

На правах рукописи



Рудь Руслан Сергеевич

**Эффективность и безопасность микофенолата мофетила
в лечении лимфоцитарного миокардита в сравнении с азатиоприном (пилотное
исследование)**

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научные руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Благова Ольга Владимировна

Официальные оппоненты:

Жиров Игорь Витальевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ведущий научный сотрудник отдела

Орлова Яна Артуровна – профессор, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский Государственный Университет имени М. В. Ломоносова», Университетская клиника обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный Институт, заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний, ученый секретарь

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» мая 2025 года, в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Традиционно миокардит считался и считается редким и плохо изученным заболеванием и диагностической проблемой для клинициста. Исходы заболевания различны, начиная от спонтанного разрешения до прогрессирующей сердечной недостаточности (СН), развития дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), смерти или трансплантации сердца.

Точная частота встречаемости миокардита не определена. В ранних исследованиях можно найти информацию о том, что на фоне вспышек вирусной инфекции Коксаки патология сердечной мышцы возникала примерно у 3,5–5% пациентов. Авторы научного труда «Глобальное бремя болезней» при оценке выписки за период с 1990 по 2013 гг. ежегодно выявляли всего 22 случая миокардита на 100 000 больных [Global Burden of Disease Study 2013]. Трудность диагностики миокардита состоит в том, что достоверный диагноз можно поставить только с помощью эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) с использованием Далласских критериев, которая редко применяется; неинвазивного «золотого стандарта» не существует. В связи с труднодоступностью диагностики лечение миокардита часто не проводится, что приводит к снижению систолической функции левого желудочка (ЛЖ).

Используя тестирование на антикардиальные антитела, а также ЭМБ с последующими гистологическим, иммуногистохимическим и вирусологическим (с помощью полимеразной цепной реакции, ПЦР) исследованиями, в настоящее время возможно определить различные этиопатогенетические подгруппы миокардита, в частности инфекционные и иммуноопосредованные, вирусопозитивные и вирус-негативные (ВН) формы. Такая диагностическая последовательность является ключевой для пациентов с миокардитом.

Верификация диагноза миокардита с помощью ЭМБ необходима для проведения его дифференцированной терапии. Высокоэффективной противовирусной терапии не существует (хотя при выявлении определенных возбудителей такая терапия оправдана и необходима), основой лечения миокардита, особенно его тяжелых форм, является иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Если не брать редкие формы тяжелого миокардита (гранулематозный, эозинофильный, гигантоклеточный), то для основного морфологического варианта - лимфоцитарного миокардита (ЛМ) - условием ИСТ считается отсутствие вирусного генома в миокарде. Работы последних лет также показывают эффективность ИСТ при наличии генома парвовируса В19 (ПВ19) в миокарде [Tschöpe C 2019, A Elsanhoury 2022].

Эффективность ИСТ при вируснегативном ЛМ была подтверждена в известном исследовании TIMIC 2009 года и в последующих более крупных европейских одноцентровых когортных исследованиях [Mason JW 1995, Frustaci A 2009, Beton, O 2016]. Важно подчеркнуть, что в этих же исследованиях показано неблагоприятное течение миокардита при отсутствии ИСТ

(в контрольных группах отмечались стойкая систолическая дисфункция ЛЖ и увеличение летальности). Исследование TIMIC также считается эталонным в плане выбора схемы ИСТ: стандартным протоколом остается назначение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) (1 мг/кг в пересчете на преднизолон) в течение месяца с последующим ступенчатым снижением, в сочетании с азатиоприном в дозе 1–2 мг/кг на протяжении 6 мес. Тем не менее высокие дозы ГКС даже при краткосрочном приеме могут привести к тяжелым побочным эффектам.

Одним из очень немногих препаратов, которые успешно применялись для лечения миокардита у отдельных пациентов, является микофенолата мофетил (ММ). Это пролекарство, которое быстро метаболизируется до микофеноловой кислоты, селективного, неконкурентного, обратимого ингибитора инозинмонофосфатдегидрогеназы, фермента *de novo* пути синтеза гуаниновых нуклеотидов, важного для пролиферации В- и Т-лимфоцитов. Дополнительными эффектами препарата являются апоптоз клонов Т-лимфоцитов, активированных антигенами, снижение продукции антител и экспрессии молекул адгезии.

Ключевыми сферами применения ММ остаются трансплантология и ревматология. В единственном клиническом исследовании с участием 20 пациентов с вируснегативным ЛМ изучали действие ММ в дозе 1 г/сут с постепенным увеличением дозы через 4 нед до 2-3 г/сут: через 6 месяцев терапии отмечены достоверное увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, уменьшение его объема, снижение уровней тропонина Т и NT-proBNP и улучшение функционального состояния больных [G. De Luca 2020]. Опубликовано также описание успешного назначения ММ для лечения гигантоклеточного миокардита, резистентного к стандартной ИСТ.

Эти данные внушают оптимизм и дают основания для более детального изучения возможностей применения ММ при миокардите.

Из вышесказанного вытекает вывод об актуальности нашего исследования.

Степень разработанности проблемы

В отличие от многих других иммуноопосредованных заболеваний, при миокардите полностью отсутствуют общепринятые альтернативные схемы лечения; практически отсутствуют специально спланированные исследования с применением других цитостатиков, а также таргетных биологических препаратов. Однако монотерапию ММ нельзя считать оптимальной; исследования ММ в сочетании с ГКС не проводились, исследований, сравнимых со стандартной схемой лечения, нет; рекомендации по применению ММ при ЛМ не разработаны

Цель и задачи исследования

Изучить эффективность и безопасность микофенолата мофетила (в комбинации с глюкокортикостероидами) в лечении лимфоцитарного миокардита в сравнении со стандартной комбинацией глюкокортикостероидов и азатиоприна.

1. Изучить непосредственную эффективность микофенолата мофетила (в комбинации с глюкокортикостероидами) в лечении лимфоцитарного миокардита в сопоставлении со стандартным режимом терапии (глюкокортикостероиды в комбинации с азатиоприном): влияние на симптомы и структурно-функциональные показатели сердца.
2. Изучить влияние терапии микофенолата мофетиллом (в комбинации с глюкокортикостероидами) на исходы лимфоцитарного миокардита в сопоставлении со стандартным режимом терапии (глюкокортикостероиды в комбинации с азатиоприном): летальность, потребность в трансплантации, других хирургических вмешательствах.
3. Изучить эффективность иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероидов в сочетании с микофенолатом мофетиллом или азатиоприном) в лечении лимфоцитарного миокардита в зависимости от наличия или отсутствия парвовируса В19 в миокарде.
4. Изучить переносимость и безопасность микофенолата мофетила (в комбинации с глюкокортикостероидами) в лечении лимфоцитарного миокардита в сопоставлении со стандартным режимом терапии (глюкокортикостероиды в комбинации с азатиоприном): частоту развития нежелательных побочных эффектов и вынужденной отмены (замены) препарата.
5. Разработать рекомендации по применению микофенолата мофетила в лечении лимфоцитарного миокардита в сопоставлении со стандартной схемой терапии.

Научная новизна

1. Впервые установлена эффективность применения ММ в сочетании с ГКС у больных с ЛМ, резистентными к стандартной ИСТ, или ее непереносимостью.
2. Впервые показана эффективность применения ММ в сочетании с ГКС в качестве первой линии терапии у больных с парвовирусопозитивным ЛМ.
3. Впервые установлен сопоставимый профиль безопасности применения ММ в сочетании с ГКС у больных с парвовирусопозитивным и вируснегативным ЛМ.
4. Впервые показана не меньшая эффективность и безопасность комбинации ММ в сочетании с ГКС в сравнении со стандартной схемой лечения ГКС в сочетании с азатиоприном у больных с парвовирусопозитивным ЛМ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Установлены эффективность и безопасность применения ММ у пациентов с ЛМ, сопоставимые с эффективностью и безопасностью терапии азатиоприном (в сочетании с ГКС).
2. Показана целесообразность применения ММ у пациентов с ЛМ при непереносимости или недостаточной эффективности азатиоприна.
3. Разработаны рекомендации по применению альтернативной схемы лечения (ММ с ГКС) у больных с ЛМ.

Методология и методы исследования

Проведен анализ регистра пациентов с вирус негативным и парвовирус позитивным лимфоцитарным миокардитом ($n = 50$), набор в который осуществлялся Факультетской терапевтической клиники (ФТК) им. В.Н. Виноградова в период с 2018 г. по 2022 г. Пациенты с лимфоцитарным миокардитом, получавшие стандартную иммуносупрессивную терапию азатиоприном и глюкокортикостероидами (основная группа) сопоставлялись с аналогичными пациентами, но с комбинацией микофенолатом мофетилом и глюкокортикостероидами (группа сравнения). Оценивались и сравнивались основные структурно-функциональные и клинические характеристики пациентов обеих групп.

Положения выносимые на защиту

1. ММ в дозе 1-2 г/сутки в сочетании со средними дозами ГКС оказывал достоверное положительное влияние на структурно-функциональные параметры у больных с вируснегативным/парвовирусопозитивным ЛМ, сопоставимое с эффектом стандартной терапии (азатиоприн с ГКС): при средних сроках наблюдения 28,0 [14; 34] и 34,0 [25; 61] месяца отличный ответ на лечение (увеличение ФВ на 10% и более) отмечен у 55,2 и 61,9% больных, хороший (прирост ФВ на 9-5%) - у 24,1 и 9,5%, плохой ответ (увеличение ФВ менее чем на 5% или снижение ФВ) - у 10,3 и 19,0% соответственно; в обеих группах достоверно ($p < 0,01$) снижались давление в легочной артерии и размеры левых камер сердца.
2. Исходы лечения миокардита среднетяжелого и тяжелого течения достоверно не различались в группах ММ и азатиоприна: летальность при сроках наблюдения 28,0 [14; 34] месяцев и 34,0 [25; 61] месяцев составила соответственно 6,9 и 9,5% ($p > 0,05$), частота выполнения трансплантации сердца в связи с терминальной стадией СН – 3,4 и 4,8% ($p > 0,05$), частота имплантации ИКД/CRTD - 3,4/0% и 14,3/14,3% соответственно ($p > 0,05$).
3. Наличие генома ПВ19 в миокарде не влияло ни на непосредственные результаты лечения (степень улучшения структурно-функциональных показателей не отличалась от таковой у вируснегативных больных), ни на исходы заболевания (конечные точки) в группах лечения ММ и азатиоприном. Титры всех типов кардиальных антител снизились в обеих группах, однако к концу периода наблюдения достоверное снижение титров антител к антигенам кардиомиоцитов

и эндотелия отмечено только в группе лечения азатиоприна. Достоверное снижение антител к антигенам проводящей системы сердца получено в обеих группах. ($p < 0,05$).

4. Субъективная переносимость цитостатиков в обеих группах была удовлетворительной и сопоставимой, все неинфекционные побочные эффекты были обусловлены ГКС терапией и носили обратимый характер (регрессировали при снижении дозы до поддерживающей). В период наблюдения случаев полной

5. ММ в комбинации с ГКС сопоставим по эффективности и безопасности с комбинацией азатиоприном и ГКС в лечении вируснегативного, а также парвовирусопозитивного ЛМ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование имеет в своей основе научные положения, которые соотносятся с паспортом научной специальности 3.1.20. Кардиология. А полученные результаты согласовываются с пунктами 4, 14 паспорта научной специальности Кардиология.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, являются достоверными. Это подтверждено достаточным количеством наблюдений и соответствующим поставленным задачам выбором методов статистической обработки полученной информации. Основные результаты проведенного автором исследования были оглашены на одном из заседаний кафедры факультетской терапии № 1 ИКМ Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, 2023 год), Научно-практическая конференция молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2022 год), Российском национальном конгрессе кардиологов в материалах конгресса (Санкт-Петербург, 2021 год).

Личный вклад автора

Автор принимал участие в каждом этапе исследования, а именно: постановка задач, их теоретическая и клиническая реализации до набора пациентов, проводил статистическую обработку полученных данных, проанализировал и обобщил полученные результаты, привел в своей работе обсуждение результатов в научных статьях, докладах и пр., а также внес свой вклад в их внедрение в практику.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, Web of Science, PubMed; 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

Объём и структура диссертации

Наш научный труд имеет следующие структурные элементы: введение, 4 главы, в которые вошли обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, а также их обсуждение; выводы, практические рекомендации, библиографический список и ряд приложений. Диссертационное исследование представляет собой 108 страниц машинописного текста на русском языке с иллюстрациями в виде 17 таблиц и 13 рисунков. Список литературы состоит из 141 источников, 10 работ отечественных авторов и 131 иностранного источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Обследование и лечение пациентов проводились в кардиологическом отделении Факультетской терапевтической клиники имени В. Н. Виноградова. В исследование были выделены две группы больных – группа лечения ММ (основная группа) и группа лечения азатиоприном (группа сравнения).

Критериями включения были возраст 18 лет и старше, диагноз ЛМ, верифицированный с помощью ЭМБ (активный или пограничный по Далласким критериям, вируснегативный, кроме парвовируса В19), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2–4 функционального класса (ФК) по NYHA, признаки дисфункции ЛЖ, сохраняющиеся через 2 месяца оптимальной медикаментозной терапии (конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР) более 5,5 см, ФВ менее 50%), наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения были инфаркт миокарда в анамнезе, гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий (от 70% и более), врожденные пороки сердца, инфекционный эндокардит, тиреотоксическое сердце, гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ более 14 мм), гипертрофическая кардиомиопатия, саркоидоз, диффузные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, химиотерапия антрациклиновыми препаратами, операции на сердце давностью менее 2 мес.

Клиническая характеристика больных, включённых в исследование.

В основную группу вошли 29 пациентов, 22 мужчины и 7 женщин, средний возраст $46,5 \pm 11,9$ лет, средний срок наблюдения составил 28,0 [14; 34] месяцев с давностью симптомов 10,0 [3,5; 9,0] месяцев, получавших метилпреднизолон в начальной дозе 24–40 мг/сут внутрь в течение 1 мес с последующим снижением до поддерживающей дозы (4–8 мг/сут) в сочетании с ММ по 2 г/сут внутрь. Из них 23 больных получали ММ в качестве первого препарата, 6 пациентов еще до включения в сравнительный анализ были переведены с терапии азатиоприном на прием ММ в связи с недостаточной эффективностью последнего (у 3 больных сохранялись высокие титры антикардиальных антител и умеренная степень систолической дисфункции) или развитием тяжелой цитопении (преимущественно нейтропения и лимфопения в сочетании с

умеренной анемией у 3 больных). Во всех случаях побочные эффекты азатиоприна полностью регрессировали, что позволило начать терапию ММ не ранее чем через месяц после отмены азатиоприна.

В группу сравнения вошел 21 больной, 16 мужчин и 5 женщин, средний возраст $49,8 \pm 8,9$ лет, средний срок наблюдения составил 34,0 [25; 61] месяцев с давностью симптомов 9,0 [5,5; 31,5] месяцев. ИСТ включала метилпреднизолон в начальной дозе 24-40 мг/сут *per os*, с последующим снижением до поддерживающей дозы (4–8 мг/сут) в сочетании с азатиоприном 1–2 мг/кг *per os* (100–150 мг/сут). Все пациенты также получали стандартную терапию ХСН, которая включала бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР).

Не было существенных различий в исходных характеристиках между группами, однако в ряде случаев иАПФ в обеих группах был заменен на АРНИ (достоверно чаще в группе ММ), так как на момент набора в основную группу произошло обновление клинических рекомендаций, и большей частоты назначения амиодарона в группе азатиоприна (в связи с частой желудочковой экстрасистолией). Группы были полностью сопоставимы по возрасту, полу, ФК ХСН, степени систолической дисфункции, длительности симптомов, размеру всех камер сердца (таб.1). При сравнении степени иммунологической активности миокардита, которую оценивали по уровню антител к различным антигенам сердца, достоверных различий между группами также не было (рис. 1).

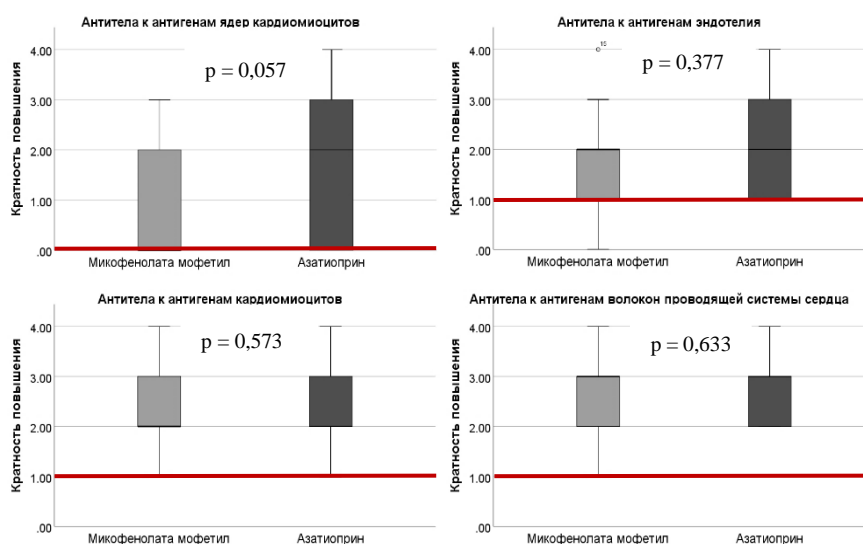


Рисунок 1 – Титр антикардиальных антител в начале лечения

Таблица 1 – Сравнительная клиническая характеристика пациентов обеих групп

Исходные параметры	Микофенолата мофетил (n = 29)	Азатиоприн (n = 21)	Достоверность различий (p)
Возраст	46,5±11,9 лет	49,8±8,9 лет	0,275
Пол	М 22 (75,9%); Ж 7 (24,1%)	М 16 (76,2%); Ж 5 (23,8%)	0,524
ФК ХСН (NYHA)	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,660
Давность симптомов	10,0 [3,5; 9,0] мес	9,0 [5,5; 31,5] мес	0,564
КДР ЛЖ	6,4±0,6 см	6,3±0,5 см	0,448
КДО ЛЖ	191,6±53,1 мл	173,4±46,8 мл	0,345
КСО ЛЖ	133,3±42,7 мл	122,5±38,2 см	0,420
ФВ ЛЖ	30,6±7,7%	29,2±7,7%	0,554
Объем ЛП	99,2±29,4 мл	107,6±25,9 мл	0,069
Объем ПП	73,2±28,9 мл	85,7±26,1 мл	0,072
Размер ПЖ	3,3±0,6 см	3,4±0,5 см	0,923
СДЛА	37,0±12,5 мм рт.ст.	44,2 ± 10,1 мм рт.ст.	0,059
ПБЛНПГ	3 (10,3%)	6 (28,6%)	0,270
ЖТ	1 (3,4%)	4 (19,0%)	0,072
ЖЭС	454 [5.2; 2995.0] /сутки	1152,0 [452,5; 5800,0] /сутки	0,084
Парвовирус В19 в миокарде	6 (20,7%)	5 (23,8%)	0,795
Срок наблюдения	28,0 [14; 34] мес	34,0 [25; 61] мес	0,044

ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA - New York Heart Association, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КДО – конечно-систолический объем, КСР – конечно-систолический размер, ФВ – фракция выброса, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, М – мужчины, Ж – женщины, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭС – желудочковые экстрасистолы, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса

Миокардит в обеих группах имел сходные клинические проявления, его течение оценивалось как среднетяжелое или тяжелое на основании выраженности симптомов ХСН. В основной группе давность заболевания менее года отмечена у 16 (55,1%) больных, связь с инфекцией у 22 (75,8%), острое/подострое начало у 25 (86,2%), однако все 3 признака (анамнестическая триада) выявлены лишь у 11 (37,9%) пациентов. ХСН IIa стадии с одышкой и тахикардией в покое, усиливающимися при нагрузке, а также нерезко выраженными застойными явлениями в легких присутствовала у 12 (41,4%) пациентов; ПБ стадия с проявлениями застоя по большому кругу кровообращения диагностирована у 17 (58,6%). Первый, 2-й и 3-й ФК ХСН имелись у 1 (6,8%), 6 (20,7%) и 22 (75,8%) соответственно. Стенокардия как симптом выявлена у 3 (10,3%) пациентов (1–2 ФК у 6,9% и 3,4%), артериальная гипертензия у 44,8% (1 ст. у 3,4%, 2 ст. у 24,1% и 3 ст. у 17,2%), фибрилляция предсердий у 6 (20,7%). В анализах крови

воспалительные изменения выявлены у небольшого числа пациентов: лейкоцитоз у 1 (3,4%), повышение уровня фибриногена у 4(13,8%), анти-О-стрептолизина - у 1 (3,4%), СРБ >5 мг/л у 3 (10,3%). Основными изменениями на ЭКГ были патологические зубцы Q у 5 (17,2%) пациентов, вольтажные критерии гипертрофии ЛЖ у 5 (17,2%), полная блокада ЛНПГ у 2 (6,8%) и неполная у 3 (10,4%). При Холтеровском мониторировании зарегистрированы умеренно частая (10–30 в час), частая (31-60 в час) и очень частая (более 60 час) ЖЭС у 7(24,1%), 2(6,7%) и 9(31,0%) соответственно, эпизоды неустойчивой ЖТ у 11 пациентов (37,9%). Дополнительно была проведена визуализация коронарных артерий с помощью МСКТ (41,3%) и/или коронароангиографии (51,7%). У одного пациента при КАГ выявлен 50% стеноз передней межжелудочковой артерии. Еще у 4 пациентов выявлены пограничные стенозы, которые не требовали реваскуляризации.

В группе сравнения давность заболевания менее года отмечена у 10 (47,6%) больных, связь с инфекцией у 14 (66,6%), острое/подострое начало у 18 (85,7%), все 3 признака (анамнестическая триада) выявлены у 7 (33,3%) пациентов. ХСН ПА стадии диагностирована у 8(38,1%) пациентов, ПБ стадии - у 13 (61,9%), 2,3 и 4 ФК - у 5 (23,8%), 15 (71,4%) и 1 (4,8%) соответственно. Стенокардия выявлена у 4 (19,1%) пациентов (1–2–3 ФК у 14,3%, 4,8% и 4,8%), артериальная гипертензия у 42,8% (1 ст. у 14,3%, 2 ст.. у 19,0% и 3 ст. у 9,5%), фибрилляция предсердий у 11(52,4%). По одному пациенту (3,4%) имели лейкоцитоз, повышение уровня фибриногена и СРБ. Основными изменениями на ЭКГ были патологические зубцы Q у 6 (28,5%) пациентов, признаки гипертрофии ЛЖ у 3 (14,2%), блокада ЛНПГ у 6 (28,5%). При Холтеровском мониторировании зарегистрированы умеренно частая (10–30 в час), частая (31-60 в час) и очень частые (более 60 час) ЖЭС у 5(23,8%), 3(14,3%) и 9 (42,8%) соответственно, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии у 12 пациентов (57,1%). Визуализация коронарных артерий выполнена с помощью МСКТ (66,7%) и/или коронароангиографии (52,4%), у 1 пациента выявлены 60% стенозы передней межжелудочковой и правой коронарной артерий, которые регрессировали по данным повторной коронарографии. Большой срок наблюдения в группе сравнения был связан с более частым назначением азатиоприна в начале исследования.

Методы обследования. Обследование начиналось с опроса и осмотра больного. Лабораторное обследование включало общий и биохимический анализы крови (уровень креатинина, глюкозы, альбумина и общего белка, липидный профиль), электрофорез белков, определение уровня белков острой фазы, анти-О-стрептолизина, ревматоидного фактора, уровня тиреотропного гормона (при необходимости свободных Т3 и Т4). Проводились также анализы крови на антикардиальные антитела (Ат) и на ДНК кардиотропных вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение титров антикардиальных Ат в сыворотке крови выполнялось методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа в ФНИЦ

трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова или лаборатории иммуногистохимии НИИ педиатрии имени Ю. Е. Вельтищева. Спектр антикардиальных Ат включал в себя Ат к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор – АНФ), эндотелия (АтЭ), кардиомиоцитов (АтКМЦ), гладкой мускулатуры (АтГМК) и волокон проводящей системы (АтВПС). Качественное определение генома кардиотропных вирусов (простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, ВПГ-2), герпеса человека 6 и 8 типа (ВГЧ-6, ВГЧ-8), herpes zoster virus (HZV), вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ), цитомегаловируса (ЦМВ) и ПВ19), аденовирусов в крови и/или в миокарде методом ПЦР проводилось в лаборатории «ДНК-технология». По показаниям пациентам выполнялось генетическое обследование и консультирование в лаборатории медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

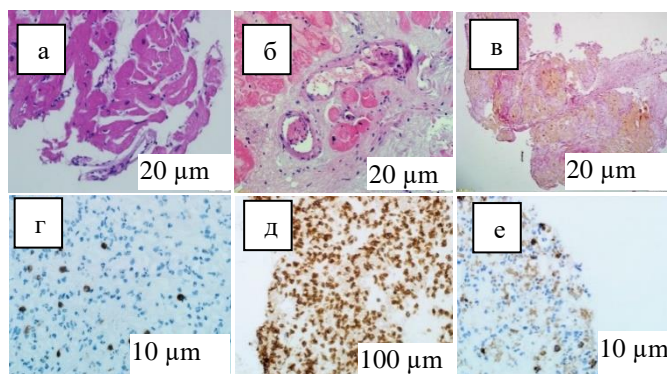


Рисунок 1 – Морфологические признаки лимфоцитарного миокардита по данным гистологического (верхний ряд) и иммуногистохимического (нижний ряд) исследований биоптатов миокарда правого желудочка. Окраска гематоксилином-эозином (а,б), по Ван Гизону (в), иммуногистохимические препараты с антителами к CD3 (г, более 7 позитивных клеток), CD45 (д, более 14 позитивных клеток), CD68 (е). Межуточная (а, г, д) и периваскулярная (б) лимфоцитарная и макрофагальная (е) инфильтрация, периваскулярный (б) и мелкоочаговый (в) кардиосклероз

Стандартное инструментальное обследование включало в себя ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальную эхокардиографию. Сцинтиграфия миокарда в покое выполнялась в отделении радионуклидной диагностики с помощью гамма-камеры (эмиссионного томографа) APEx SP-6с по стандартной методике SPECT, шагом томографии 6,75 мм, с реориентацией по осям ЛЖ. Анализ изображений визуальный и полуколичественный, в качестве радиофармпрепарата использовался Tc-99m-технетрил. Перфузионную томосцинтиграфию выполняли на фоне пробы с физической нагрузкой (велоэргометрия) по двухдневному протоколу. МСКТ сердца с в/в контрастированием выполнялась на 320-рядном аппарате Toshiba Aquilion ONE (Япония) в нативную фазу и на фоне введения контрастного препарата в отделении лучевой диагностики Первого МГМУ имени И. М.

Сеченова. МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием (препарат гадовист) проводилась в ЛРЦ Росздрава, НЦССХ имени А. Н. Бакулева. Коронароангиография (КАГ) с внутривенным контрастированием Омнипаком выполнялась в отделении ангиографии.

Предположительный диагноз миокардита по результатам комплексного неинвазивного обследования стал основанием для проведения биопсии миокарда. Морфологическое исследование миокарда выполнялось с помощью ЭМБ правого желудочка (ПЖ) доступом через бедренную вену с помощью биопсийных щипцов Cordis. ЭМБ выполнялась пациентам с высоковероятным диагнозом миокардита, при прогрессирующем течении ХСН, несмотря на проведение стандартной кардиотропной терапии не менее 2 – 3 месяцев.

Таблица 2 – Объем проведенной диагностики в ходе исследования

Диагностика	Микофенолата мофетил n=29	Азатиоприн n=21
Эндомиокардиальная биопсия	29 (100%)	21 (100%)
Антикардиальные антитела	29 (100%)	21 (100%)
Кардиотропные вирусы (миокард)	29 (100%)	21 (100%)
Общий анализ крови	29 (100%)	21 (100%)
Биохимический анализ крови	29 (100%)	21 (100%)
12-канальная электрокардиография	29 (100%)	21 (100%)
Суточное мониторирование ЭКГ	29 (100%)	29 (100%)
Эхокардиография	29 (100%)	21 (100%)
Мультиспиральная компьютерная томография сердца	12 (41,4%)	14 (66,7%)
Магнитно-резонансная томография	12 (41,4%)	10 (47,6%)
Сцинтиграфия миокарда	3 (10,3%)	3(14,4%)
Коронароангиография	15 (51,7%)	11 (52,4)

Методика проведения исследования. Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование по изучению эффективности ММ у пациентов с вируснегативным (кроме ПВ19) ЛМ. Дизайн исследования представлен на рисунке 3. В ходе анализа полученных данных проводилось сравнение основной группы и группы сравнения. Также проводилось сравнение парвовирус-положительных и вируснегативных пациентов. Диагноз миокардита у всех пациентов был верифицирован с помощью ЭМБ ПЖ. Диагноз активного/пограничного миокардита основывался на Далласских критериях, дополненных иммуногистохимическими критериями (рис. 2).

Лимфоцитарный миокардит



Рисунок 3 – Дизайн исследования

Лечение и исходы. Помимо ИСТ больные получали стандартную кардиотропную (при ХСН), антиаритмическую и антикоагулянтную терапию (табл. 3). В ряде случаев иАПФ в обеих группах был заменен на АРНИ. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) был имплантирован 1 пациенту (3,4%) из основной группы и 3 (14,3%) из группы сравнения; в группе сравнения были имплантированы 3 (14,3%) аппарата CRT-D.

Таблица 3 – Базисная терапия миокардита, кардиотропная терапия и хирургическое лечение.

Терапия	Микофенолата мофетил	Азатиоприн	Достоверность различий (p)
Метилпреднизолон (доза)	28 [24; 32] мг/сут	24 [24; 24] мг/сут	0,997
Цитостатики (доза)	2 г/сут	150 [50; 150] мг/сут	-
Бета-адреноблокаторы	93,1%	95,2%	0,756
Ингибиторы АПФ	67,9%	81%	0,309
Сакубитрила-валсартан	37,9%	9,5%	0,010
АМР	79,3%	90,5%	0,692
Амиодарон	44,8%	76,2%	0,028
Антикоагулянты	48,3%	33,3%	0,296
ИКД	1 (3,4%)	3 (14,3%)	0,151
CRT-D	0	3 (14,3%)	0,098

Конечные точки исследования включали смерть от кардиологических и иных причин и трансплантацию сердца.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программного обеспечения IBM SPSS statistics v.21. Оценка результатов проводилась с помощью описательной статистики. Нормальность

распределения оценивалась с помощью теста Шапиро-Уилка и одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлены как $M \pm SD$ (среднее ± 1 стандартное отклонение) для нормального распределения, в ином случае в виде квартилей 50 [25; 75]. Сравнение качественных характеристик проводилось при помощи χ^2 или точного теста Фишера, а также при помощи теста Колмогорова-Смирнова, U-теста Манна-Уитни и Уилкоксона для количественных показателей. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Оценка функции выживания проводилась методом Каплана-Мейера.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М.Сеченова протокол №33–20 от 25.11.2020).

Исследование зарегистрировано в ClinicalTrials.gov: NCT05237323

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика основных структурно-функциональных показателей сердца и уровня антикардиальных антител в группах лечения ММ и азатиоприном. В обеих группах отмечено улучшение клинического состояния с достоверным снижением ФК ХСН (рис. 5). Сравнимая высоко достоверная ($p < 0,001$) положительная динамика ФВ наблюдалась в обеих группах через 6 мес от начала лечения и к концу исследования (рис. 5). Общий прирост ФВ в группе ММ составил 13%, в группе азатиоприна - 17% к концу периода наблюдения. При этом отличный ответ на лечение (увеличение ФВ на 10% и более) отмечен у 64,0% и 65,0% больных, хороший (на 9-5%) - у 32,0% и 30,0%, плохой ответ (увеличение менее чем на 5% или снижение ФВ) - у 4,0% и 5,0% соответственно (рис. 4).

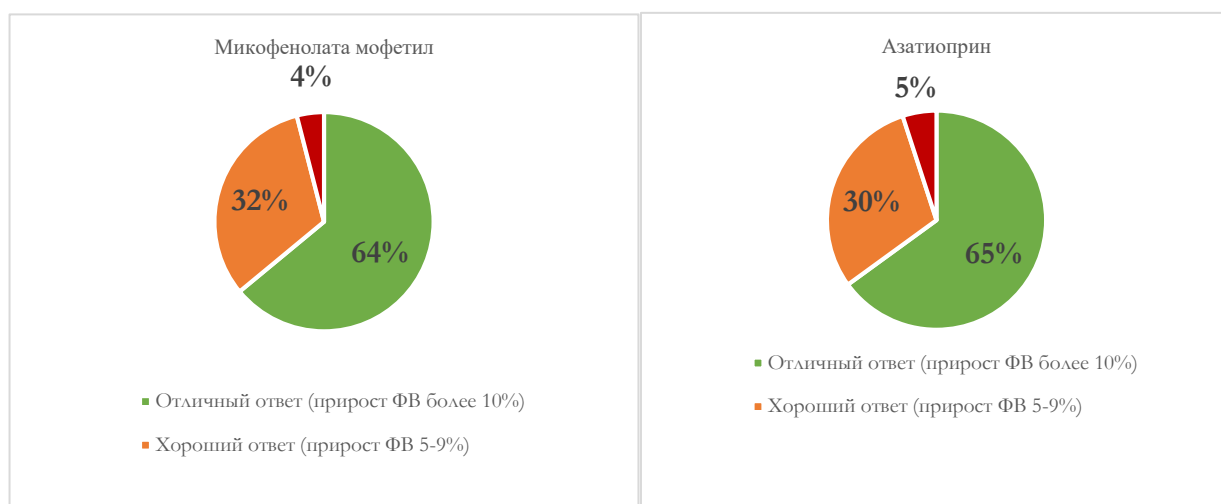


Рисунок 4 – Варианты прироста ФВ ЛЖ в двух группах

В обеих группах также имело место одинаковое достоверное ($p < 0,01$) снижение СДЛА, КДР ЛЖ, его конечно-диастолического объема (КДО) и объема левого и правого предсердий (рис. 5).

Титры всех видов Ат снизились в обеих группах, однако к концу периода наблюдения достоверное снижение титров АтЭ ($p=0,015$) и АтКМЦ ($p=0,005$) отмечено только в группе лечения азиатиоприном. Достоверное снижение АтВПС сохранялось в обеих группах ($p=0,016$ в группе азиатиоприна и $p=0,010$ в группе ММ). Различий по уровню различных Ат между группами к концу лечения не было (рис. 6).

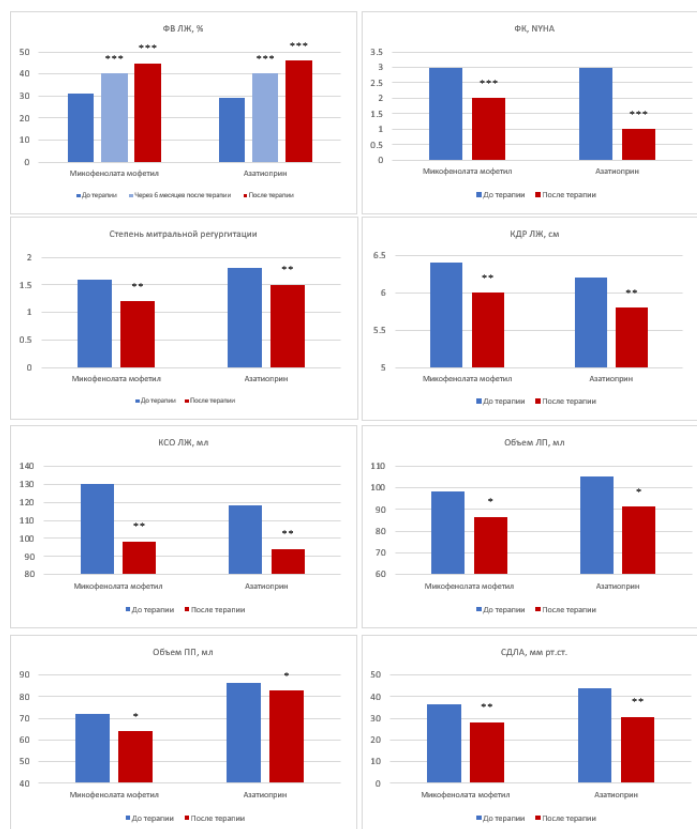


Рисунок 5 – Динамика ФК ХСН и основных ЭхоКГ параметров у больных миокардитом в группах микофенолата мофетила и азиатиоприна. *— $p < 0.05$, **— $p < 0.01$, ***— $p < 0.001$

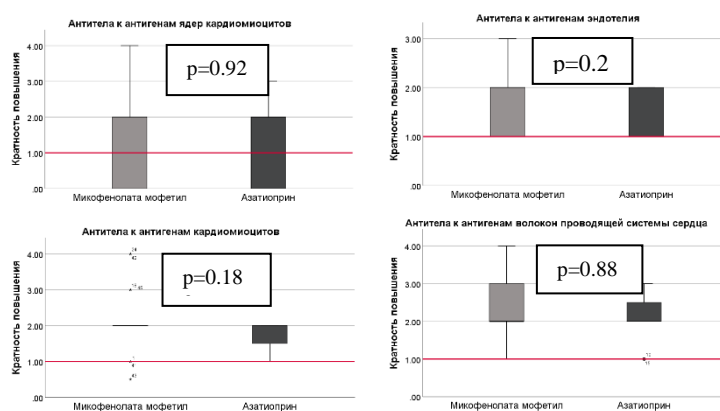


Рисунок 6 – Титр антикардиальных антител в результате лечения

Таблица 4 – Сравнение конечных структурно-функциональных параметров в группе лечения микофенолата мофетиллом и азатиоприном

Конечные параметры	Микофенолата мофетил (n = 29)	Азатиоприн (n = 17)	Достоверность различий (p)
ФК ХСН (NYHA)	2 [1; 2]	2 [1; 2]	0,777
КДР ЛЖ	6.1±0,8 см	5,9±0,7 см	0,304
КДО ЛЖ	187,9±63 мл	165±61,5 мл	0,207
КСО ЛЖ	106,4±43,8 мл	94,8±46,8 мл	0,288
ФВ ЛЖ	44,0±9,4%	46,2±11,8%	0,459
Объем ЛП	90,0±44,7 мл	95,7±48,9 мл	0,876
Объем ПП	64,0±28,1 мл	82,7±62,5 мл	0,383
Размер ПЖ	3.1±0,4 см	3±0,6 см	0,370
СДЛА	28,0 ± 7,8 мм рт.ст.	31,8 ± 12,5 мм рт.ст.	0,361
МР	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	0,285

ФК NYHA – функциональный класс по классификации the New York Heart Association; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, МР – митральная регургитация

При сравнении конечных структурно-функциональных показателей в группах лечения ММ и азатиоприном не было получено достоверных различий (табл. 4).

Таблица 5 – Сравнение конечных структурно-функциональных параметров в обеих группах в зависимости от наличия парвовируса В19 в миокарде

Конечные параметры	Парвовирус В19 + n=11	Парвовирус В19 - n=39	Достоверность различий (p)
ФК ХСН (NYHA)	2 [1; 2]	2 [1; 2]	0,211
КДР ЛЖ	6,1±0,9 см	6,0±0,8 см	0,731
КДО ЛЖ	165,6±61,8 мл	181,1±66,3 мл	0,501
КСО ЛЖ	99,4±46,8 мл	102,0±44,6 мл	0,658
ФВ ЛЖ	40,4±6,1%	44,2±10,0%	0,184
Объем ЛП	108,0±60,6 мл	86,6±38,4 мл	0,651
Объем ПП	76,9±45,3 мл	65,5±39,2 мл	0,768
Размер ПЖ	3,2±0,3 см	3,0±0,5 см	0,471
СДЛА	33,1 ± 13,5 мм рт.ст.	29,7 ± 9,5 мм рт.ст.	0,609
МР	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	0,849

ФК NYHA – функциональный класс по классификации the New York Heart Association; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, МР – митральная регургитация

При сравнении больных с парвовирусом В19 и без него также не было отмечено различий в конечных структурно-функциональных параметрах ни в целом, ни в каждой из групп по отдельности (табл. 5-7). При наличии генома парвовируса В19 в миокарде титры антикардиальных Ат снижались в несколько меньшей степени (у парвовирус-негативных больных к концу периода наблюдения отмечалось достоверное снижение титров АтЭ, АтКМЦ и АтВПС, чего не наблюдалось у парвовирусопозитивных больных), что не влияло на окончательные результаты лечения.

Таблица 6 – Сравнение конечных структурно-функциональных параметров в группе лечения микофенолата мофетиллом в зависимости от наличия парвовируса В19 в миокарде

Конечные параметры	Микофенолата мофетил (парвовирус +) n=6	Микофенолата мофетил (парвовирус-) n=23	Достоверность различий (p)
ФК ХСН (NYHA)	2 [1; 2]	2 [1; 2]	0,142
КДР ЛЖ	5,7±0,1 см	6,3±0,7 см	0,224
КДО ЛЖ	143,2±34,5 мл	198,2±66,8 мл	0,130
КСО ЛЖ	78,7±32,2 мл	114,5±44,7 мл	0,072
ФВ ЛЖ	41,0±9,0%	42,6±9,2%	0,850
Объем ЛП	90,7±69,4 мл	90,0±40,0 мл	0,317
Объем ПП	59,5±44,6 мл	67,0±41,3 мл	0,164
Размер ПЖ	3,1±0,3 см	3,1±0,4 см	0,527
СДЛА	27,7 ± 8,6 мм рт.ст.	28,8 ± 8,6 мм рт.ст.	0,720
МР	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	0,200

ФК NYHA – классификация по функциональному классу the New York Heart Association Functional Classification; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, МР – митральная регургитация

Таблица 7 – Сравнение конечных структурно-функциональных параметров в группе лечения азатиоприном в зависимости от наличия парвовируса В19 в миокарде

Конечные параметры	Азатиоприн (парвовирус +) n=5	Азатиоприн (парвовирус -) n=16	Достоверность различий (p)
ФК ХСН (NYHA)	2 [1; 2]	2 [1; 2]	0,850
КДР ЛЖ	6,6±0,6 см	5,7±0,7 см	0,087
КДО ЛЖ	188,0±80,0 мл	152,0±57,1 мл	0,521
КСО ЛЖ	120,0±54,3 мл	80,5±37,1 мл	0,170
ФВ ЛЖ	40,0±2,0%	47,0±11,2%	0,127

Продолжение таблицы 7

Объем ЛП	125,2±54,3 мл	81,0±37,0 мл	0,133
Объем ПП	59,5±44,6 мл	63,0±37,4 мл	0,571
Размер ПЖ	3,3±0,3 см	3,0±0,6 см	0,079
СДЛА	38,5 ± 16,6 мм рт.ст.	31,1 ± 11,2 мм рт.ст.	0,446
МР	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	0,130

ФК NYHA – классификация по функциональному классу the New York Heart Association Functional Classification; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, МР – митральная регургитация

Оценка отдаленных результатов (конечные точки исследования).

Летальность в группе ММ составила 6,9 % (n = 2), в группе азатиоприна — 9,5 % (n = 2). К концу исследования в каждой группе было успешно выполнено по одной трансплантации сердца в связи с терминальной стадией ХСН. Различий между группами по частоте летальных исходов, трансплантаций и показателю «смерть+трансплантация» не было (табл. 8, рис. 7).

Таблица 8 – Частота достижения конечных точек исследования в группах лечения микофенолата мофетиллом и азатиоприном

Конечные точки	Микофенолата мофетил	Азатиоприн	Достоверность различий (p)
Смерть	2 (6,9%)	2 (9,5%)	0,738
Трансплантация	1 (3,4%)	1 (4,8%)	0,817
Смерть + трансплантация	3 (10,3%)	3 (14,3%)	0,675

Причинами смерти были терминальная ХСН, инфекционные осложнения (группа лечения азатиоприном) и внезапная аритмическая смерть (группа лечения ММ). Один из внезапно умерших пациентов самостоятельно провел курс голодания с целью снижения веса (возможны электролитные нарушения). Второй случай внезапной смерти развился у больного с частой ЖЭС, сохранявшейся на фоне насыщения амиодароном и приема бета-адреноблокаторов; рассматривалась необходимость имплантации ИКД, но смерть наступила в течение первого месяца лечения (когда рано было принимать окончательное решение).

Наличие генома ПВ19 в миокарде не влияло ни на непосредственные результаты лечения (см. табл. 5), ни на исходы заболевания (конечные точки, табл. 9).

Таблица 9 – Частота достижения конечных точек исследования в обеих группах в зависимости от наличия парвовируса В19 в миокарде

Конечные точки (количество событий)	Парвовирус В19 + n=11	Парвовирус В19 - n=39	Достоверность различий (p)
Смерть	1 (9,1%)	3 (7,69%)	0,881
Трансплантация	0	2 (5,13%)	0,448
Смерть + трансплантация	1 (9,1%)	3 (7,69%)	0,739
ИКД	1 (9,1%)	3 (7,69%)	0,065
CRT-D	1 (9,1%)	2 (5,13%)	0,122

Сравнение переносимости и безопасности ММ и терапии азатиоприном. Субъективная переносимость цитостатиков в обеих группах была удовлетворительной, все возникающие побочные эффекты были обусловлены кортикостероидной терапией и носили обратимый характер (регрессировали при снижении дозы до поддерживающей).

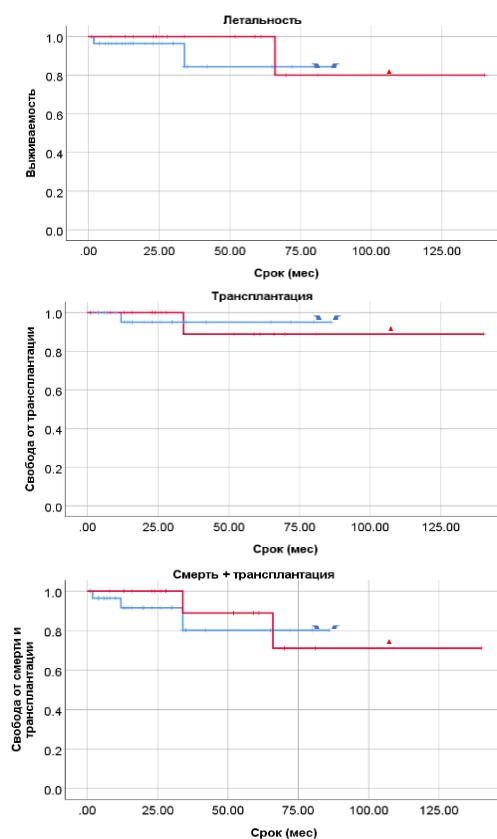


Рисунок 7 – Сравнение основных конечных точек в группах лечения ММ и азатиоприном.

Кривые Каплана-Мейера

В период исследования в обеих группах не было ни одного случая цитопении, потребовавшей отмены препаратов. Инфекционные осложнения регистрировались в обеих группах и были представлены в основном ОРВИ и острым бронхитом (практически у всех больных не чаще 1-2 раз в год); на период лихорадки и последующие 2-4 недели цитостатик отменялся с возобновлением его приема по истечении этого периода. В одном случае (в группе

азатиоприна) развилась пневмония. Наиболее тяжелыми инфекционными осложнениями были случай лептоспиротического менингита, успешно излеченного у больного 64 лет из группы ММ, и фатального гнойного энцефалита неустановленной этиологии у больного 56 лет, получавшего азатиоприн. Лимфопения у погибшего больного могла быть следствием коронавирусной инфекции (диагноз не был подтвержден), развившегося сепсиса, а также побочного действия азатиоприна. Выживший после менингита переболел за шесть месяцев до начала лечения COVID-19; ММ у него был полностью отменен.

Еще у 9 пациентов цитостатики к концу наблюдения были отменены с учетом стойкого положительного эффекта. В общей сложности 10 пациентов, включенных в исследование, перенесли верифицированную коронавирусную инфекцию - из них 7 после включения в исследование на фоне продолжающейся ИСТ; ни в одном случае не было отмечено тяжелого течения и значительного обострения миокардита. Других побочных эффектов цитостатиков (в том числе развития опухолей) за период наблюдения отмечено не было.

Ограничения исследования

В исследование было включено относительно небольшое количество больных (50 пациентов), что обусловлено невысокой распространенностью и сложностью диагностики лимфоцитарного миокардита (необходимость эндомикардиальной биопсии). Сопоставимое количество больных включалось в основные европейские исследования (TIMIC) и регистры, на основании которых разработаны рекомендации по лечению миокардита.

Основная группа пациентов получала микофенолата мофетил, который применялся вне зарегистрированных показаний (off-label) с соблюдением этических норм. Исследование также было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 24-24 от 03.10.2024). Врачебное решение о назначении препарата каждому пациенту принималось комиссионно. Все участники исследования подписали информированное согласие на медицинское вмешательство, получив полную информацию о ходе исследования, его потенциальной пользе и возможных рисках, связанных с побочными эффектами препарата.

Из 29 пациентов, получавших микофенолата мофетил, шестеро были переведены с азатиоприна на микофенолата мофетил ещё до включения в сравнительный анализ. Причинами перевода стали недостаточная эффективность азатиоприна, выражавшаяся в высоких титрах антикардиальных антител и умеренной степени систолической дисфункции у 3 больных, а также развитие тяжёлой цитопении (преимущественно нейтропении и лимфопении в сочетании с умеренной анемией) у других 3 пациентов. При сопоставлении результатов лечения в основной группе (микофенолата мофетила) и группе сравнения (азатиоприна) эти данные о недостаточной эффективности/непереносимости азатиоприна не учитывались, что давало определенные преимущества азатиоприну. Тем не менее, и при таких условиях микофенолата мофетил,

изучению эффектов которого было в первую очередь посвящено исследование, оказался как минимум не хуже, чем азатиоприн.

ВЫВОДЫ

1. Микофенолата мофетил в дозе 1-2 г/сутки в сочетании со средними дозами кортикостероидов оказывал достоверное положительное влияние на структурно-функциональные параметры у больных с вируснегативным/парвовирусопозитивным лимфоцитарным миокардитом, сопоставимое с эффектом стандартной терапии (азатиоприн с кортикостероидами): при средних сроках наблюдения 28,0 [14;34] и 34,0 [25;61] месяца отличный ответ на лечение (увеличение ФВ на 10% и более) отмечен у 55,2% и 61,9% больных, хороший (прирост ФВ на 9-5%) - у 24,1% и 9,5%, плохой ответ (увеличение ФВ менее чем на 5% или снижение ФВ) - у 10,3% и 19,0% соответственно; в обеих группах достоверно ($p < 0,01$) снижались давление в легочной артерии и размеры левых камер сердца.

2. Исходы лечения миокардита среднетяжелого и тяжелого течения достоверно не различались в группах микофенолата мофетила и азатиоприна: летальность при сроках наблюдения 28,0 [14; 34] месяцев и 34,0 [25; 61] месяцев составила соответственно 6,9% и 9,5% ($p > 0,05$), частота выполнения трансплантации сердца в связи с терминальной стадией сердечной недостаточности – 3,4% и 4,8% ($p > 0,05$), частота имплантации ИКД/CRTD - 3,4%/0% и 14,3%/14,3% соответственно ($p > 0,05$).

3. Наличие генома парвовируса В19 в миокарде не влияло ни на непосредственные результаты лечения (степень улучшения структурно-функциональных показателей не отличалась от таковой у вируснегативных больных), ни на исходы заболевания (конечные точки) в группах лечения микофенолата мофетилем и азатиоприном.

4. Субъективная переносимость цитостатиков в обеих группах была удовлетворительной и сопоставимой, все неинфекционные побочные эффекты были обусловлены кортикостероидной терапией и носили обратимый характер (регрессировали при снижении дозы до поддерживающей). В период наблюдения случаев полной отмены цитостатиков в связи с непереносимостью не было, в каждой группе зарегистрировано по одному случаю системной инфекции (повлекшей смерть в группе азатиоприна и отмену цитостатика в группе микофенолата мофетила).

5. Микофенолата мофетил в комбинации с кортикостероидами сопоставим по эффективности и безопасности с комбинацией азатиоприна и кортикостероидами в лечении вируснегативного, а также парвовирусопозитивного лимфоцитарного миокардита, что позволяет использовать его и как альтернативу стандартной терапии, и в качестве первой линии лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно назначение микофенолата мофетила в комбинации с глюкокортикостероидами у пациентов с вируснегативным или парвовирусопозитивным лимфоцитарным миокардитом среднетяжелого и тяжелого течения в случае недостаточной эффективности или непереносимости азатиоприна.
2. Назначение ММ в комбинации с глюкокортикостероидами у пациентов с вируснегативным или парвовирусопозитивным лимфоцитарным миокардитом среднетяжелого и тяжелого течения может рассматриваться в качестве первой линии терапии (как альтернатива азатиоприну).
3. В лечении вируснегативного или парвовирусопозитивного лимфоцитарным миокардитом можно рекомендовать использование микофенолата мофетила в начальной дозе 2 г/сутки внутрь в сочетании с метилпреднизолоном в начальной дозе 24–40 мг/сут внутрь в течение 1 месяца с последующим снижением дозы метилпреднизолона до поддерживающей (4–8 мг/сут).
4. В качестве критерия иммуносупрессивной эффективности микофенолата мофетила в комбинации с глюкокортикостероидами следует использовать снижение титров антикардиальных антител. Оптимальным результатом следует считать нормализацию титров антител (снижение до уровня 1:40–1:80 при отсутствии АНФ) в процессе индукционного лечения (1–2 месяца приема стартовой дозы и последующие 3–4 месяца ее снижения до поддерживающей) и сохранение этого эффекта на фоне длительного непрерывного приема поддерживающих доз препаратов.
5. Комбинированная иммуносупрессивная терапия лимфоцитарного миокардита (глюкокортикостероиды в сочетании с микофенолата мофетилем или азатиоприном) должна быть длительной и непрерывной, за исключением временной отмены цитостатиков при интеркуррентных инфекциях; длительность лечения составляет не менее года.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнительная эффективность и безопасность микофенолата мофетила и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита / Рудь Р.С., Благова О.В., Коган Е.А., Новосадов В.М., Зайцев А.Ю., Седов В.П., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Недоступ А.В. // **Российский кардиологический журнал** – 2021. - №. 11. – С. 31-42. . [RSCI, Scopus]
2. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов / Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М., Рудь Р.С., Зайцев А.Ю., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Александрова С.А., Фомин В.В. // **Кардиология**. – 2021. – Т. 61. – №. 6. – С. 11-27. . [RSCI, Scopus]

3. Blagova O. Comparative Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Azathioprine in Combination with Corticosteroids in the Treatment of Lymphocytic Myocarditis / Blagova O.V. **Rud R.S.**// European Heart Journal. – 2021. – Т. 42. – №. Supplement_1. – С. ehab724. 1748. [ESC Congress 2021 - The Digital Experience 27 August - 30 August 2021]
4. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-Cov-2 persistence and high level of antiheart antibodies/ Blagova O.V., Lutokhina Yu.A., Kogan E.A., Kukleva A.D., Ainetdinova Dh., Novosadov Vm., **Rud R.S.**, Savina P.O., Zaitsev A., Fomin V. // **Clinical Cardiology.** – 2022. – Т. 45. – №. 9. – С. 952-959. [Scopus]
5. Comparative Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Azathioprine in Combination with Corticosteroids in the Treatment of Lymphocytic Myocarditis / Blagova O.V., **Rud R.S.**, Kogan E.A., Zaitsev A.Yu., Nedostup A.V.// **Journal of Clinical Medicine.** – 2023. – Т. 12. – №. 15. – С. 4913. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМР- антагонисты	иАПФ - ингибиторы
минералокортикоидных рецепторов	ангиотензинпревращающего фермента
АНФ – антинуклеарный фактор	ИСТ - иммуносупрессивная терапия
АРНИ - ангиотензиновых рецепторов и	КАГ – Коронароангиография
неприлизина ингибитор	КДР – конечно-диастолический размер
Ат – антикардиальные антитела	ЛЖ – левый желудочек
АтВПС - антитела к антигенам волокнам	ЛМ - лимфоцитарный миокардит
проводящей системы сердца	ММ - микофенолата мофетил
АтГМК – антитела к антигенам гладкой	ПВ19 - парвовирус В19
мускулатуры	ПЖ – правый желудочек
АтКМЦ – антитела к антигенам	ПЦР - полимеразная цепная реакция
кардиомиоцитов	ФВ – фракция выброса
АтЭ – антитела к антигенам эндотелия	ФК – функциональный класс
ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6 типа	ХСН – хроническая сердечная
ВГЧ-8 – вирус герпеса человека 8 типа	недостаточность
ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1 типа	ЦМВ – цитомегаловирус
ВПГ-2 - вирус простого герпеса 2 типа	ЭБВ - вирус Эпштейна-Барр
ГКС – глюкокортикостероиды	ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия	