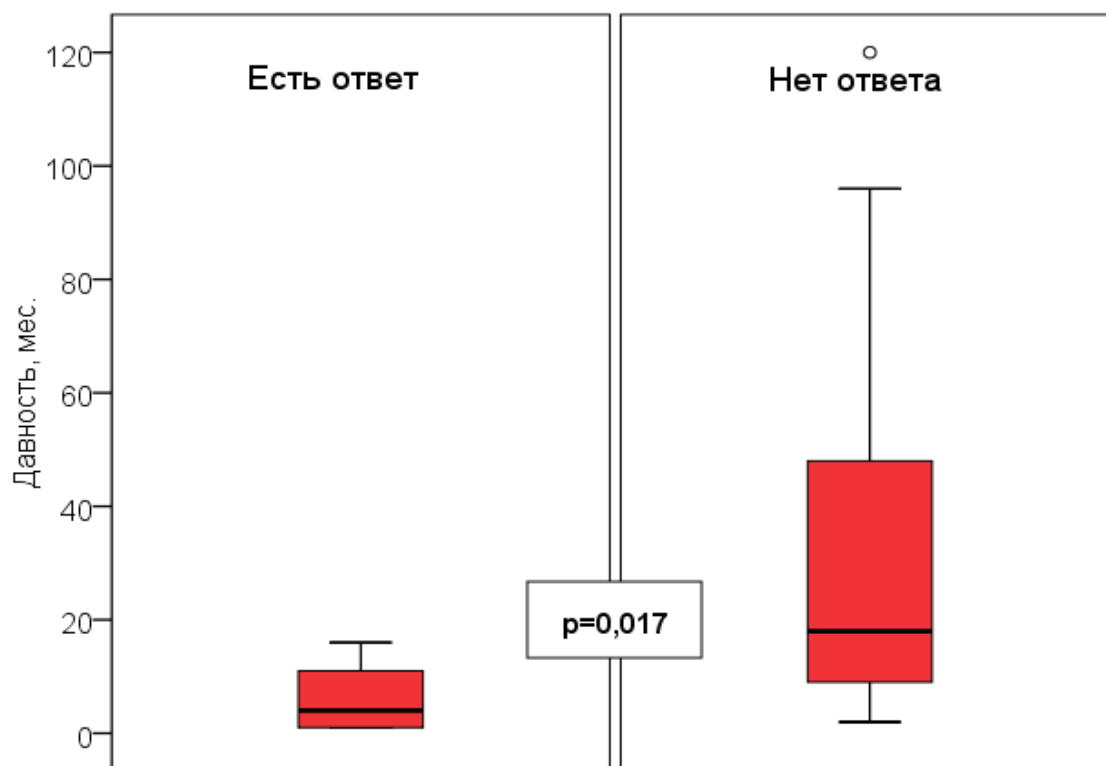


Рисунок 21. Давность заболевания у пациентов с ДКМП ответивших и не ответивших на лечение в группе сравнения.

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 ответа. Давность заболевания менее 17 мес. обладала 100% чувствительностью и 61,5% специфичностью в предсказании хорошего ответа на лечение (AUC 0,840, $p=0,020$) (рисунок 22).

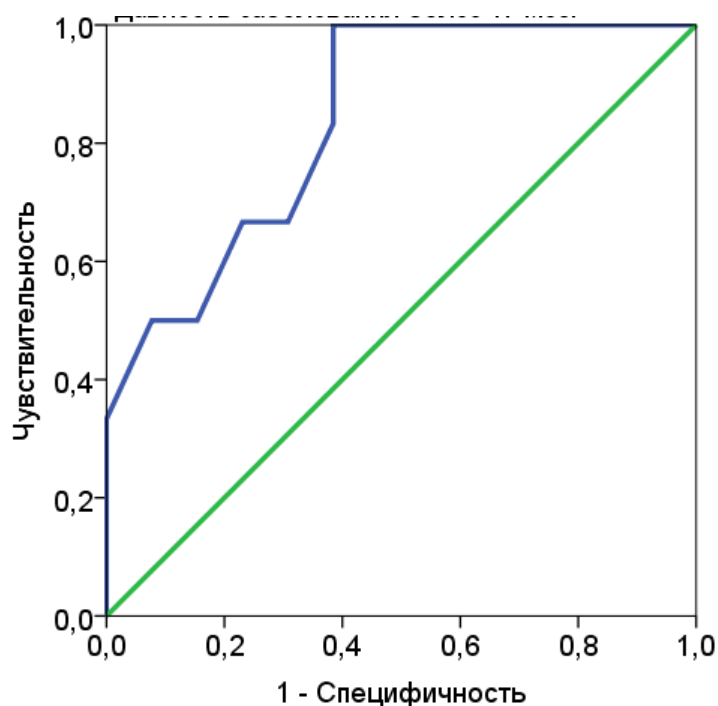


Рисунок 22. Прогностическое значение давности заболевания в отношении эффекта лечения у пациентов группы контроля (ROC-анализ)

Общая характеристика всех *предикторов* хорошего ответа на лечение в обеих группах пациентов с *аритмиями* и *ДКМП* представлена в таблице 21.

Таблица 21

Предикторы эффективности лечения у пациентов основной и контрольной группы с аритмиями и ДКМП

Возможный предиктор	Чувствительность, %	Специфичность, %	Полож. предсказ. ценность, %	Отриц. предсказ. ценность, %	ОШ (95% ДИ)	p
Пациенты с ДКМП (основная группа)						
ФВ ЛЖ менее 37%	81,8	87,5	90	77,7	31,5 (2,4-422,3)	0,005
Объем ПП более 72 мл	75	75	77,7	85,7	21 (1,5-293,3)	0,041
Пациенты с ДКМП (группа сравнения)						
Давность заболевания менее 17 мес.	100	61,5	54,5	100	-	0,018

Продолжение таблицы

Пациенты с аритмиями (основная группа)						
Исходный титр АТ к проводящей системе 1:160 и более	73,7	100	100	37,5	-	0,036
Пациенты с аритмиями (группа сравнения)						
Давность заболевания менее 35,5 мес.	80	72,7	75	70	7(1,2-40,8)	0,043
ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; р – достоверность различий между группами с ответом на лечение и без него по данному предиктору (точный тест Фишера).						

3.2.5. Клинические примеры

Клинический пример №3

Пациент К. 57 лет заболел остро в мае 2013 г., когда после перенесенной вирусной инфекции отметил появление одышки, отеков нижних конечностей, асцита. При обследовании по месту жительства **ФВ ЛЖ** составила **38%**, была отмечена дилатация камер сердца, на ЭКГ зарегистрирована ФП. Без исключения внутрисердечного тромбоза был назначен амиодарон, а также комбинированная кардиотропная терапия, в том числе антикоагулянтная, однако к октябрю 2013 г., несмотря на проводимую терапию, не отметил улучшения самочувствия и с признаками ХСН по обоим кругам кровообращения поступил в Факультетскую терапевтическую клинику. При обследовании ФВ ЛЖ составляла **23%**, КДО ЛЖ 128 мл, КДР 5,9 см, объем ЛП 134 мл, объем ПП 130 мл, МР и ТР 2-3 степени (рисунок 23) на ЭКГ сохранялась ФП.

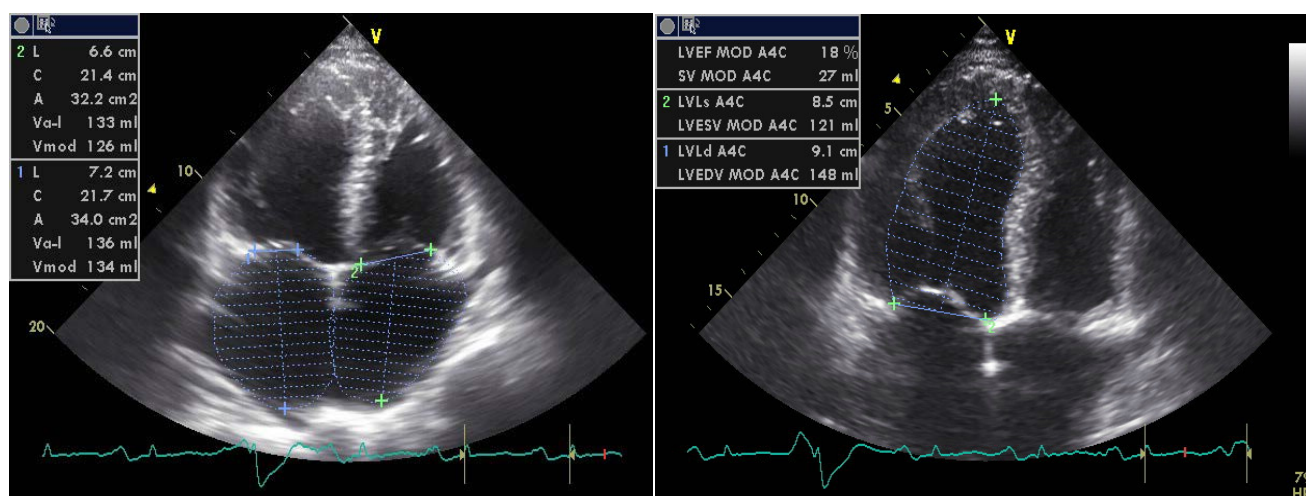
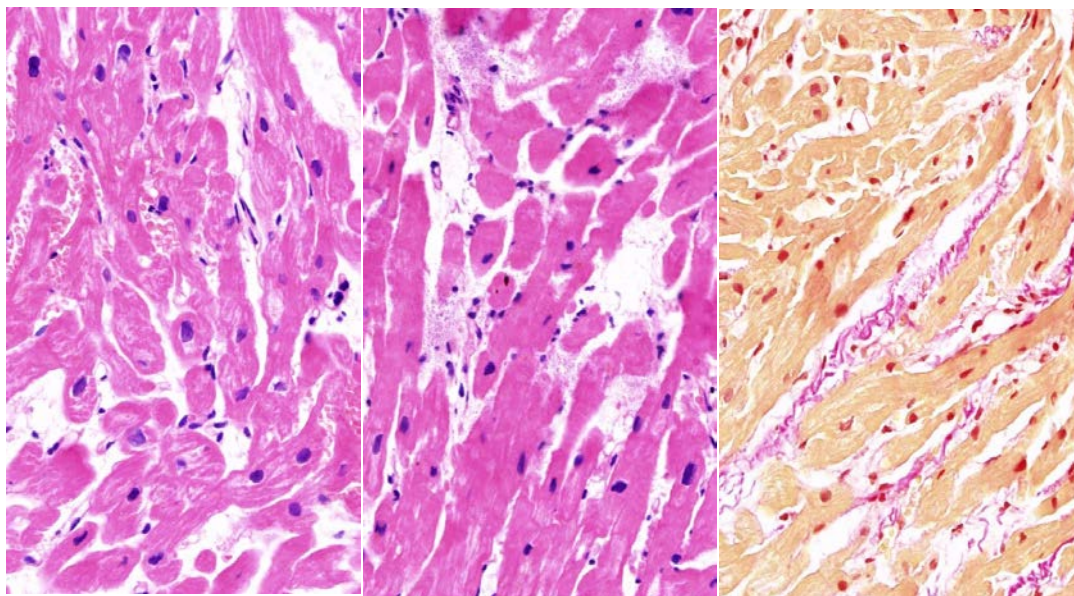


Рисунок 23. Эхо-КГ пациента К., пояснения в тексте.

Пациенту выполнена ЭМБ (рисунок 24), был верифицирован инфекционно-иммунный миокардит: выявлены лимфогистиоцитарная инфильтрация (более 14 клеток в поле зрения при большом увеличении) при окраске гематоксилином и эозином и признаки фиброза при окраске по Ван-Гизону. ДНК кардиотропных вирусов в миокарде выявлено не было.



**Рисунок 24. Гистологический препарат миокарда пациента К.,
пояснения в тексте.**

Обращало на себя внимание значительное повышение титров всех антикардиальных антител (таблица 22). При **КАГ** выявлены гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий (правая коронарная артерия и передняя межжелудочковая артерия - 60%, огибающая артерия – 30%), что потребовало назначения статинов. При **сцинтиграфии** миокарда рубцовых изменений не выявлено, отмечены признаки диффузного неравномерного распределения радиофармпрепарата. После восстановления синусового ритма наряду с кардиотропной терапией пациенту была назначена иммуносупрессивная терапия **метилпреднизолоном** 24 мг/сут с дальнейшим снижением дозы до 8 мг/сут и **азатиоприном** 150 мг/сут, на фоне чего в 2015 г. при контрольных исследованиях ФВ ЛЖ возросла до 47%, уменьшился класс ХСН.

В сентябре 2016 г. на фоне рецидива ФП ФВ ЛЖ вновь снизилась до **24%**, появились признаки ХСН. Сразу после восстановления синусового ритма ФВ ЛЖ составляла 25-28%, состояние расценено как повышение клинической и лабораторной активности миокардита, пациенту выполнен курс **ПФ**, что позволило снизить дозы ГКС и азатиоприна. Через 8 мес. после курса ПФ отмечено стойкое **увеличение ФВ ЛЖ до 41%**, которая снизилась к годовому контролю до **35%**, однако пациент отметил значительное улучшение качества жизни и возрастание

толерантности к физическим нагрузкам, в том числе было отмечено увеличение дистанции теста 6 минутной ходьбы с 350 м до 430 м.

Таблица 22

Динамика уровня антикардиальных антител на фоне терапии пациента К.

Показатель/дата	10.2013	12.2015	09.2016	10.2016	06.2017	09.2017
АТ к ядрам кардиомиоцитов	1:160	1:160	1:40	1:160	1:40	1:80
АТ к эндотелию	1:160	1:80	1:80	1:80	1:40	1:40
А к кардиомиоцитам	1:80	1:80	1:40	1:80	1:40	1:40
АТ к гладкой мускулатуре	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80
АТ к проводящей системе	1:160	1:160	1:160	1:80	1:80	1:80
Иммуносупрессивная терапия	МП 24мг/сут, азатиоприн 150 мг/сут		МП 8 мг/сут, азатиоприн 150 мг/сут	10.2016 – курс ПФ, МП 4 мг/сут, азатиоприн 75 мг/сут		
МП- метилпреднизолон, АТ - антитела						

Клинический пример №4

Пациент 3. 35 лет. Заболел остро в мае 2009 г., когда после перенесенной вирусной инфекции отметил резкое развитие одышки, по поводу чего был госпитализирован в больницу по месту жительства, диагностирована двусторонняя пневмония. На фоне антибактериальной терапии улучшения самочувствия отмечено не было. При ЭхоКГ КДР ЛЖ 6,4 см, **ФВ ЛЖ 35%**, размер ЛП 4,6 см, клапанный аппарат без особенностей. Состояние было расценено как острый миокардит, начата терапия **метилпреднизолоном** дозе 24 мг/сут с дальнейшим снижением до полной его отмены. Кроме того, получал терапию спиронолактоном и бисопрололом, на фоне чего отметил некоторое улучшение самочувствия.

В июле 2009 г. отмечено пожелтение склер, был диагностирован хронический **вирусный гепатит С**, специфической терапии не проводилось. В дальнейшем вирус периодически определялся в крови в небольшом количестве или не определялся вовсе.

С октября 2009 г. вновь выросла одышка, спал сидя. При Эхо-КГ ФВ ЛЖ составила **16%**, к терапии были добавлены диуретики с хорошим эффектом: значительно уменьшилась одышка, ФВ ЛЖ возросла до 39%. До 2016 г. каждые полгода развивалась декомпенсация ХСН на фоне перенесенной респираторной вирусной инфекции, что требовало госпитализации и коррекции терапии. В 2012 г. в Киевском центре сердца проводилось **3 сеанса гемосорбции**, после чего отмечалось уменьшение выраженности одышки, общей слабости, улучшение диуреза, переносимости нагрузок.

В мае 2016 года впервые госпитализирован в Факультетскую терапевтическую клинику. При ЭхоКГ ФВ ЛЖ составила 27%, отмечена дилатация камер сердца, впервые выявлено наличие **некомпактного слоя миокарда левого желудочка**, что было подтверждено при МСКТ сердца. Кроме того, при МСКТ сердца с в/в контрастированием не было получено данных за коронарный атеросклероз, выявлены участки интракардиального и субэпикардиального отсроченного накопления контрастного препарата. Выполнена ЭМБ ПЖ, в миокарде методом ПЦР выявлена **ДНК парвовируса В19**. При гистологическом исследовании отмечены признаки активного лимфоцитарного миокардита с явлениями гибели отдельных кардиомиоцитов и выраженным васкулитом (рисунок 25).

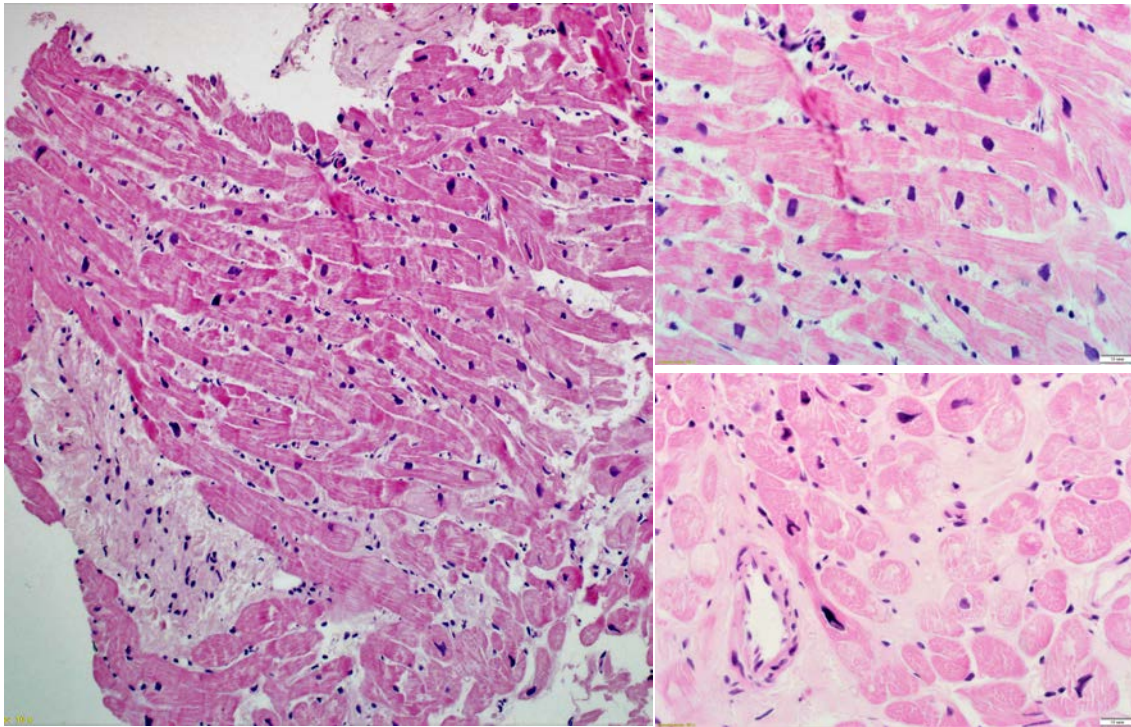


Рисунок 25. ЭМБ ПЖ пациента 3., пояснения в тексте.

В то же время подтверждено наличие РНК вируса гепатита С в крови (без признаков биохимической активности), что ограничило возможности применения иммуносупрессивной терапии. В анализе крови на антикардиальные антитела отмечена умеренная активность миокардита (таблица 23). Пациенту был выполнен **курс ПФ** и продолжена комбинированная кардиотропная терапия. Тогда же с целью первичной профилактики ВСС (учитывая наличие некомпактного миокарда ЛЖ, выраженной систолической дисфункции, пробежек ЖТ) пациенту **имплантирован ИКД**, было зарегистрировано срабатывание по поводу ФП, что потребовало увеличения дозы амиодарона, от которого пришлось временно отказаться через 2 месяца в связи с амиодарон-индуцированным гипотиреозом. Пациенту был проведен курс противовирусной терапии гепатита С (софосбувиром-ледипасвиром и рибавирином) в течение 12 недель, после чего РНК вируса в крови не определялась.

В сентябре 2016г. в Киеве проведен курс **гемосорбции** из 3 сеансов без заметного улучшения самочувствия, однако уровень NT-рго BNP снизился с 950 до 450 пг/мл. После развития респираторной вирусной инфекции самочувствие

ухудшилось, госпитализирован в Факультетскую терапевтическую клинику. На ЭКГ отмечено резкое снижение вольтажа (максимальная амплитуда комплекса QRS 4 мм), отсутствие зубцов R, сглаженность зубцов Т в стандартных отведениях. Слабое нарастание зубцов R в грудных отведениях (рисунок 26).

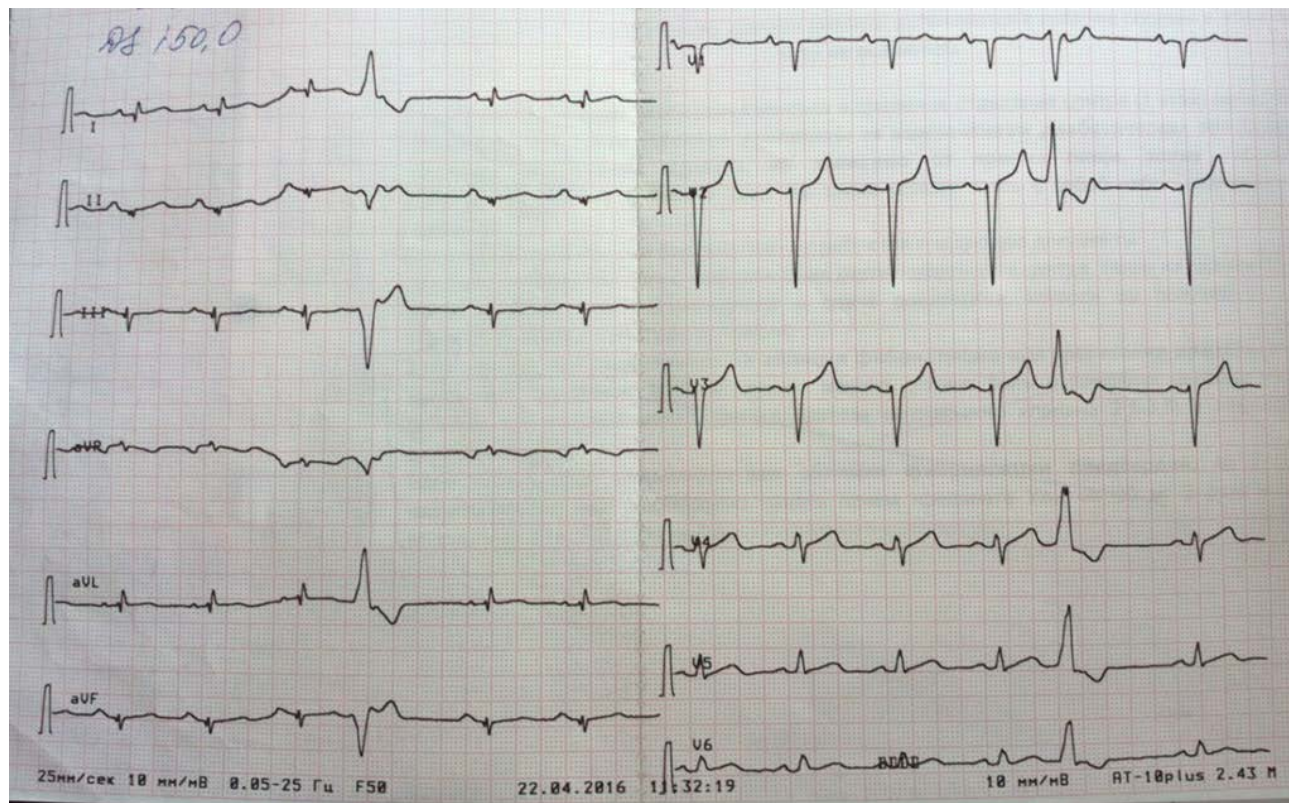


Рисунок 26. ЭКГ пациента 3., пояснения в тексте.

В иммунологическом анализе крови от 09.2016 отмечена полная нормализация титров антикардиальных антител, что рассматривалось как непосредственный результат иммуносорбции, проведенной противовирусной терапии, свидетельствовало об истощении иммунных реакций либо о стихании активности миокардита. Тем не менее, никакой положительной динамики в состоянии больного получено не было: сохранялась одышка при минимальных физических нагрузках и в покое. По данным ЭХО- подтверждено наличие тяжелой систолической дисфункции (**ФВ 20-22%**), дилатация всех камер сердца с митральной и трикуспидальной недостаточностью. В связи с нарастанием гипотонии даже на фоне отмены β -блокаторов и иАПФ выполнялась **инфузия**

левосимендана, которая оказала лишь кратковременный субъективный эффект, прироста ФВ и сокращения объемов сердца не отмечено.

Тяжелая дисфункция миокарда определялась сочетанием целого ряда неблагоприятных факторов: исходной генетической неполноценностью миокарда (некомпактный миокард ЛЖ), тяжелого миокардита в отсутствие своевременной его верификации и полноценной базисной терапии, большой его длительностью (с 2009 г.), персистенцией парвовируса В19 в миокарде, присоединением HCV-инфекции, которая могла сыграть роль в усугублении аутоиммунных реакций. Единственно целесообразным методом лечения при отсутствии возможности имплантации длительно функционирующих систем вспомогательного кровообращения была признана ортотопическая **трансплантация сердца**. Пациент был поставлен в лист ожидания на трансплантацию сердца, которая была выполнена ему в ноябре 2016 г. Впоследствии самочувствие пациента значительно улучшилось, вернулся в повседневной активности.

Таблица 23

Динамика уровня антикардиальных антител пациента 3.

Показатель/дата	05.2016	06.2016	09.2016
АТ к ядрам кардиомиоцитов	нет	1:80	нет
АТ к эндотелию	1:40	1:80	1:40
А к кардиомиоцитам	1:80	1:80	1:40
АТ к гладкой мускулатуре	1:160	1:80	1:80
АТ к проводящей системе	1:160	1:80	1:80
<i>Экстракорпоральные методы очищения крови</i>	<i>ПФ</i>		<i>Курс гемосорбции</i>
АТ - антитела			

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Методы афереза при лечении миокардитов

В первую очередь следует отметить, что в рамках настоящего исследования впервые изучено применение терапевтического ПФ как у пациентов с аритмическим вариантом миокардита, так и у пациентов с вариантом миокардита, основным проявлением которого является развитие синдрома ДКМП и ХСН. Отдельная ценность исследования заключается в том, что нами была изучена эффективность ПФ в сопоставлении с группой сравнения пациентов, получавших сопоставимую медикаментозную терапию. Если в случае применения методов афереза есть ряд сравнительных исследований [56,112,145], то в случае исследований с нарушениями ритма и проводимости речь идешь лишь о сериях клинических наблюдений. Кроме того, применению именно терапевтического ПФ из всех методов афереза также были посвящены лишь единичные клинические наблюдения в основном в педиатрической практике [111,152,159].

4.2. ПФ при нарушениях ритма

4.2.1. Гуморальные и негуморальные факторы эффективности ПФ

Одним из немногих целенаправленных исследований ПФ у пациентов с нарушениями ритма сердца, резистентными к антиаритмической терапии, являлось исследование Царегородцева Д.А. с соавторами [9]. Обращало на себя внимание, что из 52 пациентов, вошедших в исследование, лишь в 19,6% случаев природа нарушений ритма не была установлена и расценивалась как идиопатическая. У остальных больных причиной аритмий являлись ИБС, клапанные пороки и другие структурные заболевания сердца, миокардиодистрофии и постмиокардиальный кардиосклероз, за которым можно было предположить наличие миокардита.

В нашем случае пациенты со структурными изменениями сердца и ИБС не включались в группу пациентов с аритмиями иммунно-воспалительного генеза. Лишь одна пациентка в анамнезе имела ИБС, по поводу чего ей была выполнена реваскуляризация. В дальнейшем нарушения ритма сердца у нее манифестировали после перенесенной инфекции, нагрузочные пробы не выявили стресс-индуцированной ишемии миокарда. Кроме того у пациентов, вошедших в наше исследование, исходно была высокая иммунная активность воспалительного процесса в миокарде, что и стало основной точкой приложения ПФ. Царегородцевым Д.А. с соавт. не было обнаружено определенных гуморальных факторов, влияющих на исход лечения, однако иммунные маркеры как предикторы хорошего ответа в данном исследовании не оценивались. В качестве гуморальных факторов аритмии изучались неэстерифицированные жирные кислоты, продукты перекисного окисления липидов, реологические свойства крови, однако ни один из этих показателей не коррелировал с хорошим ответом на ПФ. По данным авторов, эффективность ПФ была выше у пациентов с ФП, ИБС и с исходными меньшими размерами ЛП.

По нашим данным пациенты с ФП несколько хуже отвечали на лечение ПФ, чем пациенты с другими аритмиями. Объясняется это тем, что довольно часто субстратом ФП, в отличие от других нарушений ритма, являются необратимые фиброзные изменения в миокарде, что подтверждалось ЭМБ у пациентов группы сравнения. Взаимосвязи отсроченного контрастирования по данным МСКТ и МРТ сердца с хорошим эффектом ПФ нами получено не было (всего 21 и 33% пациентов имели признаки отсроченного накопления контрастного препарата в группе ПФ и группе сравнения соответственно), что объясняется невысокой чувствительностью этих методов обследования при аритмическом варианте миокардита по сравнению с острым миокардитом [60]. Кроме того, косвенным подтверждением необратимых морфологических изменений являлась давность заболевания. Стоит сказать, что в группе ПФ этот показатель у пациентов, ответивших на лечение, был меньше и составлял около 33 мес., но в связи с малой выборкой пациентов, не ответивших на ПФ, достоверного различия получено не было. В то же время в группе сравнения

этот показатель у пациентов с хорошим ответом и без ответа на лечение составил около 10 и 60 мес. соответственно. Различия были достоверны и объясняли худший ответ на лечение при большой давности заболевания. Других «негуморальных» факторов, ассоциированных с лучшим ответом на ПФ, у наших пациентов не было обнаружено (на хороший ответ не влияли ни тип аритмии, ни Эхо-КГ параметры).

К гуморальным факторам ответа на ПФ нами может быть отнесен уровень фибриногена, который был несколько выше у пациентов с хорошим ответом, что, вероятно, указывало на более выраженный воспалительный процесс. В одной из работ по лечению пациентов с ФП с помощью ГКС была отмечена связь высокого уровня СРБ и частоты ФП. Назначение ГКС снижало частоту пароксизмов ФП и уровень СРБ [95]. Единственным достоверным гуморальным предиктором хорошего эффекта в нашем исследовании стал исходно более высокий уровень антител к антигенам волокон проводящей системы.

Повышенный уровень этих антител в качестве предиктора хорошего ответа не кажется нам случайной находкой. В исследованиях применения ПФ в сочетании с в/в введением иммуноглобулинов и небольшими дозами ГКС у 12 детей с врожденными блокадами и наличием антител к проводящей системе сердца (SSA/Ro и SSB/La) был показан хороший клинический эффект. [131]. У 10 беременных женщин с АВ-блокадой различной степени выраженности точкой приложения ПФ также был повышенный уровень указанных антител к проводящей системе сердца. [158]. Стоит отметить, что ни в одной из работ, кроме исследования Царегородцева Д.А. с соавт., не оценивались возможные предикторы хорошего ответа на ПФ, что вероятно, связано с типом исследований: большинство из них представляет собой описание единичных клинических случаев.

4.2.2. Оценка эффективности ПФ при нарушениях ритма и длительность эффекта

Если говорить об эффективности ПФ в целом, то наши результаты сопоставимы с результатами других авторов, а в некоторых случаях превосходят

их. Эффективность гемосорбции по данным А.В. Недоступа с соавт. [10,11] составляла 80%. В исследовании Царегородцева Д.А. с соавт. эффективность составила 50%, что, вероятнее всего связано, с различной этиологией нарушений ритма. Кроме того, только в нашем исследовании части пациентов с аритмиями помимо ПФ назначалась иммуносупрессивная терапия, которая способствовала закреплению эффекта ПФ. В работе Царегородцева Д.А. все случаи предполагаемой воспалительной этиологии аритмий расценивались как неактивные (постмиокардитический кардиосклероз), базисной терапии не проводилось.

Липец А.И. с соавт. отметили положительный эффект применения ПФ у 7 из 9 пациентов с аритмиями [7]. Хороший эффект ПФ в исследовании Василец Л.М. был отмечен у 56,5% и 62,4% без применения и с применением пропafenона соответственно [5]. В нашем исследовании хороший ответ был получен у 86,4% пациентов. Механическое удаление циркулирующих антител, уровень которых достоверно снижался после ПФ и сохранялся на достигнутом уровне на протяжении всего срока наблюдения, в совокупности с назначением иммуносупрессивной терапии позволяло в большей степени достигать хорошего клинического эффекта. Несмотря на достоверно старший возраст группы ПФ, эффективность лечения была достоверно выше в основной группе (86,4% vs. 57,7%). Стоит обратить внимание на более высокую частоту сопутствующих аллергических и системных иммунных заболеваний у пациентов группы ПФ, что, вероятно, отражало большую иммунную активность у этих пациентов и могло способствовать лучшему ответу на лечение.

Назначением иммуносупрессивной терапии нами объясняется и бóльшая длительность хорошего эффекта ПФ. В нашем исследовании он продлился весь срок наблюдения, в среднем $14,3 \pm 4,9$ мес. (максимально 45 мес.). По данным других исследований продолжительность эффекта гемосорбции составляла $4,0 \pm 0,9$ мес. [10,11], ПФ - 10-11 мес. [7] и $3[1,3;5,0]$ мес. [10]. Ни в одной из перечисленных работ пациентам не назначалась иммуносупрессивная терапия, поскольку не была установлена иммунно-воспалительная природа заболевания.

4.2.3. Сопутствующая иммуносупрессивная терапия

Отдельно следует сказать об иммуносупрессивной терапии при лечении миокардита у наших пациентов. При сравнении групп пациентов после ПФ и без него нами был получен один из самых значимых результатов исследования. Были отмечены сочетание достоверно более выраженного клинического эффекта у пациентов после ПФ с меньшей частотой назначения агрессивной иммуносупрессивной терапии ГКС и меньшие средние дозы ГКС (различия между основной и контрольной группами были близки к достоверным). Так, средняя доза ГКС в группе ПФ составляла 7 [3,5;16] мг/сут., в то время как доза в 16 [10;24] мг/сут. в группе сравнения хоть и не являлась высокой, но сопровождалась в ряде случаев развитием различных побочных эффектов.

Стоит отметить, что согласно последним рекомендациям [32] стандартная доза ГКС у пациентов с вирус-негативным миокардитом составляет 1 мг/кг, что выше, чем те дозы, которые применялись у наших пациентов. На закономерный вопрос о сопоставимости эффекта стандартных и сниженных доз ГКС ответила Благова О.В. с соавт. в работе по лечению вирус-позитивных и вирус-негативных пациентов с морфологически верифицированным лимфоцитарным миокардитом. [4]. Авторами было показано, что применение средних доз ГКС было сопоставимо по эффективности, но при этом реже приводило к развитию побочных эффектов и осложнений. Кроме того, была показана хорошая эффективность сочетанного применения средних доз ГКС с азатиоприном 1-2 мг/кг в сутки и с гидроксихлорохином 200мг/сут. Такие схемы иммуносупрессивной терапии пришли из ревматологической практики. Несмотря на то, что в отношении гидроксихлорохина, который применяется при лечении пациентов с системными заболеваниями, есть данные о развитии побочных эффектов, в том числе нарушений проводимости, ретинопатии и пр., недавний систематический обзор не показал достоверно более высокого риска развития осложнений у пациентов, принимающих даже высокие дозы гидроксихлорохина [35]. У пациентов, вошедших в наше исследование, при назначении этого препарата

контролировались ЭКГ, нарушения зрения, состояние сетчатки, анализы крови, однако ни в одном случае не было зарегистрировано развития побочных эффектов.

Таким образом, применение ПФ у пациентов с аритмическим вариантом миокардита, высокой иммунологической активностью, резистентностью к проводимой антиаритмической терапии или невозможностью её назначения представлялось нам вполне эффективным дополнительным методом лечения, особенно в тех случаях, когда назначение агрессивной иммуносупрессивной терапии крайне нежелательно.

4.3. ПФ у пациентов с синдромом ДКМП

4.3.1. ПФ в сопоставлении с другими методами афереза

В первую очередь следует сказать, что свои данные мы сравнивали с результатами авторов, применявших другие методы афереза. Иммуносорбция у пациентов с ДКМП относительно более изучена, в то время как ПФ применялся значительно реже. Большинство клинических наблюдений или серий клинических случаев лечения с помощью ПФ были описаны в педиатрической практике [111,152], в то время как у взрослых пациентов в литературе встречаются лишь описания клинических случаев и одной из немногих работ, включавшей всего 9 взрослых пациентов [159].

Наши результаты применения ПФ были сопоставимы с результатами иммуносорбции, несмотря на то, что при ПФ происходит неселективное удаление антител и плазмы крови. При этом стоимость ПФ в среднем в 2 раза ниже, что, при сопоставимой эффективности, делает его предпочтительнее в применении. Ценность нашего исследования в отношении пациентов с ДКМП воспалительного генеза заключалась и в том, что мы применяли ПФ в сочетании с иммуносупрессивной терапией, что не было описано ни в одном из исследований. Во многих работах наряду с выполнением иммуносорбции применялось в/в

введение иммуноглобулинов [56,110,143,145,165], что также затруднительно применять в российской практике ввиду дороговизны препаратов.

4.3.2. Клиническая эффективность ПФ

Работы по применению методов афереза у пациентов с воспалительной ДКМП демонстрировали улучшение ФВ ЛЖ, качества жизни по данным Миннесотского опросника, уменьшение размеров ЛЖ и класса ХСН [27,43,47,48,49,50,112,165]. В нашем исследовании было отмечено не только достоверное возрастание ФВ ЛЖ и сокращение КДО ЛЖ, но и сокращение размеров ЛП и ПП, степени выраженности ТР.

И хотя в группе сравнения ФВ ЛЖ и КДО ЛЖ также достоверно возрастали, но обращало на себя внимание увеличение объемов ЛП, ПП и переднезаднего размера ПЖ, не достигающее статистически значимого. При этом стоит отметить, что исходные ФВ ЛЖ и другие структурные показатели сердца обеих групп не отличались, но давность заболевания была почти вдвое больше в основной группе, чем в группе сравнения (36 [8;76] мес. vs. 11 [3;36] мес.), что свидетельствовало в пользу необратимых морфологических изменений миокарда. В динамике же ФВ ЛЖ в основной группе возросла в большей степени, чем в группе сравнения и к годовому сроку наблюдения составила $45,0 \pm 10,9\%$ vs. $37,2 \pm 10,7\%$ соответственно, $p=0,066$. В отдаленные сроки наблюдения до $27,0 \pm 5,5$ мес. ФВ ЛЖ в среднем несколько снижалась и составляла $41,2 \pm 13,9\%$, однако была выше, чем исходные показатели. В большинстве исследований, изучавших применение иммуносорбции, положительный эффект сохранялся в течение года наблюдения [50,112]. Мы связывали сохранение клинической эффективности ПФ до двух лет и более с сочетанным применением ИСТ, чего не было описано зарубежными авторами. Некоторое снижение лабораторной и клинической эффективности ПФ в отдаленные сроки (более 2-х лет) мы связываем с тем, что эффект ПФ в целом сохраняется от полугода до нескольких лет. У пациентов с высокой иммунологической активностью и невозможностью назначения ИСТ закономерно

клиническое ухудшение в эти сроки. Кроме того, учитывая большую давность заболевания у пациентов, чьи функциональные показатели были оценены более чем через год, можно предположить, что прогрессирование дилатации камер сердца и снижение ФВ ЛЖ происходило, несмотря на подавление иммунологической активности, и было связано с необратимыми изменениями в миокарде.

Исследователями с помощью оценки Миннесотского опросника качества жизни [41] было показано улучшение качества жизни пациентов после иммуносорбции. Группа японских исследователей [113,170] оценивали дистанцию теста с 6 минутной ходьбой и также показали улучшение толерантности к физической нагрузке пациентов после иммуносорбции. Нами проводилась оценка переносимости физической нагрузки по данным 6-минутного теста в течение всего срока наблюдения, и были получены схожие данные: достоверно возрастала пройденная дистанция. Таким образом, можно сделать вывод, что ПФ не только улучшает функциональные показатели сердца у пациентов с синдромом ДКМП, но и улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни. Кроме того, поскольку результаты теста с 6-минутной ходьбой коррелируют с уровнем ХСН, нами было показано снижение класса ХСН.

4.3.3. Продолжительность эффекта ПФ и частота его эффективности

Эффективность лечения в нашем исследовании (возрастание ФВ ЛЖ на 10% и более) была выше в группе ПФ (58% vs. 32% в группе сравнения); хотя различия не достигли статистической значимости, среди всех пациентов с приростом ФВ ЛЖ более 5% (74% и 48% в группе ПФ и контрольной группе соответственно) различия были близки к достоверным ($p=0,097$). По данным различных авторов эффективность лечения составляла в среднем от 48,3 до 78,4% [17,43,116]. Таким образом, наши результаты были не только сопоставимы с зарубежными исследованиями, но и превосходили некоторых из них по эффективности.

Длительность эффекта методов афереза по данным авторов варьировала от 3 мес. до 3-5 лет наблюдения. Так Muller J. et al. наблюдали за пациентами после иммуносорбции в течение года и отметили сохранение эффекта от иммуносорбции в течение всего срока наблюдения [112], Dandel M. et al. описали возрастание ФВ ЛЖ и уменьшение размера ЛЖ, которое сохранялось в течение 3-х и 5 лет наблюдения [43]. У ребенка с ДКМП применение ПФ способствовало улучшению функциональных показателей и позволило отказаться от применения кардиотоников, но эффект составил лишь 3 мес. [152]. В другом исследовании ПФ у взрослых срок наблюдения составил всего 6 мес. [159]. Наши результаты были сопоставимы с данными литературы. У пациентов, ответивших на ПФ, эффект сохранялся в течение всего срока наблюдения и составлял в среднем $13,8 \pm 2,5$ мес. У нескольких пациентов динамика была отслежена дольше и эффект сохранялся до $27,0 \pm 5,5$ мес.

Если говорить про повторные курсы афереза, то в одном из клинических наблюдений эффект после применения ПФ сохранялся в течение 12 мес. [68], однако через год состояние снова ухудшилось, что потребовало повторного курса ПФ. Еще в одном исследовании через 8 мес. после ПФ была отмечена утрата эффекта, что потребовало выполнения повторного курса, однако результаты второй и третьей процедуры оказались менее значимыми (менее выраженными по эффективности и по продолжительности по сравнению с первым) [87]. В нашем исследовании лишь у одного пациента потребовались повторные курсы афереза (дважды – гемосорбция и ПФ), причем несмотря на стойкое сохраняющееся снижение антител, хороший клинический эффект достигнут не был. Этому пациенту не назначалась иммуносупрессивная терапия ввиду наличия вирус-позитивного миокардита и HCV инфекции, в дальнейшем ему была выполнена трансплантация сердца. В этой связи нам представляется особо ценным возможность применения ПФ у пациентов с вирус-позитивным миокардитом или же с противопоказаниями к назначению иммуносупрессивной терапии.

4.3.4. Иммуносупрессивная терапия и ПФ

Европейскими рекомендациями по лечению миокардита 2013 г. [31] предполагается назначение иммуносупрессивной терапии в качестве патогенетического лечения у больных с лимфоцитарным миокардитом. Хотя и были показаны хорошие результаты применения иммуносупрессии у вирус-позитивных пациентов [4], европейскими экспертами её назначение не рекомендуется. В этом случае направленное на механическое удаление циркулирующих аутоантител действие ПФ и позволяет применять его как альтернативу медикаментозной иммуносупрессивной терапии.

Кроме того, нашим пациентам, имеющим вирус-негативный миокардит, после курса ПФ удавалось достоверно реже назначать ГКС (47,4% vs. 89,5% в группе сравнения), что является неоспоримым преимуществом применения ПФ. Более того, дозы ГКС после выполнения ПФ были вдвое ниже, чем в группе сравнения, что позволяло реже отмечать развитие побочных эффектов. При этом надо отметить, что в исследованиях методов афереза не изучалось его сочетанное применение с ГКС. Таким образом, в сопоставлении с изолированным применением иммуносупрессивной терапии ПФ в сочетании с её менее агрессивными режимами не только не уступал в эффективности, но и зачастую приводил к лучшим клиническим результатам.

Как уже было сказано в отношении иммуносупрессивной терапии у пациентов с аритмическим вариантом миокардита, назначение более низких доз ГКС (по сравнению с рекомендованными европейскими экспертами 1 мг/кг в сутки) как в основной, так и в контрольной группах пациентов с ДКМП (в среднем 8 мг/сут и 16 мг/сут соответственно) основывалось на опыте сопоставимости эффекта таких доз у пациентов с миокардитом [4]. Одному пациенту из группы ПФ был назначен микофенолата мофетил – иммуносупрессант метаболического типа, обладающий, в том числе антибактериальным, противовирусным и противоопухолевым действием, который, по данным литературы имеет также

антиатерогенный эффект [117] и назначается пациентам с миокардитом, согласно рекомендациям европейских экспертов, хотя и требует дальнейшего изучения [32]. Таким образом, одним из главных преимуществ применения ПФ нам представляется возможность отказаться полностью от ГКС или же назначить менее агрессивные режимы ИСТ.

4.3.5. Предикторы эффективности ПФ

Наконец, учитывая, что эффективность ПФ как в нашей работе, так и по данным литературы была далека от 100%, нами были предприняты попытки выделить факторы, ассоциированные с хорошим ответом на ПФ для лучшего отбора пациентов на процедуру.

В единичных работах по применению методов афереза у пациентов с ДКМП были выделены предикторы эффективности методов афереза. Так, в работе Ohlow M. et al. «ответчиками» на иммуносорбцию стали 48% пациентов, предикторами позитивного ответа стали бóльшая давность заболевания (11[6;19] vs. 22[8,3;30] мес. по сравнению с «неответчиками»), исходно больший размер полости ЛЖ (6,4[5,9;6,9] vs. 6,0[5,6;6,6] см соответственно) и высокий уровень CD3+ клеток в биоптате, что отражало более выраженное воспаление в миокарде [116]. В работе Ameling et al. через 12 мес. после иммуносорбции 20 пациентов были отнесены к группе хорошего ответа на лечение и 13 – к «неответчикам». С эффективностью афереза ассоциировались меньший исходный размер ЛЖ (6,7 см vs. 7,4 см), меньшая давность заболевания (13 мес. vs. 49 мес.) и снижение экспрессии соединительнотканного фактора роста и коллагена I типа в миокарде по данным ЭМБ [17].

Этой же группой авторов были предприняты попытки поиска более сложных предикторов хорошего ответа на иммуносорбцию: к ним были отнесены снижение экспрессии генов фактора роста соединительной ткани, фибронектина и коллагена I типа [16]. В нескольких работах было показано, что «ответчиками» на лечение

были пациенты с исходно более высоким уровнем аутоантител [174], в том числе к β -адренорецепторам [110].

В нашем исследовании исходно меньшая ФВ ЛЖ и больший размер ПП стали факторами, ассоциированными с хорошим ответом на ПФ, что отражало более выраженную дисфункцию миокарда и было сопоставимо с данными литературы. Кроме того, мы определили, что пороговое значение ФВ ЛЖ менее 37% было независимым предиктором хорошего ответа и обладало высокой чувствительностью и специфичностью. Мы предполагаем, что в патогенезе более выраженной дисфункции миокарда, которая являлась предиктором хорошего ответа на ПФ, участвовали и другие гуморальные факторы, не изученные в рамках нашего исследования (медиаторы воспаления, другие виды антикардиальных антител и др.), удаление которых в ходе неселективного ПФ приводило к хорошему клиническому эффекту.

Отдельно следует сказать про влияние давности заболевания на эффект лечения у пациентов с воспалительной ДКМП. В основной группе этот показатель у пациентов с хорошим ответом на лечение был меньше, чем у больных без ответа (18[8;60] vs. 45[7;85] мес. соответственно), несмотря на то, что различия не достигали статистически значимых. В группе же сравнения давность заболевания у «ответчиков» была достоверно меньше, чем у не ответивших и составляла 4[1;12,3] и 18[7,5;60] мес. соответственно. Такие результаты в обеих группах отражают в целом более позитивный ответ у пациентов с недавней историей миокардита. Это объясняется тем, что чем более выражены структурные и морфологические изменения в миокарде, тем труднее ожидать обратимость этих изменений при любых методах лечения.

4.4. Безопасность ПФ

Несколько слов следует сказать о безопасности проведения ПФ, который является инвазивной процедурой и связан с определенными рисками. Нами отдельно не оценивалась безопасность процедуры ввиду отсутствия осложнений у всех пациентов: не потребовалось прекращения сеанса или курса ПФ, связанных с расстройствами гемодинамических показателей, замещения плазмы растворами

альбумина (всем пациентам после курса ПФ контролировали уровень белков плазмы) и других вмешательств. Более того, некоторым пациентам с ДКМП и застойной ХСН с помощью ПФ удавалось уменьшить дозы диуретиков, поскольку при выполнении курса ПФ объем замещения был несколько меньше, чем объем забора плазмы.

Тем не менее, в литературе приводятся данные о развитии осложнений в ходе выполнения иммуносорбции в 17,2%, что, вероятнее всего связано с техническими особенностями проведения этой процедуры. Авторы отмечают, что развитие осложнений включало аллергические реакции на введение иммуноглобулина, пневмоторакс в ходе постановки подключичного катетера и локальные инфекционные осложнения, связанные с катетеризацией вены [116]. Таким образом, в нашем исследовании была продемонстрирована и высокая безопасность ПФ, а также возможность коррекции доз мочегонных препаратов в пациентов с ХСН.

4.5. Рекомендации по отбору пациентов с различными формами миокардита на ПФ и его совмещению с ИСТ

Нам представляется наиболее целесообразным следующий алгоритм отбора пациентов для выполнения ПФ:

1. У пациента с аритмическим вариантом миокардита целесообразно выполнение дополнительного к медикаментозному лечению курса ПФ при:
 - Высокой иммунологической активности (повышение титра антикардиальных АТ, особенно на исходный титр АТ к проводящей системе 1:160 и более)
 - Давности заболевания менее 35 месяцев и отсутствии выраженных органических изменений миокарда
 - Невозможности или нежелательности назначения ГКС или отказе пациента от их приема
 - Отсутствии общих противопоказаний к ПФ

2. У пациента с миокардитом и развитием синдрома ДКМП целесообразно выполнение дополнительного к медикаментозному лечению курса ПФ при:

- ФВ ЛЖ менее 37% и объеме ПП более 72 мл по данным Эхо-КГ
- Давности заболевания менее 17 месяцев
- Невозможности или нежелательности назначения ГКС или отказе пациента от их приема
- Отсутствии общих противопоказаний к ПФ

3. Пациентам с миокардитом после выполнения курса ПФ возможно назначение более низких доз ГКС (0,1-0,2 мг/кг) или же назначение гидроксихлорохина или азатиоприна.

В завершение следует сказать, что наше исследование дает основания для применения ПФ в качестве дополнительного эффективного и безопасного метода лечения пациентов с инфекционно-иммунным миокардитом, позволяет избегать назначения агрессивных режимов иммуносупрессивной терапии или не назначать её вообще. При грамотном отборе пациентов с хорошим прогнозируемым ответом на лечение эффективность этого метода достаточно высока.

ВЫВОДЫ

1. Положительный клинический эффект ПФ (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 ПФ в сопоставлении с 32% в группе сравнения. 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 ПФ 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 ГКС: 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 ГКС после выполнения ПФ 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 ПФ у пациентов с аритмиями является исходный титр АТ к проводящей системе $\geq 1:160$, который обладал 73,7% чувствительностью и 100% специфичностью (AUC 0,868, $p=0,045$); фактором, ассоциированным с хорошим ответом у пациентов с ДКМП иммунно-воспалительного генеза, стала исходная ФВ ЛЖ $< 37\%$, обладающая 81,8% чувствительностью и 87,5% специфичностью (AUC 0,847, $p=0,012$). 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. ПФ у пациентов с аритмиями и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза, резистентными к стандартной терапии, показан в качестве дополнительного эффективного и безопасного метода лечения. При учете факторов, ассоциированных с хорошим ответом на ПФ, 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 иммунно-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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААП	– антиаритмические препараты
АД	– артериальное давление
АНФ	– антинуклеарный фактор
АПФ	– ангиотензин превращающий фермент
АСЛО	– антистрептолизина-О
АТ	– антитела
ВСС	– внезапная сердечная смерть
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГКС	– глюкокортикостероиды
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ЖТ	– желудочковая тахикардия
ЖЭ	– желудочковая экстрасистолия
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИСТ	– иммуносупрессивная терапия
КАГ	– коронароангиография
КДО	– конечный диастолический объем
КДР	– конечный диастолический размер
КФК	– креатинфосфокиназа
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МР	– митральная регургитация
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НЖЭ	– наджелудочковая экстрасистолия

ОЦП – объем циркулирующей плазмы
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
ПФ – плазмаферез
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РФ – ревматоидный фактор
РЧА – радиочастотная абляция
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СРБ – С-реактивный белок
ТР – трикуспидальная регургитация
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия
Эхо-КГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева, И.Н. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике миокардита и определении прогноза у больных с синдромом ДКМП в сопоставлении с биопсией миокарда / И.Н. Алиева, О.В. Благова, Н.В. Гагарина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017. - №2, - С.39-49.
2. Белецкая, Л.В. Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии / Л.В. Белецкая, Т.А. Данилова // Иммунолюминесценция в медицине / под ред. Е.Н. Левиной. – М.: Медицина, 1997. – С. 145–183.
3. Благова, О.В. 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.
4. Благова, О.В. Эффективность иммуносупрессивной терапии у вируснегативных и вирусопозитивных больных с морфологически верифицированным лимфоцитарным миокардитом / О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А. Коган, В.А. Сулимов // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, №8. – С.57-67.
5. Василец Л.М. Пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии и желудочковая экстрасистолия: клинико-электрофизиологические и биохимические аспекты оптимизации лечения: : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.06 / Василец Любовь Михайловна - Пермь, 2000. - 48 с.
6. Данилова, Т.А. Гетерофильные антитела к антигенам интерстициальной соединительной ткани и эндотелия сосудов миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Данилова Т.А., Куприянова А.Г., Куренкова Л.Г. и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2004. – № 3. – С. 5–8.
7. Липец, А.И. Плазмаферез как метод терапии нарушений сердечного ритма: опыт применения / А.И. Липец, П.Д. Васильев, В.М. Барсуков и др. //

Тезисы докл. первого конгресса ассоциации кардиологов стран СНГ.- М., 1997. – С.276.

8. Логачева И.В. Лечебное воздействие плазмафереза и а-токоферола у больных ишемической болезнью сердца / И.В. Логачева, Л.А. Лещинский, И.И. Однопозов, Н.Г. Чернышева // Клиническая медицина.-1998.-№10.- С.29-32.

9. Недоступ, А.В. Использование плазмафереза при лечении нарушений ритма сердца, резистентных к лекарственной терапии / А.В. Недоступ , Д.А. Царегородцев, Рагимов А.А. и др. // Терапевтический архив. - 2002. - Т. 74. - № 12. - С.41-46.

10. Недоступ, А.В. Применение гемосорбции и плазмафереза для лечения аритмий сердца (предварительное сообщение) / А.В. Недоступ, В.В. Панасюк, Д.А. Болдырев и др. // Терапевтический архив. №8. - 1994. - С. 35-36.

11. Недоступ, А.В. Применение экстракорпоральной очистки крови для лечения нарушений сердечного ритма / А.В. Недоступ, В.В. Панасюк, Д.А. Болдырев и др. // Тер. арх.- 1996.- т.68.- №4.- С.9-11.

12. Недоступ, А.В. Экстракорпоральная очистка крови новый метод лечения мерцательной аритмии / А.В. Недоступ, В.В. Панасюк, Д.А. Болдырев, И.И. Иванов // В кн.: Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века. - СПб-Ижевск-Москва. - 1998. - С. 163-170.

13. Abdel-Aty, H. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches / H. Abdel-Aty, P. Boye, A. Zagrosek, R. Wassmuth et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45(11). – P. 1815–1822.

14. Agewall, S. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries / S. Agewall, J.F. Beltrame, H.R. Reynolds, et al.// Eur Heart J. – 2017. –Vol.38. – P.143–153.

15. Aletras, A.H. ACUT2E TSE-SSFP: a hybrid method for T2-weighted imaging of edema in the heart / A.H. Aletras, P. Kellman, J.A. Derbyshire, et al. // Magn. Reson. Med. – 2008. – Vol. 59 (2). – P. 229–235.

16. Ameling, S. Changes of myocardial gene expression and protein composition in patients with dilated cardiomyopathy after immunoadsorption with subsequent immunoglobulin substitution / S. Ameling, G. Bhardwaj, E. Hammer // *Basic Res Cardiol.* – 2016. – Vol. 111(5):53. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27412778>
17. Ameling, S. Myocardial gene expression profiles and cardiodepressant autoantibodies predict response of patients with dilated cardiomyopathy to immunoadsorption therapy / S. Ameling, L. Herda, E. Hammer, et al. // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol.34. – P.666–675.
18. Aretz, H.T. Myocarditis: a histopathologic definition and classification / H.T. Aretz, M.E. Billingham, W.D. Edwards et al. // *Am. J. Cardiol. Pathol.* – 1985. – Vol.1. – P. 1–10.
19. Aretz, H.T. Myocarditis: the Dallas criteria / H.T. Aretz // *Hum. Pathol.* – 1987. – Vol. 18(6). – P.619-624.
20. Baba, A. Autoantibodies produced against sarcolemmal Na-K-ATPase: possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy / A. Baba, T. Yoshikawa, S. Ogawa // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. – Vol.40. – P.1153–1159.
21. Baccouche, H. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease / H. Baccouche, H. Mahrholdt, G. Meinhardt, et al. // *Eur. Heart. J.* – 2009. Vol.30. – P.2869–2879.
22. Bahk, T.J. Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis / T.J. Bahk, M.D. Daniels, J.S. Leon, et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 125(1). – P. 85–93.
23. Baksi, A. J. Arrhythmias in Viral Myocarditis and Pericarditis / A. J. Baksi, G. S. Kanaganayagam, S. K. Prasad // *Cardiac. Electrophysiology Clinics.* – 2015. – Vol. 7(2). – P. 269–281.

24. Baumgratz, J. F. Cardiogenic shock due to cytomegalovirus myocarditis: successful clinical treatment / J. F. Baumgratz, J. H. Vila, J. P. Silva, et al. // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2010. – Vol. 25. – P. 149-153.
25. Beton, O. The practical value of technetium-99m-MIBI SPET to differentiate between ischemic and non-ischemic heart failure presenting with exertional dyspnea / O. Beton, O. Kurmus, L.D. Asarcikli, et al. // *Hell. J. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 19(2). – P.147-154.
26. Bowles, N.E. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults / N.E. Bowles, J. Ni, D.L. Kearney et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol.42. – P.466–72.
27. Burgstaler, E.A. Treatment of chronic dilated cardiomyopathy with immunoadsorption using the Staphylococcal A-agarose column: a comparison of immunoglobulin reduction using two different techniques / E.A. Burgstaler, L.T. Cooper, J.L. Winters // *J. Clin. Apher.* – 2007. – Vol.22. – P.224–232.
28. Caforio, A.L. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis / A.L. Caforio, F. Calabrese, A. Angelini et al. // *Eur. Heart. J.* – 2007. –Vol. 28. – P.1326–1333.
29. Caforio, A.L. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis / A.L.P. Caforio, A. Brucato, A.Doria et al. // *Heart.* – 2010. –Vol. 96. – P.779–784.
30. Caforio, A.L. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis / A.L. Caforio, R. Marcolongo, C. Basso, S. Iliceto // *Heart.* – 2015. –Vol.101. – P.1332–1344.
31. Caforio, A.L. 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 J.* – 2013. –Vol. 34(33). – P.2636-2648.
32. Caforio, A.L. Myocarditis: A Clinical Overview / A. L. Caforio, G. Malipiero, R. Marcolongo, S. Iliceto // *Current Cardiology Reports.* – 2017. – Vol. 19(7). – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28540649>.

33. Caforio, A.L. 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. – P.76-83.
34. Castellanos-Moreira, R. Successful extracorporeal membrane oxygenation in a patient with fulminant lupus myocarditis / R. Castellanos-Moreira, S. Rodríguez-García, T. López-Sobrino et al. // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. – 2017. – V. 70(11). – P.1013-1014.
35. Chatre, C. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature / C. Chatre, F. Roubille, H. Vernhet. // *Drug Saf.* – 2018. – Vol. 41(10). – P. 919-931.
36. Chen, H. S. Corticosteroids for viral myocarditis / H. S. Chen, W. Wang, S. N. Wu, J. P. Liu // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol.10. – URL. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136037>.
37. Cheng, M.P. Post-vaccination myositis and myocarditis in a previously healthy male / M.P. Cheng, M.G. Kozoriz, A.A. Ahmadi, et al. // *Asthma Clin. Immunol.* – 2016. – Vol.12. – URL. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4751718/>.
38. Chimenti, C. Histological substrate of human atrial fibrillation / C. Chimenti, M.A. Russo, A. Carpi et al. // *Biomed. Pharmacother.* – 2010. - Vol. 64(3). – P.177-183.
39. Christ, T. Acute hemodynamic effects during immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy positive for b1-adrenoreceptor autoantibodies / T. Christ, D. Dobrev, G. Wallukat, S. et al. // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 2001. Vol.23. – P.141–144.
40. Cooper, L. T. Myocarditis / L. T. Cooper // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. - Vol.360 (15). – P. 1526–1538.
41. Cooper, L.T. A pilot study to assess the safety of protein A immunoadsorption for chronic dilated cardiomyopathy / L.T. Cooper, M. Belohlavek, J. Korinek et al. // *J. Clin. Apher.* – 2007. – Vol.22. – P. 210–214.
42. Cooper, L.T. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the

American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / L.T. Cooper, K.L. Baughman, A.M. Feldman et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol.50. – P.1914–1931.

43. Dandel, M. Efficacy of immunoadsorption as bridge-to-transplant therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and evidence of beta-1 adrenoreceptor autoantibodies / M. Dandel, G. Wallukat, A. Englert et al. // J. Heart Lung Transpl. - 2010. – Vol. 20(2S). – P.163–164.

44. Dehtiar, N. Cytomegalovirus myocarditis in a healthy infant: complete recovery after ganciclovir treatment / N. Dehtiar, M. Eherlichman, E. Picard et al. // Pediatr. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 2 (3). – P.271–273.

45. Dennert, R. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load / R. Dennert, S. Velthuis, S. Schalla, et al. // Antivir. Ther. – 2010. – Vol. 15. – P. 193-201.

46. Dennert, R. Parvovirus-B19-associated fulminant myocarditis successfully treated with immunosuppressive and antiviral therapy / R. Dennert, S. Velthuis, D. Westermann et al. // Antivir. Ther. – 2010. – Vol. 15. – P.681-685.

47. Doesch, A.O. Effects of protein A immunoadsorption in patients with chronic dilated cardiomyopathy / A.O. Doesch, S. Mueller, M. Konstandin et al. // J. Clin. Apher. – 2010. – Vol. 25. – P.315–322.

48. Dorfffel, W.V. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy / W.V. Dorfffel, G. Wallukat, G. Baumann, S.B. Felix. // Ther. Apher. – 2000. – Vol.4. – P.235–238.

49. Dorfffel, W.V. Immunoadsorption in idiopathic dilated cardiomyopathy, a 3-year follow-up. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption / W.V. Dorfffel, G. Wallukat, Y. Dorfffel et al. // Int. J. Cardiol. - 2004. – Vol.97. – P.529–534.

50. Dorfffel, W.V. Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy / W.V. Dorfffel, S.B. Felix, G. Wallukat, S. Brehme et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 95. - P.1994 –1997.

51. Elliott, P. 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. // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29(2). – P.270-276.
52. Elliott, P. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy / P. Elliott // *Heart*. – 2000. – Vol.84. – P.106–112.
53. Escher, F. Analysis of endomyocardial biopsies in suspected myocarditis—diagnostic value of left versus right ventricular biopsy / F. Escher, D. Lassner, U. Kuhl, U. Gross et al. // *Int. J. Cardiol*. – 2014. – Vol. 177(1). – P.76–78.
54. Faggiano, P. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature / P. Faggiano, A. D'Aloia, A. et al. // *Eur. J. Heart Fail*. – 2004. – Vol. 6(6). – P.687-691.
55. Fairweather, D. Update on coxsackievirus B3 myocarditis / D. Fairweather, K. A. Stafford, Y. K. Sung. // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2012. - Vol. 24(4). – P. 401–407.
56. Felix, S.B. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study / S.B. Felix, A. Staudt, W.V. Dorffel, V. Stangl et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2000. – Vol. 35. – P.1590–1598.
57. Felker, G.M. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy / G.M. Felker, R.E. Thompson, J.M. Hare et al. // *N. Engl. J. Med*. – 2000. - Vol. 342(15), - P.1077-1084.
58. Figueredo, V.M. Chemical cardiomyopathies: the negative effects of medications and nonprescribed drugs on the heart / V.M. Figueredo // *Am. J. Med*. – 2011. – Vol. 124. – P.480–488.
59. Foerster, S.R. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry / S.R. Foerster, C.E. Canter, A. Cinar et al. // *Circ. Heart Fail*. – 2010. – Vol. 3(6). – P.689–697.

60. Francone, M. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis / M. Francone, C. Chimenti, N. Galea, et al. // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2014. – Vol. 7(3). – P. 254–263.
61. Freimuth, P. The coxsackievirus and adenovirus receptor / P. Freimuth, L. Philipson, S.D. Carson. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol.323. – P.67–87.
62. Friedrich, M.G. 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.
63. Friedrich, M.G. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis / M.G. Friedrich, F. Marcotte // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2013. – Vol.6 (5). – P.833–839.
64. Frustaci, A. Cardiac biopsy in patients with "primary" atrial fibrillation Histologic evidence of occult myocardial diseases / A. Frustaci, M. Caldarulo, A. Buffon, et al. // *Chest*. – 1991. – Vol. 100(2). – P.303-306.
65. Frustaci, A. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome / A. Frustaci, S.G. Priori, M. Pieroni, et al. // *Circulation*. - 2005. – Vol.112. – P.3680–3687.
66. Frustaci, A. 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. – P.857-863.
67. 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. J.* – 2009. – Vol.30. – P.1995-2002.
68. Gesinde, M.O. Plasma exchange treatment to reduce anti-b1-adrenergic receptor antibody in a patient with dilated cardiomyopathy / M.O. Gesinde, L.B. Tan, H.C. Gooi // *J. Clin. Apher.* – 2007. – Vol. 22. – P.241–242.
69. Gibbons, R.J. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines) / R.J. Gibbons, G.J. Balady, J.T. Bricker , et al. // *J. Am. Coll.*

Cardiol. – 2006. - Vol. 48(8). – URL. -
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392846>.

70. Goland, S. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: series of six patients and review of literature / S. Goland, L. S. Czer, R. J. Siegel et al. // Can. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 24. – P. 571-574.

71. Hessel, F.P. Economic evaluation and survival analysis of immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / F.P. Hessel, C. Wegner, J. Muller et al. // Eur. J. Health. Econ. – 2004. – Vol. 5. – P. 58–63.

72. Hosenpud, J.D. Unexpected myocardial disease in patients with life threatening arrhythmias / J.D. Hosenpud, J.H. McAnulty, N.R. Niles // Br. Heart J. – 1986. – Vol. 56(1). – P. 55-61.

73. Hsu, K.H. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience / K.H. Hsu, N.H. Chi, H.Y. Yu, C.H. Wang et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2011. – Vol. 40(3). – P. 682-688.

74. Hunt, S.A. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation / S.A. Hunt, W.T. Abraham, M.H. Chin et al. // Circulation. - 2009. – Vol. 119(14). – P. 391–479.

75. Ito, H. Amiodarone inhibits interleukin 6 production and attenuates myocardial injury induced by viral myocarditis in mice / H. Ito, K. Ono, R. Nishio et al. // Cytokine. – 2002. – Vol. 17(4). – P. 197–202.

76. Jahns, R. Pathological autoantibodies in cardiomyopathy / R. Jahns, V. Boivin, V. Schwarzbach et al. // Autoimmunity. – 2008. – Vol. 41(6). – P. 454-461.

77. Jensen, J. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio / J. Jensen, L.P. Ma, M.L. Fu, et al. // Clin. Res. Cardiol. – 2010. – Vol. 99. – P. 445–452.

78. Kallwellis-Opara, A. Immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution decreases myocardial gene expression of desmin in dilated cardiomyopathy / A. Kallwellis-Opara, A. Staudt, C. Trimpert et al. // J. Mol. Med. – 2007. – Vol. 85. – P. 1429–1435.
79. Kawai, C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future / C. Kawai // Circulation. – 1999. – Vol.99. – P.1091–1100.
80. Kempf, T. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure / T. Kempf, S. von Haehling, T. Peter et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol.50. – P. 1054–1060.
81. Kim, H. S. Fulminant myocarditis successfully treated with high-dose immunoglobulin / H. S. Kim, S. Sohn, J. Y. Park, J. W. Seo // Int. J. Cardiol. – 2004. – Vol.96. – P. 485-486.
82. Kindermann, I. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf, et al. // Circulation. – 2008. - Vol. 118(6). – P. 639–648.
83. Kindermann, I. Update on Myocarditis / I. Kindermann, C. Barth, F. Mahfoud et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 59(9). - P. 779–792.
84. Kishimoto, C. Therapy with immunoglobulin in patients with acute myocarditis and cardiomyopathy: analysis of leukocyte balance / C. Kishimoto, K. Shioji, T. Hashimoto // Heart Vessels. – 2014. Vol. 29. – P. 336-342.
85. Kishimoto, C. Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress / C. Kishimoto, K. Shioji, M. Kinoshita et al. // Int. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91. – P.173-178.
86. Kobayashi, Y. Clinical, electrophysiological, and histopathological observations in supraventricular tachycardia / Y. Kobayashi, T. Yazawa, T. Baba, et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1988. – Vol. 11(8). – P.1154-1167.

87. Koizumi, K. Outcomes of plasma exchange for severe dilated cardiomyopathy in children / K. Koizumi, M. Hoshiai, T. Toda et al. // *Heart Vessels*. – 2017. – Vol. 32(1). P.61-67.
88. Krueger, G.R. Human herpesvirus-6: a short review of its biological behavior / G.R. Krueger, D.V. Ablashi // *Intervirology*. – 2003. – Vol.46. – P. 257–269.
89. Kühl, U. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction / U. Kuhl, M. Pauschinger, Schwimmbeck et al. // *Circulation*. – 2003. - Vol. 107. – P.2793-2798.
90. Kühl, U. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction / U. Kühl, M. Pauschinger, T. Bock et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol.108. – P.945–950.
91. Kühl, U. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction / U. Kühl, M. Pauschinger, B. Seeberg et al. // *Circulation*. – 2005. - Vol. 112(13). – P.1965-1970.
92. Lauer, B. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis / B. Lauer, C. Niederau, U. Kuhl et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1997. – Vol. 30. – P.1354–1359.
93. Lenzo, J.C. Ganciclovir and cidofovir treatment of cytomegalovirus-induced myocarditis in mice / J.C. Lenzo, G.R. Shellam, C.M. Lawson // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2001. – Vol. 45(5). – P.1444–1449.
94. Leone, O. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology // O. Leone, J.P. Veinot, A. Angelini // *Cardiovasc. Pathol.* – 2012. – Vol.21. – P. 245–274.
95. Lewek, J. Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implication / J. Lewek, K. Kaczmarek, I. Cygankiewicz // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* - 2014. - Vol. 12(9). – P.107. P. 7-85.
96. Liu, P. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response / P. Liu, T. Martino, M.A. Opavsky, J. Penninger // *Can. J. Cardiol.* - 1996. – Vol.12. – P.935–943.

97. Lobo, M. L. S. Fulminant myocarditis associated with the H1N1 influenza virus: case report and literature review / M. L. S. Lobo, Â. Taguchi, H. A. Gaspar, et al. // *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. – 2014. - Vol 26(3). – P. 321–326.
98. Lorusso, R. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adult patients: a 5-year multi-institutional experience / R. Lorusso, P. Centofanti, S. Gelsomino et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol.101. – P.919–926.
99. Lu, C. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. Lu, F. Qin, Y. Yan et al. // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2016. – Vol. 17(8). – P.631-637.
100. Mahfoud, F. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? / F. Mahfoud, B. Gartner, M. Kindermann et al. // *Eur. Heart. J.* – 2011. – Vol.32. – P.897–903.
101. Mahrholdt, H. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology / H. Mahrholdt, C. Goedecke, A. Wagner, G. Meinhardt et al. // *Circulation*, - 2004. – Vol. 109(10). – P.1250–1258.
102. Marc-Alexander, O. Predictors of long-term outcome in patients with biopsy proven inflammatory cardiomyopathy / O. Marc-Alexander , M. Christoph , T.H. Chen // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2018. – Vol. 15(5). – P.363-371.
103. Mason, J.W. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators / J.W. Mason, J.B. O’Connell, A. Herskowitz et al. // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol.333. – P.269–275.
104. Matsui, S. Amiodarone minimizes experimental autoimmune myocarditis in rats / S. Matsui, Z.P. Zong, J.F. Han, et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – V. 469. - P. 165–173.
105. McCormack J.G. Successful treatment of severe cytomegalovirus infection with ganciclovir in an immunocompetent host / J.G. McCormack, S.D. Bowler, J.E. Donnelly, C. Steadman // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 26(4). – P.1007–1008.

106. McMurray, J.J. ESC committee for practice guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker et al. // *Eur. Heart. J.* - 2012. – Vol.33. – P.1787–1847.

107. McNamara, D. M. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy // D. M. McNamara, R. Holubkov, R. C. Starling // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. P.2254- 2259.

108. Mirabel, M. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support / M. Mirabel, C.E. Luyt, P. Leprince et al. // *Crit. Care. Med.* – 2011. – Vol. 39. - P.1029–1035.

109. Mitrofanova, L.B. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation / L.B. Mitrofanova, V. Orshanskaya, S.Y. Ho et al. // *Europace.* - 2016. - Vol.18 (l 4). - P. 156-162.

110. Mobini, R. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against b1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. R. Mobini, A. Staudt, S.B. Felix et al. // *J. Autoimmun.* – 2003. – Vol. 20. – P.345–350.

111. Moriguchi, T. Plasma exchange for the patients with dilated cardiomyopathy in children is safe and effective in improving both cardiac function and daily activities / T. Moriguchi, K. Koizumi, K. Matsuda et al. // *Journal of Artificial Organs.* – 2017. – Vol. 20(3). – P.236-243.

112. Muller, J. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / J. Muller, G. Wallukat, M. Dandel et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P.385–391.

113. Nagatomo, Y. Specific immunoadsorption therapy using tryptophan column in patients with refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy / Y. Nagatomo, A. Baba, H. Ito et al. // *J. Clin. Apher.* – 2011. – Vol.26. – P.1–8.

114. Noutsias, M. Human coxsackieadenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections / M. Noutsias, H. Fechner, H. de Jonge et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol.104. – P.275–280.
115. Ntusi, N. A. B. HIV and myocarditis / N. A. B. Ntusi // *Current Opinion in HIV and AIDS*. – 2017. – Vol. 12(6). – P.561–565.
116. Ohlow, M.A. Therapeutic effect of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy: Results from the observational prospective Bad Berka Registry / M.A. Ohlow, M. Brunelli, M. Schreiber et al. // *J Cardiol*. – 2017. – Vol. 69(2). – P.409-416.
117. Olejarz, W. Mycophenolate mofetil-a new atheropreventive drug? / W. Olejarz, D. Bryk, D. Zapolska-Downar et al. // *Acta. Pol. Pharm*. – 2014. – Vol.71(3). – P.353-361.
118. Parrillo, J.E. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy / J.E. Parrillo, R.E. Cunnion, S.E. Epstein et al. // *N. Engl. J. Med*. - 1989. – Vol. 321. – P.1061–1068.
119. Pattynama, P.M. Evaluation of cardiac function with magnetic resonance imaging / P.M. Pattynama, A. De Roos, E.E. Van der Wall, A.E. Van Voorthuisen // *Am. Heart J*. – 1994. – Vol. 128(3). – P. 595–607.
120. Pauschinger, M. Carvedilol improves left ventricular function in murine coxsackievirus-induced acute myocarditis association with reduced myocardial interleukin-1beta and MMP-8 expression and a modulated immune response / M. Pauschinger, S. Rutschow, K. Chandrasekharan et al. // *Eur. J. Heart Fail*. – 2005. – Vol. 7(4), - P. 444–452.
121. Pauschinger, M. Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic left ventricular dysfunction / M. Pauschinger, N.E. Bowles, F.J. Fuentes-Garcia et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol.99. – P. 1348–1354.
122. Phillips, M.P. Sudden cardiac death in Air Force recruits / M.P. Phillips, M. Robinowitz, J.R. Higgins et al. // *JAMA*. – 1986. – Vol. 256. – P.2696–2699.

123. Pieroni, M. Myocarditis Presenting with Ventricular Arrhythmias: Role of Electroanatomical Mapping-Guided Endomyocardial Biopsy in Differential Diagnosis / M. Pieroni, C. Smaldone, F. Bellocchi / Myocarditis by Dr. Daniela Cihakova. - IntechOpen. – 2011. Vol.428, - P.365-386.

124. Pinto, Y.M. 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. J. – 2016. – Vol. 37(23). – P.1850-1858.

125. Priori, S.G. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) / S.G. Priori, C. Blomström-Lundqvist, A. Mazzanti et al. // Europace. – 2015. – Vol.17. – P. 1601–1687.

126. Radunski, U.K. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging / U.K. Radunski, G.K. Lund, C. Stehning, B. Schnackenburg et al. // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 7(7). – P.667–675.

127. Rehman, S.U. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure / S.U. Rehman, T. Mueller, J.L. Januzzi // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol.52. – P.1458–1465.

128. Rezkalla, S. Effect of metoprolol in acute coxsackievirus B3 murine myocarditis / S. Rezkalla, R.A. Kloner, G. Khatib, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1988. – Vol. 12 (2). – P. 412–414.

129. Rezkalla, S.H. Influenza-related viral myocarditis / S.H. Rezkalla, R.A. Kloner // WMJ. – 2010. – Vol.109. – P.209–213.

130. Richardson, P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of

cardiomyopathies / P. Richardson, W. McKenna, M. Bristow et al. // *Circulation*. – 1996. – Vol.93. – P.841–842.

131. Ruffatti, A. Plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and bethametasone - a combined protocol to treat autoimmune congenital heart block: a prospective cohort study / A. Ruffatti, A. Cerutti, M. Favaro et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2016. - Vol. 34(4). - P.706-713.

132. Sagar, S. Myocarditis / S. Sagar, P. P. Liu, L. T. Cooper Jr. // *The Lancet*. – 2012. - Vol. 379(9817). – P.738–747.

133. Saito, J. Electrical remodeling of the ventricular myocardium in myocarditis: studies of rat experimental autoimmune myocarditis / J. Saito, S. Niwano, H. Niwano et al. // *Circ. J.* – 2002. – Vol. 66:97. – P.103.

134. Saxena, A. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block / A. Saxena, P.M. Izmirly, B. Mendez et al. // *Cardiol. Rev.* - 2014. - Vol. 22(6). - P. 263-267.

135. Schultheiss, H.P. The Effect of subcutaneous treatment with interferon-Beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy / H.P. Schultheiss, C. Piper, O. Sowade et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol.118. – P.2312.

136. Schulze, K. Antibodies to ADP-ATP carrier—an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy—impair cardiac function / K. Schulze, B.F. Becker, R. Schauer, H.P. Schultheiss // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. – P. 959–969.

137. Schwartz, J. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice — Evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue / J. Schwartz, A. Padmanabhan, N. Aqui et al. // *Journal of Clinical Apheresis*. – 2016. – Vol. 31(3). – P.149-162.

138. Shaboodien, G. Prevalence of myocarditis and cardiotropic virus infection in Africans with HIV-associated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy and heart transplant recipients: a pilot study: cardiovascular topic / G. Shaboodien, C. Maske, H. Wainwright et al. // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2013. – Vol. 24(6). – P.218-223.

139. Shi Y, Chen C, Lisewski U, et al. Cardiac deletion of the Cocksackievirus-adenovirus receptor abolishes Cocksackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1219–26.
140. Simonetti, O.P. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction / O.P. Simonetti, R.J. Kim, D.S. Fieno et al. // *Radiology*. – 2001. - Vol. 218(1). – P.215–223.
141. Simpson, K.E. High Frequency of Detection by PCR of Viral Nucleic Acid in the Blood of Infants Presenting with Clinical Myocarditis / K.E. Simpson, G.A. Storch, C.K. Lee et al. // *Pediatr Cardiol*. – 2016. – Vol. 37(2). P. 399-404.
142. Sławek, S. Endomyocardial biopsy via the femoral access - still safe and valuable diagnostic tool / S. Sławek, A. Araszkiewicz, A. Gaczkowska et al. // *BMC Cardiovasc. Disord*. – 2016. – Vol.16. – P.222.
143. Staudt, A. Fc(gamma)-receptor IIa polymorphism and the role of immunoadsorption in cardiac dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy / A. Staudt, L.R. Herda, C. Trimpert et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol.87. – P.452–458.
144. Staudt, A. Fcg receptors IIa on cardiomyocytes and their potential functional relevance in dilated cardiomyopathy / A. Staudt, P. Eichler, C. Trimpert // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2007. – Vol. 49. – P.1684–1692.
145. Staudt, A. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoadsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution / A. Staudt, F. Schaper, V. Stangl et al. // *Circulation*. - 2001. – Vol.103. – P.2681–2686.
146. Staudt, A. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy / A. Staudt, M. Bohm, F. Knebel et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol.106. – P.2448–2453.
147. Staudt, A. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy / A. Staudt, Y. Staudt, M. Dorr et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2004. – Vol.44. – P.829–836.

148. Staudt, Y. Effects of antibodies obtained from patients with dilated cardiomyopathy on the function of isolated rat hearts / Y. Staudt, C. Trimpert, K. Birkenmeier // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol.36. – P.85–90.
149. Stille-Siegener, M. Subclassification of dilated cardiomyopathy and interferon treatment / M. Stille-Siegener, A. Heim, H. R. Figulla // *Eur. Heart. J.* – 1995. – Vol.16, - P.147-149.
150. Stork, S. Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy / S. Stork, V. Boivin, R. Horf, L. Hein et al. // *Am. Heart. J.* – 2006. – Vol.152. – P. 697–704.
151. Strain, J.E. Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease / J.E. Strain, R.M. Grose, S.M. Factor et al. // *Circulation.* – 1983. – Vol. 68(6). – P.1171-1181.
152. Sugiyama, H. Plasma exchange for removal of antibeta1-adrenergic receptor antibody in a small child with dilated cardiomyopathy / H. Sugiyama, M. Hoshiai, K. Sugita, K. Matsuda // *Pediatr. Cardiol.* – 2009. – Vol.30. – P.374–376.
153. Sugrue, D.D. Cardiac histologic findings in patients with life-threatening ventricular arrhythmias of unknown origin / D.D. Sugrue, D.R. Holmes Jr, B.J. Gersh et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1984. – Vol. 4(5). – P.952-957.
154. Sukumaran, V. Telmisartan ameliorates experimental autoimmune myocarditis associated with inhibition of inflammation and oxidative stress / V. Sukumaran, K. Watanabe, P.T. Veeraveedu et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vo. 652 (1–3). – P. 126–135.
155. Suzuki, S. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure / S. Suzuki, Y. Takeishi, T. Niizeki, Y. Koyama et al. // *Am. Heart. J.* – 2008. – Vol.155. – P.75–81.
156. Szczepiorkowski, Z.M. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis / Z.M. Szczepiorkowski, J.L. Winters, N. Bandarenko, H.C. Kim et al. // *J. Clin. Apher.* – 2010. – Vol.25. – P.83–177.

157. Takaoka, H. Diagnostic accuracy of CT for the detection of left ventricular myocardial fibrosis in various myocardial diseases / H. Takaoka, N. Funabashi, Uehara Met al. // *International Journal of Cardiology*. – 2017. - Vol. 228. – P.375-379.
158. Tonello, M. Plasma exchange effectively removes 52- and 60-kDa anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies in pregnant women with congenital heart block / M. Tonello, A. Ruffatti, P. Marson et al. // *Transfusion*. – 2015. - Vol. 55(7). - P.1782-1786.
159. Torre-Amione, G. Therapeutic plasma exchange a potential strategy for patients with advanced heart failure / G. Torre-Amione, C.M. Orrego, N. Khalil, C. Kotther-Assad, et al. // *J. Clin. Apher.* – 2010. – Vol.25. – P.323–330.
160. Trimpert, C. Immunoabsorption in dilated Apheresis in iDCM cardiomyopathy: long-term reduction of cardiodepressant antibodies / C. Trimpert, L.R. Herda, L.G. Eckerle, S. Pohle et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol.40. – P.685–691.
161. Ukena, C. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis / C. Ukena, F. Mahfoud, I. Kindermann, R. Kandolf et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P.398–405.
162. Van Kimmenade, R.R. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure / R.R. Van Kimmenade, J.L. Jr Januzzi, P.T. Ellinor, U.C. Sharma, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. – Vol.48. – P.1217–1224.
163. Verdonschot, J. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature / J. Verdonschot, M. Hazebroek, J. Merken et al. // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18(12). – P.1430–1441.
164. Wagner, A. Long-term follow-up of patients paragraph sign with acute myocarditis by magnetic paragraph sign resonance imaging / A. Wagner, J. Schulz-Menger, R. Dietz, M.G. Friedrich // *Magma*. – 2003. – Vol. 16 (1). – P.17–20.
165. Wallukat, G. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoabsorption / G. Wallukat, P. Reinke, W.V. Dorffel, H.P. Luther et al. // *Int. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 54. P.191–195.

166. Warraich, R.S. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates / R.S. Warraich, M. Noutsias, I. Kazak, B. Seeberg et al. // *Am. Heart. J.* – 2002. – Vol.143. – P. 1076–1084.
167. Weitsman, T. Prompt benefit of early immunosuppressive therapy in acute lymphocytic myocarditis with persistent heart failure / T. Weitsman, G. Weisz, A. Keren, T. Hasin // *Clin. Res. Cardiol.* – 2016. – Vol.105. – P.794–796.
168. Xiao, J. Anti-inflammatory effects of eplerenone on viral myocarditis / J. Xiao, M. Shimada, W. Liu et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11(4). – P. 349–353.
169. Yap, J. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review / J. Yap, F.Y. Lim, F. Gao, L.L. Teo et al. // *Clin Cardiol.* – 2015. – Vol. 38(10). P.621-628.
170. Yazaki, Y. Follow-up of two cases with dilated cardiomyopathy treated with immunomodulation / Y. Yazaki, M. Horigome, H. Kasai, U. Ikeda // *J. Card. Fail.* - 2009. – Vol.15. - P.174.
171. Yilmaz, A. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance / A. Yilmaz, I. Kindermann, M. Kindermann, F. Mahfoud, et al. // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122 (9). – P. 900–909.
172. Yilmaz, A. Imaging in inflammatory heart disease: from the past to current clinical practice / A. Yilmaz, K. Klingel, R. Kandolf, U. Sechtem // *Hellenic J. Cardiol.* - 2009. – Vol.50. – P.449–460.
173. Yonesaka, S. Clinical and histopathological studies in children with supraventricular tachycardia / S. Yonesaka, T. Takahashi, K. Tomimoto et al. // *Jpn. Circ. J.* – 1996. – Vol. 60(8). – P. 560-566.
174. Yoshikawa, T. Immunoabsorption therapy for dilated cardiomyopathy using tryptophan column—A prospective, multicenter, randomized, within-patient and parallel-group comparative study to evaluate efficacy and safety / T. Yoshikawa, A. Baba, M. Akaishi, Y. Wakabayashi et al. // *J. Clin. Apher.* – 2016. – Vol. 31(6). – P. 535–544.

175. Yue-Chun, L. Protective effects of carvedilol in murine model with the coxsackievirus B3-induced viral myocarditis / L. Yue-Chun, G. Li-Sha, R. Jiang-Hua et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2008. – Vol. 51(1). – P. 92–98.
176. Zhang, A. Immunomodulation by atorvastatin upregulates expression of gap junction proteins in coxsackievirus B3 (CVB3)-induced myocarditis / A. Zhang, H. Zhang, S. Wu // Inflamm. Res. – 2010. – Vol. 59(4). – P.255–262.
177. Zimmermann, O. Interferon beta-1b therapy in chronic viral dilated cardiomyopathy-is there a role for specific therapy? / O. Zimmermann, C. Rodewald, M. Radermacher, M. Vetter et al. // J. Card. Fail. – 2010. – Vol.16. – P.348-356.
178. Zimmermann, O. Myocardial biopsy based classification and treatment in patients with dilated cardiomyopathy / O. Zimmermann, M. Kochs, T.P. Zwaka, Z. Kaya et al. // International Journal of Cardiology. – 2005. – Vol. 104(1). – P.92–100.