

НАРУШЕНИЯ РИТМА У БОЛЬНЫХ С МОРФОЛОГИЧЕСКИ ДОКУМЕНТИРОВАННЫМ МИОКАРДИТОМ

Хашцевская Д. А., Митрофанова Л. Б., Игнатьева Е. С., Зверев Д. А., Лебедев Д. С., Моисеева О. М.

Цель. Выявить факторы, определяющие прогноз больных с морфологически документированным миокардитом, в дебюте которого зарегистрированы нарушения ритма.

Материал и методы. Обследовано 75 пациентов с лимфоцитарным миокардитом, 22 пациента с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Всем пациентам проводилось стандартное эхокардиографическое обследование, магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением, эндомиокардиальная биопсия, молекулярно-биологическое исследование на вирусный геном, стандартное лабораторное обследование и определение профиля аутоантител в сыворотке крови. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых пациентов.

Результаты. Не установлено достоверных различий между группами с и без нарушений ритма по активности воспалительного процесса и частоте выявления вирусного генома в миокарде у больных с миокардитом. Установлено сходство профиля аутоантител у больных с ДКМП и миокардитом, протекающим с нарушениями ритма, что, вероятно, связано с фиброзными изменениями в миокарде.

Заключение. Процесс возникновения нарушений ритма у больных с воспалительными заболеваниями миокарда имеет сложную многофакторную природу, связанную с прямым повреждающим действием инфекционного агента, развитием аутоиммунных реакций и структурным ремоделированием миокарда. На прогноз больных с миокардитом влияет не характер нарушений ритма, а наличие структурных изменений в миокарде, ассоциированных со снижением его глобальной сократительной способности.

Российский кардиологический журнал 2015, 11 (127): 23–28

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-23-28>

Ключевые слова: миокардит, нарушения ритма.

ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Хашцевская Д. А. — н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии, Игнатьева Е. С. — врач отделения магнитно-резонансной томографии, Зверев Д. А. — к.м.н., зав. НИЛ интервенционной кардиологии, Лебедев Д. С. — д.м.н., зав. НИО аритмологии, Моисеева О. М.* — д.м.н., зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
moiseeva@almazovcentre.ru

AAT — аутоантитела, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, HLA-DR — главный комплекс гистосовместимости II класса, NT-proBNP — N-терминальный мозговой пропептид.

Рукопись получена 26.10.2015

Рецензия получена 27.10.2015

Принята к публикации 03.11.2015

RHYTHM DISORDERS IN MORPHOLOGICALLY CONFIRMED MYOCARDITIS

Khashchevskaya D. A., Mitrofanova L. B., Ignatieva E. S., Zverev D. A., Lebedev D. S., Moiseeva O. M.

Aim. To reveal the factors determining prognosis in patients with morphologically documented myocarditis presented with rhythm disorders.

Material and methods. Totally, 75 patients studied with lymphocyte infiltration myocarditis, 22 patients with dilated cardiomyopathy (DCMP). All patients underwent standard echocardiographic investigation, enhanced magnetic-resonance tomography, endomyocardial biopsy, viral genome molecular test, standard laboratory panel and autoantibodies profile in blood serum. Control group included 30 almost healthy individuals.

Results. There were no established differences between the groups with or without rhythm disorders by the activity of inflammatory process and prevalence of viral genome finding in myocarditis patients. The similarity was found for autoantibodies profile in DCMP and myocarditis with rhythm disorders that probably related to fibrous changes in myocardium.

Conclusion. The course of arrhythmia development in inflammatory myocardium diseases has complicated multifactorial nature related to a direct harm by infection, to development of autoimmune reactions and structural remodeling of myocardium. Not the arrhythmias influence prognosis, but structural changes in myocardium associated with the decrease of its global contractility.

Russ J Cardiol 2015, 11 (127): 23–28

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-23-28>

Key words: myocarditis, arrhythmia.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia.

Типичным клиническим проявлением “современного” морфологически документированного миокардита остается левожелудочковая сердечная недостаточность, которая встречается у 57-64% больных с гигантоклеточным миокардитом, у 31-69% больных с лимфоцитарным миокардитом и у 40-46% пациентов с саркоидозом сердца (гранулематозный миокардит) [1, 2]. Вместе с тем у 18% больных с воспалительными заболеваниями миокарда регистрируются нарушения ритма, приводящие к развитию неблагоприятных событий [3]. В частности, по данным аутопсийных исследований пациентов, умерших вне-

запно, в 8,6% случаев подтвержден диагноз миокардита, тогда как в популяции до 35 лет частота этой патологии в структуре внезапной смерти может достигать 15% [4, 5]. Течение острого миокардита с суправентрикулярными нарушениями ритма, как правило, благоприятно. Напротив, желудочковые нарушения ритма, если они своевременно не диагностируются и не лечатся, нередко приводят к фатальным событиям [6]. И даже успешные реанимационные мероприятия не снижают риск повторных жизнеопасных нарушений ритма вследствие электрического ремоделирования миокарда [7].

Цель настоящего исследования — выявить факторы, определяющие прогноз больных с морфологически документированным миокардитом, в дебюте которого зарегистрированы нарушения ритма.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова с сентября 2011г по март 2015г и носило проспективный характер. В исследование включены 75 пациентов с лимфоцитарным миокардитом, документированным на основании анализа гистологических и иммуногистохимических данных в соответствии с утвержденными положениями Рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов [8]. В качестве группы сравнения обследовано 22 пациента с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), у которых имелись суправентрикулярные и/или желудочковые нарушения ритма. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых пациентов — доноров крови, средний возраст которых составил $33,8 \pm 9,3$ лет.

Всем пациентам проводилось стандартное эхокардиографическое обследование на аппарате Vivid 7 (GE, США). Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (гадовист Gd-DO3A 0,2 мл/кг массы тела) выполнялась на высокопольном Magnetom Trio A Tim 3,0 T (Siemens). Для оценки воспалительных изменений в миокарде использовались диагностические МРТ-критерии миокардита (Lake Louise Consensus Criteria): фокальное или глобальное повышение интенсивности МР-сигнала на T2-ВИ (определение отека миокарда), увеличение коэффициента глобального раннего контрастного усиления миокарда (определение гиперемии миокарда), наличие очагов позднего контрастного усиления в миокарде (определение некроза и фиброза в миокарде) [9].

Для исключения или подтверждения диагноза воспалительного заболевания миокарда всем больным проводилась эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Биоптаты миокарда фиксировали 10% забуференным формалином. Парафиновые срезы 2-3 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, по ван Гизону с эластикой (Masson elastic trichrome) для оценки стромального компонента, толуидиновым синим и азур-эозином для качественной и количественной оценки воспалительных инфильтратов. Для выявления воспалительных изменений в миокарде выполнялся иммуногистохимический анализ на антигены главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR, clone LN3, Leica, 1:300) и иммунофенотипические маркеры лимфоцитов (CD-3, поликлональные антитела, DAKO, 1:800; CD45, clone 2B11+PD7/26, DAKO, 1:1200) и макро-

фагов (CD-68, clone PG-M1, DAKO, 1:1000). Экспрессия HLA-DR оценивалась в баллах: 1 балл — экспрессия антигена на единичных клетках воспалительного инфильтрата, 2 балла — на всех клетках инфильтрата, 3 балла — на всех клетках инфильтрата и на эндотелии некоторых сосудов, 4 балла — на всех клетках инфильтрата, на эндотелии сосудов и вдоль всех капилляров. Активный миокардит диагностировался при наличии некрозов кардиомиоцитов и воспалительного инфильтрата, включающего не менее 14 лейкоцитов на 1 мм^2 , из них не более 4 моноцитов и $\geq 7 \text{ CD3}^+$ Т-лимфоцитов на мм^2 [8].

Вирусный геном определялся путем полимеразной цепной реакции методом ПЦР-исследования (или, в случае РНК-содержащих вирусов, методом ПЦР после обратной транскрипции) нуклеиновых кислот, выделенных из препаратов эндомиокардиальных биопсий.

С помощью стандартизованных иммуноферментных тест-систем группы ЭЛИ-ТЕСТ (МИЦ “Иммункулус”, Москва, Россия) в сыворотке крови пациентов анализировали профили иммунореактивности маркерных кардиотропных аутоантител (ААТ), направленных к антигену цитоскелета кардиомиоцитов CoM-02, цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов CoS-05-40, антигену NO-синтазы (NOS) и коллагену. Все белковые антигены выделялись на базе лаборатории МИЦ “Иммункулус” с помощью общепринятых хроматографических методов. Кроме того, определяли содержание ААТ к двум пептидным фрагментам белка-транслокатора адениновых нуклеотидов (ANT-1 и ANT-2), белку р53, миозин-связывающему белку MyBPC, M_2 -холинорецепторам и фрагменту внеклеточной петли β_1 -адренорецептора. Синтез пептидных фрагментов белков был выполнен компанией “Peptide 2.0 Inc” (Chantilly, США). Пептидный фрагмент внеклеточной петли β_1 -адренорецептора был любезно предоставлен профессором С.Н. Покровским (Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва). Среднюю индивидуальную иммунореактивность сывороток и нормализованное содержание ААТ к каждому из антигенов оценивали согласно инструкции производителя, используя компьютерную программу, прилагаемую к тест-наборам. В работе оценивали индивидуальные особенности “профилей” (паттерн интегральной аутореактивности пациента) [10].

Уровень С-реактивного белка определяли ультрачувствительным иммунотурбидиметрическим методом, тропонина I (Roche Diagnostics) и интерлейкина-6 (e-Bioscience, BMS213) иммуноферментными методами с помощью стандартных наборов. Для оценки сывороточной концентрации N-терминального мозгового пропептида (NT-проBNP) применялся электрохемилюминесцентный метод с исполь-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

| Показатели | Нарушения ритма M±σ n=61 | Без нарушений ритма M±σ n=14 | M±σ n=22 |
|---|--------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Возраст, лет | 38,7±12,9 | 42,6±14,5 | 39,1±13,5 |
| Пол, м:ж | 42:19 | 12:2 | 17:5 |
| ИМТ, кг/м ² | 25,0±4,4 | 24,9±8,5 | 25,8±4,6 |
| Симптомы СН, % (n) | 61% (37) | 57% (8) | 95% (21)** |
| IVФК СН, % (n) | 36% (22) | 57% (8)* | 50% (11)** |
| ФП-ТП, % (n) | 20% (12) | – | 50% (11)* |
| Желудочковые нарушения ритма, % (n) | 90% (55) | – | 68% (15) |
| Результаты эхокардиографического исследования | | | |
| Левое предсердие, мм | 41,3±6,8 | 47,5±6,2 ^{††} | 51,1±6,2*** |
| КДР ЛЖ, мм | 60,0±14,1 | 65,6±9,1 | 67,2±13,1* |
| КСР ЛЖ, мм | 48,9±15,7 | 53,9±9,7 | 57,3±14,9* |
| ФВ по Симпсону, % | 42,7±18,1 | 35,8±7,9 | 27,7±10,8*** |
| Результаты магнитно-резонансной томографии сердца с контрастным усилением | | | |
| Позднее контрастное усиление, % (n) | 90% (55) | 86% (12) | 77% (17) |
| Позднее контрастное усиление + отек миокарда на T2-ВИ | 41% (25) | 36% (5) | 0* |
| Данные лабораторного обследования MQ [25;Q75] | | | |
| С-реактивный белок, мг/л | 4,0 [1,34;8,65] | 2,27 [1,54;9,0] | 4,2 [1,67;7,0] |
| Интерлейкин-6, пг/мл | 0,80 [0,56;1,58] | 0,73 [0,46;1,08] | 1,36 [0,56;2,82] |
| NT-proBNP, пг/мл | 1108 [61;3727] | 401 [358;2434] | 2280* [1760;4600] |

Примечание: достоверность различий по сравнению с группой ДКМП: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; достоверность различий по сравнению с группой миокардита без нарушений ритма: ^{††} — $p < 0,01$.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП-ТП — фибрилляция-трепетание предсердий, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ФВ — фракция выброса, T2-ВИ — T2-взвешенное изображение.

зованием стандартных тест-систем (Roche Diagnostic) и анализатора Elecsys.

Статистическую обработку данных проводили с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для показателей, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n), в остальных случаях — в виде медианы и квартилей. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормального, — непараметрические критерии: медианный и Краскела-Уоллиса. Для анализа комбинированной конечной точки за начало отсчета была принята дата выполнения ЭМБ, а за окончание — дата смерти пациента или дата трансплантации сердца. С помощью построения кривых Каплана-Майера была описана выживаемость пациентов с миокардитом и ДКМП.

Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие,

одобренное этическим комитетом СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова.

Результаты

В дебюте заболевания в 81% случаев у больных с миокардитом регистрировались желудочковые нарушения ритма, в том числе жизнеопасные: желудочковая тахикардия и/или фибрилляция желудочков (41%) (табл. 1). Суправентрикулярные нарушения ритма выявлены у 20% больных с миокардитом. Наряду с аритмией, симптомы сердечной недостаточности присутствовали у 65% больных. МРТ-признаки воспалительного поражения миокарда выявлены у 41% больных с нарушениями ритма и у 36% больных без нарушений ритма. Повышение сывороточного уровня тропонина I (медиана 0,800 нг/мл, Q25-0,123 и Q75-6,88 нг/мл) отмечено у 28% пациентов с миокардитом. Принципиальных различий в концентрации интерлейкина-6 и С-реактивного белка у больных с миокардитом и ДКМП выявлено не было. Только у пациентов с нарушениями ритма на фоне воспалительного заболевания миокарда уровень натрийуретического пептида в сыворотке крови имел тенденцию к повышению и приближался к высоким значениям данного показателя у больных с ДКМП.

Таблица 2

Результаты гистологического, иммуногистохимического и молекулярнобиологического исследования эндомикардиальной биопсии

| Показатели | Миокардит | | ДКМП n=22 | Достоверность различий |
|---|--------------|----------------|--------------|------------------------|
| | с НР n=61 | без НР n=14 | | |
| Некрозы кардиомиоцитов, % (n) | 36% (22) | 36% (5) | 4,5% (1) | $\chi^2=9,9$ p=0,007 |
| Признаки хронизации, % (n) | 90% (55) | 86% (12) | 100% (22) | $\chi^2=7,6$ p=0,02 |
| CD45 ⁺ -клетки, M [Q25-Q75] | 20 [15;27] | 20 [20;24] | 7 [5;11] | p<0,001 |
| CD3 ⁺ -клетки, M [Q25-Q75] | 18 [15;21] | 18 [16;19] | 4 [3;7] | p<0,001 |
| CD68 ⁺ -клетки, M [Q25-Q75] | 16 [5;20] | 22 [18;30] | 8 [5;12] | p<0,05 |
| HLA-DR, M [Q25-Q75] | 4 [3;4] | 4 [3;4] | 2 [2;3] | p<0,001 |
| Наличие вирусного генома, % (n) | 38% (23) | 36% (5) | 32% (7) | нд |

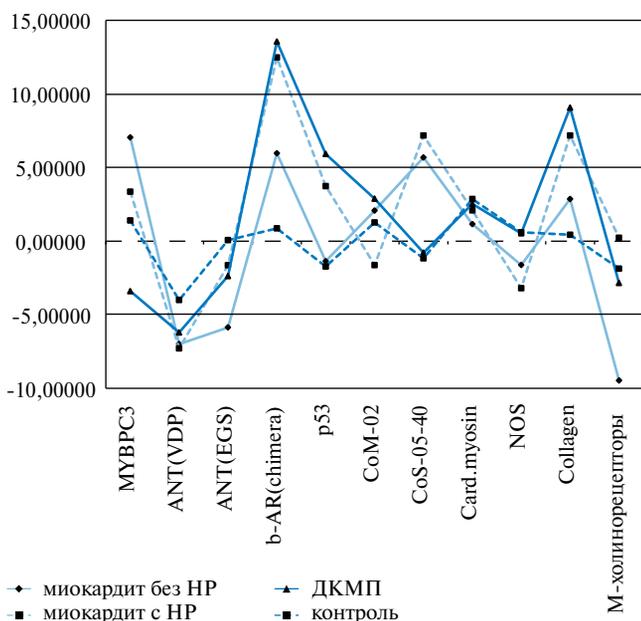


Рис. 1. Профиль аутоантител у больных с миокардитом и ДКМП.
Сокращения: MYBPC3 — миозин-связывающий протеин С, ANT — белок транслокатора адениновых нуклеотидов, b-AR — β_1 -адренорецептор, p53 — транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, CoM-02 — антиген цитоскелета кардиомиоцитов CoS-05-40 — цитоплазматический антиген кардиомиоцитов, Card.myosin — сердечный миозин, NOS — NO-синтаза, Collagen — коллаген.

Воспалительная инфильтрация с некрозами кардиомиоцитов, которая, согласно Далласским критериям, позволяла диагностировать активный миокардит, в равной степени наблюдалась у больных без и с нарушениями ритма (табл. 2). Фиброзные изменения в биоптатах миокарда, выявленные у более 80% больных с миокардитом, свидетельствовали о хронизации воспалительного процесса. Достоверных различий по количеству клеток воспаления, инфильтрирующих миокард, у больных без и с нарушениями

ритма получено не было. В отличие от ДКМП в обеих группах больных с миокардитом отмечена экспрессия HLA-DR как на клетках воспаления, так и на эндотелиальных клетках. Группы не различались по частоте выявления вирусного генома в биоптатах миокарда.

Существует мнение, что сывороточный уровень ААТ может быть ранним и весьма специфическим маркером возникновения патологического процесса в том или ином органе. В пользу этой теории свидетельствует тот факт, что пациенты с миокардитом, включенные в настоящее исследование, имели специфический, по сравнению с группой практически здоровых доноров крови, “профиль” ААТ (рис. 1). Отличительной особенностью больных с миокардитом было появление пиков иммунореактивности ААТ к саркомерным (MyBPC), цитоскелетным (CoM-02) и цитоплазматическим (CoS-05-40) белкам кардиомиоцитов, а также пиков ААТ к NO-синтазе и белкам транслокатора адениновых нуклеотидов ANT. Высокий уровень ААТ к β_1 -адренорецепторам у больных с ДКМП и миокардитами, протекающими с нарушениями ритма, указывает на их роль в патогенезе сердечной недостаточности и нарушений ритма. Более низкие значения уровней ААТ к NO-синтазе и белкам транслокатора адениновых нуклеотидов ANT указывали на развитие эндотелиальной и митохондриальной дисфункции у больных с миокардитом.

Среди факторов, определяющих прогноз больных с лимфоцитарным миокардитом, ключевое значение имело не наличие желудочковых нарушений ритма, а степень снижения фракции выброса (рис. 2).

Обсуждение

Возникновение нарушений ритма при миокардитах связывают как с прямым повреждающим действием инфекционного агента, так и с развитием аутоиммунного процесса вследствие “молекулярной

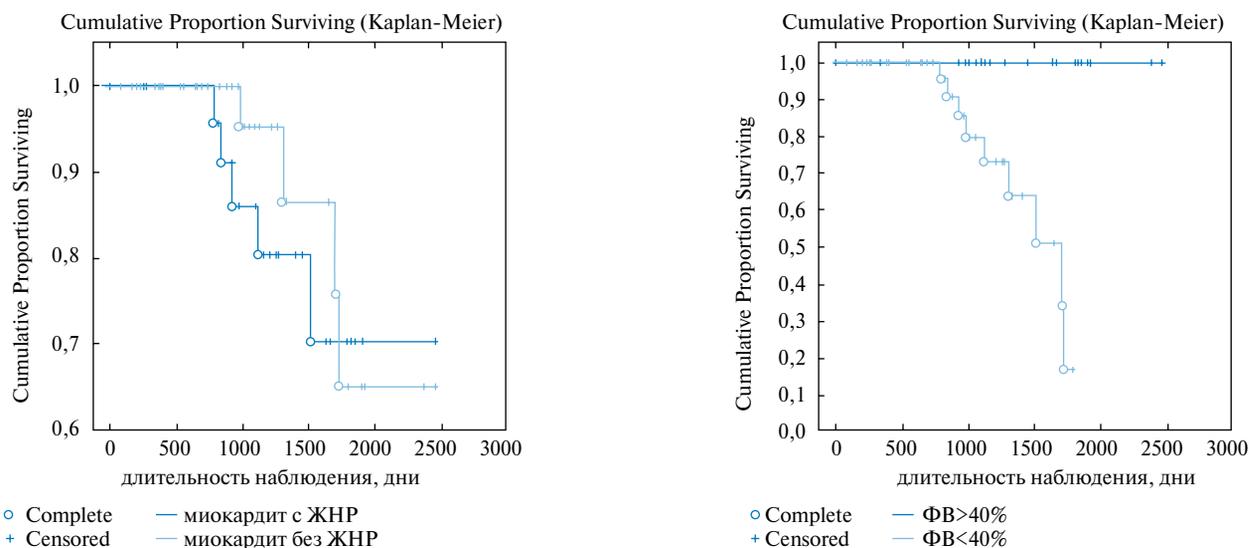


Рис. 2. Выживаемость и потребность в трансплантации сердца у больных с лимфоцитарным миокардитом в зависимости от наличия желудочковых нарушений ритма (ЖНР) (Long-Rank test $p=0,673$) и снижения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (Long-Rank test $p=0,001$).

мимикрии” и перекрестной иммунореактивности. Кальциевый дисбаланс, повреждение межклеточных контактов, изменение функции цитоскелетного белка дистрофина под влиянием протеолитических ферментов энтеровирусов, а также проаритмогенное действие цитокинов приводит к электрической нестабильности миокарда [11]. Развитие репаративного фиброза в ответ на повреждение миокарда знаменует переход заболевания в фазу ремоделирования миокарда и сердечной недостаточности и создает новые условия для возникновения нарушений ритма по механизму re-entry. В ряде случаев нельзя исключить, что миокардит служит лишь “маской” для таких первичных кардиомиопатий, как ДКМП, аритмогенная кардиомиопатия и/или каналопатия.

Кардиоспецифические ААТ могут оказывать дополнительное воздействие на структурно-функциональные изменения в сердце при воспалительных заболеваниях миокарда. В частности, присутствие ААТ может нарушать кальциевый гомеостаз и функциональное состояние митохондрий [12]. В условиях гиперкатехоламинемии ААТ к β_1 -адренорецепторам могут индуцировать апоптоз кардиомиоцитов, тем самым способствуя дилатации полостей сердца. Кроме того, связывание циркулирующих ААТ с β_1 -адренорецепторами на поверхности $CD3^+$ -лимфоцитов приводит к их активации и увеличению продукции интерферона- γ , играющего важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда [13]. В рамках феномена “молекулярной мимикрии” между β_1 -адренорецепторами и α -миозином возникают перекрестные реакции, которые также способствуют β_1 -адренорецептор-зависимому повреждению кардиомиоцитов. Как правило, появление ААТ к β_1 -адренорецепторам сопряжено с ростом аутоантител M_2 -холинорецепторам. Последние обладают

негативным хроно- и инотропных действием, а также оказывают ингибирующее влияние на активность аденилатциклазы [14]. Выявленный в настоящем исследовании рост уровня ААТ к M_2 -холинорецепторам у больных с нарушениями ритма на фоне воспалительных заболеваний миокарда, вероятно, способствует прогрессированию сердечной недостаточности у этой категории больных. В ряде случаев ААТ выполняют защитную функцию. В частности, продемонстрированное в настоящей работе снижение уровня антимитохондриальных ААТ ААТ, возможно, связано с подавлением интерлейкин-17-ассоциированного воспаления и уменьшением пролиферации $CD19^+$ -В-клеток [15]. Нельзя также исключить, что утрата защитных функций ААТ к цитоскелетным белкам (CoM-02), вызванная снижением их уровня, предрасполагает к возникновению нарушений ритма у больных с миокардитом.

Вирусная инфекция — наиболее частая причина развития миокардита. В зависимости от клинической выборки, вирусный геном выявляется у 23-68% больных с миокардитом и у 40% больных с ДКМП [8]. Презентация вирусных антигенов вызывает активацию противовирусного иммунитета, направленного на элиминацию вируса. Сходство эпитопов вирусных антигенов и белков кардиомиоцитов, так называемый феномен “молекулярной мимикрии”, приводит к появлению перекрестных реакций и продукции аутоантител, характерных для второй фазы патологического процесса. Тождественность “профилей” ААТ у больных с ДКМП и миокардитом указывает на общность патогенетических механизмов ремоделирования миокарда. В пользу этого представления свидетельствует и одинаковая частота выявления вирусного генома в биоптатах миокарда обследованных нами пациентов. Очевидным лимитирующим в данной работе факто-

ром является включение в исследование больных с преимущественно хроническим течением миокардита, что также оказывало влияние на паттерн ААТ.

Существует мнение, что активный, по гистологическим данным, миокардит сопровождается большей частотой развития жизнеопасных желудочковых нарушений ритма (27%), чем пограничный миокардит (12,5%), нередко ассоциированный с большей дилатацией левого желудочка [2]. Наряду с этим, находим не менее убедительные доказательства, что нарушения ритма при миокардите чаще возникают в результате структурных изменений миокарда и реже встречаются в его дебюте [1]. Подтверждением данной гипотезы служат и результаты настоящей работы, в которой не выявлено связи между активностью воспалительного процесса и появлением аритмий. Не установлено также негативного влияния персистирующей вирусной инфекции на частоту развития нарушений ритма.

Литература

- Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(2): 322-9.
- Angelini A, Crosato M, Boffa GM, et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. *Heart.* 2002; 87(3): 210-5.
- Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). *Herz.* 2000; 25(3): 279-85.
- Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92(3): 316-20.
- Basso C, Carturan E, Corrado D, et al. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity. *Cardiol Clin* 2007; 25(3): 423-9.
- D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart.* 2001; 85(5): 499-504.
- Darbar D. Genomics, heart failure and sudden cardiac death. *Heart Fail Rev.* 2010; 15(3): 229-38.
- 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. *Eur Heart J.* 2013; 34(33): 2636-48.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(17): 1475-87.
- Poletaev AB. Physiological immunology (natural autoantibodies and problems of nanomedicine). М: МИКЛОШ, 2010, p. 217. Russian (Поletaев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М: МИКЛОШ, 2010, 217с).
- Baksi AJ, Kanaganayagam GS, Prasad SK. Arrhythmias in viral myocarditis and pericarditis. *Card Electrophysiol Clin.* 2015; 7(2): 269-81.
- Kallwellis-Opara A, Dörner A, Poller WC, et al. Autoimmunological features in inflammatory cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2007; 96(7): 469-80.
- Du Y, Yan L, Wang J, et al. β 1-adrenoceptor autoantibodies from DCM patients enhance the proliferation of T lymphocytes through the β 1-AR/cAMP/PKA and p38 MAPK pathways. *PLoS One.* 2012; 7(12): 52911.
- Stavakis S, Kem DC, Patterson E, et al. Opposing cardiac effects of autoantibody activation of beta-adrenergic and M2 muscarinic receptors in cardiac-related diseases. *Int J Cardiol.* 2011; 148(3): 331-6.
- Yuan J, Yu M, Lin QW, et al. Neutralization of IL-17 inhibits the production of anti-ANT autoantibodies in CVB3-induced acute viral myocarditis. *Int Immunopharmacol.* 2010; 10(3): 272-6.

Заключение

Таким образом, процесс возникновения нарушений ритма у больных с воспалительными заболеваниями миокарда имеет сложную многофакторную природу, связанную с прямым повреждающим действием инфекционного агента, развитием аутоиммунных реакций, электрическим и структурным ремоделированием миокарда. Неблагоприятный прогноз больных с миокардитом определяется не характером нарушений ритма, а наличием структурных изменений в миокарде, ассоциированных со снижением его глобальной сократительной способности.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность профессору А. Б. Полетаеву за помощь в организации исследования профиля аутоантител. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова.