

# Дилатационная кардиомиопатия: актуальные аспекты иммунопатогенеза, достижения и перспективы новых подходов к лечению

**Д.В. Рябенко**

ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – фенотип целого ряда кардиомиопатий, характеризующийся снижением (во многих случаях прогрессирующим) сократительной способности миокарда и развитием дилатации камер сердца. Как правило, поражается левый (ЛЖ) или оба желудочка, а в отдельных случаях – правый. Характерным, однако не строго обязательным признаком ДКМП является хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Сведения о встречаемости и заболеваемости ДКМП достаточно разноречивы. В США, по данным M. Codd и соавт., заболеваемость ДКМП за период с 1975 по 1984 г. составила 6,0 на 100 тыс. в год, а распространенность – 36,5 на 100 тыс. [35]. В японской популяции значения данных показателей составляют 3,58 на 100 тыс. в год и 14,0 на 100 тыс. [112]. В европейской популяции заболеваемость ДКМП, по данным S. Rakeg, составляет 6,95 случая на 100 тыс. в год [124].

Патогенез ДКМП – проблема, которая не решена и по сей день. Отсутствие окончательной ясности относительно механизмов развития и прогрессирования миокардиальной дисфункции обуславливает трудности диагностики, неудовлетворительные результаты лечения, а, следовательно, и плохой прогноз у пациентов с ДКМП. Терапия больных с ДКМП до настоящего времени остается, главным образом, лечением синдрома ХСН. Несмотря на использование самых современных методов лечения, заболевание быстро приводит к нарушению трудоспособности больных и остается одной из основных причин, приводящих к необходимости в пересадке сердца.

Результаты клинических и фундаментальных исследований позволили решить ряд вопросов относительно этиопатогенеза ДКМП. Сегодня мы уже можем говорить о том, что ДКМП представляет собой гетерогенную группу заболеваний. Несмотря на широкий круг известных этиологических факторов,

главными патогенетическими механизмами при ДКМП остаются генетические нарушения, вирусная инфекция и аутоиммунные реакции. Цель настоящей работы – осветить современные представления о вирусно-иммунологической теории патогенеза ДКМП и попытаться оценить возможности и перспективы коррекции иммунных нарушений как вероятного патогенетического подхода к лечению таких больных.

Итак, вирусно-иммунологическая теория патогенеза ДКМП. Что мы знаем о ней в настоящее время?

Гипотеза о вирусной инфекции как об одном из этиологических факторов ДКМП возникла еще в 70-х годах прошлого столетия [25]. По мере накопления данных эта гипотеза не только не потеряла своей актуальности, но и получила дальнейшее развитие и трансформировалась в одну из доминирующих теорий – вирусно-иммунологическую [4, 6, 28, 53, 57, 58, 93]. В основе вышеуказанной теории лежат представления об этапности развития вирус- и иммуно-опосредованного повреждения клеток, а также трансформации миокардита в ДКМП.

Считается, что этиологический фактор (то есть вирусный агент) является определяющим лишь в острой стадии заболевания, а дальнейшее развитие и прогрессирование миокардиального повреждения зависит от выраженности и направленности иммунных и особенно аутоиммунных реакций [93].

Установлено, что у части больных (по различным данным, от 40 до 50%) ДКМП развивается после вирусного миокардита [6, 44, 76, 93]. Для формирования миокардиального повреждения существенное значение имеет целый ряд факторов: кардиотропность и вирулентность вируса, состояние иммунной системы, генетическая предрасположенность и т.д. [6, 44, 76, 93].

В острой стадии кардиотропный и вирулентный вирус проникает в клетку. Для этого необходимо

взаимодействие вируса с определенным рецептором и участие ряда ко-рецепторов [18]. В качестве рецептора энтеровирусы и аденовирусы используют CAR-рецептор (Coxsackie-Adenovirus Receptor) – белок суперсемейства Ig, который по своей структуре практически идентичен адгезивным молекулам [79, 103]. В качестве ко-рецептора энтеровирус использует молекулы DAF (decay-accelerating factor, то есть фактор ускорения диссоциации), представляющие собой мембранный гликопротеин. Для аденовирусов в качестве ко-рецепторов выступают нуклеолин и интегрины  $\alpha_{v\beta 5}$  и  $\alpha_{v\beta 3}$  [88, 93].

После проникновения вируса в клетку осуществляются процессы трансляции и транскрипции вирусной РНК, в результате чего образуется новый вирион. Этот вирион выходит из клетки через отверстия в мембране, которые образуются под действием вирусных протеаз. Такие протеазы, способные расщеплять молекулы белков цитоскелета клеток как *in vitro*, так и *in vivo*, были выявлены у целого ряда вирусов: Коксаки В3, аденовирусов, ВИЧ [15, 149]. В ходе такого протеолиза происходит нарушение citoархитектоники кардиомиоцита (КМЦ), что влечет за собой изменение структуры и функции клетки. Кроме того, в результате нарушения проницаемости мембраны и выхода вириона становятся доступными для презентации иммунной системе как частицы вируса, так и «содержимое» КМЦ. Это имеет существенное значение для последующего развития иммунного ответа и аутоиммунных реакций.

После попадания инфекционного агента в организм запускается неспецифический иммунный ответ, в реализации которого задействованы система комплимента, лизоцим, тканевые макрофаги. При этом некоторые агенты разрушаются, а их части презентуются на поверхности клеток (например, макрофагов).

Следующим этапом борьбы с инфекцией является развитие специфического иммунного ответа. Его основная функция – специфическое распознавание чужеродных антигенов, в котором участвуют молекулы двух разных типов: Т-клеточные (ТКР) и В-клеточные антигенраспознающие рецепторы [5].

На стадии острого миокардита вирусные антигены транспортируются в эндоплазматический ретикулум клетки, где встречаются с молекулами антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС – major histocompatibility complex) I класса. В аппарате Гольджи происходит процессинг комплекса «пептид-молекула МНС», который в дальнейшем транспортируется на поверхность клетки. Именно этот комплекс, а не собственно чужеродные антигены распознается  $\gamma\delta$  ТКР. Образовавшийся

агрегат (антигенпредставляющие молекулы МНС – ТКР – Т-клетки) провоцирует внутриклеточное взаимодействие различных тирозинкиназ (например, киназа  $p56^{lck}$ ). В результате этого начинается пролиферация и дифференцировка Т-клеток до зрелых, функционально активных эффекторных клеток – естественных киллеров (ЕК) и цитотоксических Т-лимфоцитов. Эффекторными Т-клетками могут быть как CD8+, так и CD4+ субтипы, однако последний субтип является эффекторным лишь условно. Под действием CD4+ Т-клеток происходит усиление выработки целого ряда цитокинов макрофагами, которые фактически и являются эффекторными клетками [5, 52].

Эффекторные клетки способны разрушать инфицированные клетки-мишени. Это разрушение происходит путем перфорин-опосредованного цитолиза при активном участии различных цитокинов и протеаз, вырабатываемых этими эффекторными клетками [76, 93]. Данный механизм наряду с вирус-опосредованным протеолизом, о котором упоминалось выше, приводит к тому, что различные внутриклеточные антигены клетки-мишени презентуются CD4+ или CD8+ Т-клеткам. Следствием этого является продукция аутореактивных эффекторных клеток, способных лизировать неинфицированные КМЦ, то есть развитие аутоиммунных реакций [52, 93].

Не менее важен для развития аутоиммунного ответа феномен молекулярной мимикрии. Нередко при повторном инфицировании у двух различных вирусов могут присутствовать перекрестно реагирующие эпитопы. В этом случае при взаимодействии вирусного антигена с рецепторами Т-клеток благодаря участию механизма иммунной памяти происходит быстрая пролиферация эффекторных клеток, и их количество может достигать уровня критической массы [52, 93]. Существенное значение для развития аутоиммунных реакций также может иметь присутствие у вируса одного или нескольких эпитопов, гомологичных с белками «хозяина». В этом случае при определенных условиях (срыв иммунологической толерантности, ослабление супрессорной активности, генетическая предрасположенность, предшествующее воздействие иммуномодулирующих факторов, различные сопутствующие заболевания и т.д.) быстро образуется клон не просто эффекторных, а уже аутореактивных клеток и происходит развитие классических аутоиммунных реакций [5].

Роль клеточного звена иммунитета при миокардите и ДКМП изучается еще с 70-х годов XX столетия. Первые данные об участии клеточного звена в патогенезе миокардита были опубликованы в 1974 г.

J.F. Woodruff и J.J. Woodruff. Авторы впервые продемонстрировали, что при уменьшении количества Т-лимфоцитов в результате тимэктомии, воздействия специфической сыворотки или радиации происходит уменьшение воспалительных инфильтратов в миокарде экспериментальных животных, зараженных вирусом Коксаки В3. Более того, оказалось, что снижение Т-клеток способствует увеличению выживаемости животных [155]. В дальнейших исследованиях было подтверждено, что искусственный дефицит или блокада CD4+Т-клеток у мышей, зараженных вирусом Коксаки В3, не только способствует существенному уменьшению количества воспалительных инфильтратов в миокарде, но и предупреждает увеличение полостей сердца. При этом дефицит обеих субпопуляций (CD4+ и CD8+) Т-клеток действительно ассоциировался с улучшением выживаемости экспериментальных животных [80, 118].

В ряде клинических исследований были получены данные, указывающие на патогенетическое значение нарушений клеточного звена иммунитета при ДКМП. У таких больных выявили нарушение соотношения хелперной и супрессорной субпопуляций Т-лимфоцитов, уменьшение количества и функциональной активности супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов и ЕК, антигенраспознающих дендритных клеток и макрофагов; снижение бласттрансформации лимфоцитов (J. Anderson et al., 1982; R. Eckstein et al., 1982; P. Lowry et al., 1985; J. Sanderson et al., 1985; В.Б. Чумбуридзе и соавт., 1986; К. Yamakama и соавт., 1986; А.П. Юренев и соавт., 1987; И.М. Ганджа и соавт., 1988; Е.Н. Амосова, 1988; С. Hengstenberg et al., 1989). В. Maisch и соавт. показали повышение клеточно-опосредованной цитотоксичности против гетерологичных миокардиальных клеток-мишеней у пациентов с острым вирусным миокардитом и у 30% больных с ДКМП, а S.A. Huber и соавт. уточнили, что ведущая роль принадлежит субтипам Th1 и  $\gamma/\delta$  Т-клеток [68, 69, 100, 102].

Совокупность всех данных позволила утверждать, что аутоиммунные реакции с вовлечением клеточного звена иммунитета являются одним из ведущих патогенетических механизмов при миокардите.

Еще одним фактором, который играет существенную роль в развитии защитного иммунного ответа, является система цитокинов. Цитокины — группа растворимых факторов межмолекулярного взаимодействия, которые участвуют в осуществлении противовирусной, противоопухолевой и антибактериальной защиты. Кроме того, они являются факторами иммунорегуляции, участвуют в реализации

процессов коагуляции крови и регулирования сосудистого тонуса, способны индуцировать процессы метаболизма и апоптоза клеток [10, 76, 145].

Нарушениям в системе цитокинов отводят критическую роль в развитии и прогрессировании миокардиальной дисфункции. При этом особо пристальное внимание уделялось провоспалительным цитокинам и в первую очередь фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) [1, 42, 93, 106].

Установлено, что ФНО- $\alpha$  является многофункциональным фактором. Он регулирует выработку широкого спектра активных веществ: интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста- $\beta$ , адреналина и т.д. Именно это и определяет его многочисленные системные и локальные эффекты — участие в процессах воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений и метаболического истощения (кахексия), в регуляции апоптоза клеток [81, 109, 150].

Факт обнаружения повышенного уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных с ХСН опубликовали В. Levine и соавт. в 1990 г. [87]. В дальнейшем было установлено, что при ХСН происходит не только повышение концентрации самого ФНО- $\alpha$ , но и увеличение уровня его растворимых рецепторов I (55 Kd) и II (75 Kd) типов. Повышение экспрессии этих рецепторов коррелирует с выраженностью гипернатриемии, снижения фракции выброса (ФВ) и сердечного индекса, увеличения давления в правом желудочке, а также с концентрацией предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) и норадреналина [48].

В экспериментальных исследованиях было доказано, что ФНО- $\alpha$  может оказывать обратимое кардиодепрессивное действие *in vitro*. Введение цитокина приводит к длительному и существенному (на 75%), однако обратимому снижению изопротеринол-индуцированной сократимости КМЦ в изолированном сердце крыс. В основе этого лежит разобщение адренергических рецепторов с аденилатциклазой, к чему приводят нарушения функционирования регуляторного G<sub>i</sub> протеина под действием ФНО- $\alpha$  [30, 56, 133].

Оказалось, что ФНО- $\alpha$  способен влиять на экспрессию индуцируемой формы синтазы оксида азота (iNOS) в КМЦ и эндотелиальных клетках микрососудов миокарда. Цитокин-индуцированная форма NO не только оказывает прямое токсическое влияние на миокард, но и активизирует процессы интерстициального роста и фиброза, что приводит к структурному ремоделированию миокарда [127, 128, 156]. Кроме того, ФНО- $\alpha$ -зависимая экспрессия

iNOS в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки наряду с нейрогуморальной активацией определяет ослабление дилатации сосудов в ответ на физиологические стимулы, снижение силы и выносливости, увеличение катаболизма скелетной мускулатуры – то есть снижение толерантности к физической нагрузке [74, 77].

Особого внимания заслуживает тот факт, что специфическая гиперэкспрессия ФНО- $\alpha$  в миокарде или введение ФНО- $\alpha$  в концентрациях, сравнимых с теми, которые определяются в крови пациентов с ХСН, приводит к развитию фенотипа ДКМП у экспериментальных животных [21, 24, 83].

Наряду с ФНО- $\alpha$  серьезное патофизиологическое влияние могут оказывать и другие цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, интерферон- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ) [31, 41, 125, 148].

Показано, что ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИФ- $\gamma$  способны стимулировать выработку NO клетками эндотелия и гладкомышечными клетками, тем самым внося свою лепту в нарушение сосудистого тонуса. Кроме того, интерес вызывает способность ИЛ-1 $\beta$  активировать синтез мозгового НУП в культуре ткани [16].

На рисунке 1 представлены некоторые патофизиологические механизмы ХСН, в которых могут играть роль нарушения цитокиновой системы.



**Рис.1. Потенциальные патофизиологические механизмы с участием цитокинов в развитии ХСН**

Все изложенное выше указывает на то, что нарушения цитокиновой системы могут быть важнейшим патогенетическим механизмом формирования и прогрессирования синдрома ХСН. Однако установлено, что изменения активности цитокиновой системы не являются disease-specific, то есть не зависят от этиологии ХСН. Более того, анализ известных данных позволил говорить о более глубокой связи ХСН с нарушениями цитокиновой системы. С одной стороны, степень нарушения активности цитокинов определяет особенности течения ХСН, то есть является disease-producing. С другой стороны, от тяжести дисфункции ЛЖ может зависеть выраженность изменений в цитокиновой системе [19].

Вирусы или другие патогены, даже на короткое время оказавшись во внеклеточном пространстве, подвергаются воздействию антител (АТ). Синтез АТ В-клетками индуцируется в результате специфических сигналов от антигена и цитокинов, продуцируемых CD4+T-клетками. Участие АТ в иммунном ответе проявляется в трех формах: нейтрализации и опсонизации антигенов, а также активации системы комплемента.

Нейтрализующая активность АТ проявляется в блокаде рецепторного взаимодействия между патогеном и инфицируемой клеткой. Иными словами, АТ препятствуют преддетерминированному взаимодействию клеточных рецепторов с лигандом на поверхности патогена.

Опсонизация – процесс усиления фагоцитоза за счет гуморальных факторов в целом и специфических АТ в частности. Патоген связывается со специфическим АТ и за счет взаимодействия Fc-фрагмента иммуноглобулина с Fc-рецептором на поверхности фагоцита становится доступным для фагоцитирующих мононуклеаров.

Третья форма функционального действия АТ осуществляется с системой комплемента. Антитела, связавшись с поверхностью бактериальной клетки, активируют белки системы комплемента. Эти белки выполняют функцию опсонов, выступают в качестве хемотаксических факторов (привлекают в очаг инфекции фагоцитирующие клетки) и оказывают литическое действие (способны образовывать поры в клеточной стенке бактерий, что приводит к гибели патогенов) [5].

Реакциям гуморального иммунитета отводят важную роль в развитии и прогрессировании миокардиального повреждения. Особенности и направленность антителообразования при ДКМП изучаются более 25 лет. В сыворотках больных ДКМП выявлены аутоантитела (аутоАТ) к широкому спектру антигенов: основным белкам миофибриллы (миозин, актин, тропомиозин, белки тропонинового

комплекса), митохондриальным энзимам (аденин-нуклеотидному транслокатору (АНТ), никотинамидадениндинуклеотид-дегидрогеназе, убихинон-цитохром-С-редуктазе, липоамид-дегидрогеназе и пируват-дегидрогеназе), рецепторным структурам ( $\beta_1$ -адренорецептор, мускариновый рецептор), белкам соединительной ткани (коллаген III типа) и экстрацеллюлярного матрикса (ламинин, фибронектин, виментин), шаперонам (hsp70, hsp60),  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазе [2, 3, 7, 8, 12-14, 27, 29, 78, 90, 91, 122, 123, 129, 131, 134, 152, 154].

До определенного времени появление аутоАТ рассматривалось лишь как маркер миокардиального повреждения. В пользу данного положения приводили немало аргументов. Во-первых, ряд АТ, выявленных при ДКМП, не являются кардиоспецифичными, то есть обладают перекрестной реактивностью к скелетной мышце [100]. Во-вторых, у значительной части больных с ДКМП выявленные специфичные антикардиальные АТ класса IgG через определенное время исчезают из циркуляции [27, 29, 44, 57]. В-третьих, серьезным аргументом в пользу непатогенности АТ был факт невозможности воспроизведения у мышей миозин-индуцированного миокардита в результате трансфера антимиозиновых АТ. Согласно данным S.C. Smith и P. Allen воспалительный процесс в миокарде здоровых мышей можно индуцировать лишь переносом Т-клеток, выделенных у животных с миозин-индуцированным миокардитом [114, 137].

Вместе с тем результаты ряда других исследований показали, что АТ могут оказывать патофизиологическое действие. Во-первых, некоторые аутоАТ могут проявлять цитотоксичность и способны оказывать функциональное влияние как *in vitro*, так и *in vivo*. Было выяснено, что моноклональные АТ к кардиальному миозину, перекрестно реагирующие с М протеином стрептококка А, являются высокоцитотоксичными для КМЦ *in vitro* [108].

Во-вторых, в серии работ было продемонстрировано, что введение антимиозиновых АТ может приводить к развитию аутоиммунного миокардита. Однако для этого, как оказалось, необходим ряд условий. Во-первых, необходимы определенные линии генетически предрасположенных мышей. Во-вторых, развитие происходит лишь в присутствии рецепторов системы комплемента I и II типа, экспрессирующихся субпопуляцией Т-клеток [75, 82, 89, 99].

Существенный интерес представляют результаты клинических исследований, в которых было показано, что антимиозиновые аутоАТ выявляются у «здоровых» членов семей с наследственной формой ДКМП. На первый взгляд, этот факт скорее может

свидетельствовать об отсутствии патогенетической значимости данных аутоАТ при ДКМП. Тем более что появление этих АТ регистрируется без проявления клинических симптомов или эхокардиографических признаков миокардиальной дисфункции [26, 29, 98]. Однако анализ данных показал, что присутствие таких аутоАТ у бессимптомных родственников при семейной форме заболевания ассоциировалось с более высоким (в два раза выше) риском развития и прогрессирования ДКМП [26-28, 86]. Кроме того, у больных с ДКМП и хроническим миокардитом присутствие антимиозиновых аутоАТ ассоциируется с длительно сохраняющейся дисфункцией ЛЖ, в то время как в группе антител-негативных пациентов были отмечены случаи самопроизвольной нормализации ФВ ЛЖ [86].

Результаты исследований, проведенных автором совместно с сотрудниками Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины к.б.н. Л.Л. Сидорик и к.б.н. В.И. Бобыком, показали, что степень повышения титров антимиозиновых и антиактиновых АТ ассоциируется с ухудшением 5-летнего прогноза у больных ДКМП. По данным регрессионного анализа, 5-летняя выживаемость больных с уровнем данных АТ, превышающим норму на 25%, составляла 60%, а превышающим норму на 150% – менее 10% (рис. 2).

Очень интересным направлением остается изучение аутоАТ к  $\beta$ -адренергическим рецепторам. Эти аутоАТ обнаруживаются у 30-40% больных с ДКМП и, как оказалось, реагируют с эпитопами второй внеклеточной петли  $\beta_1$ -адренорецептора [90, 96, 152].

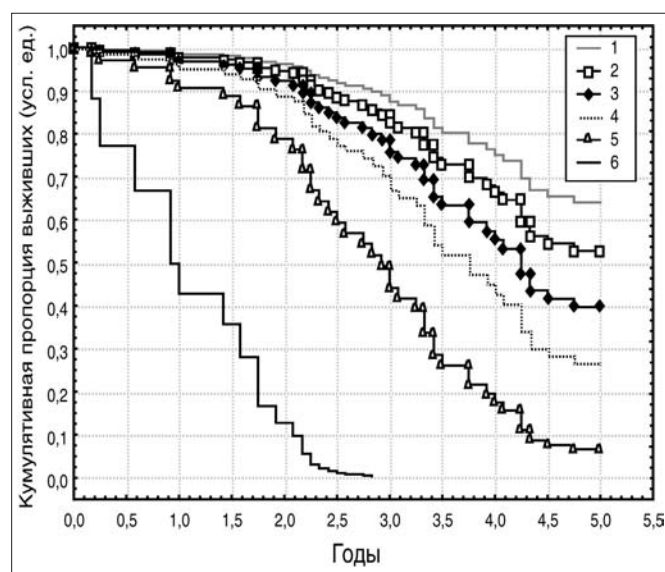


Рис. 2. Смоделированные кумулятивные кривые 5-летней выживаемости больных с ДКМП II-Б стадией ХСН и различным уровнем АТ против МЖД и АНД

Авторы экспериментальных исследований выяснили очень интересные аспекты функционального влияния данных АТ. Оказалось, что анти- $\beta_1$ -адренорецепторные АТ, выделенные у больных с ДКМП, способны самостоятельно не только связываться с мембраной КМЦ, но и взаимодействовать с белками  $\beta$ -адренорецепторного аппарата и тем самым изменять активность аденилатциклазы [90]. Анти- $\beta_1$ -адренорецепторные аутоАТ также могут оказывать положительное хронотропное действие, а длительная их экспозиция приводит к уменьшению содержания  $\beta_1$ -адренорецепторных белков и их мРНК в миоцитах [97, 121]. При этом под действием данных АТ в изолированных КМЦ происходит преходящее увеличение концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , повышение активности протеинкиназы, увеличение активности каспас 3, 9 и 12 и повышение таких маркеров стресса эндоплазматического ретикулума, как 78 кД протеин, регулируемый глюкозой (78 kDa glucose regulated protein) и С/ЕВР-гомологичный протеин (С/ЕВР-homologous protein) [73, 92].

Также было выявлено, что анти- $\beta_1$ -адренорецепторные АТ способны удлинять фазу реполяризации потенциала действия вентрикулярных КМЦ. Это приводит к усилению тока ионов  $Ca$  через каналы L-типа в клетках. По всей видимости, эти изменения могут быть еще одним фактором, определяющим формирование субстрата для фатальных желудочковых нарушений ритма при ДКМП [54].

На первый взгляд, вышеизложенные данные несколько противоречат друг другу. С одной стороны, АТ могут ингибировать активность аденилатциклазы, с другой – повышать активность протеинкиназы. Оказалось, что АТ действительно могут по-разному влиять на функцию клеточного аппарата. Так, анти- $\beta_1$ -адренорецепторные АТ, выделенные у больных с ДКМП, повышают базальную и изопrenalин-стимулированную продукцию цАМФ в клетках, а такие же АТ, только выделенные у экспериментальных животных, оказывают ингибирующее действие на эти процессы. При этом в обоих случаях выраженность эффекта была прямо пропорциональна концентрации АТ в сыворотке крови [72].

J. Liu и соавт. показали, что введение анти- $\beta_1$ -адренорецепторных АТ нокаутным мышам, а также животным с выраженным врожденным иммунодефицитом или с рекомбинантно активированным геном 2 (Rag2) приводит к снижению у них регионарной сократимости миокарда и к повышению конечно-диастолического давления ЛЖ. В то же время в миокарде таких животных отмечались признаки активации апоптоза КМЦ [92].

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что частота обнаружения аутоАТ к  $\beta_1$ -адренорецепторам у больных ДКМП прямо пропорциональна тяжести ХСН. При этом у антителопозитивных больных наблюдалось более выраженное снижение ФВ и ударного объема ЛЖ, и значительно чаще фиксировались пароксизмы желудочковой тахикардии [72, 157, 158]. В работах S. Stork и соавт. было продемонстрировано, что высокие титры аутоАТ к  $\beta_1$ -адренорецепторам при ДКМП ассоциировались с худшим прогнозом у таких пациентов. Все это дало основание высказать предположение о том, что присутствие указанных аутоАТ может быть независимым предиктором внезапной смерти при ДКМП [144, 157].

В настоящее время доказано, что наряду с антимиозиновыми и анти- $\beta_1$ -адренорецепторными АТ функциональной активностью обладают и другие АТ: к мускариновым рецепторам, Na-K-АТФазе, тропонину I, АНТ.

АутоАТ к мускариновым M2-ацетилхолиновым рецепторам встречаются у 40% больных с ДКМП. Было установлено, что у тех пациентов, у которых выявлены такие аутоАТ, значительно чаще развиваются пароксизмы фибрилляции предсердий и синдром слабости синусового узла. В эксперименте было выяснено, что в культуре КМЦ данный тип АТ блокирует повышение тока  $Ca^{2+}$  через каналы L-типа и предотвращает удлинение потенциала действия, индуцируемое изопротеренолом [32]. Более того, оказалось, что длительное введение синтетического пептида мускариновых рецепторов приводит к развитию у кроликов фенотипа ДКМП и, что весьма важно, с изолированным поражением миокарда правого желудочка сердца [105].

У 26% больных ДКМП были выявлены аутоАТ к Na-K-АТФазе. Наличие таких аутоАТ при ДКМП ассоциируется с высокой частотой развития желудочковых нарушений ритма, в том числе нестойкой желудочковой тахикардии [14]. С помощью Western blot-анализа выяснили, что эти аутоАТ являются поликлональными и реагируют с каталитической  $\alpha$ -субъединицей Na-K-АТФазы. Такое взаимодействие приводит к снижению активности Na-K-АТФазы и уменьшению  $^3H$ -уабаин связывающей аффинности клеток [13].

Интересные данные были получены T. Okazaki и соавт. при моделировании ДКМП-подобного повреждения миокарда. Авторы исследовали мышей линии BALB/c, у которых отсутствовал рецептор PD-1 (programmed death). Этот рецептор способен ингибировать пролиферацию T- и В-лимфоцитов. Было установлено, что у таких мышей происходит

выработка аутоАТ к тропонину I, которые способны увеличивать ток ионов Ca в каналах L-типа КМЦ. Кроме того, оказалось, что введение этих аутоАТ индуцирует у здоровых животных развитие фенотипа ДКМП-подобного повреждения миокарда [117].

Похожие данные были опубликованы S. Goser и соавт. Иммунизация тропонином I мышей линии A/J приводила через 270 дней к развитию у них ДКМП-подобных изменений в миокарде. При этом выяснилось, что введение тропонина T сопровождается развитием лишь гуморального ответа, но не миокардиального повреждения [59].

Под руководством K. Schulze и H.P. Schultheiss была проведена серия работ по изучению АНТ – фермента внутренней мембраны митохондрий. Исследователи определили, что АТ к АНТ способны пенетрировать внутрь клетки и связываться с митохондриальной мембраной, а экспериментально полученные аффинно очищенные АТ – перекрестно реагировать с комплексными белками Ca<sup>2+</sup>-каналов миоцитов. Такое взаимодействие приводило к увеличению трансмембранного тока Ca<sup>2+</sup> и даже Ca<sup>2+</sup>-зависимому лизису клеток [129-132].

Детальное изучение и накопление фактов о ведущей роли иммунных нарушений в развитии и прогрессировании миокардиального повреждения при ДКМП и миокардите явились предпосылкой для разработки новых подходов к лечению таких пациентов. За последнее десятилетие была проведена целая серия работ в этом направлении. Во-первых, положительные эффекты известных фармакологических препаратов, назначаемых при лечении ХСН, стали рассматривать с точки зрения их возможного влияния на иммунный статус больных. Во-вторых, были предприняты попытки применить при ХСН ряд известных препаратов, способных оказывать иммуномодулирующее действие, доказанное при других нозологиях. И, в-третьих, была проведена серия исследований, посвященных изучению эффектов различных типов относительно новых способов иммуномодуляции при миокардите и ДКМП.

Итак, в ходе исследований была установлена способность некоторых хорошо известных препаратов влиять на активность иммунной системы.

Результаты субанализа, проведенного с использованием базы данных многоцентрового исследования PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), установили способность амлодипина снижать уровень ИЛ-6 у больных ХСН [113].

Имуномодулирующее действие было выявлено у некоторых ИАПФ. L. Gullestad и соавт. показали,

что в результате применения высоких доз эналаприла происходит заметное снижение биоактивности ИЛ-6. По данным авторов исследования, снижение уровня цитокина ассоциировалось с уменьшением толщины стенки ЛЖ [61]. Известно, что эналаприл может положительно влиять на повышенную прокоагулянтную активность у больных с инфарктом миокарда. Этот благоприятный эффект в настоящее время связывают со способностью препарата ингибировать активацию и аккумуляцию макрофагов и моноцитов [138].

Имеются также сообщения о том, что квинаприл способен ингибировать активацию ядерного фактора kB и экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (monocyte chemoattractant protein-1) [64].

Было показано, что β-адреноблокатор метопролол может уменьшать экспрессию ряда цитокинов. Длительное лечение метопрололом, а также бисопрололом приводило к достоверному уменьшению уровня ИЛ-10, ФНО-α и растворимых рецепторов ФНО-α (sTNF-R2) и ИЛ-2 (sIL-2R) в сыворотке крови больных ДКМП [40, 60, 62, 116].

В серии работ была продемонстрирована способность пентоксифиллина ингибировать активность таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-α, ИЛ-1β и интерферон-γ. Присоединение пентоксифиллина к стандартной терапии ХСН у пациентов с ДКМП ассоциировалось со значительным улучшением симптомов и увеличением ФВ ЛЖ [135, 136].

Ингибирующий эффект в отношении продукции цитокинов был продемонстрирован и у пимобендана – ингибитора фосфодиэстеразы. Препарат снижал выработку таких цитокинов, как ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, а также положительно воздействовал на синтез iNOS за счет влияния на NF-κB-ассоциированный путь [71, 107].

В настоящее время наиболее перспективным и активно разрабатываемым является направление по использованию различных видов иммуномодуляции при миокардите и ДКМП.

Первые попытки воздействовать на иммунопатогенез данных заболеваний были предприняты с использованием иммуносупрессивных препаратов преднизолона и цитостатиков. Начало было довольно оптимистичным. В первом рандомизированном исследовании J.E. Parrillo и соавт. выявили увеличение ФВ ЛЖ на 5% у больных с ДКМП, которым к стандартному лечению добавляли преднизолон. Это исследование интересно еще и тем, что в нем впервые было выдвинуто предположение о том, что успех иммуносупрессии можно ожидать у больных с признаками воспаления в биоптатах миокарда [36, 120].

U. Kuhl и соавт. подтвердили, что улучшение клинико-гемодинамических параметров в результате терапии метилпреднизолоном происходит у 60-70% больных с персистирующими иммуногистохимическими признаками воспаления в миокарде. Авторы выявили также благоприятные изменения иммуногистохимических показателей в биоптатах миокарда, однако констатировали отсутствие положительного влияния иммуносупрессии на прогноз [85].

В серии публикаций были отмечены положительные сдвиги при использовании иммуносупрессии у больных с активным лимфоцитарным и гигантоклеточным миокардитами. Позитивные эффекты иммуносупрессивных препаратов также были получены у пациентов с миокардитом, ассоциированным с глютенной болезнью [20, 38, 50, 153].

Вместе с тем данные целого ряда исследований продемонстрировали отсутствие превосходства иммуносупрессии перед плацебо. J.W. Mason и соавт. не смогли выявить отличия эффектов шестимесячного курса лечения азатиоприном или циклоспорином с преднизолоном и плацебо [104]. Схожие данные были получены R. Wojnicz и соавт. при изучении влияния трехмесячного курса лечения преднизолоном и азатиоприном. У 84 больных с ДКМП и повышенной экспрессией HLA иммуносупрессия не оказывала благоприятного влияния ни на прогноз, ни на показатели необходимости в трансплантации сердца и повторных госпитализациях. В этой работе было отмечено лишь достоверное увеличение ФВ ЛЖ после окончания курса терапии [153]. Заслуживают внимания выводы С. Nia и соавт., которые провели анализ литературных данных за последние 18 лет (1470 публикаций). Авторы пришли к выводу о том, что иммуносупрессивная терапия не влияет на прогноз детей с острым миокардитом [67].

Не смогли показать превосходство иммуносупрессии перед плацебо и результаты двух больших рандомизированных контролируемых исследований – ESETCID (European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease) и Myocarditis Treatment Trial. К аналогичным выводам пришли и авторы двух метаанализов [44, 55, 70, 101, 104].

Поэтому в настоящее время иммуносупрессивную терапию преднизолоном и цитостатиками рекомендуется использовать лишь у больных с активным лимфоцитарным, гигантоклеточным и глютен-ассоциированным миокардитом [20, 38, 50, 51, 153]. Согласно современным рекомендациям эти препараты не следует рутинно применять у пациентов с вирусным миокардитом. У таких пациентов использование вышеуказанной терапии возможно

в случаях наличия признаков воспаления, активации иммунных реакций и при обязательном отсутствии вирусного генома в миокарде [95].

Относительно новым при ХСН является использование препаратов, способных влиять на активность цитокинового звена. Несмотря на не очень оптимистичные результаты, это направление остается перспективным и требует проведения дальнейших исследований.

В настоящее время изучена эффективность таких препаратов, как этанерцепт, инфликсимаб, талидомид, иммуноглобулин.

Этанерцепт (etanercept) – рекомбинантный растворимый рецептор 2 типа ФНО- $\alpha$ , способный блокировать сайты связывания цитокина. Результаты первых исследований показали не только безопасность данного препарата, но и продемонстрировали его положительное дозозависимое влияние на функцию ЛЖ и функциональный класс (ФК) пациентов с тяжелой ХСН [22, 41].

Однако, к сожалению, результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не были столь оптимистичными. Так, программа RENEWAL, включавшая два исследования – RENAISSANCE (Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokine) и RECOVER (Research into Etanercept: Cytokine Antagonism in Ventricular function) – была преждевременно прекращена ввиду отсутствия положительных эффектов терапии этанерцептом [94].

Инфликсимаб (infliximab) представляет собой гибридные АТ к ФНО- $\alpha$ . Для изучения эффектов инфликсимаба при ХСН было спланировано многоцентровое исследование АТТАСН (Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure). В 2001 году это исследование было досрочно прекращено, так как терапия препаратом в дозах 5 мг/кг или 10 мг/кг увеличивала не только количество госпитализаций в связи с ухудшением клинического статуса больных, но и показатели смертности [34, 49, 60].

Талидомид (thalidomide) является производным глутаминовой кислоты. Препарат способен нарушать транскрипцию мРНК ФНО- $\alpha$ . Данные об эффективности талидомида у больных с ХСН достаточно противоречивы. В трех небольших исследованиях было выявлено увеличение ФВ ЛЖ в результате терапии этим препаратом [11, 63]. Еще в одном исследовании А. Orea-Tejeda и соавт. не смогли выявить преимуществ талидомида перед плацебо у больных ХСН [119].

К сожалению, следует констатировать, что в настоящее время результатов многоцентровых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффектов талидомида нет.



Перспективным считается применение иммуноглобулина при ХСН некоронарогенного генеза. Возможные положительные эффекты иммуноглобулина связывают со способностью препарата нейтрализовать инфекционные агенты, блокировать Fc-рецепторы, ингибировать процессы апоптоза и модулировать активность системы цитокинов [17, 23].

Однако данные об эффективности иммуноглобулина остаются относительно немногочисленными и достаточно противоречивыми [101, 146]. С одной стороны, D.M. McNamara и соавт. не выявили существенных положительных сдвигов на фоне терапии иммуноглобулином у больных с миокардитом и ДКМП [110]. С другой — результаты небольшого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (40 больных с ХСН ишемического и неишемического генеза с ФВ ЛЖ менее 40%) продемонстрировали ряд положительных эффектов при внутривенном введении препарата. У пациентов было отмечено повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение ФВ ЛЖ и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах. В этом исследовании улучшение сократительной способности миокарда ассоциировалось с повышением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и растворимых рецепторов ИЛ-1 и sTNF-R. Увеличение экспрессии этих растворимых рецепторов сопровождалось снижением активности ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Заслуживает внимания тот факт, что препарат оказывал не только иммуномодулирующий эффект, но и нейрогуморальное влияние. В процессе лечения иммуноглобулином было выявлено постепенное снижение уровня про-ПНУП в плазме крови. Наиболее выраженные нейрогуморальные сдвиги были выявлены в завершающей стадии исследования [9]. Полученные позитивные результаты могут быть обусловлены особенностями дизайна данного исследования. Проводилась длительная поддерживающая терапия иммуноглобулином: ежемесячные инфузии препарата на протяжении 5 мес. Однако необходимо констатировать, что полученный в исследовании благоприятный гемодинамический эффект нивелировался через год после окончания терапии иммуноглобулином [40]. Кроме того, в этом исследовании больным не проводилась эндомиокардиальная биопсия, и до сих пор неясно, сколько больных страдали хроническим миокардитом, а сколько было пациентов с ДКМП [115].

Определенный интерес вызывают результаты анализа, проведенного J.L. Robinson и соавт. Изучив электронные базы данных и регистры многоцентровых исследований, авторы пришли к выводу о том, что внутривенное введение иммуноглобулина не может быть рекомендовано в качестве рутинного лечения при остром миокардите [126].

В медицинской литературе есть сообщения о применении ИФ- $\gamma$  и ИФ- $\beta$ . Эффекты иммуномодулирующей терапии ИФ- $\gamma$  и тимомодулином у 38 больных с миокардитом или ДКМП изучали M. Miric и соавт. Мониторинг эффектов проводился в течение двух лет. Авторы продемонстрировали быстрое положительное влияние иммуномодулирующей терапии на переносимость физических нагрузок, ФК пациентов, показатели ЭКГ и ФВ ЛЖ по данным радионуклидной вентрикулографии [111]. L. Daliento и соавт. описали два случая улучшения гемодинамических параметров и элиминации вируса в биоптатах миокарда (данные ПЦР) под влиянием терапии ИФ- $\alpha$  [39].

U. Kuhl и соавт. выявили, что шестимесячный курс терапии ИФ- $\beta$  приводит к элиминации вирусного генома из миокарда у 22 больных с миокардитом. У 15 пациентов эти изменения ассоциировались с достоверным уменьшением размеров ЛЖ и увеличением его ФВ [84].

В 2008 году были опубликованы результаты многоцентрового исследования ACCLAIM (Advanced Chronic Heart Failure Clinical Assessment of Immune Modulation Therapy), в котором изучались эффекты неспецифической иммуномодулирующей терапии (система Celacade<sup>TM</sup>) у больных с ХСН. К сожалению, в этом исследовании не выявили положительного влияния данного вида терапии на смертность и частоту госпитализаций у больных с ХСН [147].

В настоящее время считается, что иммуномодулирующую терапию следует применять у больных с воспалительной КМП и персистирующей иммунной активацией. Возможно присоединение такой терапии к стандартному лечению ХСН в случаях, когда, несмотря на лечение оптимальными и рекомендованными дозами, у пациентов сохраняются симптомы ХСН [95, 126].

На сегодняшний день очень перспективным считается применение терапевтического афереза у пациентов с ДКМП. Эта медицинская технология использует различные сорбционные колонки и является относительно новым направлением современной медицины. Методы лечения позволяют корректировать состав крови пациентов путем специфического удаления патогенных веществ, вызывающих или способствующих развитию заболевания. В отличие от других методов (гемосорбции, плазмообмена) терапевтический аферез с использованием иммуносорбционных колонок строго специфичен в отношении удаляемого патогенного компонента и практически не воздействует на другие компоненты крови (белки, гормоны и т.д.).

Ряд работ в этом направлении были выполнены в Германии. Исследования по изучению эффектов

иммуносорбции проводились у пациентов, в крови которых обнаруживался высокий титр аутоАТ к  $\beta_1$ -адренорецепторам и другим антигенам сердечной мышцы.

Одними из первых применили иммуносорбцию у больных ДКМП G. Wallukat и соавт. Восьми пациентам провели лечение с удалением циркулирующих аутоАТ к  $\beta_1$ -адренорецепторам. Авторы констатировали, что уменьшение титров этих аутоАТ сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов [151].

В дальнейших исследованиях было продемонстрировано, что удаление иммуноглобулинов приводит к достоверному увеличению ударного индекса (на 25%), увеличению ФВ ЛЖ (с 22% до 40%) и снижению сосудистого сопротивления у больных с ДКМП. В результате иммуносорбции происходило значительное улучшение качества жизни пациентов с ДКМП и наблюдалась тенденция к уменьшению размеров сердца [37].

Положительные эффекты иммуносорбции сохранялись в течение длительного времени и ассоциировались с изменением ряда нейрогуморальных и иммуногистохимических показателей. Так, курсовое лечение с удалением IgG приводило к снижению уровня предсердного и мозгового НУП, значительно уменьшению лимфоцитарных (CD3+, CD4+ и CD8+) инфильтратов, LCA-положительных клеток (leukozyte common antigen) и к снижению экспрессии антигенов HLA II класса в биоптатах миокарда у больных с ДКМП [45-47, 140, 141, 143]. Примечательно, что эти положительные эффекты иммуносорбции были наиболее выражены у тех пациентов, у которых до начала лечения были выявлены наиболее высокие титры аутоАТ [33]. Относительно недавно было установлено, что особое значение имеет удаление АТ субкласса IgG3. Оказалось, что удаление именно этого субкласса АТ приводит к положительным гемодинамическим сдвигам при ДКМП. К сожалению, пока четкого объяснения этому феномену нет [66, 139, 142].

Опыт лечения больных ДКМП в клиниках Германии показал, что проведение экстракорпоральной терапии с использованием сорбционных технологий позволяет в два раза снизить смертность больных ДКМП. Так, по данным F.P. Hessel и соавт., пятилетняя выживаемость больных с ДКМП, у которых применяли данный метод лечения, составила 82% против 41% в контрольной группе больных, леченных стандартными препаратами [65].

В настоящее время проводятся исследования по использованию у больных с ДКМП неспецифического удаления всех классов иммуноглобулинов. Речь идет о многоцентровом рандомизированном

исследовании Prospective Investigation on the Effects of Immunoabsorption on Cardiac Function in Patients With Dilated Cardiomyopathy, которое было спланировано для изучения безопасности и эффектов иммуносорбции у больных с ДКМП (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00558584>). Теоретически неспецифическая иммуносорбция может быть более эффективной, так как в крови таких пациентов часто обнаруживают широкий спектр аутоАТ различного генеза.

В заключение хочется отметить еще одно многоцентровое рандомизированное исследование, которое стартовало в 2010 году. Речь идет об исследовании ETiCS (Etiology, Titre-Course, and effect on Survival), в котором изучается патофизиологическая роль конформационных анти- $\beta_1$ -адренорецепторных аутоАТ при различных типах кардиомиопатий [43]. На сегодняшний день аналогов данному исследованию нет, и хочется надеяться, что полученные результаты не только позволят расширить наши представления о механизмах развития кардиомиопатий и уточнят роль аутоиммунных реакций в процессах миокардиального повреждения, но и приведут к изменению подходов к лечению пациентов с ДКМП.

#### Литература

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // СН. – 2000. – Т. 1.4. – С. 135-138.
2. Бобык В.И., Федоркова О.М., Рябенко Д.В. и соавт. Желудочковый и предсердный кардиальный миозин при дилатационной кардиомиопатии: сравнительное исследование иммунореактивности // Биополимеры и клетка. – 1999. – № 5. – С. 395-401.
3. Капустян Л.Н., Рожко О.Т., Бобык В.И. и соавт. Изучение экспрессии гена HSP60 на уровне мРНК в ткани сердца при дилатационной кардиомиопатии // Биополимери і клітина. – 2009. – № 1. – С. 73-76.
4. Палеев Н.Р., Порядин Г.В., Палеев Ф.Н. и др. Иммунные механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний // Кардиология. – 2001. – № 10. – С. 64-69.
5. Ройт А., Бристофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с., ил.
6. Рябенко Д.В. Дилатационная кардиомиопатия. Часть 2. Вирусно-иммунологическая теория: трансформация вирусного миокардита в дилатационную кардиомиопатию // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 1. – С. 70-76.
7. Рябенко Д.В., Сидорик Л.Л., Федоркова О.М. и соавт. Иммунологическая реактивность по отношению к миокардиальным регуляторным белкам при дилатационной кардиомиопатии // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 3. – С. 43-45.
8. Федоркова О.М., Бобык В.И., Рябенко Д.В. и соавт. Изучение биологической активности антитропонинных антител при дилатационной кардиомиопатии. // Биополимери і клітина. – 2003. – № 3. – С. 295-297.
9. Aass H., Fjeld J.G. et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 220-225.
10. Afanasyeva M., Georgakopoulos D., Rose N.R. Autoimmune myocarditis: cellular mediators of cardiac dysfunction // Autoimmun. Rev. – 2004. – Vol. 3. – P. 476-486.
11. Agoston I., Dibbs Z.I., Wang F., et al. Preclinical and clinical assessment of the safety and potential efficacy of thalidomide in heart failure // J. Card. Fail. – 2002. – Vol. 8. – P. 306-314.
12. Ansari A.A., Neckelmann N., Villinger F. et al. Epitope mapping of the branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase dihydrolipoyl transacylase (BCKD-E2) protein that reacts with sera from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // J. Immunol. – 1994. – Vol. 153. – P. 4754-4765.
13. Baba A., Yoshikawa T., Iwata M., Anzai T. et al. Antigen-specific effects of autoantibodies against sarcolemmal Na-K-ATPase pump in immunized cardiomyopathic rabbits // Int. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 112. – P. 15-20.

14. Baba A., Yoshikawa T., Ogawa S. Autoantibodies produced against sarcolemmal Na-K-ATPase: Possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1153-1159.
15. Badorf C., Lee G-H., Lamphear B. et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy // *Nature Medicine.* – 1999. – Vol. 5. – P. 320-326.
16. Balligand J., Kelly R., Marsden P. et al. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90. – P. 347-351.
17. Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 100. – P. 151-157.
18. Bergelson J.M., Cunningham J.A., Droguett G. et al. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5 // *Science.* – 1997. – Vol. 275. – P. 1320-1323.
19. Blum A., Miller H. Role of cytokines in heart failure // *Am. Heart J.* – 1998. – Vol. 135. – P. 181-186.
20. Blyszczuk P., Valaperti A., Eriksson U. Future Therapeutic Strategies in Inflammatory Cardiomyopathy: Insights from the Experimental Autoimmune Myocarditis Model // *Cardiovasc. Haematol. Dis.-Drug. Targets.* – 2008. – Vol. 8. – P. 313-321.
21. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J.Jr. et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive dysfunction and remodeling in rats // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1382-1391.
22. Bozkurt B., Torre-Amione G., Smith Warren M. et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1044-1047.
23. Brunetti L., Hermes DeSantis E.R. Treatment of viral myocarditis caused by coxsackievirus B // *Am. J. Health-System.Pharm.* – 2008. – Vol. 65 (2). – P. 132-137.
24. Bryant D., Becker L., Richardson J. et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-? // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1375-1381.
25. Burch G.E., Giles T.D. The role of viruses in the production of heart disease // *Am. J. Cardiol.* – 1972. – Vol. 29. – P. 231-240.
26. Caforio A.L.P., Mahon N.G., Baig M.K. et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: Cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 76-83.
27. Caforio A.L.P., Bauce B., Boffa G.M. et al. Autoimmunity in myocarditis and dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibody frequency and clinical correlates in a patient series from Italy // *G. Ital. Cardiol.* – 1997. – Vol. 27. – P. 106-112.
28. Caforio A.L.P., Calabrese F., Angelini A. et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28 (11). – P. 1326-1333.
29. Caforio A.L.P., Goldman J.H., Haven A.J. et al. Evidence for autoimmunity to myosin and other heart-specific autoantigens in patients with dilated cardiomyopathy and their relatives. // *Int. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 54. – P. 157-163.
30. Chang M., Gulick T., Rotondo R. et al. Mechanism of cytokine inhibition of  $\beta_1$ -adrenergic agonist stimulation of cyclic AMP in rat cardiac myocytes: impairment of signal transduction // *Circ. Res.* – 1990. – Vol. 67. – P. 753 – 763.
31. Chang H., Hanawa H., Yoshida T., Hayashi M., Liu H., Ding L. et al. Alteration of IL-17 related protein expressions in experimental autoimmune myocarditis and inhibition of IL-17 by IL-10-Ig fusion gene transfer // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72. – P. 813-819.
32. Chiale P.A., Ferrari I., Mahler E. et al. Differential profile and biochemical effects of autoantigenic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1765-1771.
33. Christ T., Dobrev D., Wallukat G. et al. Acute hemodynamic effects during immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy positive for beta 1-adrenoceptor autoantibodies // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* – 2001. – Vol. 3. – P. 141-144.
34. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 3133-3140.
35. Codd M.B., Sugrue D.D., Gersh B.J. et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984 // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80. – P. 564-572.
36. Cooper L.T. The heat is off: immunosuppression for myocarditis revisited // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1936-1939.
37. Cooper L.T., Belohlavek M., Korinek J. et al. A pilot study to assess the use of protein a immunoadsorption for chronic dilated cardiomyopathy // *J. Clin. Apher.* – 2007. – Vol. 26. – P. 210-214.
38. Cooper L.T., Berry G.J., Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis-natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1860-1866.
39. Daliento L., Calabrese F., Tona F. et al. Successful treatment of enterovirus-induced myocarditis with interferon-alpha // *J. Heart. Lung. Transplant.* – 2003. – Vol. 22. – P. 214-217.
40. Damas J.K., Gullestad L., Aukrust P. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure // *Cur. Control. Trials Cardiovasc.Med.* – 2001. – Vol. 2. – P. 271-277.
41. Deswal A., Bozkurt B., Seta Y. et al. Safety and efficacy of a soluble p75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, Etanercept) in patients with advanced heart failure // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 3224-3226.
42. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure. An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST) // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2055-2059.
43. Deubner N., Berliner D., Schlipf A. et al. On behalf of the ETICS-Study Group. Cardiac  $\beta_1$ -adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETICS) Study // *Europ. J. Heart. Failure.* – 2010. – Vol. 12. – P. 753-762.
44. Feldman A.M., McNamara D. Myocarditis // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1388-1398.
45. Felix S.B., Staudt A., Baumann G. Immunoadsorption as a new therapeutic principle for treatment of dilated cardiomyopathy // *Europ.Heart J.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl. I). – P. 163-168.
46. Felix S.B., Staudt A., Landsberger M. et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 646-652.
47. Felix S.B., Staudt A., Dorffel W.V. et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1590-1598.
48. Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al. Tumor necrosis factor-soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1479-1486.
49. Fildes J.E., Shaw S.M., Yonan N., Williams S.G. The Immune System and Chronic Heart Failure: Is the Heart in Control? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 1013-1020.
50. Frustaci A., Chimenti C., Calabrese F. et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 857-863.
51. Frustaci A., Cuoco L., Chimenti C. et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2611-2618.
52. Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., Whitton J.L. Molecular Mimicry, Bystander Activation, or Viral Persistence: Infections and Autoimmune Disease // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. – Vol. 19 (1). – P. 80-94.
53. Fujioka S., Kitaura Y., Ukimura A. et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1920-1926.
54. Fukuda Y., Miyoshi S., Tanimoto K. et al. Autoimmunity against the second extracellular loop of beta(1)-adrenergic receptors induces early after depolarization and decreases in K channel density in rabbits // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1090-1100.
55. Garg A., Shiau J., Guyatt G. The ineffectiveness of immunosuppressive therapy in lymphocytic myocarditis: an overview // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 317-322.
56. Goldhaber J.I., Kim K.H., Natterson P.D. et al. Effects of TNF-alpha on [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – P. H1449-H1455.
57. Goldman J.H., Mc Kenna W.J. Immunopathogenesis of dilated cardiomyopathy // *Cur. Opin. Cardiol.* – 1995. – Vol. 10. – P. 306-311.
58. Goodwin J.H. The frontiers of cardiomyopathy // *Brit. Heart. J.* – 1999. – Vol. 48. – P. 1-18.
59. Goser S., Andrassy M., Buss S.J. et al. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1693-1702.
60. Gullestad L., Aukrust P. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 17C-23C.
61. Gullestad L., Aukrust P., Ueland T. et al. Effect of high-versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 2061-2067.
62. Gullestad L., Ueland T., Brunsvig A. et al. Effect of metoprolol on cytokine levels in chronic heart failure—a substudy in the Metoprolol Controlled-Release Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 141(3). – P. 418-421.
63. Gullestad L., Ueland T., Fjeld J.G. et al. Effect of thalidomide on cardiac remodeling in chronic heart failure: results of a double-blind, placebo-controlled study // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 3408-3414.
64. Hernandez-Presa M., Bustos C., Ortega M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial factor-kappa B activation, monocyte

- chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of accelerated atherosclerosis // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 1532-1541.
65. Hessel F.P., Wegner C., Muller J. et al. Economic evaluation and survival analysis of immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Health. Econ.* – 2004. – Vol. 5 (1). – P. 58-63.
  66. Heymans S., Hirsch E., Anker S.D. et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Europ. J. Heart. Failure*. – 2009. – Vol. 11. – P. 119-129.
  67. Hia C., Yip W., Tai B., Quek S. Immunosuppressive therapy in acute myocarditis: an 18 year systematic review // *Arch. Dis. Child.* – 2004. – Vol. 89. – P. 580-584.
  68. Huber S.A., Moraska A., Choate M. T cells expressing the  $\delta$  T-cell receptor potentiate coxsackievirus B3-induced myocarditis // *J. Virol.* – 1992. – Vol. 66. – P. 6541-6546.
  69. Huber S.A., Pfaeffe B. Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3 // *J. Virol.* – 1994. – Vol. 68. – P. 5126-5132.
  70. Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A. et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results // *Herz.* – 2000. – Vol. 25. – P. 279-285.
  71. Iwasaki, A., Matsumori A., Yamada T., et al. Pimobendan inhibits the production of proinflammatory cytokines and gene expression of inducible nitric oxide synthase in a murine model of viral myocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 1400-1407.
  72. Jahns R., Boivin V., Krapf T. et al. Modulation of Beta1-Adrenoceptor Activity by Domain-Specific Antibodies and Heart Failure-Associated Autoantibodies // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1280-1287.
  73. Jane-wit D., Altuntas C.Z., Johnson J.M. et al. Beta 1-adrenergic receptor autoantibodies mediate dilated cardiomyopathy by agonistically inducing cardiomyocyte apoptosis // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 399-410.
  74. Katz S.D., Rao R., Berman J.W. et al. Pathophysiologically correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure: relation to nitric oxide-dependent vasodilatation in the forearm circulation. // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 12-16.
  75. Kaya Z., Afanasyeva M., Wang Y. et al. Contribution of the innate immune system to autoimmune myocarditis: a role for complement // *Nat. Immunol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 739-745.
  76. Kearney M.T., Cotton J.M., Richardson P.J. Shah A.M. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management // *Postgrad. Med. J.* – 2001. – Vol. 77. – P. 4-10.
  77. Kelly R.A., Balligand J-L., Smith T.W. Nitric oxide and cardiac function // *Circ. Res.* – 1996. – Vol. 79. – P. 363-378.
  78. Khaw B.A., Narula J., Sharaf A.R. et al. SR-Ca<sup>2+</sup> ATPase as an autoimmunogen in experimental myocarditis // *Europ. Heart. J.* – 1995. – Vol. 16 (Suppl. O). – P. 92-96.
  79. Kim K-S., Hofling K., Carson S.D. et al. The primary viruses of myocarditis. In: Cooper L.T., ed. *Myocarditis: From bench to bedside*. Humana Press, Totowa, New Jersey: 2003. – P. 23-54.
  80. Knowlton K.U., Badorff C. The Immune System in Viral Myocarditis. Maintaining the Balance // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 85. – P. 559-561.
  81. Krown K.A., Page M.T. Nguyen C. et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 2854-2865.
  82. Kuan A.P., Chamberlain W., Malkiel S. et al. Genetic control of autoimmune myocarditis mediated by myosin-specific antibodies. // *Immunogenetics*. – 1999. – Vol. 49 (2). – P. 79-85.
  83. Kubota T., McTiernan C.F., Frye C.S. et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac specific overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$  // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81. – P. 627-635.
  84. Kuhl U., Pauschinger M., Schwimmbeck P.L. et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2793-2798.
  85. Kuhl U., Schultheiss H.P. Treatment of chronic myocarditis with corticosteroids // *Eur. Heart. J.* – 1995. – Vol. 16 (Suppl. O). – P. 168-172.
  86. Lauer B., Schannwell M., Kuhl U. et al. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 11-18.
  87. Levine B., Kalman J., Mayer L. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 236-241.
  88. Li C., Hirsch M., Asokan A. et al. Adeno-associated virus type 2 (AAV2) capsid-specific cytotoxic T lymphocytes eliminate only vector-transduced cells coexpressing the AAV2 capsid in vivo. // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81 (14). – P. 7540-7547.
  89. Liao L., Sindhvani R., Rojkind M. et al. Antibody-mediated autoimmune myocarditis depends on genetically determined target organ sensitivity // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 181. – P. 1123-1131.
  90. Limas C.J., Goldenberg I.F., Limas C. Autoantibodies agonist  $\beta$ -adrenoceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 64. – P. 97-103.
  91. Limas C.J., Goldenberg I.F., Limas C. Influence of anti-beta-receptor antibodies on cardiac adenylate cyclase in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. Heart. J.* – 1990. – Vol. 119 (6). – P. 1322-1328.
  92. Liu J., Mao W., Iwai C. et al. Adoptive passive transfer of rabbit beta1-adrenoceptor peptide immune cardiomyopathy into the Rag2<sup>-/-</sup> mouse: Participation of the ER stress. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2008. – Vol. 44. – P. 304-314.
  93. Liu P.P., Mason J.W. Advances in the Understanding of Myocarditis // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 1076-1082.
  94. Louis A., Cleland J.G., Crabbe S. et al. Clinical trials update // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2001. – Vol. 3. – P. 381-387.
  95. Magnani J.W., Dec G.W. Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 876-890.
  96. Magnusson Y., Marullo S., Hoyer S. et al. Mapping of a functional autoimmune epitope on the beta 1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 86. – P. 1658-1663.
  97. Magnusson Y., Wallukat G., Waagstein F. et al. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy: Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89. – P. 2760-2767.
  98. Mahon N.G., Madden B., Caforio A.L.P. et al. Immunohistochemical evidence of myocardial disease in apparently healthy relatives of patients with dilated cardiomyopathy. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 455-462.
  99. Maier R., Krebs P., Ludewig B. Immunopathological Basis of Virus-induced Myocarditis. // *Clin. Dev. Immunol.* – 2004. – Vol. 11 (1). – P. 1-5.
  100. Maisch B., Deeg P., Liebau G., Kochsiek K. Diagnostic relevance of humoral and cytotoxic immune reactions in primary and secondary dilated cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* – 1983. – Vol. 52. – P. 1072-1078.
  101. Maisch B., Hufnagel G., Kolsch S. et al. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. // *Herz.* – 2004. – Vol. 29 (6). – P. 624-636.
  102. Maisch B., Trostel-Soeder R., Stechemesser E. et al. Diagnostic relevance of humoral and cell-mediated immune reactions in patients with acute viral myocarditis // *Clin. Exp. Immunol.* – 1982. – Vol. 48. – P. 533-45.
  103. Martino T.A., Petric M., Weingartl H. et al. The coxsackie-adenovirus receptor (CAR) is used by reference strains and clinical isolates representing all six serotypes of coxsackievirus group B and by swine vesicular disease virus // *Virology*. – 2000. – Vol. 271. – P. 99-108.
  104. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A. et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 269-275.
  105. Matsui S., Fu M.L., Katsuda S. et al. Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits // *J. Mol. Cell/ Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 641-655.
  106. Matsumori A. Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cardiomyopathy: role of viruses, cytokines and nitric oxide // *Jpn. Circ. J.* – 1997. – Vol. 61. – P. 275-291.
  107. Matsumori A., Nunokawa Y., Sasayama S. Pimobendan inhibits the activation of transcription factor NF-kappaB: a mechanism which explains its inhibition of cytokine production and inducible nitric oxide synthase // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 67. – P. 2513-2519.
  108. McCormack J., Crossley C., Ayoub E. et al. Poststreptococcal anti-myosin antibody idiomorph associated with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome // *J. Infect. Dis.* – 1993. – Vol. 168. – P. 915-921.
  109. McMurray J., Abdulian I., Dargie H.J., Shapiro D. Increased concentrations of tumor necrosis factor in «cachectic» patients with severe chronic heart failure // *Br. Heart. J.* – 1991. – Vol. 66. – P. 356-358.
  110. McNamara D.M., Holubkov R., Starling R.C. et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2254-2259.
  111. Miric M., Vasiljevic J., Bojic M. et al. Long-term follow up of patients with dilated heart muscle disease treated with human leucocytic interferon alpha or thymic hormones: initial results // *Heart*. – 1996. – Vol. 75. – P. 596-601.
  112. Miura K., Nakagawa H., Morikawa Y. et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide survey // *Heart*. – 2002. – Vol. 87 (2). – P. 126-130.
  113. Mohler E.R., Sorensen L.C., Ghali J.K. et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE heart failure trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 35-41.
  114. Neu N., Ploier B., Ofner C. Cardiac myosin-induced myocarditis: Heart autoantibodies are not involved in the induction of the disease // *J. Immunol.* – 1990. – № 145. – P. 4094.

115. Noutsias M., Pauschinger M., Poller W-C. et al. Immunomodulatory treatment strategies in inflammatory cardiomyopathy: current status and future perspectives // *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2004. – Vol. 2 (1). – P. 37-51.
116. Ohtsuka T., Hamada M., Hiasa G. et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37 (2). – P. 412-417.
117. Okazaki T., Tanaka Y., Nishio R. et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice // *Nat. Med.* 2003. – Vol. 9. – P. 1477-1483.
118. Opavsky M.A., Penninger J., Aitken K. et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of  $\alpha\beta$  T lymphocytes to coxsackieviral infection // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 85. – P. 551-558.
119. Orea-Tejeda A., Arrieta-Rodriguez O., Castillo-Martinez L. et al. Effects of thalidomide treatment in heart failure patients // *Cardiology.* – 2007. – Vol. 108. – P. 237-242.
120. Parrillo J.E., Cunnion R.E., Epstein S.E. et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 1061-1068.
121. Podlowski S., Luther H.P., Morwinski R. et al. Agonistic anti-beta1-adrenergic receptor autoantibodies from cardiomyopathy patients reduce the beta1-adrenergic receptor expression in neonatal rat cardiomyocytes // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2470-2476.
122. Polhner K., Portig I., Pankuweit S. et al. Identification of mitochondrial antigens recognized by antibodies in sera of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy by two-dimensional gel electrophoresis and protein sequencing // *Amer. J. Cardio.* – 1997. – Vol. 80. – P. 1040-1045.
123. Portig I., Pankuweit S., Maisch B. Antibodies against stress proteins in sera of patients with dilated cardiomyopathy // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 2245-2251.
124. Raker S., Sinagra G., Di Lenarda A. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective postmortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group // *Eur. Heart. J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 117-123.
125. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 3060-3067.
126. Robinson J.L., Hartling L., Crumley E. et al. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis // *BMC Cardiovasc. Dis.* – 2005. – Vol. 5. – P. 12-18.
127. Satoh M., Nakamura M., Tamura G. et al. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- $\alpha$  in myocardium in human dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 716-724.
128. Schulz R., Panas D., Catena R. et al. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 114. – P. 27-34.
129. Schulze K., Becker B.F., Schauer R., Schultheiss H.P. Antibodies to ADP-ATP carrier – an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy – impair cardiac function // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81. – P. 959-969.
130. Schulze K., Heineman F., Schultheiss H.P., Balaban R. Impairment of myocardial calcium homeostasis by antibodies against the adenine nucleotide translocator // *Cell. Calcium.* – 1999. – Vol. 25. – P. 361-370.
131. Schulze K., Schultheiss H.P. The role of the ADP/ATP carrier in the pathogenesis of viral heart disease // *Eur. Heart. J.* – 1995. – Vol. 16 (Suppl. O). – P. 64-67.
132. Schulze K., Witzensbichler B., Christmann C., Schultheiss H.P. Disturbance of myocardial energy metabolism in experimental virus myocarditis by antibodies against the adenine nucleotide translocator // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 44. – P. 91-100.
133. Sheikhi A., Jaber Y., Esmailzadeh A. et al. The effect of cardiovascular drugs on pro-inflammatory cytokine secretion and natural killer activity of peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic heart failure *In vitro* // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2007. – Vol. 10. – P. 1580-1587.
134. Sidorik L., Kyyamova R., Bobyk V. et al. Molecular chaperone, HSP60, and cytochrome P450 2E1 co-expression in dilated cardiomyopathy // *Cell. Biol. Int.* – 2005. – Vol. 29 (1). – P. 51-55.
135. Skudicky D., Bergmann A., Sliwa K. et al. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1083-1088.
136. Sliwa K., Skudicky D., Candy G. et al. Randomized investigation of effects of pentoxifylline on left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1091-1093.
137. Smith S.C., Allen P. Myosin-induced acute myocarditis is a T cell mediated disease // *J. Immunol.* – 1991. – Vol. 147. – P. 2141-2147.
138. Soejima H., Ogawa H., Yasue H. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 983-988.
139. Staudt A., Dorr M., Staudt Y. et al. Role of immunoglobulin G3 subclass in dilated cardiomyopathy: results from protein A immunoadsorption // *Am. Heart. J.* – 2005. – Vol. 150 (4). – P. 729-736.
140. Staudt A., Hummel A., Ruppert J. et al. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from a randomized study // *Am. Heart. J.* – 2006. – Vol. 152 (4). – P. 712.e1-6.
141. Staudt A., Schaper F., Stangl V. et al. Immunohistological Changes in Dilated Cardiomyopathy Induced by Immunoadsorption Therapy and Subsequent Immunoglobulin Substitution // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2681-2686.
142. Staudt A., Staudt Y., Dorr M. et al. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 829-836.
143. Staudt A., Staudt Y., Hummel A. et al. Effects of immunoadsorption on the nt-BNP and nt-ANP plasma levels of patients suffering from dilated cardiomyopathy // *Ther. Apher. Dial.* – 2006. – Vol. 10 (1). – P. 42-48.
144. Stork S., Boivin V., Horf R. et al. Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy // *Am. Heart. J.* – 2006. – Vol. 152. – P. 697-704.
145. Takeda N. Cardiomyopathy: molecular and immunological aspects (review) // *Int. J. Mol. Med.* – 2003. – Vol. 11. – P. 13-16.
146. Tedeschi A., Airaghi L., Giannini S. et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acute myocarditis: a case report and review of the literature // *J. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 251. – P. 169-173.
147. Torre-Amione G., Anker S.D., Bourge R.C. et al. Advanced Chronic Heart Failure CLinical Assessment of Immune Modulation Therapy Investigators. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371(9608). – P. 228-236.
148. Tsutamoto, T., Hisanaga, T., Wada, A. et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure and the high plasma level of interleukin-6 an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 391-398.
149. Kuppeveld F.J., Hoenderop J.G., Smeets R.L. et al. Coxsackievirus protein 2B modifies endoplasmic reticulum membrane and plasma membrane permeability and facilitates virus release // *EMBO J.* – 1997. – Vol. 16. – P. 3519-3532.
150. Vassali P. The pathophysiology of tumor necrosis factors // *Annu. Rev. Immunol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 411-452.
151. Wallukat G., Reinke P., Dorffel W.V. et al. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption // *Int. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 54. – P. 191-195.
152. Wallukat G., Wollenberger A., Morwinski R., Pitschner H.F. Anti-beta 1-adrenoceptor autoantibodies with chronic activity from the serum of patients with dilated cardiomyopathy: mapping of epitopes in the first and second extracellular loops // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1995. – Vol. 27. – P. 397-406.
153. Wojnicz R., Nowalany-Kozielecka E., Wojciechowska C. et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 39-45.
154. Wolff P.G., Kuhl U., Schultheiss H-P. Laminin distribution and autoantibodies to laminin in dilated cardiomyopathy and myocarditis // *Amer. Heart. J.* – 1989. – Vol. 117. – P. 1303-1309.
155. Woodruff J.F., Woodruff J.J. Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of coxsackie virus B3 heart disease // *J. Immunol.* – 1974. – Vol. 113. – P. 1726-1734.
156. Yokoyama T., Nakano M., Bednarczyk J.L. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 1247-1252.
157. Yoshikawa T., Baba A., Anzai T. et al. Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 418-424.
158. Yoshikawa T., Baba A., Nagatomo Y. Autoimmune Mechanisms Underlying Dilated Cardiomyopathy // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73. – P. 602-607. ■