

Эффективность лечения аритмий и синдрома дилатационной кардиомиопатии иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза

Куликова В. А.¹, Недоступ А. В.¹, Благова О. В.¹, Зайденов В. А.², Куприянова А. Г.³, Нечаев И. А.¹, Рагимов А. А.¹

Цель. Изучить эффективность плазмафереза в качестве основного вида патогенетического лечения или в сочетании с иммуносупрессивной терапией у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и аритмиями иммунно-воспалительного генеза.

Материал и методы. В основную группу включены 20 больных с аритмическим вариантом миокардита (с наджелудочковой/желудочковой экстрасистолой >3000/сут., n=3/8, фибрилляцией предсердий (ФП) n=9) и 14 пациентов с синдромом ДКМП (конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) 6,3±0,6 см, фракция выброса (ФВ) 33,5±8,1%). Критерием включения было повышение титров хотя бы 2 видов антикардиальных антител в ≥2 раза. Миокардит диагностирован с применением биопсии миокарда, магнитно-резонансной томографии, мультиспиральной компьютерной томографии, сцинтиграфии, коронарографии. Проведен курс дискретного плазмафереза. В группу сравнения вошли 26 больных с аритмическим вариантом миокардита и 19 с синдромом ДКМП (КДР 6,6±0,8 см, ФВ 32,6±7,3%), которым плазмаферез не выполнялся. Динамика оценивалась через 6 и 12 мес.

Результаты. В группах больных с аритмиями и ДКМП отмечено достоверное снижение титров антикардиальных антител непосредственно после плазмафереза и при контрольных исследованиях (p<0,05).

У больных с аритмиями хороший эффект (уменьшение количества экстрасистол и частоты мерцательной аритмии ≥75%) отмечен у 65% основной группы и 58% группы сравнения. Предиктором эффективности плазмафереза был титр специфического антинуклеарного фактора ≥1:40 (чувствительность 92,3%, специфичность 71,4%, AUC 0,813, p<0,05). Метилпреднизолон назначен 45% больным основной группы и 73% пациентам группы сравнения (p>0,05) в дозе 8 [4;16] и 16 [10;24] мг в день, соответственно, p>0,05.

У больных с ДКМП в основной группе получено достоверное (p<0,05) возрастание ФВ (до 41,4±8,2% и 46,3±12,7% vs 39,1±13,7% и 37,2±10,7% в группе сравнения) и дистанции теста с 6-минутной ходьбой. Хороший эффект (возрастание ФВ на 10% и более) отмечен у 50% основной группы и 32% группы сравнения. Предиктором эффективности плазмафереза стало систолическое давление в легочной артерии ≥28,5 мм рт.ст. (чувствительность 100%, специфичность 71,4%, AUC 0,893, p<0,05). В основной группе метилпреднизолон назначен 43% больным, в группе сравнения — 89%, p<0,05. Средние дозы метилпреднизолона в основной группе были достоверно ниже, чем в группе сравнения (8 [8;17,25] vs 16 [13;28] мг в день, p<0,05).

Заключение. Хороший клинический ответ на плазмаферез отмечен у 65% больных с аритмиями и у 50% пациентов с ДКМП иммунно-воспалительного генеза. У больных с различными вариантами миокардита проведение плазмафереза повышает эффективность антиаритмической и иммуносупрессивной терапии и позволяет воздержаться от агрессивных режимов иммуносупрессии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):32–43

http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-32-43

Ключевые слова: миокардит, дилатационная кардиомиопатия, аритмии, плазмаферез, иммуносупрессивная терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, Москва; ³Научно-Исследовательский Клинический Институт Педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Куликова В. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9255-5542, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5426-3151, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Зайденов В. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории иммуногистохимии, ORCID: 0000-0002-0102-9740, Куприянова А. Г. — к.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и иммунологии, ORCID: 0000-0002-1096-5717, Нечаев И. А. — к.м.н., врач-трансфузиолог Центра крови, ORCID: 0000-0002-3037-3516, Рагимов А. А. — д.м.н. профессор, директор Центра крови, ORCID: 0000-0002-4063-1101.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

kulikova-victoria@mail.ru

ААП — антиаритмические препараты, АНФ — антинуклеарный фактор, БСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МА — мерцательная аритмия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ПФ — плазмаферез, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РЧА — радиочастотная абляция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия.

Рукопись получена 31.07.2018

Рецензия получена 01.10.2018

Принята к публикации 02.11.2018



Treatment efficacy of arrhythmias and dilated cardiomyopathy syndrome of immune-inflammatory nature using plasmapheresis

Kulikova V. A.¹, Nedostup A. V.¹, Blagova O. V.¹, Zaidenov V. A.², Kupriyanova A. G.³, Nechaev I. A.¹, Ragimov A. A.¹

Aim. To study the efficacy of plasmapheresis as the main type of pathogenic treatment or in combination with immunosuppressive therapy in patients with dilated cardiomyopathy (DCMP) and arrhythmias of immune-inflammatory nature.

Material and methods. The main group included 20 patients with arrhythmic myocarditis (with premature supraventricular / ventricular contraction >3000/day, n=3/8, atrial fibrillation (AF) n=9) and 14 patients with DCMP syndrome (end-diastolic volume (EDV) left ventricle (LV) 6,3±0,6 cm, ejection fraction (EF) 33,5±8,1%). The inclusion criterion was an increase of at least 2 types of anti-cardiac antibodies titers ≥ twice. Myocarditis is diagnosed using myocardial biopsy, magnetic resonance imaging, multispiral computed tomography, scintigraphy, coronary angiography. We used a course of discrete plasmapheresis. The comparison group included 26 patients with an arrhythmic myocarditis and 19 with

DCMP syndrome (EDV 6,6±0,8 cm, EF 32,6±7,3%), which plasmapheresis was not used. Dynamics was assessed at 6 and 12 months.

Results. In groups of patients with arrhythmias and DCMP, a significant decrease in anti-cardiac antibodies titers was observed immediately after plasmapheresis and in control studies (p<0,05).

In patients with arrhythmias, a health-promoting effect (a decrease in the number of premature contraction and a frequency of atrial fibrillation ≥75%) was observed in 65% of the main group and 58% of the comparison group. Predictor of plasmapheresis efficiency was a titer of specific antinuclear factor ≥1: 40 (sensitivity — 92,3%, specificity — 71,4%, AUC — 0,813, p<0,05). Methylprednisolone was prescribed to 45% of patients in the main group and 73% to patients in the comparison group (p>0,05) at a dose of 8 [4; 16] and 16 [10; 24] mg per day, respectively, p>0,05.

In patients with DCMP in the main group, a significant increase in EF ($p < 0,05$) (up to $41,4 \pm 8,2\%$ and $46,3 \pm 12,7\%$ vs $39,1 \pm 13,7\%$ and $37,2 \pm 10,7\%$ in the comparison group) and the distance of 6-minute walking test was obtained. A good effect (increase in EF by 10% or more) was noted in 50% of the main group and 32% of the comparison group. The predictor of plasmapheresis efficacy was systolic pressure in the pulmonary artery $\geq 28,5$ mm Hg. (sensitivity — 100%, specificity — 71,4%, AUC — 0,893, $p < 0,05$). In the main group, methylprednisolone was assigned to 43% of patients, in the comparison group — 89%, $p < 0,05$. The average doses of methylprednisolone in the main group were significantly lower than in the comparison group (8 [8; 17,25] vs 16 [13; 28] mg per day, $p < 0,05$).

Conclusion. Positive clinical response to plasmapheresis was noted in 65% of patients with arrhythmias and in 50% of patients with DCMP of immune-inflammatory nature. In patients with different types of myocarditis, plasmapheresis increases the efficacy of antiarrhythmic and immunosuppressive therapy.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):32–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-32-43>

Key words: myocarditis, dilated cardiomyopathy, arrhythmias, plasmapheresis, immunosuppressive therapy.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow; ³Y. E. Veltishev The Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Kulikova V. A. ORCID: 0000-0002-9255-5542, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0002-5426-3151, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Zaidenov V. A. ORCID: 0000-0002-0102-9740, Kupriyanova A. G. ORCID: 0000-0002-1096-5717, Nechaev I. A. ORCID: 0000-0002-3037-3516, Ragimov A. A. ORCID: 0000-0002-4063-1101.

Received: 31.07.2018 Revision Received: 01.10.2018 Accepted: 02.11.2018

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется расширением левого желудочка (ЛЖ) и его систолической дисфункцией в отсутствии признаков гипертонического сердца, клапанных пороков и ишемической болезни сердца [1]. Однако спектр причин самой ДКМП весьма широк, что позволяет рассматривать ее как синдром; и одной из наиболее частых причин является миокардит (т.н. воспалительная кардиомиопатия). При эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) миокардит был выявлен у 9-16% взрослых и у 46% детей с ДКМП [2, 3]. В другом исследовании морфологическое исследование выявило миокардит у 25% пациентов и у 36% реципиентов с ДКМП при трансплантации сердца [4]. В 20-67% случаев в эндомикардиальных биоптатах выявляют вирусный геном (парвовирус В19 в 36,6%, энтеровирус в 32,6%, вирус герпеса человека 6 типа в 10,5% и аденовирус в 8,1% [5]).

Предполагаемый механизм развития воспалительной ДКМП заключается в аутоиммунном ответе, триггером которого является вирусная инфекция: вирусное повреждение кардиомиоцитов индуцирует пролиферацию антиген-специфичных Т-клеток, приводящую к выработке цитотоксических Т-клеток и продукции антител. Аутоантитела против антигенов миокарда (α -миозина, β_1 -, β_2 -адренорецепторов, тропонина I, T, Na-K-АТФазы, M2-мускариновых рецепторов, тяжелых цепей миозина и др.) определяются у 9-95% пациентов с ДКМП [5], что ассоциируется со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ, повышением частоты развития желудочковых аритмий и мерцательной аритмии (МА), а также риска внезапной сердечной смерти (ВСС) [6]. Показано также, что у здоровых родственников пациентов с ДКМП наличие аутоантител к структурам сердца являлись независимым предиктором развития систолической дисфункции и расширения полости ЛЖ [5].

Ключевая роль аутоантител в развитии ДКМП стала основой для применения различных методов афереза в ее комплексном лечении. Так, иммуно-

сорбция с удалением субкласса IgG-3 сопровождалась значимым улучшением функциональных показателей [7-9]. Плазмаферез (ПФ) в нескольких небольших исследованиях продемонстрировал сходный эффект [7, 10]. В целом аферез приводит к увеличению ФВ и ударного объема ЛЖ, сокращению его размеров, снижению легочного давления и функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение как минимум 12 мес. после процедуры, а также подавлению воспалительного процесса в миокарде, по данным контрольной ЭМБ [8]. Продemonстрировано увеличение 5-летней выживаемости и снижение ежегодных экономических затрат в данной группе пациентов [7]. Проводятся также единичные попытки выявить предикторы эффективности иммунсорбции [11].

Другим нередким проявлением латентного миокардита являются аритмии, причину которых зачастую не удается установить при стандартном обследовании (в этом случае их ошибочно относят к идиопатическим). Диагноз идиопатической МА ставится до 30% больных, особенно среди лиц молодого возраста [12]. Между тем, частота миокардита при “идиопатической” МА составляла 21,4% в биоптатах ЛЖ и 66% — в биоптатах межпредсердной перегородки [12], при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии — 12-20% [13], при желудочковых аритмиях — 8-33% [13, 14]. Нарушения ритма, вызванные миокардитом, нередко отличаются устойчивостью к антиаритмическим препаратам (ААП).

В литературе практически отсутствуют данные о применении методов афереза при аритмическом варианте миокардита. В 90-х годах одному из авторов этой статьи случайно в разговоре пришлось услышать об эффективности применения ПФ для лечения острых психотических состояний. В психиатрии этот эффект объясняют стрессорным воздействием на нервную систему. С учетом влияния нервной системы на патогенез аритмий нам представилось возможным использовать такое воздействие. Вместе с тем, еще более вероятной

была возможность прямого влияния измененных гуморальных характеристик крови на функциональное состояние миокарда. Совместно с В.В. Панасюком мы применили гемосорбцию для лечения медикаментозно резистентных аритмий и получили эффект более чем у половины больных. Позднее не меньший эффект был получен от применения существенно более дешевого ПФ. ПФ применялся у пациентов с медикаментозно резистентными нарушениями ритма сердца различной этиологии и был эффективен в 50% случаев, продолжительность антиаритмического эффекта составляла в среднем 3 мес., длительность его сохранения была достоверно выше при использовании ПФ на фоне медикаментозной антиаритмической терапии [15]. Однако механизм терапевтического эффекта ПФ при аритмиях остался неясным, уровень антикардиальных антител не изучался.

Таким образом, изучение эффекта ПФ при аритмиях и синдроме ДКМП иммунно-воспалительного генеза, резистентных к стандартной терапии, является актуальной задачей.

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

Материал и методы

Больные, включенные в исследование. В сравнительное, нерандомизированное, проспективное исследование включались пациенты с аритмиями и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза, которым проводилась оптимальная медикаментозная терапия не менее 3 мес. до включения в исследование. В группу сравнения отбирались пациенты, которым ПФ не выполнялся, однако наряду с основной группой проводилась оптимальная медикаментозная терапия. Группу с аритмическим вариантом миокардита составили 46 больных: 20 пациентов, которым был выполнен курс ПФ (основная группа), и 26 пациентов, которым ПФ не проводился (группа сравнения). Группу с синдромом ДКМП составили 33 больных: 14 пациентов, которым выполнен курс ПФ (основная группа), и 19 пациентов группы сравнения, которым ПФ не проводился. 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).

Критериями включения для обеих групп было обнаружение хотя бы 2 из следующих маркеров — повышенных в 3 и более раза титров к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры,

волокон проводящей системы (от 1:160 при норме 1:40), а также антител к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфического антинуклеарного фактора, (АНФ)), который в норме полностью отсутствует. Для пациентов с аритмиями критерием включения было наличие частой желудочковой/наджелудочковой экстрасистолы (ЖЭ/НЖЭ, более 3000/сут.), МА (пароксизмы чаще одного раза в мес.) или их сочетания, сохраняющихся на фоне максимально возможной для больного антиаритмической терапии. Для пациентов с синдромом ДКМП критерием включения были конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) более 5,5 см, ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, ХСН не менее 2ФК по NYHA на фоне оптимальной кардиотропной терапии, проводимой не менее 3 мес.

Критериями не включения были: 1) противопоказания к проведению ПФ: терминальное состояние, наличие источника кровотечения, требующего хирургического лечения, возможность возникновения кровотечения (язвы, эрозии, опухоли), не санированный очаг инфекции, острая стадия гнойно-воспалительных процессов, ХСН III стадии, 4 ФК, потребность в прессорных аминах, жизнеугрожающие нарушения ритма (эпизод клинической смерти, фибрилляция желудочков в анамнезе), АД ниже 90/60 мм рт.ст.; 2) заболевания, которые могут сопровождаться аритмиями и синдромом ДКМП (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром давностью менее 6 мес.; врожденные и ревматические пороки сердца; инфекционный эндокардит давностью менее 6 мес.; тиреотоксическое, гипертоническое сердце, гипертрофия ЛЖ > 14 мм; гипертрофическая кардиомиопатия; амилоидоз, другие болезни накопления; диффузные болезни соединительной ткани; системные васкулиты; лимфопролиферативные заболевания; состояние после химиотерапии препаратами антрациклинового ряда; операция на сердце давностью менее 2 мес., включая стентирование коронарных артерий и радиочастотную абляцию, РЧА).

Методы обследования. Первичное инструментальное обследование было направлено на исключение известных причин нарушений ритма и синдрома ДКМП, верификацию диагноза миокардита и определение степени иммунной активности. Определение титров антикардиальных антител проводилось в лабораториях ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова и НИИ педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева методом непрямого иммуноферментного анализа. Всем больным выполнялись исследование крови на С-реактивный белок (СРБ), белковые фракции (электрофорез), липидный спектр, ДНК кардиотропных вирусов (методом ПЦР), стандартные общий и биохимический анализы, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ. Дополнительно проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадо-

Таблица 1

Сопоставление больных с аритмическим вариантом миокардита в основной группе и группе сравнения

Показатель	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=26)
Пол (м/ж)	6/14	5/21
Возраст (лет)	61,5±10,1*	42,4±11,9*
Гипертоническая болезнь (n/%)	11 (55%)	10 (38,5%)
Давность заболевания (мес.)	42 [20;3;192]	29 [7;78]
Связь с перенесенной инфекцией (n/%)	7 (35%)	17 (65,4%)
Желудочковая экстрасистолия (n/%)	8 (40%)	12 (46,2%)
Наджелудочковая экстрасистолия (n/%)	3 (15%)	4 (15,4%)
МА (n/%)	9 (45%)	10 (38,5%)
Методы обследования		
МРТ сердца (n/%)	5 (25%)	7 (26,9%)
МСКТ сердца (n/%)	5 (25%)	8 (30,8%)
Сцинтиграфия миокарда (n/%)	13 (65%)	12 (46,2%)
Коронарография (n/%)	7 (35%)	3 (11,5%)
ЭМБ/обнаружение вирусного генома в миокарде (n/%)	0	5 (19%)/0
Обнаружение вирусного генома в крови: (n/%)	0	5 (19%)
Вирус Эпштейн-Барр (n)	0	4
Вирус герпеса 6 типа (n)	0	1
Медикаментозная терапия		
Назначение ГКС до включения в исследование, n	3	
Назначение ГКС после включения в исследование n пациентов/доза (мг/сут.)	9/8 [4;16]	19/16 [10;24]
Гидроксихлорохин (n/%)	16 (80%)	20 (76,9%)
Азатиоприн (n/%)	4 (20%)	3 (11,5%)
β-блокаторы (n/%)	13 (65%)	22 (84,6%)
Верапамил (n/%)	0	2 (7,7%)
Соталол (n/%)	15 (75%)	15 (57,7%)
Амиодарон (n/%)	11 (55%)	12 (46,2%)
Аллапинин (n/%)	12 (60%)	15 (57,7%)
Этализин (n/%)	11 (55%)*	22 (84,6%)*
Хинидин (n/%)	1 (5%)	3 (11,5%)
Пропафенон (n/%)	6 (30%)	12 (46,2%)
Среднее количество антиаритмических препаратов	3 [2;3;5]	4 [2;6]
РЧА (n/%)	2 (10%)	3 (11,5%)

Примечание: * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Сокращение: ГКС — глюкокортикостероиды.

линием (n=21), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с в/в контрастированием (n=38), сцинтиграфия миокарда (n=39), коронароангиография (n=20).

Морфологическое исследование миокарда проведено 17 пациентам (5 больным основной группы и 12 больным группы сравнения), в т.ч. 15 ЭМБ, 2 интраоперационных биопсии (в ходе операции обратного ремоделирования). Окраска микропрепаратов проводилась гематоксилином-эозином и по Ван Гизону, исследование вирусного генома в миокарде (на вирусы герпетической группы и парвовирус В19) — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Неинвазивная диагностика миокардита осуществлялась с применением алгоритма диагностики, разработанного нами в сопоставлении с биопсией миокарда [16], и включала оценку анамнестической три-

ады (острое начало, связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией и давность менее года), наличие отсроченного контрастирования по результатам МСКТ и МРТ сердца, признаки диффузного неравномерного распределения радиофармпрепарата при сцинтиграфии и других критериев в сочетании с повышением уровня антикардиальных антител. В результате комплексного клинико-морфологического обследования диагноз определенного или вероятного миокардита поставлен всем больным, включенным в исследование.

Лечение и оценка его результатов. Пациентам основной группы с аритмиями и ДКМП (n=34) проведен курс дискретного ПФ (центрифуга Sorvall RC 3BP+ Thermo scientific, Германия) с удалением тромболойкослая и полного расчетного объема циркулирующей плазмы. Замещение производилось физио-

Таблица 2

Динамика титров антикардиальных антител у пациентов с аритмиями в основной группе и группе сравнения

Группа	Основная группа				Группа сравнения		
Сроки контроля АТ	До ПФ	Непосредственно после ПФ	Через 6,8±1,3 мес.	Через 13,6±3,3 мес.	До включения	Через 5,9±1,9 мес.	Через 12,6±3,7 мес.
Специфический АНФ	2,5 [0,3;3]	1 [0;2]*	2 [1;3]	3 [0;3]	0 [0;2]	0 [0;0,5]	0 [0;2]
АТ к АГ эндотелия	3 [1,3;4]	2 [1;2]	2 [1;3]	2 [1;3]	3 [2;4]	2 [1;3]	3 [1,5;4]
АТ к АГ кардиомиоцитов	2 [2;2]	2 [1;2]	2 [2;2]	2 [2;2]	2,5 [2;3]	2 [1;2]*	2 [1;3]
АТ к АГ гладкой мускулатуры	3 [2;3]	2 [1;2]*	2 [2;2,5]	3 [2;3]	1,5 [1;2,5]	1 [1;2]	2 [1;2]
АТ к АГ волокон проводящей системы	3 [2;3,8]	2 [2;3]*	2 [2;5]	3 [2;3,3]	3 [2,8;4]	3 [2;4]	3 [2;4]

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем антител.

Сокращения: АГ — антигены, АТ — антитела.

логическим раствором. Помимо антиаритмической и кардиотропной терапии, части больных основной группы и группы сравнения назначалась ИСТ: при этом учитывались исходная иммунная активность и ее динамика в результате ПФ (у больных основной группы). Характеристика видов медикаментозного лечения, оценка потребности в ИСТ и ее агрессивности будут представлены в разделе “результаты”.

У больных с аритмиями динамика уровня антикардиальных антител оценивалась непосредственно после ПФ, через полгода и год (в среднем через $6,8 \pm 1,3$ и $13,6 \pm 3,3$ мес. в основной группе и через $5,9 \pm 1,9$ и $12,6 \pm 3,7$ мес. в группе сравнения). Холтеровское мониторирование ЭКГ проведено непосредственно после ПФ, через $5,8 \pm 1,5$ и $13,0 \pm 1,5$ мес. в основной группе и через $7,0 \pm 3,1$ и $12,7 \pm 4,1$ мес. в группе сравнения.

У больных с ДКМП динамика уровня антикардиальных антител оценивалась непосредственно после ПФ, через полгода и год (в среднем через $5,5 \pm 1,9$ и $12,5 \pm 1,0$ мес., в группе сравнения через $5,5 \pm 1,3$ и $13,4 \pm 4,9$ мес.). В основной группе контрольная Эхо-КГ выполнялась через $4,9 \pm 2,1$ и $13,2 \pm 1,9$ мес., в группе сравнения через $6 \pm 1,0$ и $12,5 \pm 2,1$ мес. Для оценки толерантности к физической нагрузке пациентам основной группы выполнялся также тест с 6-минутной ходьбой до ПФ, непосредственно после, через $6,6 \pm 1,5$ и $14,3 \pm 2,6$ мес.

По результатам контрольного обследования пациенты основной группы (которым проведен курс ПФ) разделены на ответивших и не ответивших на лечение. У больных с аритмическим вариантом миокардита хороший ответ на ПФ констатировали при уменьшении количества экстрасистол и/или частоты пароксизмов МА на 75% и более. У больных с синдромом ДКМП критерием достаточного ответа на ПФ было возрастание ФВ на 10% и более. Те же критерии оценки эффективности лечения использовались и в группах сравнения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS statistics v.21. Количественные признаки представ-

лены как $M \pm SD$ (среднее ± 1 стандартное отклонение) либо в виде квартилей 50 [25;75]. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. 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 $p < 0,05$. Для оценки прогностической значимости различных признаков использовались многофакторный анализ (метод линейной регрессии) и ROC-анализ.

Результаты

Исходная характеристика пациентов с аритмическим вариантом миокардита указана в табл. 1. В основной группе средний возраст пациентов был достоверно больше, чем в группе сравнения, обращала на себя также внимание недостоверно большая давность заболевания.

Непосредственная и отдаленная эффективность ПФ. У пациентов с аритмическим вариантом миокардита было отмечено достоверное снижение титров специфического АНФ, антител к антигенам эндотелия, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы непосредственно после ПФ ($p < 0,05$). При последующих контрольных исследованиях достоверного снижения уровня антител по сравнению с исходным уровнем выявлено не было, хотя пониженный уровень антител сохранялся и в сроки до $6,8 \pm 1,3$ мес. (табл. 2). При этом, в группе сравнения (у пациентов без ПФ) было отмечено достоверное снижение лишь титра антител к антигенам кардиомиоцитов, через $5,9 \pm 1,9$ мес.

Клинический эффект оценивался в зависимости от преобладающего вида аритмии:

1) Среди 9 больных с МА уменьшение частоты пароксизмов на 75% и более отмечено у 4 (44%); при этом у всех 4 больных приступы на фоне медикаментозной терапии прекратились полностью. Одной пациентке, не ответившей на лечение, успешно выполнена РЧА.

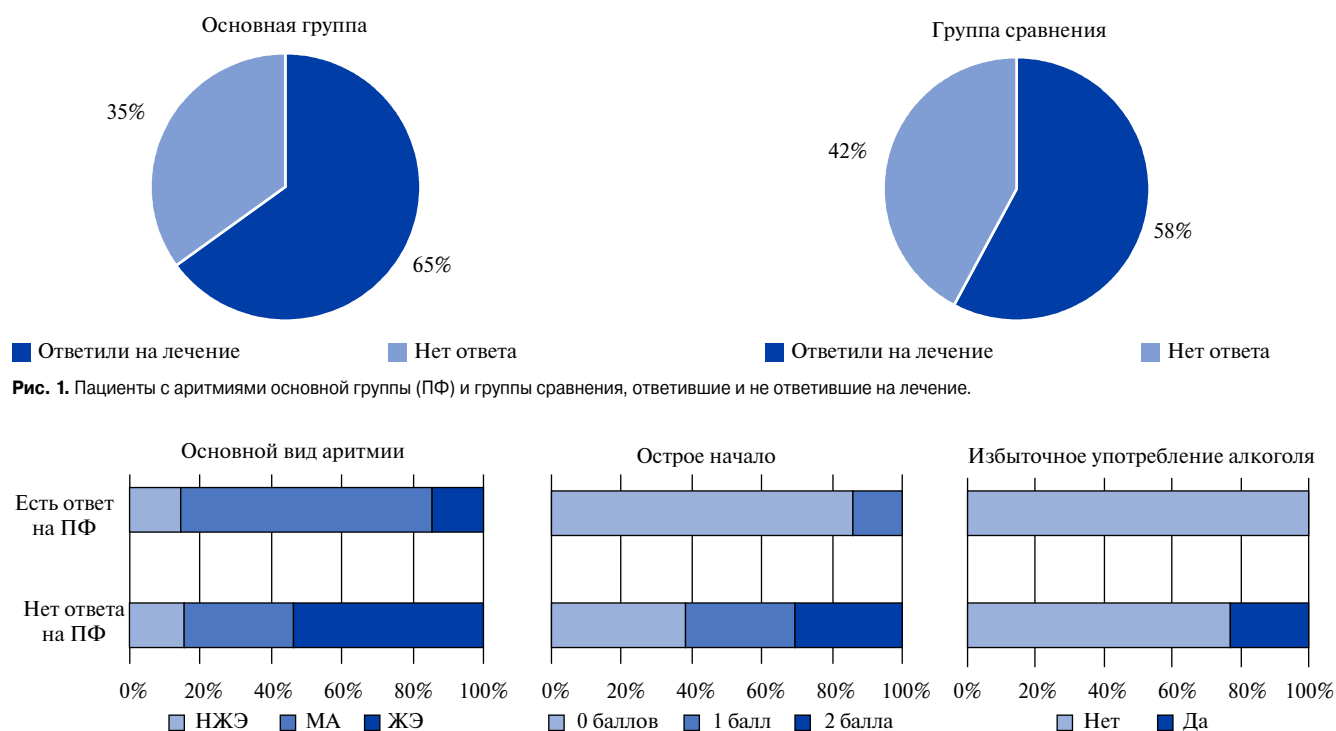


Рис. 1. Пациенты с аритмиями основной группы (ПФ) и группы сравнения, ответившие и не ответившие на лечение.

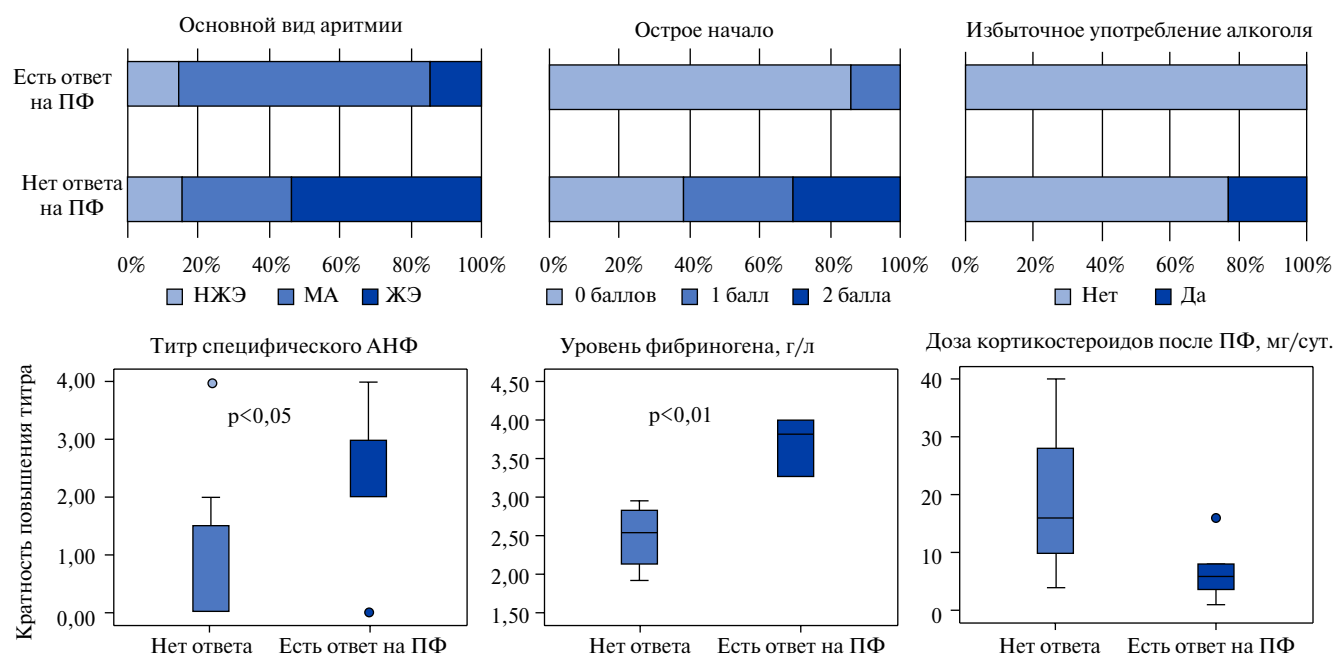


Рис. 2. Факторы, ассоциировавшиеся с эффективностью плазмафереза, у больных с аритмиями.

2) У 3 больных с НЖЭ уменьшение количества экстрасистол на 75% и более, парных и групповых — на 90% и более, отмечено у 2 больных (67%); еще у одной пациентки отмечено уменьшение количества экстрасистол на 74%. У одной больной, ответившей на лечение, через 8 мес. наблюдения был зарегистрирован пароксизм устойчивой ЖТ (в зоне очагового постмиокардитического склероза), по поводу чего выполнена РЧА с полным эффектом.

3) Среди 8 больных с ЖЭ уменьшение количества экстрасистол на 75% и более, парных и групповых — на 90% и более отмечено у 7 больных (88%); полное подавление аритмии зарегистрировано у 6 пациентов.

Таким образом, в целом положительный ответ на ПФ отмечен у 13 пациентов (65%) с аритмиями. При этом восстановился эффект ранее неэффективных ААП у 5 больных; у 4 пациентов (20%) удалось полностью отменить антиаритмическую терапию, двоим пациентам успешно выполнена РЧА (рис. 1). В целом антиаритмическое лечение после ПФ скор-

ректировано у 13 больных. Несмотря на то, что достоверное снижение уровня антикардиальных антител наблюдалось лишь непосредственно после курса ПФ, клинический эффект сохранялся у пациентов, ответивших на лечение, в течение всего срока наблюдения.

С эффективностью ПФ у больных с аритмиями ассоциировались острое начало заболевания, избыточный уровень употребления алкоголя, достоверно более высокий исходный уровень антител к ядрам кардиомиоцитов (специфического АНФ) и достоверно более высокий уровень фибриногена, (рис. 2). Специфический АНФ в титре 1:40-1:80 и более обладал чувствительностью 92,3% и специфичностью 71,4% в предсказании положительного эффекта ПФ, по данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,813 ($p < 0,05$), (рис. 3). Чувствительность и специфичность уровня фибриногена выше 3,0 г/л составили 100%. По данным многофакторного анализа методом линейной регрессии оба показателя (АНФ и фибриноген) сохраняли значение независи-

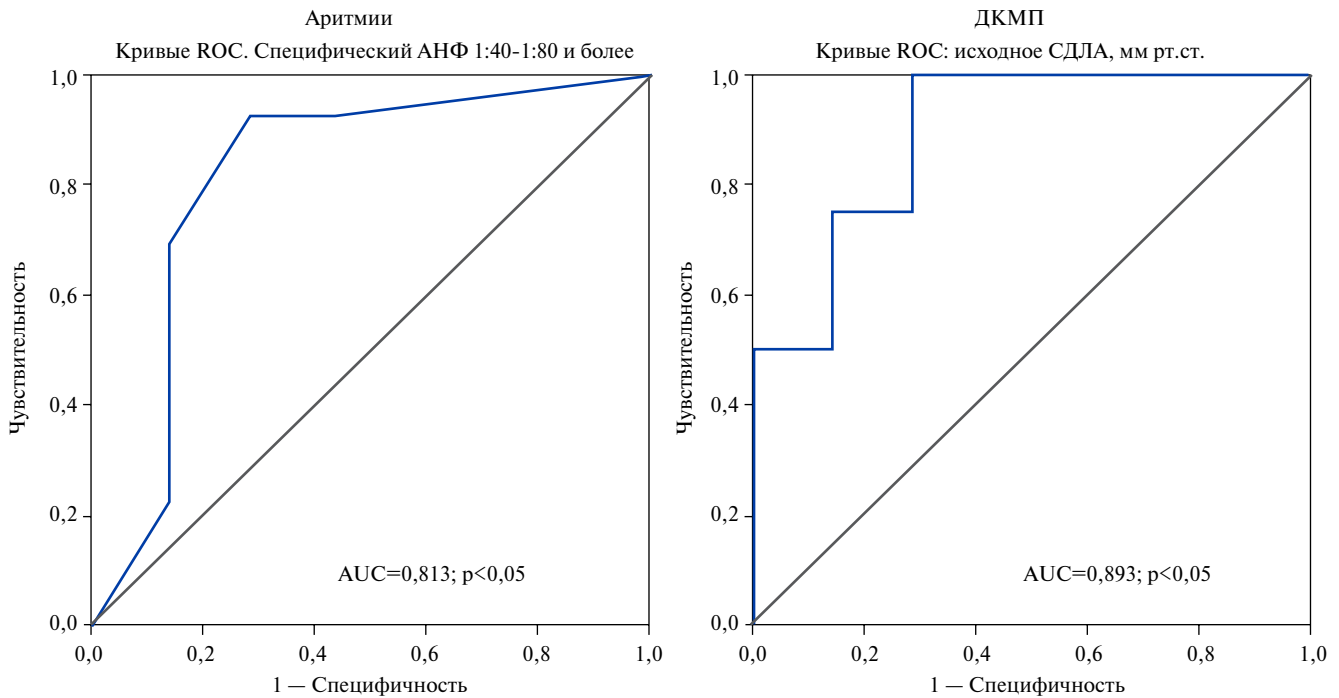


Рис. 3. Предикторы эффективности ПФ у больных с аритмиями и ДКМП.

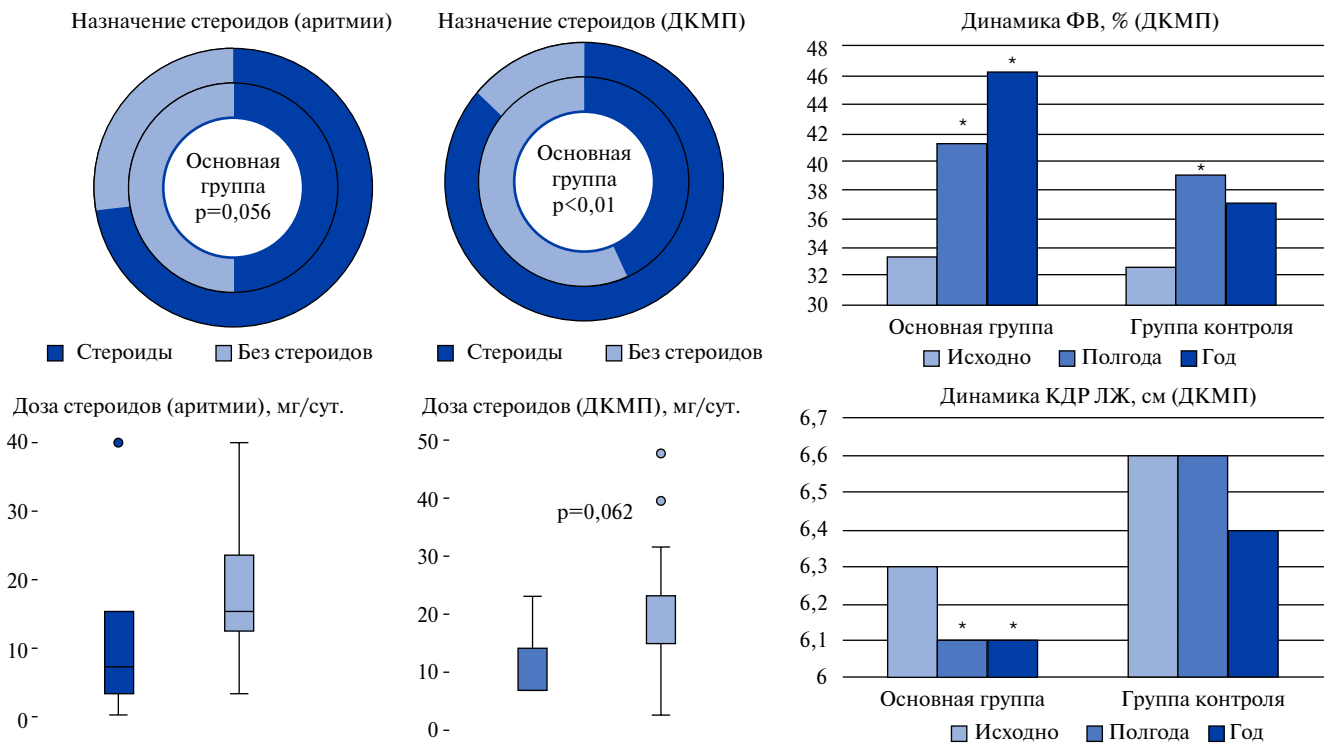


Рис. 4. Сравнение частоты назначения ИСТ и ее агрессивности, а также динамики основных ЭхоКГ-параметров (у больных с ДКМП) в основной группе (ПФ) и группе сравнения.

мых предикторов ответа на ПФ ($p < 0,05$). В группе сравнения недостоверной предсказательной ценностью в отношении эффекта лечения обладал лишь уровень фибриногена (AUC 0,651, $p > 0,05$).

Кроме того, эффективность ПФ зависела от вида аритмии: положительный эффект процедуры отмечен при всех основных видах аритмии (МА, НЖЭ и ЖЭ), однако наиболее эффективен ПФ оказался

Таблица 3

Сопоставление больных с воспалительной ДКМП в основной группе и группе сравнения

Показатель	Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=19)
Пол (м/ж)	13/1	12/7
Возраст (лет)	44,8±11,5	46,3±12
Некомпактный миокард/повышенная трабекулярность ЛЖ (n/%)	2/1 (14,3/7,1%)	2/2 (10,5/10,5%)
Давность заболевания (мес.)	38,5 [7,5;64]	11 [3;36]
Связь с перенесенной инфекцией (n/%)	11 (78,6%)	16 (84,2%)
МА (n/%)	5 (35,7%)	7 (36,8%)
Методы обследования		
МСКТ сердца (n/%)	11 (78,5%)	14 (73,7%)
Сцинтиграфия миокарда (n/%)	4 (28,6%)	10 (52,6%)
Коронарография (n/%)	3 (21,4%)	7 (36,8%)
ЭМБ (n/%) /обнаружение вирусного генома в миокарде (Парвовирус В19) (n)	5 (35,7%)/1	7 (36,8%)/1
Обнаружение вирусного генома в крови: (n/%)	1 (7,1%)	1 (5,3%)
Вирус Эпштейн-Барр (n)	1	1
Медикаментозная терапия		
Назначение ГКС до включения в исследование, n	3	-
Назначение ГКС после включения в исследование п/доза (мг/сут.)	6*/8 [8;17;25]	17*/16 [13;28]
Гидроксихлорохин (n/%)	5 (35,7%)	7 (36,8%)
Азатиоприн (n/%)	5 (35,7%)	10 (52,6%)
иАПФ (n/%)	11 (78,6%)	17 (89,5%)
β-блокаторы (n/%)	13 (92,9%)	18 (94,7%)
Амиодарон (n/%)	9 (64,3%)	14 (73,7%)
Спинолактон (n/%)	13 (92,9%)	16 (84,2%)
Петлевые диуретики (n/%)	9 (64,3%)	17 (89,5%)
Антикоагулянты (n/%)	7 (50,0%)	11 (57,9%)
ИКД-терапия (n/%)	4 (28,6%)	6 (31,6%)

Примечание: * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Сокращения: ГКС — глюкокортикостероиды, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

у больных с ЖЭ как основным видом нарушения ритма (рис. 2). Наконец, у пациентов с хорошим эффектом ПФ необходимость в терапии кортикостероидами после ПФ сохранялась лишь у 5 (38%) больных (исходно у 3) в сравнении с 4 (57%) больных без эффекта ПФ (исходно у 1). Средняя доза кортикостероидов после ПФ оказалась достоверно ниже, чем у больных без эффекта от ПФ: (6 [2,5;12] vs 16 [7;34] мг/сут. в пересчете на метилпреднизолон, рис. 2). Необходимость в назначении азатиоприна возникла у 4 пациентов (57%) только из группы неэффективного ПФ. Основным базисным препаратом у больных с эффектом от ПФ стал гидроксихлорохин ($n=11$, 85%), в т.ч. у 8 в виде монотерапии (у больных без эффекта ПФ он назначен в 72%, но лишь у 2 пациентов в виде монотерапии). В целом агрессивность базисной медикаментозной терапии миокардита была ниже в подгруппе больных, у которых отмечен положительный клинический эффект ПФ.

Эффективность лечения у больных с аритмиями основной группы в сопоставлении с группой сравнения. В группе пациентов, которым ПФ не проводился,

положительный ответ на медикаментозную терапию отмечен у 15 (58%) пациентов, что достоверно меньше, чем в основной группе (рис. 1). По отдельным видам аритмии эффективность составила: при НЖЭ — у 1 пациента (35%), при МА — у 6 (60%), при ЖЭ — у 8 (67%). В группе сравнения у 5 (19%) пациентов были полностью отменены ААП (в связи с их неэффективностью у одного пациента и в связи со стойким подавлением аритмии у 4), что сопоставимо с 20% в основной группе, у остальных пациентов, ответивших на лечение, было отмечено восстановление эффективности ранее неэффективного ААП.

Частота назначения кортикостероидов в основной группе и группе сравнения составила 10 (50%) и 19 (73%), $p=0,056$, азатиоприна — 4 (20%) и 3 (12%), гидроксихлорохина — 19 (95%) и 29 (77%), общая частота назначения того или иного вида ИСТ — 20 (100%) и 25 (96%), средняя доза кортикостероидов — 8 [4;16] vs 16 [10;24] мг/сут. в пересчете на метилпреднизолон, рис. 4. Таким образом, как минимум не худший клинический эффект достигнут в группе ПФ при использовании менее агрессивной медикамен-

Таблица 4

Динамика титров антикардиальных антител у пациентов ДКМП в основной группе и группе сравнения

Группа	Основная группа				Группа сравнения		
Сроки контроля АТ	До ПФ	Непосредственно после ПФ	Через 5,5±1,9 мес.	Через 12,5±1,0 мес.	До включения	Через 5,5±1,3 мес.	Через 13,9±4,9 мес.
Специфический АНФ	1,5 [0;2;3]	1 [0;2]	0,5 [0;1;3]	0 [0;1;5]	0 [0;2]	0 [0;0]	0 [0;2]
АТ к АГ эндотелия	2 [1;8;3;3]	2 [2;2]*	1 [1;2]*	1 [1;2;5]	3 [1;4]	2 [1;2]	2 [1;3]
АТ к АГ кардиомиоцитов	2 [2;3]	2 [2;2]	2 [2;2]	2 [1;3;2]	2 [2;3]	2 [1;2]	2 [2;3]
АТ к АГ гладкой мускулатуры	3 [2;8;3]	2 [2;2]*	2 [2;2;3]*	2,5 [1;3;3]	2 [2;3]	2 [2;2]	2 [2;3]
АТ к АГ проводящей системы	3 [3;3;3]	2 [2;3]*	3 [2;3]*	2,5 [2;3]	3 [3;4]	3 [3;4]	3 [2;4]

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем антител.

Сокращения: АГ — антигены, АТ — антитела, титр антител указан в размах по отношению к норме.

Таблица 5а

Динамика клинических и функциональных показателей основной группы ДКМП

	Исходно	Через 4,9±2,1 мес.	Через 13,2±1,9 мес.
КДР, см	6,3±0,6	6,1±0,6*	6,1±0,7*
ФВ, %	33,5±8,1	41,4±8,2*	46,3±12,7
Объем ЛП, мл	102,8±40,6	84,3±25,1*	98±30,8
Объем ПП, мл	77,6±31,3	62,2±16,5*	74,4±23,7
Размер ПЖ, см	4,2±0,3	3,0±0,4	3,6±0,6
МР, степень	1,5 [1;2]	1 [1;2;5]	1 [0;2]
ТР, степень	1 [1;1;5]	0,5 [0;1]*	0,5 [0;1;1]*
Тест 6-минутной ходьбы, м			
Исходно	Непосредственно после ПФ	Через 6,6±1,5 мес.	Через 14,3±2,6 мес.
434,2±55,9	485±44,3*	526±69,6*	502±61,8*

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, МР — митральная регургитация, ТР — трикуспидальная регургитация.

Таблица 5б

Динамика ЭхоКГ группы сравнения пациентов с ДКМП

	Исходно	Через 6±1,1 мес.	Через 12,5±2,1 мес.
КДР, см	6,6±0,8	6,6±0,8	6,4±1,0
ФВ, %	32,6±7,3	39,1±13,7*	37,2±10,7*
Объем ЛП, мл	91,6±34,3	91,7±33,6	103,4±44,9
Объем ПП, мл	59,9±29,2	75,7±43,6	73,9±33,8
Размер ПЖ, см	2,8 [2;6;3;3]	2,8 [2;7;3;4]	3 [2;6;3;1]
МР, степень	2 [1;2]	1 [1;2]	1 [0;5;2]
ТР, степень	0,5 [0;5;1]	0,8 [0;5;1]	1 [0;1]

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, МР — митральная регургитация, ТР — трикуспидальная регургитация.

тозной базисной терапии миокардита — при существенно более редком назначении стероидов и использовании их в меньшей дозе.

Исходная характеристика больных с ДКМП воспалительного генеза представлена в табл. 3. Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, Эхо-КГ параметрам.

Непосредственная и отдаленная эффективность. В основной группе пациентов с синдромом ДКМП отмечено снижение титров антикардиальных антител непосредственно после ПФ и при контрольных исследованиях. Достоверно снижался уровень анти-

тел к антигенам эндотелия, волокон проводящей системы и гладкой мускулатуры непосредственно после ПФ и через 5,5±1,9 мес., $p < 0,05$, (табл. 4). В то же время, в группе сравнения не отмечено достоверного снижения уровня антикардиальных антител за весь период наблюдения пациентов. Дистанция 6-минутной ходьбы у пациентов основной группы достоверно ($p < 0,05$) увеличилась непосредственно после ПФ и спустя 6,6±1,5 и 14,3±2,6 мес. (табл. 5а).

По данным контрольных ЭхоКГ, в основной группе был отмечен хороший эффект в виде досто-

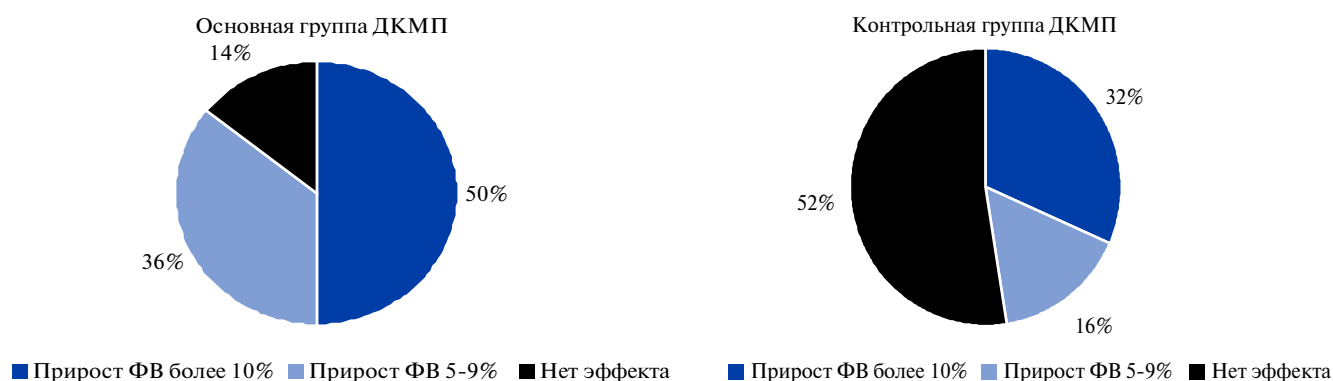


Рис. 5. Пациенты с ДКМП основной группы (ПФ) и группы сравнения, ответившие и не ответившие на лечение.

верного уменьшения размеров камер сердца, степени митральной и трикуспидальной регургитации, а также увеличения ФВ ЛЖ (табл. 5а), в группе сравнения было отмечено лишь достоверное увеличение ФВ ЛЖ через полгода с последующим небольшим ее снижением. В результате к концу срока наблюдения ФВ в основной группе оказалась существенно, хотя и недостоверно выше, чем в группе сравнения ($46,3 \pm 12,7\%$ vs $37,2 \pm 10,7\%$). При этом, в группе сравнения было выявлено также недостоверное увеличение камер сердца (табл. 5б).

Хороший эффект (возрастание ФВ на $\geq 10\%$) отмечен у 7 больных основной группы (50% группы), что позволило отнести их к ответившим на лечение. Менее выраженный положительный эффект (возрастание ФВ на 5-9%) отмечен у 5 больных. Еще 2 пациента не ответили на лечение, одному из них была успешно выполнена трансплантация сердца, рис. 5. Ни в одной из групп не было зарегистрировано случаев летального исхода.

Предикторы эффективности плазмафереза. В качестве предиктора эффективности ПФ у больных с ДКМП можно рассматривать исходный уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА, $44 \pm 13,4$ мм рт.ст. в группе с ответом на лечение vs. $27,9 \pm 6,0$ мм рт.ст. в группе без ответа, $p < 0,05$): его значение более 28 мм рт.ст. обладало чувствительностью 100% и специфичностью 71,4% в предсказании эффективности ПФ, по данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,893 ($p < 0,05$), рис. 3. У пациентов с хорошим эффектом ПФ был достоверно ниже уровень фибриногена ($3,2 \pm 0,7$ vs $4,0 \pm 0,7$, $p < 0,05$) при отсутствии достоверных различий по выраженности сердечной недостаточности, уровню СРБ, титров антикардиальных антител; чаще отмечена давность симптомов заболевания менее года (57% vs 14%), был выше уровень употребления алкоголя (в среднем 2 и 1 балл соответственно по шкале 0-3 балла). Кроме того, хороший клинический эффект ПФ коррелировал со степенью снижения титра антител к антигенам кардиомиоцитов через полгода после ПФ: сохранение титра от 1:160 и выше сопровождалось недостаточным возрастанием ФВ.

Сравнение эффективности лечения у больных с синдромом ДКМП основной группы и группы сравнения. В группе сравнения лишь 6 (32%) пациентов могут быть отнесены к подгруппе с хорошим ответом на лечение, что было недостоверно меньше, чем в группе лечения, рис. 4. Кроме того, отмечены значимые различия по частоте назначения кортикостероидов и их дозам у больных основной группы и группы сравнения.

До проведения ПФ 4 больных основной группы получали ИСТ (гидроксихлорохин, кортикостероиды, азатиоприн), в том числе 3 пациента — метилпреднизолон в дозе 5, 8 и 15 мг/сут., соответственно. Еще у 7 больных ИСТ была назначена после ПФ с целью удержания его эффекта. Метилпреднизолон после курса ПФ получали 6 (43%) больных, его средняя доза составила 8 [8;17,25] мг/сут. В группе сравнения по ДКМП ни одному из больных до включения в исследование не назначались кортикостероиды. После включения 17 (89%) пациентов получали метилпреднизолон (достоверно чаще, чем в основной группе, $p < 0,05$) в дозе 16 [13;28] мг/сут., что существенно выше, чем в основной группе ($p = 0,062$). Летальность в обеих группах нулевая.

Обсуждение

В проведенном исследовании (впервые в рамках одной работы) установлена сопоставимая и достаточно высокая терапевтическая эффективность ПФ у больных с “идиопатическими” аритмиями и синдромом ДКМП, в основе которых лежит единый патологический процесс — инфекционно-иммунный миокардит. Методы афереза (в первую очередь, ПФ) занимают прочное место в терапии многих системных иммунных заболеваний, в т.ч., протекающих с поражением сердца, однако в лечении миокардита как такового они, как правило, не рассматриваются; тем более не сопоставляется их эффект при разных формах (проявлениях) миокардита, наиболее частыми из которых являются аритмии и синдром ДКМП.

В литературе практически не встречаются работы, посвященные использованию ПФ с целью комплекс-

ного лечения идиопатических аритмий. В единственной подобной работе (Царегородцев Д.А. и др., [15]) ПФ выполнялся у 52 пациентов с нарушениями ритма, генез которых был различен, в т.ч. в 19,6% аритмии были расценены как идиопатические. Продолжительность антиаритмического эффекта составила в среднем 3 мес., средний срок наблюдения — от 1 мес. до 2 лет. Было показано, что при медикаментозно резистентных нарушениях ритма различной этиологии ПФ был эффективен в 50% случаев, что сопоставимо с результатами настоящего исследования (где хороший ответ на ПФ получен у 65% больных).

В связи с отсутствием достоверного эффекта ПФ у части больных, важным является поиск предикторов хорошего ответа на лечение при отборе пациентов. Одним из наиболее убедительных предикторов эффективности ПФ у больных с аритмическим вариантом миокардита явился исходно высокий уровень специфического АНФ (антител к антигенам ядер кардиомиоцитов, более 1:40-1:80), что говорит об активном иммунном воспалении как основном гуморальном субстрате воздействия ПФ. Отметим, что в более раннем исследовании такой субстрат, по сути, найти не удалось (на его роль претендовали неэстерифицированные жирные кислоты и др.), большая эффективность ПФ была отмечена при пароксизмальной МА без дилатации левого предсердия и при сопутствующей гиперлипидемии [15]. Отсутствие прогностической значимости этих факторов в нашей работе связано, вероятно, с однородным этиологическим составом больных и ведущей ролью воспаления в патогенезе аритмий.

В нашем исследовании эффект ПФ сохранялся дольше, что, вероятнее всего, связано с усилением или назначением ИСТ после выполнения курса ПФ, т.е. с продолжением патогенетического лечения. Несмотря на то, что пациенты с аритмическим вариантом миокардита из группы сравнения были моложе больных основной группы (ПФ) и имели меньшую давность болезни, необходимость в использовании ИСТ и дозы стероидов были у них выше, чем в группе лечения ПФ, что рассматривается как один из наиболее ценных результатов его применения (возможность снизить агрессивность ИСТ). Только у больных из группы ПФ удавалось подобрать эффективный ААП — наряду с предложенным Царегородцевым Д.А. и др. объяснением (элиминация антител к ААП), это может рассматриваться как прямое следствие удаления из крови антикардиальных антител.

Результаты, полученные нами в отношении пациентов с ДКМП воспалительной природы, сопоставимы с данными литературы. Нами отмечено снижение уровня антикардиальных антител, которое сохранялось в течение полугода после выполнения курса, а также улучшение функциональных показателей сердца: возрастание ФВ ЛЖ, уменьшение размеров камер

сердца и выраженности клапанной регургитации, сохранявшиеся в течение всего срока наблюдения. Несмотря на то, что ПФ изучался лишь в единичных работах с небольшим количеством пациентов, было показано возрастание ФВ ЛЖ до 30,8% и до 28% через 3 и 6 мес. наблюдения соответственно (исходная ФВ ЛЖ 22,7%, $p < 0,01$), уменьшение класса ХСН с III до II через 3 мес. наблюдения и достоверное улучшение качества жизни через 3 и 6 мес. по результатам *Миннесотского опросника качества жизни* больных с ХСН [7]. Схожие результаты получены при выполнении иммунносорбции: клинический эффект сохранялся в течение года, отмечено также повышение 5-летней выживаемости больных с ДКМП [7].

В нашей работе впервые проведено сопоставление результатов с группой сравнения, получавшей медикаментозную терапию не только ХСН, но и миокардита: положительный ответ на лечение (возрастание ФВ на 10% и более) отмечен реже (в 32%), чем в группе ПФ, достоверным было лишь увеличение ФВ ЛЖ. При этом потребность в назначении ИСТ в группе сравнения возникла достоверно чаще, и дозы кортикостероидов были достоверно выше. Это стоит учитывать при выборе метода лечения пациентов с воспалительной ДКМП: ПФ позволяет отказаться от назначения глюкокортикостероидов или назначить наименее агрессивные режимы ИСТ с достижением выраженного и стойкого эффекта.

Учитывая, что у половины больных с синдромом ДКМП выраженного положительного ответа на ПФ получено не было, проведены попытки выявить предикторы хорошего ответа на лечение. Наиболее достоверным предиктором эффективности ПФ оказалось исходное СДЛА более 28 мм рт.ст.; другие показатели выраженности дисфункции ЛЖ (его КДР, ФВ и пр.) достоверно не отличались у пациентов с различной эффективностью ПФ. Не получено также четких различий в зависимости от иммунной активности заболевания, что может быть связано и с недостаточным числом больных. В то же время, отсутствие эффекта ПФ коррелировало с сохранением достоверно более высокого титра антител к антигенам кардиомиоцитов, что подтверждает связь эффекта ПФ с иммунными факторами. Предикторами хорошего ответа на иммунносорбцию, по данным литературы, были меньший (до года) срок заболевания и исходно больший КДР ЛЖ, который, как и СДЛА, отражает более тяжелую дисфункцию ЛЖ [9].

Кроме того, в нашей работе отмечена связь эффективности ПФ (как при аритмиях, так и при ДКМП) с более высоким уровнем употребления алкоголя (вероятен его существенный дополнительный вклад в развитие иммунного воспаления в ответ на прямое токсическое поражение миокарда), а также с уровнем фибриногена: у больных с аритмиями его корреляция

с эффективностью ПФ была прямой (более выраженное исходное воспаление), в то время как у больных с ДКМП — обратной: возможно, более высокий исходный уровень фибриногена отражал у них более тяжелую степень ХСН, однако эта связь требует дальнейшего изучения.

Стоит также сказать о безопасности выполнения ПФ в ходе нашего исследования: она отдельно не оценивалась ввиду отсутствия осложнений у всех больных. Однако в литературе имеются данные о развитии осложнений иммуносорбции у пациентов с ДКМП в 17,2% [9], что, вероятнее всего, связано с особенностями выполнения процедуры (около половины осложнений — аллергические реакции на введение иммуноглобулина и пневмоторакс в ходе постановки подключичного катетера). Таким образом, в сопоставлении с иммуносорбцией ПФ является не только не менее эффективным (в крупном проспективном обсервационном исследовании с участием 93 пациентов эффективность иммуносорбции составила 48% [9]), но и более безопасным, хорошо переносимым и безусловно менее дорогостоящим методом афереза, который может с успехом использоваться в комплексном лечении пациентов с воспалительной ДКМП.

Заключение

Хороший клинический эффект ПФ (подавление нарушений ритма на 75% и более, возрастание ФВ на 10% и более) отмечен у 65% больных с аритмиями

и у 50% больных с синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза (в рамках миокардита с высокой иммунной активностью) в сопоставлении с 58% и 31% в группах сравнения. ПФ оказывал эффект при всех видах аритмий (наиболее выраженный — при частой желудочковой экстрасистолии), в 25% восстанавливался эффект ранее неэффективных антиаритмиков. В 20% случаев курс ПФ позволил полностью отменить ААП. В группе ДКМП проведение ПФ сопровождалось стабильным достоверным повышением ФВ в течение всего срока наблюдения (с $33,5 \pm 8,1$ до $46,3 \pm 12,7\%$, $p < 0,05$). Предикторами эффективности ПФ у больных с аритмиями были наличие специфического АНФ в титре от 1:40 и выше, уровень фибриногена более 3 г/л, у больных с ДКМП — СДЛА более 28 мм рт.ст. В обеих группах эффективность ПФ коррелировала с более высоким уровнем употребления алкоголя. Применение ПФ в целом позволило снизить потребность ИСТ в сопоставлении с группой сравнения (45% vs 73% и 43% vs 89% пациентов с аритмиями и ДКМП соответственно была назначена ИСТ) и использовать менее агрессивные ее режимы (доза метилпреднизолона 8 [4;16] vs 16 [10;24] у пациентов с аритмиями и 8 [8;17,25] vs 16 [13;28] у пациентов с ДКМП).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Perry E, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2008 Jan;29(2):270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Escher F, Tschöpe C, Lassner D, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(8):739-48. doi:10.5543/tkd.2015.47750.
- Rusconi P, Wilkinson J, Sleeper LA, et al. Differences in Presentation and Outcomes between Children with Familial Dilated Cardiomyopathy and Children with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: A Report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Circ Heart Fail*. 2017 Feb;10(2):e002637. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002637.
- Shaboodien G, Maske C, Wainwright H, et al. Prevalence of myocarditis and cardiomyopathy virus infection in Africans with HIV-associated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy and heart transplant recipients: a pilot study: cardiovascular topic. *Cardiovasc J Afr*. 2013 Jul;24(6):218-23. doi:10.5830/CVJA-2013-039.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. 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. *European Heart Journal*. 2013;34, 2636-48. doi:10.1093/eurheartj/ehd210.
- Jahns R, Boivin V, Schwarzbach V, et al. Pathological autoantibodies in cardiomyopathy. *Autoimmunity*. 2008 Sep;41(6):454-61. doi:10.1080/08916930802031603.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice — evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *J Clin Apher*. 2013 Jul;28(3):145-284. doi:10.1002/jca.21276.
- Pei J, Li N, Chen J, et al. The predictive values of beta1-adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):887-94. doi:10.1093/eurjhf/hfs082.
- Ohlow MA, Brunelli M, Schreiber M, et al. Therapeutic effect of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy: Results from the observational prospective Bad Berka Registry. *J Cardiol*. 2017 Feb;69(2):409-16. doi:10.1016/j.jcc.2016.07.014.
- Koizumi K, Hoshiai M, Toda T, et al. Outcomes of plasma exchange for severe dilated cardiomyopathy in children. *Heart Vessels*. 2017 Jan;32(1):61-7. doi:10.1007/s00380-016-0830-1.
- Ameling S, Herda LR, Hammer E, et al. Myocardial gene expression profiles and cardiodepressant autoantibodies predict response of patients with dilated cardiomyopathy to immunoadsorption therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:666-75. doi:10.1093/eurheartj/ehs330.
- Chimenti C, Russo MA, Carpi A, et al. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*. 2010 Mar;64(3):177-83. doi:10.1016/j.biopha.2009.09.017.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50(19):1914-31. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.008.
- Lewek J, Kaczmarek K, Cygankiewicz I, et al. Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014 Sep;12(9):1077-85. doi:10.1586/14779072.2014.942286.
- Nedostup A, Tsaregorodtsev D, Ragimov A, et al. Plasma exchange in patients with arrhythmias resistant to antiarrhythmic drugs. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2002;74(12):41-6. (In Russ.) Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Рагимов А.А., и др. Использование плазмафереза при лечении нарушений ритма сердца, резистентных к лекарственной терапии. *Терапевтический архив*. 2002;74(12):41-6.
- Blagova O, Osipova Yu, Nedostup A, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. *Ter Arkh*. 2017;89(9):30-40. (In Russ.) Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):30-40. doi:10.17116/terarkh201789930-40.