

# Эффективность плазмафереза у пациентов с аритмиями и синдромом дилатационной кардиомиопатии иммуновоспалительного генеза

В.А.Куликова<sup>✉1</sup>, А.В.Недоступ<sup>1</sup>, О.В.Благова<sup>1</sup>, В.А.Зайденов<sup>2</sup>, А.Г.Куприянова<sup>3</sup>, И.А.Нечаев<sup>1</sup>, А.А.Рагимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова» Минздрава России. 123182, Россия, Москва, ул. Щукинская, д. 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ kulikova-victoria@mail.ru

**Цель** – изучить эффективность плазмафереза (ПФ) в качестве основного вида патогенетического лечения или в сочетании с иммуносупрессивной терапией у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и аритмиями иммуновоспалительного генеза.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 20 больных с аритмическим вариантом миокардита – с наджелудочковой/желудочковой экстрасистолией более 3000 в сутки (n=3/8) и мерцательной аритмией (n=9); 14 пациентов с синдромом ДКМП (конечный диастолический размер левого желудочка – 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 и более раза. Миокардит диагностирован с применением биопсии миокарда, магнитно-резонансной томографии, мультиспиральной компьютерной томографии, скintiграфии, для исключения ишемической природы ДКМП дополнительно выполнялась коронарография. Проведен курс дискретного ПФ. Динамика оценивалась через 6 и 12 мес.

**Результаты.** В обеих группах отмечено достоверное снижение титров антикардиальных антител непосредственно после ПФ и при контрольных исследованиях (p<0,05). У больных с аритмиями хороший эффект (уменьшение количества экстрасистол и частоты мерцательной аритмии на 75% и более) отмечен у 65% больных основной группы. Предиктором эффективности ПФ был титр специфического антинуклеарного фактора от 1:40 и более (чувствительность – 92,3%, специфичность – 71,4%, площадь под кривой AUC – 0,813, p<0,05). Метилпреднизолон назначен 45% больным после ПФ в дозе 8 [4; 16] мг в день. У больных с синдромом ДКМП получено достоверное (p<0,05) возрастание ФВ (до 41,4±8,2% и 46,3±12,7%) и дистанции теста с 6-минутной ходьбой. Хороший эффект (возрастание ФВ на 10% и более) отмечен у 50% пациентов. Предиктором эффективности ПФ стало систолическое давление в легочной артерии 28,5 мм рт. ст. и более (чувствительность – 100%, специфичность – 71,4%, площадь под кривой AUC – 0,893, p<0,05). После ПФ метилпреднизолон назначен 43% больных в средней дозе 8 [8; 17,25] мг/сут.

**Заключение.** Хороший клинический ответ на ПФ отмечен у 65% больных с аритмиями и у 50% пациентов с синдромом ДКМП иммуновоспалительного генеза. У больных с различными вариантами миокардита проведение ПФ повышает эффективность антиаритмической и иммуносупрессивной терапии и позволяет воздержаться от агрессивных режимов иммуносупрессии.

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

**Для цитирования:** Куликова В.А., Недоступ А.В., Благова О.В. и др. Эффективность плазмафереза у пациентов с аритмиями и синдромом дилатационной кардиомиопатии иммуновоспалительного генеза. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 39–46. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180159

## Clinical Trial

### Plasmapheresis effectiveness in patients with arrhythmias and dilated cardiomyopathy syndrome of immunoinflammatory nature

V.A.Kulikova<sup>✉1</sup>, A.V.Nedostup<sup>1</sup>, O.V.Blagova<sup>1</sup>, V.A.Zaidenov<sup>2</sup>, A.G.Kupriyanova<sup>3</sup>, I.A.Nechaev<sup>1</sup>, A.A.Ragimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

<sup>2</sup>V.I.Shumakov National Medical Research Center Transplantation and artificial organs of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123182, Russian Federation, Moscow, ul. Shchukinskaya, d. 1;

<sup>3</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉ kulikova-victoria@mail.ru

#### Abstract

**Objective** – to study effectiveness of plasmapheresis (PH) use as the main pathogenic treatment option or combined with immunosuppressive therapy in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and arrhythmias of immunoinflammatory nature.

**Materials and methods.** The study included 20 patients with arrhythmic myocarditis – supraventricular/ventricular extrasystoles numbered more than 3000 per day (n=3/8) and atrial fibrillation (n=9); 14 patients with DCM (left ventricle end-diastolic diameter – 6.3±0.6 cm, ejection fraction – EF 33.5±8.1%). Inclusion criterion was 2-fold or more titer increase of at least 2 types of anti-cardiac antibodies. Myocarditis was diagnosed using myocardium biopsy, magnetic resonance imaging, multispiral computed tomography, and scintigraphy. Coronarography was performed for ischemic nature of DCM exclusion. A course of discrete PH was performed. Patients' dynamics was estimated after 6 and 12 months.

**Results.** A significant decrease of anti-cardiac antibodies titers was observed in both groups of patients right after plasmapheresis and in follow-up (p<0.05). In patients with arrhythmias good effect (decrease of extrasystoles number and atrial fibrillation frequency by 75% and more) was observed in 65% of the study group patients. Specific antinuclear antibody titer from 1:40 and more was a predictor for PH effectiveness (sensitivity – 92.3%, specificity – 71.4%, area under curve AUC – 0.813, p<0.05). Methylprednisolone was administered in 45% of patients at a dose of 8 [4; 16] mg per day. In patients with DCM a significant (p<0.05) increase of EF (up to 41.4±8.2% and 46.3±12.7%) and 6-minute walk test distance was observed. Good effect (EF increase on 10% and more) was observed in 50% of patients. Pulmonary artery systolic pressure more than 28.5 mm Hg was a predictor for PH effectiveness (sensitivity – 100%, specificity – 71.4%, area under curve AUC – 0.893, p<0.05).

vity – 100%, specificity – 71.4%, area under curve AUC – 0.893,  $p < 0.05$ ). Methylprednisolone was administered in 43% of patients at a mean dose of 8 [8; 17.25] mg per day.

**Conclusion.** Good clinical effect of PH was observed in 65% of patients with arrhythmias and in 50% of patients with DCM syndrome of immunoinflammatory nature. In patients with different myocarditis variants PH increases effectiveness of antiarrhythmic and immunosuppressive therapy and allows to refrain from aggressive immunosuppression regimen.

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

**For citation:** Kulikova V.A., Nedostup A.V., Blagova O.V. et al. Plasmapheresis effectiveness in patients with arrhythmias and dilated cardiomyopathy syndrome of immunoinflammatory nature. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 39–46. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180159

## Введение

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется расширением левого желудочка (ЛЖ) и его систолической дисфункцией в отсутствие 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 (так называемая воспалительная кардиомиопатия). При эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) миокардит был выявлен у 9–16% взрослых и у 46% детей с ДКМП [2, 3]. В другой работе 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 – 36,6%, энтеровирус – 32,6%, вирус герпеса человека 6-го типа – 10,5% и аденовирус – 8,1%) [5].

Предполагаемый механизм развития воспалительной ДКМП заключается в аутоиммунном ответе, триггером которого является вирусная инфекция: вирусное повреждение кардиомиоцитов индуцирует пролиферацию антигенспецифических Т-клеток, приводящую к выработке цитотоксических Т-клеток и продукции антител. Аутоантитела против антигенов миокарда ( $\alpha$ -миозина,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -адренорецепторов, тропонина I, T, Na-K-аденозинтрифосфатазы, 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 [6]. Показано также, что у здоровых родственников пациентов с ДКМП наличие аутоантител к структурам сердца являлось 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, иммунсорбция с удалением субкласса иммуноглобулина G<sub>3</sub> 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 [9]. Демонстрированы 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. 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 1990-х годах одному из авторов этой статьи случайно в разговоре пришлось услышать об эффективности применения ПФ для лечения острых психогических 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 (А.В.Недоступ) применили гемосорбцию для лечения медикаментознорезистентных аритмий и получили эффект более чем у 1/2 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 иммуновоспалительного генеза, резистентных к стандартной терапии, является актуальной задачей.

Цель настоящего исследования – 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 иммуновоспалительного генеза, резистентными к стандартному лечению.

## Материалы и методы

**Больные, включенные в исследование.** В нерандомизированное проспективное исследование включались пациенты с аритмиями и синдромом ДКМП иммуновоспалительного генеза, которым проводилась оптимальная медикаментозная терапия не менее 3 мес до включения в исследование и курс ПФ. Группу с аритмическим вариантом миокардита составили 20 пациентов, 14 пациентов вошли в группу с синдромом ДКМП. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (протокол №04-16 от 13.04.2016).

Критериями включения для обеих групп были: 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 экстра-

систолии (ЖЭ/НЖЭ, более 3000 в сутки), МА (пароксизмы чаще 1 раза в месяц) или их сочетания, сохраняющихся на фоне максимально возможной для больного антиаритмической терапии. Для пациентов с синдромом ДКМП критерием включения были конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ > 5,5 см, ФВ ЛЖ ≤ 45%, ХСН не менее II функционального класса по NYHA на фоне оптимальной кардиотропной терапии, проводимой не менее 3 мес.

Критерии исключения:

- 1) противопоказания к проведению ПФ: терминальное состояние, наличие источника кровотечения, требующего хирургического лечения, возможность возникновения кровотечения (язвы, эрозии, опухоли), несанированный очаг инфекции, острая стадия гнойно-воспалительных процессов, ХСН III стадии IV функционального класса, потребность в кардиотониках, жизнеугрожающие нарушения ритма (эпизод клинической смерти, фибрилляция желудочков в анамнезе), артериальное давление 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 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И.Шумакова» и НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева методом непрямого иммуноферментного анализа. Всем больным выполнялись исследование крови на С-реактивный белок, белковые фракции (электрофорез), липидный спектр, ДНК кардиотропных вирусов (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР), стандартные общий и биохимический анализы, электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография (ЭхоКГ). Дополнительно проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с внутривенным контрастированием, скинтиграфия миокарда, коронароангиография.

Морфологическое исследование миокарда проведено 5 пациентам. Окраска микропрепаратов проводилась гематоксилин-эозином и по Ван Гизону, исследование вирусного генома в миокарде (на вирусы герпетической группы и парвовирус В19) – методом ПЦР. Неинвазивная диагностика миокардита осуществлялась с применением алгоритма диагностики, разработанного нами ранее в сопоставлении с биопсией миокарда [16], и включала оценку анамнестической триады (острое начало, связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией и давность менее 1 года), наличие отсроченного контрастирования по результатам МСКТ и МРТ сердца, признаки диффузного неравномерного распределения радиофармпрепарата при скинтиграфии и других критериев в сочетании с повышением уровня антикардиальных антител. В результате комплексного клинико-морфологического обследования диагноз определенно или вероятного миокардита поставлен всем больным, включенным в исследование.

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины)	6/14
Возраст, лет	61,5±10,1
Гипертоническая болезнь, n	11 (55)
Давность заболевания, мес	42 [20,3; 192]
Связь с перенесенной инфекцией, n (%)	7 (35)
ЖЭ, n (%)	8 (40)
НЖЭ, n (%)	3 (15)
МА, n (%)	9 (45)
<b>Методы обследования</b>	
МРТ сердца, n (%)	5 (25)
МСКТ сердца, n (%)	5 (25)
Сцинтиграфия миокарда, n (%)	13 (65)
Коронарография, n (%)	7 (35)
ЭМБ/обнаружение вирусного генома в миокарде, n	0
Обнаружение вирусного генома в крови, n	0
Вирус Эпштейна–Барр, n	0
Вирус герпеса 6-го типа, n	0
<b>Медикаментозная терапия</b>	
Назначение ГКС до включения в исследование, n (%)	3
Назначение ГКС после включения в исследование, n/доза, мг/сут	9/8 [4; 16]
Гидрохлорохин, n (%)	16 (80)
Азатиоприн, n (%)	4 (20)
β-Адреноблокаторы, n (%)	13 (65)
Верапамил, n	0
Соталол, n (%)	15 (75)
Амиодарон, n (%)	11 (55)
Аллапинин, n (%)	12 (60)
Этазин, n (%)	11 (55)
Хинидин, n (%)	1 (5)
Пропафенон, n (%)	6 (30)
Среднее количество антиаритмических препаратов	3 [2,3; 5]
РЧА, n (%)	2 (10)

## Лечение и оценка его результатов

Всем пациентам проведен курс дискретного ПФ (центрифуга Sorvall RC 3BP+, Thermo Scientific, Германия) с удалением тромболойкослая и полного расчетного объема циркулирующей плазмы. Замещение производилось физиологическим 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 1 год (в среднем через 6,8±1,3 и 13,6±3,3 мес). Холтеровское мониторирование ЭКГ проведено непосредственно после ПФ, через 5,8±1,5 и 13,0±1,5 мес в основной группе. У больных с ДКМП динамика уровня антикардиальных антител оценивалась непосредственно



после ПФ, через полгода и 1 год (в среднем через 5,5±1,9 и 12,5±1,0 мес). Контрольная ЭхоКГ выполнялась через 4,9±2,1 и 13,2±1,9 мес. Для оценки толерантности к физической нагрузке пациентами выполнялся тест с 6-минутной ходьбой до ПФ, непосредственно после, через 6,6±1,5 и 14,3±2,6 мес.

По результатам контрольного обследования пациенты были 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 хорошего ответа на ПФ было возрастание ФВ на 10% и более.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS statistics v.21. Количественные признаки представлены как M±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<sup>2</sup> 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**

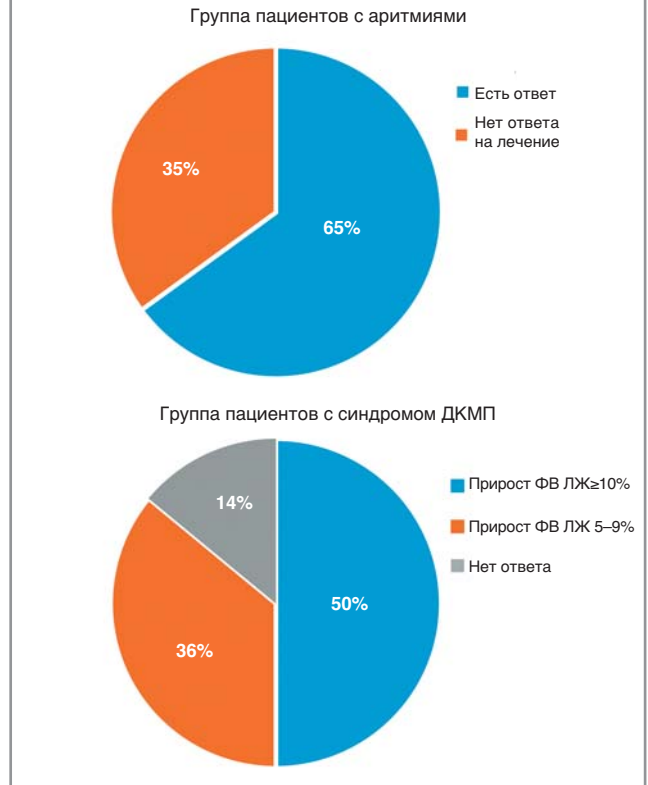
Исходная характеристика пациентов с аритмическим вариантом миокардита указана в табл. 1.

**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±1,3 мес (табл. 2). К годовому сроку уровень антикардиальных антител достоверно не отличался от исходного.

Клинический эффект оценивался в зависимости от преобладающего вида аритмии:

- 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.
- У 3 больных с НЖЭ уменьшение количества экстрасистол на 75% и более, парных и групповых – на 90% и более отмечено у 2 (67%) больных; еще у одной пациентки отмечено уменьшение количества экстрасистол на 74%. У одной больной, ответившей на лечение, через 8 мес наблюдения был зарегистрирован пароксизм устойчивой желудочковой тахикардии (в зоне очагового постмио-

**Рис. 1. Пациенты с аритмиями и синдромом ДКМП, ответившие и не ответившие на лечение.**



кардитического склероза), по поводу чего выполнена РЧА с полным эффектом.

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

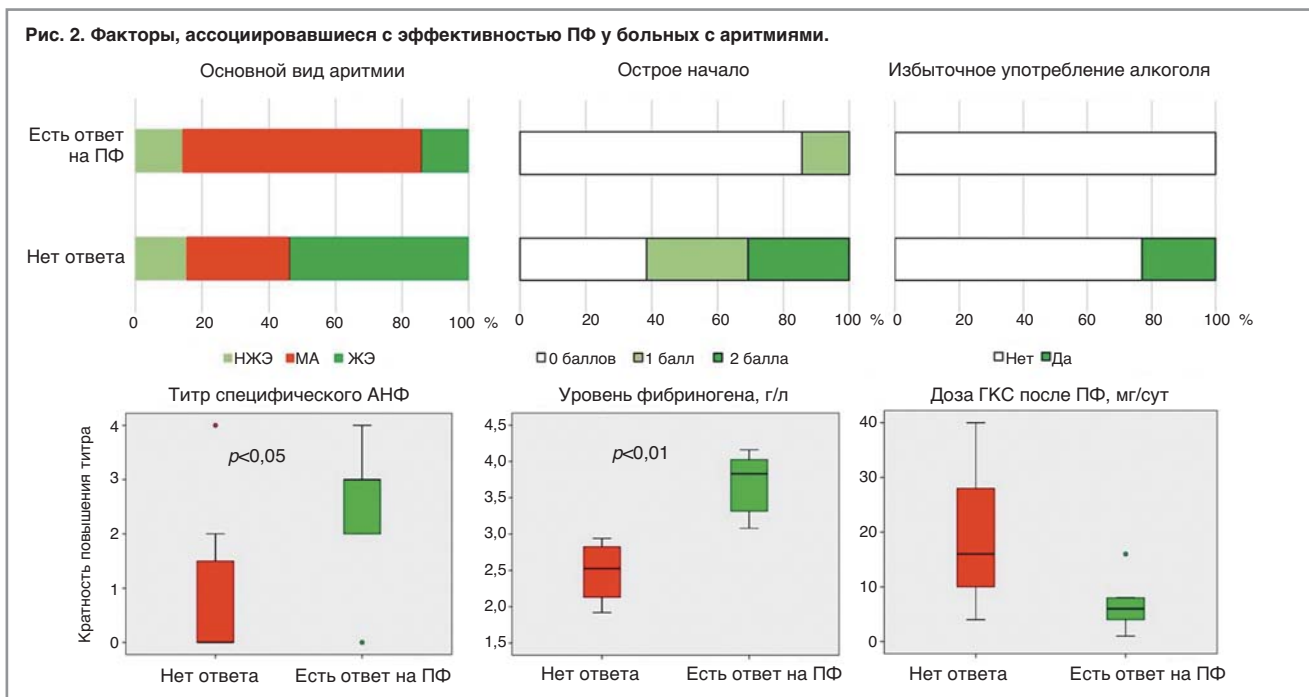
Таким образом, в целом положительный ответ на ПФ отмечен у 13 (65%) пациентов с аритмиями (рис. 1). При этом восстановился эффект ранее неэффективных ААП у 5 больных; у 4 (20%) пациентов удалось полностью отменить антиаритмическую терапию, 2 пациентам успешно выполнена РЧА. В целом антиаритмическое лечение после ПФ скорректировано 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.

Частота назначения глюкокортикостероидов (ГКС) составила 10 (50%), азатиоприна – 4 (20%), гидроксихлорохина – 19 (95%), общая частота назначения того или иного вида ИСТ – 20 (100%), средняя доза ГКС – 8 [4; 16] мг/сут в пересчете на метилпреднизолон.

Эффективность ПФ у больных с аритмиями ассоциировалась с острым началом заболевания, избыточным уров-

Сроки контроля антител	До ПФ	Непосредственно после ПФ	Через 6,8±1,3 мес	Через 13,6±3,3 мес
Специфический АНФ	2,5 [0,3; 3]	1 [0; 2]*	2 [1; 3]	3 [0; 3]
Антитела к антигенам эндотелия	3 [1,3; 4]	2 [1; 2]	2 [1; 3]	2 [1; 3]
Антитела к антигенам кардиомиоцитов	2 [2; 2]	2 [1; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]
Антитела к антигенам гладкой мускулатуры	3 [2; 3]	2 [1; 2]*	2 [2; 2,5]	3 [2; 3]
Антитела к антигенам волокон проводящей системы	3 [2; 3,8]	2 [2; 3]*	2 [2; 5]	3 [2; 3,3]

Примечание. Титр антител указан в разгах по отношению к норме. \*p<0,05 по сравнению с исходным уровнем антител.



нем употребления алкоголя, достоверно более высоким исходным уровнем антител к ядрам кардиомиоцитов (специфического АНФ) и достоверно более высоким уровнем 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 независимых предикторов ответа на ПФ ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, эффективность ПФ зависела от вида аритмии: наиболее эффективен ПФ оказался у больных с ЖЭ как основным видом нарушения ритма (см. рис. 2). Наконец, у пациентов с хорошим эффектом ПФ необходимость в терапии ГКС после ПФ сохранялась лишь у 5 (38%) больных (исходно у 3) в сравнении с 4 (57%) пациентами без эффекта ПФ (исходно у 1). Средняя доза ГКС после ПФ оказалась недостоверно ниже, чем у больных без эффекта от ПФ: 6 [2,5; 12] vs 16 [7; 34] мг/сут в пересчете на метилпреднизолон (см. рис. 2).

Необходимость в назначении азатиоприна возникла у 4 (57%) пациентов только из группы неэффективного ПФ. Основным базисным препаратом у больных с эффектом от ПФ стал гидроксихлорохин ( $n=11$ , 85%), в том числе 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.

Исходная характеристика больных с ДКМП воспалительного генеза представлена в табл. 3.

**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 антител к антигенам эндотелия, волокон проводящей системы и гладкой мускулатуры непосредственно после ПФ и через  $5,5 \pm 1,9$  мес;  $p < 0,05$  (табл. 4). Через 1 год наблюдения уровень антикардиальных антител достоверно не отличался от исходного. Дистанция 6-минутной ходьбы у пациентов достоверно

**Таблица 3. Исходная характеристика больных с воспалительной ДКМП**

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины)	13/1
Возраст, лет	44,8±11,5
Некомпактный миокард/повышенная трабекулярность ЛЖ, n (%)	2/1 (14,3/7,1)
Давность заболевания, мес	38,5 [7,5; 64]
Связь с перенесенной инфекцией, n (%)	11 (78,6)
МА, n (%)	5 (35,7)
Методы обследования	
МСКТ сердца, n (%)	11 (78,5)
Сцинтиграфия миокарда, n (%)	4 (28,6)
Коронарография, n (%)	3 (21,4)
ЭМБ, n (%) /обнаружение вирусного генома в миокарде (парвовирус В19), n	5 (35,7)/1
Обнаружение вирусного генома в крови, n (%)	1 (7,1)
Вирус Эпштейна–Барр, n	1
<i>Медикаментозная терапия</i>	
Назначение ГКС до включения в исследование, n	3
Назначение ГКС после включения в исследование, n/доза, мг/сут	6/8 [8; 17,25]
Гидроксихлорохин, n (%)	5 (35,7)
Азатиоприн, n (%)	5 (35,7)
ИАПФ, n (%)	11 (78,6)
β-Адреноблокаторы, n (%)	13 (92,9)
Амиодарон, n (%)	9 (64,3)
Спиронолактон, n (%)	13 (92,9)
Петлевые диуретики, n (%)	9 (64,3)
Антикоагулянты, n (%)	7 (50,0)
ИКД-терапия, n (%)	4 (28,6)
Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.	

( $p < 0,05$ ) увеличилась непосредственно после ПФ и спустя  $6,6 \pm 1,5$  и  $14,3 \pm 2,6$  мес (табл. 5).

По данным контрольных ЭхоКГ был отмечен хороший эффект в виде достоверного уменьшения размеров камер сердца, степени митральной и трикуспидальной регургитации, а также увеличения ФВ ЛЖ (см. табл. 5). Хороший эффект (возрастание ФВ на 10% и более) отмечен у 7 (50% группы) больных, 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 (см. рис. 1).

**Предикторы эффективности ПФ.** 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 ( $p < 0,05$ ); см. 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 С-реактивного белка, титров антикардиальных антител; чаще отмечена давность симптомов заболевания менее 1 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.

До проведения ПФ 4 больных получали ИСТ (гидрохлорохин, ГКС, 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.

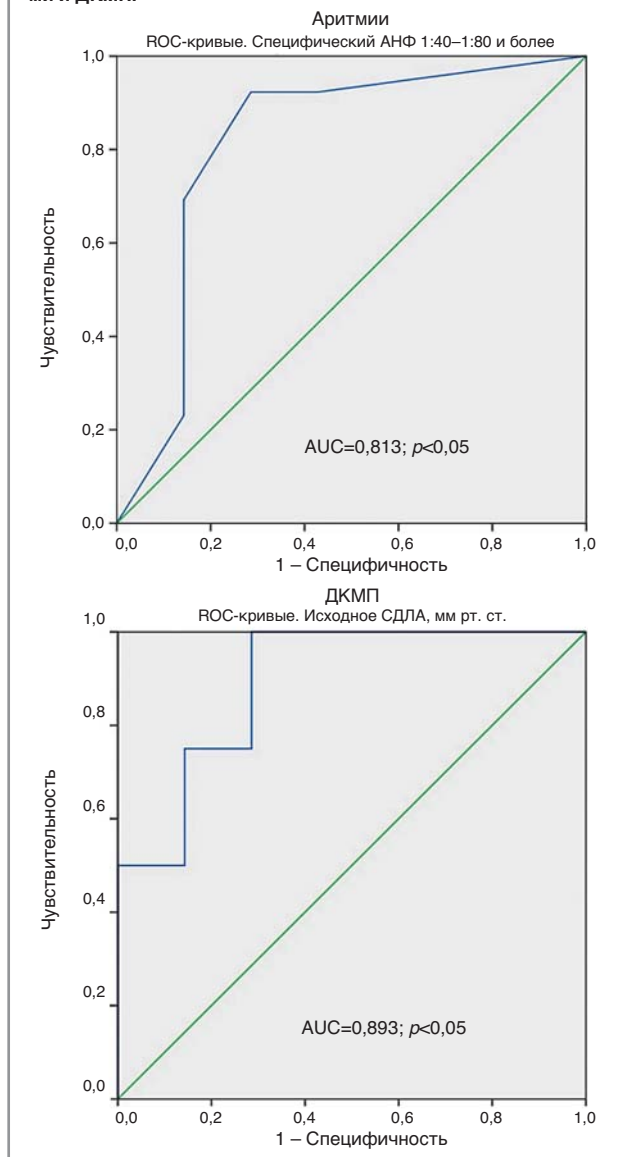
## Обсуждение

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 том числе 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 комплексного лечения идиопатических аритмий. В единственной подобной работе (Д.А.Царегородцев и соавт. [15]) ПФ выполнялся у 52 пациентов с нарушениями ритма, генез которых был различен, в том числе 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

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



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 (ЛП) 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. У больных после ПФ удалось подобрать эффективный ААП – наряду с предложенным Д.А.Царегородцевым и соавт. объяснением (элиминация полиненасыщенных неэстерифицированных жирных кислот за счет уменьшения доли липоевой кислоты и повышения относительной концентрации мононенасыщенных жирных кислот), это может рассматриваться как

Показатель	Сроки определения уровня антител			
	До ПФ	Непосредственно после ПФ	Через 5,5±1,9 мес	Через 12,5±1,0 мес
Специфический АНФ	1,5 [0,2; 3]	1 [0; 2]	0,5 [0; 1,3]	0 [0; 1,5]
Антитела к антигенам эндотелия	2 [1,8; 3,3]	2 [2; 2]*	1 [1; 2]*	1 [1; 2,5]
Антитела к антигенам кардиомиоцитов	2 [2; 3]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [1,3; 2]
Антитела к антигенам гладкой мускулатуры	3 [2,8; 3]	2 [2; 2]*	2 [2; 2,3]*	2,5 [1,3; 3]
Антитела к антигенам проводящей системы	3 [3; 3,3]	2 [2; 3]*	3 [2; 3]*	2,5 [2; 3]

Примечание. Титр антител указан в разгах по отношению к норме; \* $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем антител.

Показатель	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 [1,25; 2]	1 [0; 2]
ТР, степень	1 [1; 1,5]	0,5 [0; 1]*	0,5 [0,1; 1]*
<i>Тест 6-минутной ходьбы, м</i>			
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: ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; МР – митральная регургитация; ТР – трикуспидальная регургитация. \* $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

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 числом пациентов, было показано возрастание ФВЛЖ 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. Схожие результаты получены при выполнении иммуносорбции: клинический эффект сохранялся в течение 1 года, отмечено также повышение 5-летней выживаемости больных с ДКМП [7].

Учитывая, что у 1/2 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 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 иммуносорбцию, по данным лите-

ратуры, были меньший (до 1 года) срок заболевания и исходно больший КДР ЛЖ, который, как и СДЛА, отражает более тяжелую дисфункцию ЛЖ [8].

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% [8], что, вероятнее всего, связано с особенностями выполнения процедуры (около 1/2 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 наблюдательном исследовании с участием 93 пациентов эффективность иммуносорбции составила 48% [8]), 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 иммуновоспалительного генеза (в рамках миокардита с высокой иммунной активностью). ПФ оказывал эффект при всех видах аритмий (наиболее выраженный – при частой ЖЭ), в 25% восстановился 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 (45% и 43% пациентов с аритмиями и ДКМП соответственно была назначена ИСТ) и использовать менее агрессивные ее режимы (доза метилпреднизолона 8 [4; 16] у пациентов с аритмиями и 8 [8; 17,25] у пациентов с ДКМП).

*Конфликт интересов не заявляется.*

*Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (протокол №04-16 от 13.04.2016).*

#### 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. *Eur Heart J* 2008; 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. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015; 43 (8): 739–48 DOI: 10.5543/tkda.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; 10 (2): e002637. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002637
- Shaboodien G, Maske C, Wainwright H et al. 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. *Cardiovasc J Afr* 2013; 24 (6): 218–3. 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. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf210
- Jahns R, Boivin V, Schwarzbach V et al. Pathological autoantibodies in cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2008; 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; 28 (3): 145–284. DOI: 10.1002/jca.21276
- 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; 69 (2): 409–16. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.07.014
- 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; 14 (8): 887–94. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs082
- Koizumi K, Hoshiai M, Toda T et al. Outcomes of plasma exchange for severe dilated cardiomyopathy in children. *Heart Vessels* 2017; 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; 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; 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; 12 (9): 1077–85. DOI: 10.1586/14779072.2014.942286
- 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. PMID: 12577839 / Nedostup A.V., Tsaregorodtsev D.A., Ragimov A.A. i dr. Plasma exchange in patients with arrhythmias resistant to antiarrhythmic drugs. *Therapeutic Archive*. 2002; 74 (12): 41–6. PMID: 12577839 [in Russian]
- 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. / Blagova O.V., Osipova Yu.V., Nedostup A.V. i dr. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (9): 30–40. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Куликова Виктория Александровна** – аспирант каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: kulikova-victoria@mail.ru

**Недоступ Александр Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Благова Ольга Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Зайденов Владимир Анатольевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. иммуногистохимии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И.Шумакова»

**Куприянова Анна Геннадьевна** – канд. мед. наук, зав. лаб. патоморфологии и иммунологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО «РНМИУ им. Н.И.Пирогова»

**Нечаев Илья Андреевич** – канд. мед. наук, врач-трансфузиолог Центра крови ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Рагимов Алигейдар Агаалекпер оглы** – д-р мед. наук, проф., дир. Центра крови ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»