

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Благова Ольга Владимировна

Москва - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 12 |
| 1.1. Эпидемиология миокардитов..... | 12 |
| 1.2. Классификация и этиология миокардитов | 13 |
| 1.3. Патогенез иммунно-воспалительного ответа при миокардите | 17 |
| 1.4. Диагностика миокардита | 20 |
| 1.5. Лечение миокардита | 26 |
| 1.5.1. Противовирусная терапия миокардитов | 26 |
| 1.5.2. Противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия миокардитов | 29 |
| 1.5.3. Лечение парвовирус В19 –позитивного миокардита | 34 |
| 1.5.4. Иммуномодулирующая терапия миокардитов..... | 34 |
| 1.5.5. Основания для применения микофенолата мофетила в лечении лимфоцитарного миокардита | 35 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 42 |
| 2.1 Критерии включения в исследование | 42 |
| 2.2. Дизайн исследования | 44 |
| 2.3. Методы обследования..... | 45 |
| 2.3.1. Общеклинические обследования..... | 45 |
| 2.3.2. Лабораторные исследования | 45 |
| 2.3.3. Инструментальные исследования..... | 47 |
| 2.4. Диагностика миокардита | 49 |
| 2.5. Методика статистической обработки данных..... | 50 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 52 |

| | |
|---|----|
| 3.1. Клинические особенности миокардита в группах лечения микофенолата мофетиллом и азатиоприном..... | 52 |
| 3.2. Динамика основных структурно-функциональных показателей сердца и уровня антикардиальных антител в группах лечения микофенолата мофетиллом и азатиоприном | 57 |
| 3.3. Оценка результатов (конечные точки исследования) | 62 |
| 3.4. Сравнение переносимости и безопасности терапии микофенолатом мофетиллом и азатиоприном | 65 |
| 3.5. Клинические примеры | 67 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ..... | 77 |
| 4.1. Влияние микофенолата мофетила и азатиоприна на основные структурно-функциональные показатели..... | 78 |
| 4.2. Влияние микофенолата мофетила и азатиоприна на титр антикардиальных антител | 78 |
| 4.3. Оценка иммуносупрессивной терапии у парвовирус-позитивных пациентов | 80 |
| 4.4. Анализ основных конечных точек исследования | 81 |
| 4.5. Мировой опыт применения микофенолата мофетила..... | 81 |
| 4.6. Иммуносупрессивная терапия при COVID-19..... | 84 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 85 |
| ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ | 86 |
| ВЫВОДЫ | 87 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 89 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ | 90 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 92 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 [59]. 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) [10, 34, 35, 36].

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, вирус-позитивные 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 [72, 117].

Эффективность ИСТ при вируснегативном ЛМ была подтверждена в известном исследовании TIMIC 2009 года и в последующих более крупных европейских одноцентровых когортных исследованиях [12, 55, 129]. 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 [10, 34, 35, 36].

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 [10, 34, 35, 36].

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 [49]. Опубликовано также описание успешного назначения ММ для лечения гигантоклеточного миокардита, резистентного к стандартной ИСТ [18].

Эти данные внушают оптимизм и дают основания для более детального изучения возможностей применения ММ при миокардите [10, 34, 35, 36].

Из вышесказанного вытекает вывод об актуальности нашего исследования.

Степень разработанности темы исследования

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 [10, 34, 35, 36].

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 ММ (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 (глюкокортистероидов в сочетании с ММ или азатиоприном) в лечении лимфоцитарного миокардита в зависимости от наличия или отсутствия парвовируса В19 в миокарде.

4. Изучить переносимость и безопасность ММ (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 ММ 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 парвовирус-положительным и вирус-отрицательным 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 парвовирус-положительным ЛМ.

Теоретическая и практическая значимость работы

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-отрицательным и парвовирус-положительным 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

отмены цитостатиков в связи с непереносимостью не было, в каждой группе зарегистрировано по одному случаю системной инфекции (смерть в группе азатиоприна и отмена цитостатика в группе ММ).

5. ММ в комбинации с ГКС сопоставим по эффективности и безопасности с комбинацией азатиоприном и ГКС в лечении вируснегативного, а также парвовирусопозитивного ЛМ [10, 34, 35, 36].

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).

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология миокардитов

Миокардит является воспалительным заболеванием миокарда, которое вызывается различными инфекционными и неинфекционными агентами. Он может быть острым, подострым или хроническим заболеванием, которое проявляется очаговым или диффузным поражением миокарда.

Истинная частота миокардита неизвестна, так как клиническая картина изменчива, и нет чувствительного и специфического неинвазивного диагностического метода, который мог бы подтвердить диагноз. В отчете «Глобальное бремя болезней» за 2019 год частота миокардита составила 6,1 на 100 у мужчин и 4,4 на 100 у женщин в возрасте от 35 до 39 лет [59].

Уровень смертности от миокардита в этой возрастной группе составил 0,2 на 100 000 среди мужчин и 0,1 на 100 000 среди женщин. Миокардит привел к смерти у 1 из 72 мужчин (585 смертей на 42 200 случаев) и 1 из 87 женщин (324 смерти на 28 100 случаев) в этой возрастной группе, диагностированных по 204 странам и территориям с 1990 по 2019 гг.

Чувствительность ЭМБ с использованием далласских критериев при миокардите может составлять от 10 до 35% из-за вариабельности интерпретации и ошибки выборки, однако применение иммуногистохимического исследования и ПЦР на геном кардиотропных вирусов позволило повысить чувствительность до 90% [24, 101, 124, 29, 106, 21].

Многие случаи миокардита, скорее всего, остаются незамеченными, поскольку они протекают субклинически или сопровождаются неспецифическими признаками. Например, частота повышения уровня тропонина после вакцинации против оспы составляет 1:200, однако частота клинически подозреваемого миокардита, по имеющимся данным, составляет приблизительно 1:5500 [99, 14]. Сердечные симптомы и признаки могут быть замаскированы системными проявлениями основной инфекции. Например, на ранних стадиях вирусного

миокардита у пациента могут быть лихорадка, миалгии и мышечная слабость. Мышечные симптомы обусловлены миозитом, вызванным миотропным вирусом, таким как коксакивирус А. В ходе исследований по лечению миокардита в США 89% пациентов отметили синдром, соответствующий продромальному периоду, для которого характерны неспецифические симптомы инфекционного заболевания [12].

С другой стороны, после продромального периода развиваются кардиальные симптомы в связи с прогрессированием миокардита. При обследовании 443 пациентов, поступивших в больницы с подозрением на острый миокардит, у 118 (26,6%) отмечены снижение ФВЛЖ менее 50%, устойчивая желудочковая аритмия. Пациенты, у которых наблюдались эти осложнения, имели худшие долгосрочные исходы [33]. Таким образом можно предположить, что подавляющее большинство пациентов поступают в кардиологическое отделение с уже активным воспалительным процессом в миокарде, по прошествии первых симптомов (лихорадка, озноб, миалгии, мышечная слабость).

1.2. Классификация и этиология миокардитов

Общепризнанная в нашей стране остается классификация Н. Р. Палеева и соавт. (2002, таблица 1).

Существенными преимуществами классификации Н. Р. Палеева являются обозначение патогенетических вариантов инфекционного и инфекционно-иммунного миокардитов и объединение их в одну группу.

У европейской классификации можно выделить два недостатка: 1) скудное описание клинической картины при миокардитах; 2) отсутствие информации о двух своеобразных инфекционно-опосредованных формах миокардита (в случае инфекционного эндокардита и сепсиса). Достоинства европейской классификации: 1) тщательное морфологическое разделение; 2) включение в классификацию фульминантной формы миокардита.

Наиболее частой причиной развития миокардита является вирусная инфекция; кардиотропные вирусы – это энтеровирусы (а именно вирусы Коксаки, группа В), аденовирусы, цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы простого герпеса первого и второго типов (ВПГ-1, ВПГ-2), герпеса шестого типа (ВГЧ-6), Эпштейн – Барр (ЭБВ) [66], ПВ19. Тем не менее даже когда триггер прекращает свое действие (элиминации вируса из миокарда), антитела к антигенам структур сердечной мышцы продолжают вырабатываться, соответственно, происходит поддержание иммунного воспаления.

Таблица 1 – Классификация миокардитов Н. Р. Палеева и соавт. (2002) [8]

| | |
|---------------------------|--|
| По этиологии и патогенезу | -инфекционно-иммунные и иммунные: вирусные (Коксаки В13, аденовирус, ЦМВ и др.), инфекционные (дифтерия, скарлатина, туберкулез и др.), при инфекционном эндокардите, спирохетозные (сифилис) |
| По этиологии и патогенезу | -лептоспироз, возвратный тиф), риккетсиозные (сыпной тиф, ку-лихорадка), паразитарные (болезнь Чагаса, трихинеллез), грибковые (актиномикоз, кандидоз, аспергиллез); -аутоиммунные (аллергические): лекарственные, сывороточные, нутритивные, при бронхиальной астме, синдроме Лайелла, диффузных заболеваниях соединительной ткани; при синдроме Гудпасчера, ожоговые, трансплантационные; -токсикоиммунные: тиреотоксические, уремические, алкогольные |
| По распространенности | -очаговые и диффузные |
| По клиническому варианту | -псевдокоронарный, декомпенсационный, псевдоклапанный, аритмический, тромбоэмболический, смешанный, малосимптомный |
| По варианту течения | -острый миокардит легкого течения, острый миокардит тяжелого течения, миокардит рецидивирующий, хронический миокардит |

Таблица 2 – Европейская классификация миокардитов (2013) [41]

| | |
|----------------------|---|
| Инфекционный | <p>Бактерии: <i>Staphylococcus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Pneumococcus</i>, <i>Meningococcus</i>, <i>Gonococcus</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Mycobacterium (tuberculosis)</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Brucella</i></p> <p>Спирохеты: <i>Borrelia</i>, <i>Leptospira</i></p> |
| Инфекционный | <p>Грибы: <i>Aspergillus</i>, <i>Actinomyces</i>, <i>Blastomyces</i>, <i>Candida</i>, <i>Coccidioides</i>, <i>Cryptococcus</i>, <i>Histoplasma</i>, <i>Mucormycoses</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Sporothrix</i></p> <p>Протозои: <i>Trypanosoma cruzi</i>, <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Entamoeba</i>, <i>Leishmania</i></p> <p>Паразиты: <i>Trichinella spiralis</i>, <i>Echinococcus granulosus</i>, <i>Taenia solium</i></p> <p>Риккетсии: <i>Coxiella burnetii</i>, <i>R. rickettsii</i>, <i>R. tsutsugamuschi</i></p> <p>РНК вирусы: Коксакивирусы А и В, эховирусы, полововирусы, вирусы гриппа А и В, респираторный вирус, вирус эпидемического паротита, вирус кори, вирус краснухи, вирус гепатита С, вирус денге, вирус желтой лихорадки, вирус Хунина, вирус лихорадки Ласса и вирус иммунодефицита человека-1</p> <p>ДНК вирусы: аденовирусы, парвовирус В19, ЦМВ, вирус герпеса человека-6, вирус Эпштейна-Барра, вирус ветряной оспы, вирус простого герпеса, вирус натуральной оспы, вирус осповакцины</p> |
| Иммуноопосредованный | <p>– связанный с воздействием аллергенов (аллергический – на лекарственные средства, вакцины и др.);</p> <p>– связанный с наличием аллоантигенов (реакция отторжения трансплантата);</p> <p>– связанный с появлением аутоантигенов: инфекционно-негативный, лимфоцитарный и гигантоклеточный, а также ассоциированный с аутоиммунными болезнями:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ревматическая лихорадка; • системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, • полимиозит; • синдром Черджа – Стросс, болезнь Кавасаки, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера); • саркоидоз; • миастения, воспалительные заболевания кишечника; • тиреотоксикоз; • инсулинозависимый сахарный диабет |

Продолжение таблицы 2

| | |
|-----------------------------|---|
| Токсический | <ul style="list-style-type: none"> • лекарственные средства (амфетамин, антрациклины, кокаин, циклофосфамид, этанол, флюороурацил, литий, катехоламины, геметин, интерлейкин-2, трастузумаб, клозапин); • тяжелые металлы (медь, железо, свинец; редко, чаще накапливаются в интерстиции); • гормоны (феохромоцитома); • витамины (бери-бери); • разное (яд скорпиона, змей, пауков, ос и пчел, СО, NaN₃, фосфор, мышьяк); • физические агенты (облучение, электрошок) |
| Характер течения | <ul style="list-style-type: none"> • фульминантный; • острый; • хронический; • излеченный |
| Клинические проявления | <ul style="list-style-type: none"> • ОКС-подобный; • острая СН при отсутствии других причин; • ХСН при отсутствии других причин; • жизнеугрожающие состояния |
| Морфологические особенности | <ul style="list-style-type: none"> • лимфоцитарный • гигантоклеточный • гиперсенситивный (эозинофильный) • гранулематозный |
| | <ul style="list-style-type: none"> • активный • пограничный |
| | <ul style="list-style-type: none"> • вирусопозитивный • вируснегативный |

Лимфоцитарный миокардит является наиболее частым морфологическим вариантом миокардита, для которого характерно наличие лимфоцитов в составе воспалительных инфильтратов. Он может быть индуцирован вирусами, лекарственными препаратами или развиваться в рамках аутоиммунных заболеваний. Хронический ЛМ может протекать как вирус-позитивный (с сохранением персистенции вируса в миокарде) либо в отсутствие вирусного генома в миокарде.

1.3. Патогенез иммунно-воспалительного ответа при миокардите

Миокардит может быть вызван широким спектром инфекционных патогенов, включая вирусы, бактерии, хламидии, риккетсии, грибы и простейшие, а также токсинами и реакциями гиперчувствительности. Однако вирусы являются одной из самых частых причин миокардита.

В настоящее время наиболее часто идентифицируемыми геномами являются ПВ19 и ВГЧ-6, хотя энтеровирусы по-прежнему являются важной этиологией в некоторых регионах [107, 80].

Индукцированное вирусом повреждение миокарда и иммунные реакции хозяина, направленные на сопротивление вирусу и борьбу с ним, объясняют патогенез миокардита [71]. При наличии определенной генетической предрасположенности пациента инфекционные агенты могут вызывать аутоиммунный ответ [41, 44], приводящий к хроническому воспалению миокарда, вызванному аутоантигенами, и в итоге к терминальной стадии СН [130]. Другими словами, прогрессирование от миокардита к воспалительной ДКМП (стойкой дисфункции ЛЖ) иногда имеет место у больных с иммуногистологически подтвержденным воспалением миокарда при наличии вируса (инфекционного агента), или у больных, страдающих персистирующим воспалением миокарда, несмотря на успешную элиминацию микробных агентов, проявляющихся как аутореактивный миокардит [10, 34, 35, 36] (рисунок 1).

Как экзогенные, так и эндогенные факторы, включая вирусную инфекцию и молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), вызывают первичное повреждение миокарда с воздействием сердечных аутоантигенов и последующей аутоиммунной реакцией. Такая индукция сердечного аутоиммунитета приводит к вторичному повреждению миокарда, вызывающему серьезное ухудшение сердечной функции [83].

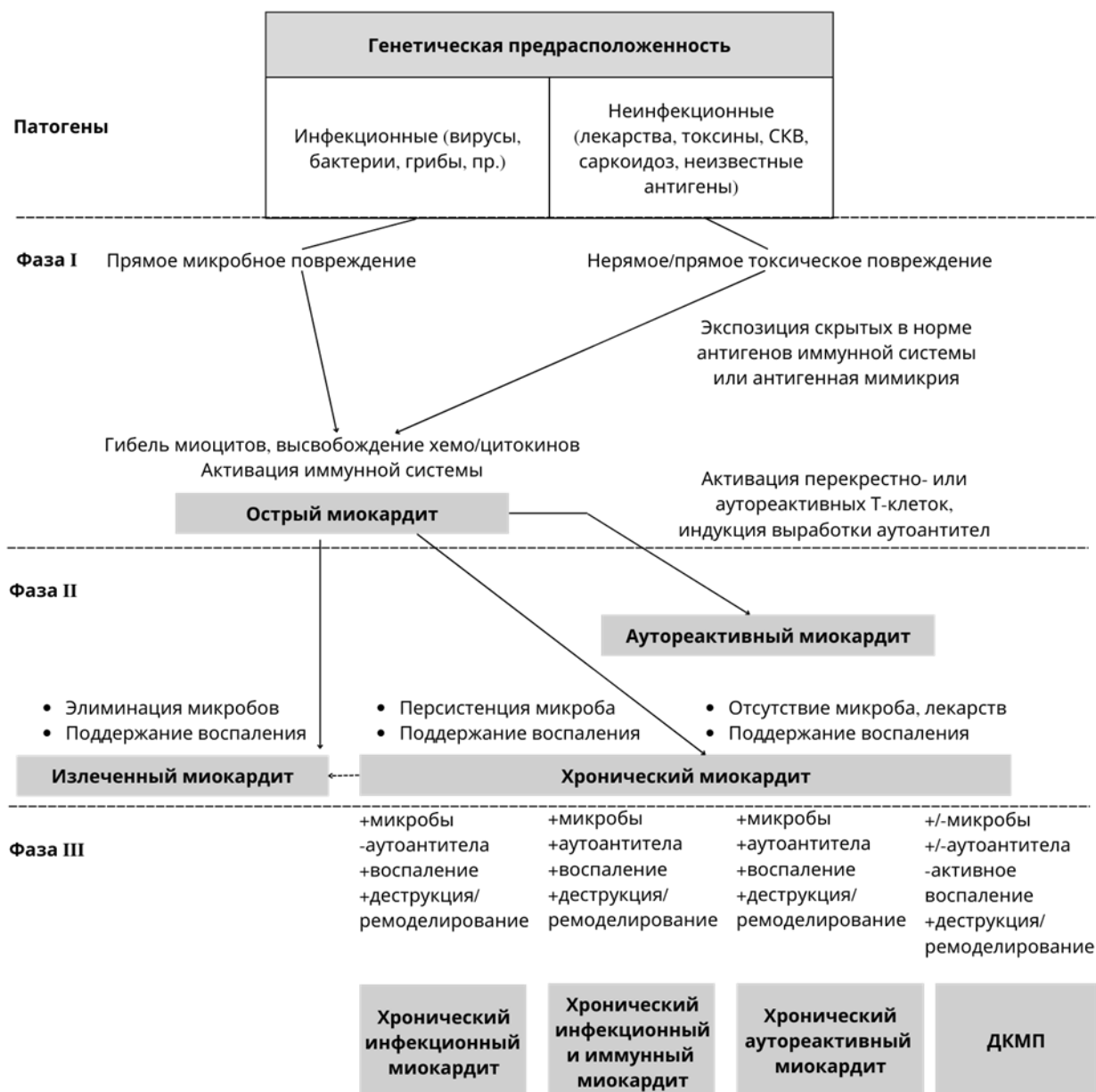


Рисунок 1 – Патогенетические механизмы миокардита и его прогрессирование в ДКМП (Европейские рекомендации по диагностике и лечению миокардита, 2013) [41]

Прямое вирус-индуцированное повреждение миокарда и последующая патологическая воспалительная реакция были подтверждены на экспериментальных моделях мышей. В таких моделях было показано, что вирус проникает в миокард с помощью общего рецептора как для Коксаки, так и аденовирусов [81]. Врожденный иммунитет активируется через toll-подобные рецепторы (TLR), особенно TLR-3 и TLR-4. Затем высвобождается интерферон 1-

го типа в попытке удалить вирус после активации натуральных клеток-киллеров и макрофагов [42]. Такая активация врожденного иммунитета впоследствии приводит к пролиферации В- и Т-клеток клеточной и гуморальной иммунной системы, которые атакуют и сам вирус, и белки миокарда (например, миозин) [42]. Аутоиммунный механизм повреждения миокарда запускается благодаря его активации внутриклеточными белками, которые высвобождаются во время вирус-индуцированного повреждения [120].

Стоит уделить внимание определенным сердечным аутоантителам, которые играют важную роль в патогенезе миокардита [83, 41]. Хотя функциональная роль этих сердечных аутоантител все еще обсуждается, они, скорее всего, отражают воспалительную реакцию на некроз миоцитов, и обнаружение у пациентов кардиоспецифических антител является независимым предиктором развития ДКМП в течение следующих 5 лет [109]. Многочисленные кардиоспецифические аутоантитела, такие как антитела против β -1 адренорецептора, мускаринового ацетилхолинового рецептора-2 и тропонина I, были идентифицированы у пациентов с ДКМП и животных моделей ДКМП [109, 46, 23, 28]. Клиническое исследование продемонстрировало, что преобладание антител против сердечного миозина связано с ухудшением сердечной функции у пациентов с хроническим миокардитом и кардиомиопатией [19]. При миокардите и ДКМП были обнаружены аутоантитела против переносчика АДФ/АТФ, которые взаимодействуют с кальциевым каналом и также обладают кардиотоксическими свойствами [19]. Перенос антител к β 1-адренорецепторам от крыс с КМП здоровым крысам воспроизводил фенотип ДКМП [46]. Эти данные свидетельствуют о том, что антитела к β 1-адренорецепторам могут играть роль в развитии ДКМП. Было показано также, что антитела против тропонина I ответственны за развитие ДКМП у мышей с дефицитом иммуноингибирующих ко-рецепторов с запрограммированной гибелью клеток-1 (PD-1) [23]. Кроме того, иммунизация мышей против тропонина I вызывает тяжелый аутоиммунный миокардит, приводящий к фиброзу сердца и СН [28].

О. В. Благова с коллегами проанализировали сто морфологических исследований миокарда больных, страдающих миокардитом, и сопоставили их с пятьюдесятью аналогичными анализами в группе сравнения, ученые определили диагностическую ценность выявления уровня антикардиальных антител в рамках диагностики миокардита: рассмотренный метод показал чувствительность в 45,7% и специфичность в 80% (максимальная специфичность составляла 93,3% и возникала при возрастании уровня антител к ядрам кардиомиоцитов в титре 1:160–1:320) [5,6].

1.4. Диагностика миокардита

Предполагать миокардит стоит у пациентов с кардиологическими симптомами и повышением биомаркеров повреждения миокарда (тропонин), изменениями на ЭКГ (например, инфарктоподобные изменения, аритмии), наличием глобальной или региональной систолической дисфункции ЛЖ. Очень важно подчеркнуть, что данные изменения не могут быть объяснены в рамках ишемической болезни сердца (ИБС), особенно при отсутствии факторов риска, и других заболеваний. Стоит также отметить, что клиническая картина миокардита неспецифична и может имитировать любую кардиологическую нозологию.

К самым частым вариантам манифестации миокардита относят:

Боль в области сердца. Боль в груди у пациентов с миокардитом может отражать сопутствующий перикардит. Миокардит может имитировать ишемию и/или инфаркт миокарда как симптоматически, так и на ЭКГ, особенно у молодых пациентов [101, 138, 100, 102, 82].

Сердечная недостаточность. Многие случаи миокардита проявляются синдромом СН и дилатацией камер сердца. В большом обзоре 1230 случаев первоначально необъяснимой кардиомиопатии в Соединенных Штатах, предположительно 111 (9%) были вызваны миокардитом [134], диагноз которого был подтвержден по данным ЭМБ. Аналогичная распространенность (10%) была отмечена в исследовании по лечению миокардита (Myocarditis Treatment Trial), в

котором ЭМБ была проведена у более чем 2200 пациентов с необъяснимой СН длительностью менее двух лет [127]. У многих пациентов, у которых развивается СН, первичными проявлениями являются утомляемость и снижение толерантности к физическим нагрузкам. Однако быстро развивающийся диффузный тяжелый миокардит может привести к острой СН и кардиогенному шоку. Признаки недостаточности правого желудочка (ПЖ) включают повышение давления в яремной вене, гепатомегалию и периферические отеки. Пациенты с преобладающим поражением ЛЖ имеют симптомы застойных явлений в легких, включая одышку, ортопноэ, застойные хрипы в легких и, в тяжелых случаях, острый отек легких.

Аритмии. У пациентов с миокардитом могут наблюдаться практически все виды аритмий. Брадиаритмия и обморок из-за впервые возникшей необъяснимой блокады сердца могут возникать как при инфекционном (например, болезнь Лайма), так и при иммуноопосредованных формах миокардита (например, саркоидозе, гигантоклеточном миокардите).

Внезапная сердечная смерть. Миокардит может проявляться неожиданной внезапной смертью, предположительно из-за желудочковой тахикардии или фибрилляции (ФП) [123, 112, 122, 52]. В серии вскрытий пациентов в возрасте до 40 лет, у которых произошла внезапная смерть при отсутствии известных сердечных заболеваний, миокардит присутствовал в 22% случаев среди пациентов до 30 лет и в 11% среди пациентов более старшего возраста [123].

Диагностика миокардита неинвазивным методом представляет собой комплекс разнотипных обследований, от сбора анамнеза до инструментальных методов исследования. Чувствительность МРТ сердца в случаях хронического миокардита находится в зависимости от степени воспаления. При совпадении площади зон позднего контрастирования и отека миокарда возникает возможность определить острое, а также хроническое воспалительные миокарда [2, 4]. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -НМРАО-лейкоцитами обладает низкой чувствительностью и высокой стоимостью. Метод можно использовать в дополнение к МРТ сердца или как способ первичной неинвазивной диагностики миокардита в качестве

уточняющей диагностической процедуры или с целью сбора дополнительных критериев для отбора пациентов к проведению ЭМБ, однако он нерационален как рутинное исследование [6]. На данной стадии возможно предположить, что у больного миокардит. Европейское общество кардиологов в 2013 году опубликовало диагностические критерии в отношении патологий миокарда и перикарда, и среди них диагностические критерии при наличии подозрений на миокардит (таблица 3) [41].

Таблица 3 – Европейские диагностические критерии миокардита (2013 г.) [6, 41]

| Клинические проявления ^a |
|--|
| Острая боль в груди, по типу болей при перикардите или псевдиошемическая |
| Впервые возникшая (от нескольких дней до 3 месяцев) или прогрессирующая одышка при физической нагрузке или в покое, и/или утомляемость, с признаками ПЖ- или ЛЖ-недостаточности или без них |
| Подострая/хроническая (более 3 месяцев) или прогрессирующая одышка при физической нагрузке или в покое, и/или утомляемость, с признаками ПЖ- или ЛЖ-недостаточности или без них |
| Сердцебиение и/или аритмия неясной этиологии и/или синкопальные состояния и/или предотвращенный эпизод внезапной сердечной смерти |
| Диагностические критерии |
| Изменения по данным ЭКГ/Холтеровского мониторирования ЭКГ, стресс-тесте: <ul style="list-style-type: none"> • появление новых изменений по данным 12-канальной ЭКГ и/или Холтеровского мониторирования ЭКГ и/или стресс-теста: атриовентрикулярная (АВ) блокада I-III степени, блокады ножек пучка Гиса, изменения ST-T (подъем или депрессия ST, инверсия зубца T), сино-атриальная блокада, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков и асистолия, ФП, снижение амплитуды зубцов R, нарушения внутрижелудочковой проводимости (расширение комплекса QRS), патологический Q-зубец, снижение вольтажа, частая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия |
| Маркеры повреждения кардиомиоцитов: повышение уровня высокочувствительного тропонина I/T |

Продолжение таблицы 3

Функциональные и структурные изменения сердца по данным визуализирующих методов обследования (Эхо-КГ, ангиография, МРТ):

- необъяснимые другими причинами новые структурные и функциональные нарушения ЛЖ и/или ПЖ (включая случайно выявленные бессимптомные варианты): нарушения локальной сократимости или систолическая или диастолическая дисфункция с или без дилатации желудочков, с или без истончения миокарда, с или без выпота в полость перикарда, с или без внутрисердечного тромбоза

*Миокардит можно заподозрить при наличии ≥ 1 клинического проявления и ≥ 1 диагностического критерия из разных категорий при отсутствии:

- стенозов коронарных артерий $\geq 50\%$ по данным коронароангиографии (КАГ);
- других известных сердечно-сосудистых или других заболеваний, которые могли стать причиной синдрома ДКМП или развития аритмий (клапанные пороки, врожденные пороки сердца, гипертиреоз и др.). Вероятность диагноза возрастает при увеличении количества критериев. А если у пациента асимптомное течение заболевания, требуется ≥ 2 диагностических критерия

ЭМБ признан золотым стандартом в рамках диагностики миокардита. Её выполнение необходимо для верификации диагноза, что играет важнейшую роль в выборе базисной терапии. Как только другие причины СН (такие как ИБС, критические поражения клапанов, аритмии, рестриктивная и гипертрофическая кардиомиопатии) будут исключены, необходимость в ЭМБ должна основываться на вероятности того, что результаты изменят лечение [11]. Выполнять ЭМБ должна команда опытных специалистов для снижения риска интра-/постоперационных осложнений.

Её проведение рекомендуется следующим пациентам [3, 131]:

- С неизвестной этиологией СН (впервые возникшая, продолжающаяся в течение двух недель с гемодинамической нестабильностью).
- С неизвестной этиологией СН, продолжающейся в течение двух недель – трех месяцев, связанной с дилатацией ЛЖ и впервые возникшей желудочковой аритмией, АВ-блокадой или отсутствием какого-либо эффекта при традиционном кардиотропном лечении.

ЭМБ проводится при определенных условиях (при отсутствии адекватных результатов после проведения других методов исследования):

- СН, имеющая место в течение как минимум 3 месяцев, ассоциированная с новыми желудочковыми аритмиями, а также дилатацией ЛЖ, АВ-блокадой II/III степени или отсутствием реакции на кардиотропную терапию в течение одной или двух недель
- СН, связанная с ДКМП, с подозрением на аллергическую реакцию и/или эозинофилию.
- Другие специфические клинические условия, когда другие исследования неубедительны и диагноз может повлиять как на лечение, так и на прогноз

Окончательный диагноз миокардита устанавливается на основании ЭМБ, включая гистологические (даллаские критерии), а также иммуногистохимические критерии. У пациентов с определенным миокардитом может быть обнаружен вирусный геном молекулярными методами (главным образом, ПЦР).

Даллаские гистологические критерии 1986 года [22]:

1. Определенный миокардит: воспалительная инфильтрация миокарда с некрозом и/или дегенерации прилегающих миоцитов, не характерная для ишемических изменений при ИБС
2. Вероятный миокардит: воспалительные инфильтраты. Отсутствуют зоны некроза.
3. Нет миокардита: нормальный миокард или патологические изменения ткани невоспалительной природы.

Однако Даллаские критерии не особенно информативны для понимания патофизиологических и иммунологических аспектов.

Многие структуры, такие как тучные клетки, ядра фибробластов, разрезанные в поперечном сечении, перициты, гистиоциты и эндотелиальные клетки, трудно охарактеризовать на обычных срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, и они могут напоминать лимфоциты [61, 68, 121, 125]. Более того, небольшое количество воспалительных клеток, в том числе лимфоциты, могут

быть обнаружены в нормальном миокарде. Для того, чтобы обойти недостатки Далласских критериев, в современную практику вошли иммуногистохимические критерии миокардита, в соответствии с которыми инфильтрат признается воспалительным при ≥ 14 лейкоцитов на 1 мм^2 , включая до 4 моноцитов на 1 мм^2 при наличии CD3-положительных Т-лимфоцитов ≥ 7 клеток на 1 мм^2 [37, 89, 136].

Для повышения чувствительности иммуногистохимического исследования рекомендуется применять обширную группу моноклональных и поликлональных антител (в том числе анти-CD3, Т-лимфоциты; анти-CD68, макрофаги; анти-HLA-DR); определять повышенное количество HLA-DR на срезах ткани, в качестве маркера вирус-негативного аутоиммунного миокардита, который является показанием к назначению ИСТ. Используются антитела к CD45 (общий лейкоцитарный антиген), CD43 (Т-лимфоциты), CD3 (маркер Т-клеток), CD4 (маркер хелперных Т-клеток), CD8 (маркер цитотоксических Т-клеток), CD45RO (маркер CD8+ Т-клеток, экспрессируемый на активированных Т-клетках), CD20 (В-лимфоциты) и CD68 (макрофаги). В недавнем исследовании иммуногистохимическая экспрессия Toll-подобного рецептора 4 в миокарде позволила идентифицировать пациентов с миокардитом, реагирующих на ИСТ, он может рассматриваться как маркер, определяющий лечение пациента [98].

Классический морфологический анализ не выявляет специфических цитопатических признаков вирусной инфекции, за редким исключением (некоторые формы ЦМВ-миокардита). Серологические исследования и периферические вирусные культуры не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью [24]. Обнаружение вирусного генома с помощью ПЦР может быть использовано для идентификации конкретных вирусов, хотя клиническая ценность обнаружения вирусного генома до конца не ясна, особенно при отсутствии гистологических критериев миокардита. Вирусный геном может присутствовать в миокарде без морфологических признаков миокардита [14, 12, 32]. Например, вирусные патогены, включая HHV6 и ПВ19, были обнаружены у 67 из 245 взрослых с ДКМП без сопутствующего клеточного иммунного ответа [66]. Образцы биопсийного материала от пациентов с ЛМ оценивают методом ПЦР на

наличие генома следующих кардиотропных вирусов: аденовирусов, энтеровирусов, ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1, ВПГ-2, ПВ19, ВГЧ-6, и вируса гепатита С. В случае положительного результата исследования биопсийного материала на вирус образцы крови тестируются на тот же вирус, чтобы исключить пассивное инфицирование миокарда; положительная качественная ПЦР крови на вирусный генотип требует дополнительного количественного ПЦР-анализа [66, 106, 16].

При возможности выполнения повторной ЭМБ у пациентов с вирусным миокардитом ПЦР на вирусный генотип проводится повторно с целью оценки эффективности специфической противовирусной терапии и вирусного клиренса.

1.5. Лечение миокардита

Лечение миокардита включает терапию как самого воспалительного процесса, так и лечение его проявлений – СН, аритмий в соответствии с действующими рекомендациями, а в некоторых случаях – назначение антикоагулянтов. В основе воздействия на воспалительный процесс лежат устранение этиологического фактора (противовирусная терапия) и контроль иммунного ответа на этот фактор (патогенетическая терапия).

1.5.1. Противовирусная терапия миокардитов

Хотя вирусная инфекция является частой причиной ЛМ [104,119], эффективность противовирусной терапии миокардита остается неопределенной. Рутинная противовирусная терапия не рекомендуется для лечения миокардита. Тем не менее, могут использоваться следующие препараты.

Телбивудин является пероральным аналогом тимидиннуклеозида, который действует как ингибитор обратной транскриптазы вируса гепатита В (HBV) посредством преимущественного ингибирования синтеза ДНК второй цепи (ДНК-зависимой) вируса гепатита В по сравнению с синтезом ДНК первой цепи (РНК-зависимой) [84] - механизм, который теоретически может препятствовать

репликации ДНК-содержащего ПВ19. Такая возможность была продемонстрирована в первом off-label применении препарата у 4 пациентов. Через 6 месяцев после ежедневного приема препарата в дозе 600 мг/сутки отмечено уменьшение симптомов, улучшение сердечной функции и уменьшение выраженности признаков воспаления миокарда. Последующие биопсии через 6 месяцев после лечения показали, что уровни мРНК ПВ19 и CD3-клеток снизились у всех пациентов [67]. В 2021 году была предпринята повторная попытка применения телбивудина в такой же дозировке и сроком лечения у 17 пациентов с воспалительной КМП. Главным отличием стала более низкая ФВ ЛЖ ($37.7 \pm 13.5\%$ против $43 \pm 13\%$). Количество копий РНК ПВ19 осталось неизменным у 3/17 пациентов и снизилось или полностью исчезло у остальных 14/17 пациентов ($p \leq 0,001$). Улучшение ФВ ЛЖ было статистически значимым у пациентов, у которых уменьшилось количество копий РНК ПВ19 (ФВЛЖ с $39,6 \pm 12,4$ до $52,9 \pm 15,7 \%$). [126]

Ганцикловир представляет собой ациклический аналог гуанозиннуклеотида, который специфически ингибирует вирусную ДНК-полимеразу после внутриклеточной трансформации в трифосфатную форму - процесс, для которого требуются как вирусные, так и клеточные киназы [17, 93]. Валганцикловир является активным пролекарством ганцикловира на основе валинового эфира [17]. Оба препарата показаны при ЦМВ инфекциях, но они также эффективны в отношении ВГЧ-6 [108, 105]. Кроме того, ганцикловир и валганцикловир эффективны для профилактики инфекций ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ при трансплантации [76]. Теоретически, все три препарата могут быть использованы также в лечении миокардита, ассоциированного с ВГЧ-6. Ацикловир является препаратом выбора при инфекции вирусами простого герпеса и herpes zoster [63]. Он также может использоваться в отношении ВЭБ, ВГЧ-6 и ЦМВ-инфекции, с меньшей эффективностью, но и с меньшей частотой побочных эффектов.

В нескольких исследованиях сообщалось о наличии HCV в миокарде у пациентов с ДКМП, у которых противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия может принести потенциальную пользу [91, 90, 116].

Roller и соавт. [64] опубликовали результаты лечения этими препаратами у одного тяжёлого HCV-положительного пациента, который был включен в список для трансплантации сердца и не переносил терапию IFN- α . Пациент получал комбинированную терапию омбитасвиром, паритапревиром, ритонавиром и дазабувиром в течение 12 недель под тщательным наблюдением на предмет возможных побочных эффектов. Лечение привело к клиренсу вируса и значительному улучшению функционального класса NYHA (с III–IV до II класса) после клиренса вируса. Необходимость в трансплантации сердца отпала, что наводит на мысль о возможной причинно-следственной связи HCV с сердечной дисфункцией.

ВИЧ однозначно связан с миокардитом [27, 39], однако сам механизм его развития недостаточно изучен. Было показано, что антиретровирусная терапия, являющаяся мощным средством для борьбы с ВИЧ-инфекцией, уменьшает частоту связанных с ВИЧ событий, включая сердечно-сосудистые заболевания, особенно при раннем начале лечения [79].

Ингибиторы нейраминидазы осельтамивир, занамивир и перамивир подавляют высвобождение вирионов гриппа из инфицированных клеток-хозяев, ограничивая циклы репликации вируса. Эти препараты обладают активностью как против вирусов гриппа А, так и против вирусов гриппа В [94]. Осельтамивир и занамивир вводят в течение 5- и 10-дневного курса перорально и ингаляционно соответственно.

Противовирусная терапия рибавирином или интерфероном-альфа снижает тяжесть поражения миокарда и смертность при экспериментальном миокардите на мышцах, вызванном вирусом Коксаки В3 [115, 85, 92, 47]. Однако этот положительный эффект наблюдается только в том случае, если терапию начинают до инокуляции или вскоре после нее. IFN- β проявляет противовирусную активность в отношении Коксаки В3 *in vitro* [111]. Так же имеются результаты успешного применения IFN- β при аденовирусном, энтеровирусном и ПВ19 миокардитах клинике Шарите. 46 пациентов получали IFN- β -1b на протяжении 24 недель в комбинации со стандартной кардиотропной терапией. По сравнению с

плацебо элиминация вируса и/или снижение вирусной нагрузки были выше в группах IFN- β -1b ($p = 0,048$). Также лечение IFN- β -1b было связано с улучшением ФК NYHA ($p = 0,013$ на 12-й неделе наблюдения) и качества жизни (Миннесотский опросник качества жизни пациентов с СН, $p = 0,032$ на 24-й неделе наблюдения). [24]

Таким образом, специфические противовирусные лекарственные препараты созданы для лечения герпесвирусов, вирусов гриппа, гепатитов В и С, ВИЧ, но не существует средств для терапии остальных видов вирусов.

1.5.2. Противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия миокардитов

В отношении противовоспалительной терапии миокардита известно следующее. На животных моделях миокардита показано, что нестероидные противовоспалительные препараты неэффективны [13, 114, 53]. Напротив, они могут усилить воспалительный процесс и увеличить смертность. Кроме того, пациентам с СН следует избегать приема нестероидных противовоспалительных препаратов, учитывая риск обострения СН и возможный риск увеличения смертности [103, 137, 31, 118, 43, 38, 128, 113, 140, 30, 77].

Примерно у 40 % пациентов наблюдается спонтанное разрешение острого миокардита [64], у 60 % больных заболевание принимает хроническую форму по причине аномального ответа иммунной системы на фоне дилатации желудочков, затем снижается сократимость миокарда и болезнь прогрессирует до СН [86].

Хотя существует определенный прогресс в диагностике и анализе этиологии миокардита, до сих пор не сформирован специфический стандартизированный алгоритм лечения данного заболевания. По большей части такое положение дел связано с отсутствием или нехваткой информации о механизмах, которые регулируют адекватный или аномальный иммунный ответ хозяина, что приводит в одном случае к выведению вируса из организма и спонтанному завершению воспалительного процесса, а в другом – к иммуноопосредованному повреждению, сохраняющемуся с клиренсом вируса или без него. Также необходимо отметить,

что оказывать влияние на развитие воспаления миокарда может и тип вируса, и его доминантный способ повреждения клеток (а именно цитопатический или иммуноопосредованный).

ИСТ используется при гигантоклеточном, эозинофильном и аутоиммунном миокардите в рамках системных аутоиммунных заболеваний (например, волчаночный миокардит), саркоидоза. При ЛМ комбинированную ИСТ рекомендуют использовать у пациентов с подтвержденным биопсией вирус-негативным миокардитом, рефрактерным к стандартной терапии СН, но не при остром ЛМ с неизвестной этиологией [73]. Таким образом, использование ИСТ у пациентов с миокардитом и воспалительной КМП рекомендуется только в том случае, если активная инфекция исключена с помощью молекулярной диагностики на основе ЭМБ [41].

Такая рекомендация появилась после, как минимум, двух исследований:

1. The Myocarditis Treatment Trial (МТТ, 1995). В исследовании принимали участие 111 больных с верифицированным миокардитом неизвестной этиологии и ФВ менее 45%, которые были рандомизированы по назначению лишь кардиотропной терапии или ИСТ с преднизолоном 1,25 мг/кг (около 75 мг, а через семь дней дозу уменьшали на 5 мг/нед до поддерживающей 0,08 мг/кг, или около 5 мг) и азатиоприном по 1 мг/кг либо циклоспорином по 5 мг/кг в течение 28 недель [10, 12, 33, 34, 35, 36]. У всех пациентов ФВЛЖ возросла с 25 до 34%. Среди 111 пациентов зарегистрировано 34 случая смерти и 10 трансплантаций сердца. Группы с ИСТ и контрольные группы существенно не различались по выживаемости в течение одного года ($p = 0,62$) или в течение всего периода наблюдения ($p = 0,96$). Не было никакой разницы в исходах в двух группах лечения. Более выраженная воспалительная реакция была связана с менее тяжелым заболеванием и большим улучшением сердечной функции. Вероятнее всего, отрицательные результаты были получены в связи с неизвестной этиологией миокардита, которая могла быть и вирусной. В 60% случаев соответствующие симптомы возникали вслед за острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), у 63% больных его давность составляла меньше 1 мес.

2. В 2003 году A. Frustaci и соавторы провели ретроспективное, в котором было проанализировано лечение 41 пациента с активным ЛМ и ХСН (ФВ менее 40%). Они получали ИСТ, включающую 1 мг/кг/сут преднизолона в течение 4 недель, затем 0,33 мг/кг/сут в течение 5 месяцев и 2 мг/кг/сут азатиоприна в течение 6 месяцев. В итоге у 21 пациента быстро улучшилась ФВ, а при контрольной биопсии были обнаружены признаки излеченного миокардита. При этом 20 больных не дали реакцию на лечение, 12 пациентов сохраняли стабильность, 3 провели трансплантацию сердца, скончались 5 человек. Ретроспективная ПЦР с использованием замороженных образцов эндомиокарда, а также анализ циркулирующих к сердцу аутоантител в сыворотках больных продемонстрировали, что у больных, не ответивших на терапию, часто обнаруживали вирусный геном в миокарде (85%), а аутоантитела в сыворотке отсутствовали, в то время как у 90% респондентов были выявлены аутоантитела, и только у 3 (15%) обнаружен вирусный геном [73].

Пациенты с хроническим воспалением миокарда в отсутствие активной инфекции могут реагировать на ИСТ, как показывают рандомизированные контролируемые исследования:

1. В исследовании с участием 84 пациентов с ДКМП продолжительностью более шести месяцев, у которых имелись доказательства хронического воспаления при биопсии, были случайным образом распределены для получения ИСТ (глюкокортикоид плюс азатиоприн) или плацебо в течение трех месяцев, а затем наблюдались в течение двух лет [110]. В результате не было разницы в первичной конечной точке (летальный исход, трансплантация сердца или повторная госпитализация) через два года (23% против 21% процента для плацебо). Однако пациенты, получавшие ИСТ, имели значительно больший прирост ФВЛЖ (с 23.8 ± 8.6 до 39.5 ± 10.7 через 6 месяцев от начала терапии в группе ИСТ и с 24.9 ± 7.3 до 30.9 ± 13.6 в группе плацебо) и улучшение клинического статуса.

2. В рандомизированном исследовании TIMIC оценивались результаты ИСТ (глюкокортикоид плюс азатиоприн) по сравнению с плацебо у больных с хроническим вируснегативным ЛМ [55]. Из 512 пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$,

прошедших скрининг с помощью ЭМБ, 85 пациентам без вирусного генома были назначены азатиоприн и преднизолон или плацебо в течение шести месяцев (преднизолон в дозе 1 мг/кг ежедневно на протяжении 1 мес., далее 0,33 мг/кг ежедневно на протяжении 5 мес. и азатиоприн в дозе 2 мг/кг ежедневно на протяжении 6 мес.). Иммуногистохимическим критерием было наличие более 14 CD45 или более 2 CD3-положительных Т-клеток. ФВЛЖ улучшилась более чем на 10% у 38 из 43 пациентов, получавших ИСТ, в группе плацебо ФВЛЖ не возросла ни у кого. Среднее значение ФВЛЖ у пациентов, получавших плацебо, снизилось с 27,8% до 19,7% через шесть месяцев. Клиническое улучшение у пациентов, получавших ИСТ, проявилось в значительно более низком среднем функциональном классе по NYHA через шесть месяцев. По окончании исследования контрольная группа также получила полугодовой курс ИСТ. В 2022 году были получены отдаленные результаты TIMIC через 20 лет [87]. У пациентов контрольной группы в течение краткосрочного и долгосрочного периода наблюдения существенных изменений ФВЛЖ не произошло. В целом, в основной группе при длительном наблюдении ФВЛЖ была значительно выше. Риск летального исхода по причине патологий сердечно-сосудистой системы был выше в контрольной группе (4 (4.7%) и 48 (28.2%). В основной группе было проведено 2 трансплантации сердца против 27 в контрольной. Частота рецидивов миокардита в группах была одинаковой.

3. В исследовании участвовали 209 пациентов, которым выполнялась ЭМБ для подтверждения диагноза вирус-негативной воспалительной кардиомиопатии, то есть миокардита с дисфункцией ЛЖ (7 CD3+ в 1 мм² или 14 CD45+ в 1 мм², включая не менее 4 CD68+ в 1 мм² в отсутствии кардиотропных вирусов) [74]. Исследование показало, что комбинация ИСТ и стандартной кардиотропной терапии улучшает функцию миокарда и долгосрочный прогноз. Пациентов разделили на две группы, из которых 110 (53%) получали ИСТ, а 99 (47%) – не получали. Изначальные характеристики пациентов были схожи (возраст, симптомы, класс по NYHA, ЭКГ, ЭХО-КГ, коморбидность, результаты ЭМБ, кардиотропная терапия, лабораторные показатели). Критериями исключения были

наличие инфаркта миокарда или гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (более 50%) в анамнезе, клапанная патология, врожденные пороки сердца, фульминантный миокардит с гемодинамической нестабильностью или жизнеугрожающими аритмиями, активный миокардит или аутоиммунное заболевание, аритмогенная дисплазия ПЖ, рестриктивная кардиомиопатия и проведение ИСТ при других сопутствующих заболеваниях. Конечными точками были показатели ЭХО-КГ и частота смертей/трансплантации сердца в течение 10 лет. Всем больным была назначена адекватная кардиотропная терапия, которая включала в себя бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин преваращающего фермента (иАПФ), диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР). В рамках ИСТ больным назначили азатиоприн в дозе 2 мг/кг в день и преднизолон в дозе 1 мг/кг в день, 11 больных дополнительно получали циклоспорин (150 мг в день). Терапия длилась не менее 6 месяцев (в среднем 7,2 месяцев). ИСТ прекращалась только после улучшения симптомов СН и нормализации биохимических показателей (СРБ, растворимые рецепторы IL-2, неоптерин, тропонин Т, NT-proBNP) [10, 34, 35, 36].

В среднем через 31 месяц (15-47) 3 пациента (13%) достигли первичных конечных точек (летальный исход/трансплантация сердца); 10 пациентов, которые не получали ИСТ, скончались из-за прогрессирования СН (0 пациентов с ИМТ), 5 пациентов скончались внезапно (2 пациента с ИМТ). ФВЛЖ через 12 месяцев увеличилась в обеих группах, но больше в группе ИМТ (12 против 7,3%; $p = 0.036$).

Данное исследование показало, что долгосрочный прогноз (в течение 10 лет) пациентов с вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией, которые получали ИСТ, лучше, чем в отсутствие ИМТ, в группе ИМТ отмечено также улучшение систолической функции. В результате нельзя отрицать тот факт, что ИМТ значительно влияет на прогноз пациента, его функциональный статус и показатели ЭХО-КГ. Однако у 8 пациентов, получавших ИМТ, развились побочные эффекты: сахарный диабет ($n = 2$), нарушение функции печени ($n = 2$), метаболический синдром ($n = 1$), некроз головки бедра ($n = 1$), анемия ($n = 2$); 6 пациентов перевели на ММ с преднизолоном (к сожалению, данные по этим

пациентам не предоставлены). Таким образом это исследование показало, что ММ уже используют в качестве ИМТ при побочных эффектах стандартной терапии азатиоприном и преднизолоном.

1.5.3. Лечение парвовирус В19 –позитивного миокардита

В течение последних 20 лет на первое место по частоте обнаружения в миокарде у больных с миокардитом прочно вышел ПВ19, который относится к эритровирусам. ПВ19 сохраняется в миокарде на протяжении всей жизни примерно у 70% здоровых взрослых и в большинстве случаев не имеет никакого клинического значения [26, 75]. У большинства пациентов с хронической воспалительной кардиомиопатией обнаруживается низкое число копий ДНК ПВ19, что вызывает вопрос, способствует ли эта находка развитию болезни и влияет ли на последствия лечения. Ответ на этот вопрос дало недавнее исследование CAPACITY, в котором сравнивались 2 группы пациентов на ИСТ (азатиоприн + преднизолон) с подтвержденной ЭМБ воспалительной кардиомиопатией, с наличием и отсутствием генома ПВ19. В результате через 6 месяцев в обеих группах наблюдалось улучшение систолической функции ЛЖ, отсутствовали воспалительные инфильтраты при ЭМБ при неизменном количестве копий ПВ19. Таким образом, ИСТ пациентов с воспалительной кардиомиопатией и персистенцией ПВ19 без признаков системной активной инфекции может быть столь же эффективна и безопасна, как и у пациентов без этого вируса [10, 33, 34, 35, 36].

1.5.4. Иммуномодулирующая терапия миокардитов

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием, что позволяет предположить его эффективность в лечении вирусного миокардита. Однако в систематическом обзоре был получен вывод о том, что недостаточно данных из методологически

надежных исследований, чтобы рекомендовать рутинную терапию ВВИГ у пациентов с острым миокардитом [15]

Рандомизированное контролируемое исследование IMAC с участием 62 пациентов с недавно выявленной (симптомы ≤ 6 месяцев) ДКМП с ФВЛЖ $\leq 40\%$ показало отсутствие разницы в динамике систолической функции ЛЖ между ВВИГ (1 г / кг в день в течение двух дней) и плацебо [40]; при этом 11 % пациентов имели миокардит по Далласским критериям. Через год обе группы пациентов показали хорошие результаты: ФВЛЖ выросла с 25% на исходном уровне до 42%, 36% имели нормальную ФВЛЖ, а выживаемость без трансплантации через один и два года составила 92 и 88% [40]. Эти результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с недавно развившейся ДКМП ВВИГ не приводит к улучшению ФВ ЛЖ. Тем не менее ФВ ЛЖ значительно улучшилась в течение периода наблюдения и краткосрочный прогноз был по-прежнему благоприятным.

Наоборот, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 40 больных с хронической ДКМП неуточненной этиологии лечение ВВИГ привело к значительному возрастанию ФВЛЖ (с $26 \pm 2\%$ до $31 \pm 3\%$ ($P < 0.01$)), в то время как при приеме плацебо не наблюдалось возрастания ФВЛЖ [70].

1.5.5. Основания для применения микофенолата мофетила в лечении лимфоцитарного миокардита

В настоящее время ИСТ у пациентов с вирус-негативным ЛМ ограничивается комбинацией азатиоприна с ГКС, что создает ограничения в выборе препаратов при резистентном воспалительном ответе или наличии побочных эффектов. В европейских исследованиях применяются исключительно высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС, 1 мг/кг) в сочетании с азатиоприном 2 мг/кг; рекомендуемая длительность лечения составляет 6 месяцев [41].

Необходим поиск новых препаратов для монотерапии или в комбинации с ГКС, а также сравнение различных режимов дозирования препаратов с целью снижения частоты побочных эффектов. В ревматологии и нефрологии накоплено

достаточное количество данных о высокой сравнительной эффективности одного из современных цитостатиков, ММ который получил основное применение в профилактике реакции отторжения у пациентов после трансплантации почек, печени, сердца, костного мозга и пр.

ММ – пролекарство, которое подвергается быстрому и полному метаболизму до активного метаболита микофеноловой кислоты (МК) после перорального или внутривенного введения. МК – селективный, неконкурентный, обратимый ингибитор инозин-монофосфат-дегидрогеназы, фермента *de novo* пути синтеза гуаниновых нуклеотидов. В- и Т-лимфоциты сильно зависят от этого пути пролиферации клеток. Таким образом, МК избирательно подавляет пролиферацию и функции лимфоцитов, включая образование антител, клеточную адгезию и миграцию. ММ показан для профилактики отторжения трансплантата и обычно используется в сочетании с глюкокортикоидами и ингибитором кальциневрина. Основными побочными эффектами ММ являются: лейкопения, аплазия эритроцитов, диарея и рвота. Также наблюдается повышенная заболеваемость некоторыми инфекциями, особенно сепсисом, связанным с ЦМВ.

В лечении аутоиммунных заболеваний ММ применяется не первый год: при ряде из них препарат занял место в первой линии лечения, при других успешно используется в случаях неэффективности и/или непереносимости других базисных препаратов. К дополнительным эффектам препарата, которые реализуются у ревматологических больных, относят индукцию апоптоза активированных антигенами клонов Т-лимфоцитов, снижение выработки антител и экспрессии молекул адгезии, подавление миграции лейкоцитов и моноцитов в очаги воспаления, а также антифибротическое воздействие [10, 33, 34, 35, 36, 97].

В целом отмечается лучший профиль эффективности и безопасности ММ в сравнении с другими иммуносупрессивными препаратами, которые используются в ревматологии. В настоящее время ММ используется при системной красной волчанке, а именно волчаночном нефрите, ANCA-ассоциированных васкулитах, миозитах, системной склеродерме и ревматоидном артрите. Последние 20 лет особое внимание уделяется выбору препарата для стартовой терапии волчаночного

нефрита, с помощью которой важно достигнуть ремиссии и уменьшение частоты рецидива в долгосрочной перспективе. В 2018 году был проведен метаанализ 7 РКИ, в которых сравнивалась стартовая терапия в/в циклофосфамидом, а также ММ.

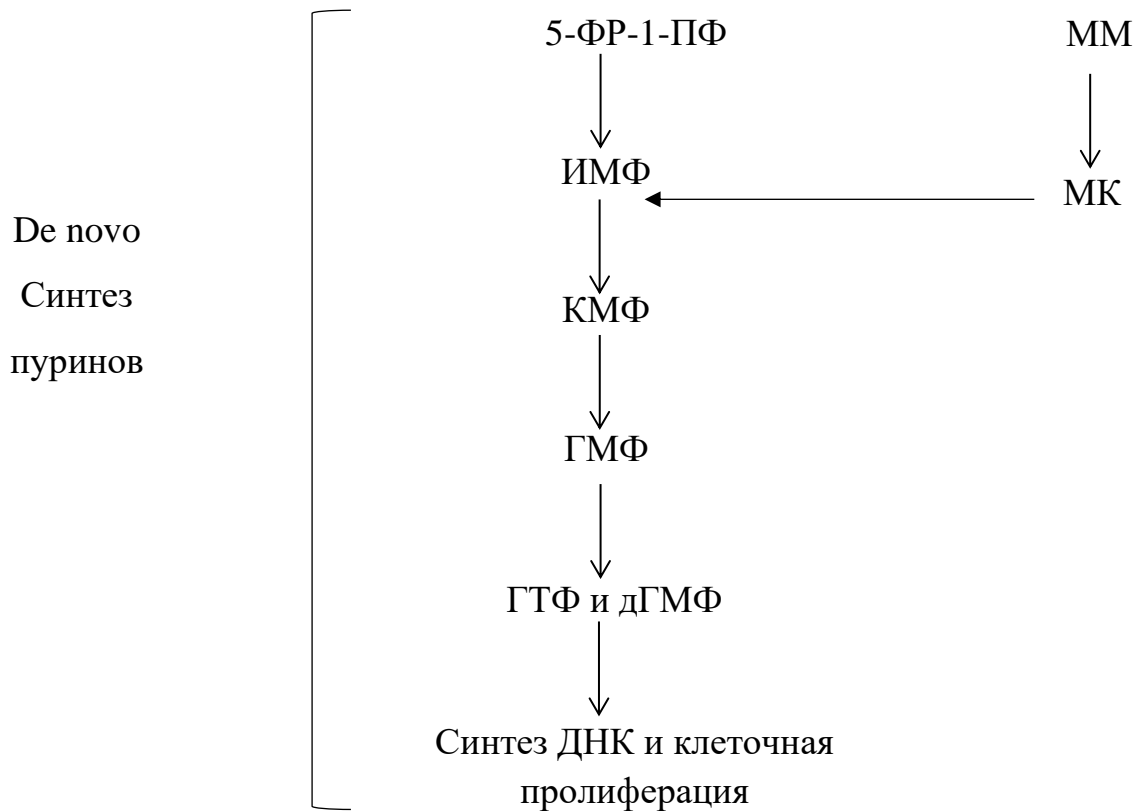


Рисунок 2 – Механизм действия ММ. Собственные данные

*Сокращения: 5-ФР-1-ПФ – 5-фосфорибозил-1-пирофосфат, ИМФ – инозинмонофосфат, ГМФ – гуанозинмонофосфат, ГТФ – Гуанозинтрифосфат, дГМФ – дезоксигуанозинмонофосфат, МК – микофеноловая кислота.

Стартовая терапия ММ оказалась эффективнее, чем в/в циклофосфамид для достижения полной ремиссии ($p = 0,006$) и частичной ремиссии ($p = 0,04$). В дополнение была проведена оценка безопасности препаратов. В группе ММ оказалось меньше таких побочных эффектов как лейкопении, аменореи и алопеции [50]. Однако в другом исследовании не было обнаружено разницы в смертности, полной ремиссии и частоты тяжелой ХБП между двумя препаратами, но ММ вновь показал более высокий профиль безопасности [78]. Настоящие клинические рекомендации по СКВ рассматривают циклофосфамид и ММ как эквивалентные компоненты индукционной терапии. Таким образом наибольший опыт применения ММ имеется при волчаночном нефрите и свидетельствует о равной эффективности

и равной либо лучшей переносимости ММ в сравнении с циклофосфамидом при лучшей переносимости ММ.

Морфологическая картина высоко активного миокардита бывает очень сходна с люпус-миокардитом, что подтверждает родство этих заболеваний и позволяет проводить параллели в их лечении. Кроме того, ММ успешно применяется при лечении системной склеродермии с развитием интерстициального легочного фиброза, полимиозита/дерматомиозита, в том числе с поражением кожи, других миозитов, системных васкулитов, а также диффузного токсического зоба и пр. [141, 96]

Следует отметить, что целенаправленных клинических исследований, в которых изучалась бы эффективность и безопасность ММ при миокардите (в виде монотерапии, в сочетании с ГКС, в сопоставлении с другими режимами ИСТ), практически нет. Тем не менее попытки использования ММ при экспериментальном аутоиммунном миокардите начались с 2005 года [95].

Экспериментальный аутоиммунный миокардит (ЭАМ) - модель человеческого аутоиммунного миокардита у мышей, опосредованная вирусом Coxsackie B3; он приводит к тяжелому поражению миокарда, что соответствует гигантоклеточному миокардиту у людей. Терапия ММ приводила к супрессивному воздействию на рецепторы остеопонтина (белок, регулирующий иммунный ответ) и инфильтрацию макрофагов с последующим увеличением систолической функции ЛЖ. ММ хорошо переносился и не вызвал побочных эффектов, которые могли бы потребовать отмены препарата. Авторы сделали вывод, что ММ имеет потенциал для лечения вирусного и аутоиммунного миокардита у людей.

В этой работе нельзя интерпретировать дозировку, так как исследование проводилось на мышах. Также отсутствовали контрольная группа и применение ГКС, однако работа интересна тем, что модель аутоиммунного миокардита по патогенезу схожа с патогенезом вирус-негативного ЛМ, что вызывает интерес к изучению ММ у людей в качестве второй, а возможно и первой линии ИСТ.

Существует единственное исследование об использовании ММ в качестве единственного препарата при вирус-негативном ЛМ у людей [49].

В исследование было включено 20 пациентов, которые получали ММ в стартовой терапии миокардита при системном аутоиммунном заболевании соединительной ткани или резистентном к стандартной ИСТ вирус-негативном ЛМ. Пациентам проводились ЭМБ, ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭХО-КГ, а также исследование крови на тропонин Т и NT-proBNP в начале лечения и через 6 месяцев. Первичной конечной точкой была динамика ФВ ЛЖ через 6 месяцев. Вторичные конечные точки: уровень тропонина Т, NT-proBNP, Конечное диастолическое давление (КДД) ЛЖ, региональные нарушения движения стенок миокарда и функциональный статус пациента. Пациенты получали ММ в дозе 1000 мг/день с постепенным повышением дозы через 4 недели до 2000–3000 мг/день. Результаты через 6 месяцев терапии: увеличилась ФВ ЛЖ с 44-60,5% до 50-61%, снизился конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ с 135 ± 50 мл до 114 ± 38 мл, снизился уровень тропонина Т с 50,5 нг/л до 12,0 нг/л, NT-proBNP с 257,0 нг/л до 79,5 нг/л, а также улучшился функциональный статус у пациентов с ХСН II-III по NYHA. Стоит также отметить, что не было случаев отмены препарата [10, 34, 35, 36].

Это исследование дало важный толчок изучению ИСТ вирус-негативного ЛМ, а именно возможности второй линии терапии при резистентности к стандартной комбинации азатиоприном и ГКС. Однако в данном исследовании проводилась монотерапия ММ без комбинации с ГКС и отсутствовала контрольная группа, а средняя ФВ ЛЖ составила около 50%. Также в исследовании не всем пациентам проводилась ЭМБ из-за противопоказаний или отказа; 9 пациентов имели системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, что отличало их от больных с изолированным ЛМ и могло повлиять на результаты лечения.

Стоит отметить единичный клинический опыт, при котором ММ показал хорошие результаты в лечении резистентного к стандартной ИСТ гигантоклеточного миокардита [18]. В работе представлен клинический случай пациента с язвенным колитом и гигантоклеточным миокардитом, подтвержденным ЭМБ. ФВ ЛЖ у больного при поступлении в стационар составляла 6%, что потребовало имплантации желудочкового аппарата вспомогательного

кровообращения и пульс-терапии метилпреднизолоном. Поддерживающая терапия: преднизолон 50 мг/день и циклоспорин 50 мг/день с постепенным снижением дозы в течение 3 месяцев до 20 мг/день и 10 мг/день соответственно плюс терапия иммуноглобулинами. Состояние пациента стабилизировалось, но через месяц развилось повторное ухудшение (ФВ ЛЖ 15%), что потребовало вернуть первоначальную дозировку ИСТ. Повторная биопсия подтвердила диагноз гигантоклеточного миокардита. В связи с недостаточной двойной ИСТ пациенту добавили к лечению ММ 1,5 г/день с постепенным увеличением дозы до 3 г/день и снижением дозы преднизолона до 40 мг/день. В дополнение была назначена кардиотропная терапия (периндоприл, бисопролол, эплеренон). Через 25 месяцев пациент был повторно осмотрен, повторная госпитализация в течение этого срока не потребовалась. ФВ ЛЖ увеличилась до 45%, функциональный статус пациента значительно улучшился.

Этот клинический случай показал, что резистентный к двойной терапии гигантоклеточный миокардит может привести к резкому ухудшению вплоть до необходимости использования вспомогательных аппаратов для поддержки кровообращения. Однако добавление ММ позволило пациенту в течение 25 месяцев улучшить ФВ ЛЖ и функциональный статус без повторных госпитализаций. Однако это единичный клинический случай гигантоклеточного миокардита с сопутствующим язвенным колитом и тройной ИСТ.

Описан также случай успешного добавления ММ к преднизолону при эозинофильном миокардите. 21-летняя ранее здоровая женщина с кожной сыпью, подтвержденной биопсией, с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром), связанными с применением миноциклина для лечения акне, обратилась в отделение неотложной помощи в связи с болью в груди и одышкой на протяжении 4 дней. Вскоре после поступления у нее остановка кровообращения, за которой последовала 25-минутная успешная сердечно-легочная реанимация. При ЭХО-КГ снижение ФВ до 17%, в связи с резистентностью к инотропной терапии выполнена механическая поддержка с венозно-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенацией. При ЭМБ верифицирован диффузный активный миокардит с

коагуляционным некрозом миоцитов и смешанным инфильтратом, включающим скопления эозинофилов. С помощью внутривенного иммуноглобулина удалось достигнуть снижения эозинофилов в плазме с 1,6 (9,4%) до 0,03 тыс/мкл (0,2%), но без улучшения функции ЛЖ. Дополнительно назначили циклоспорин, ММ. ФВ ЛЖ улучшилась с 17 до 27%, что позволило отказаться от механической поддержки. На 63-й день пребывания в больнице она была выписана домой с III ФК по NYHA. В амбулаторных условиях продолжался прием иАПФ и β -блокаторов с постепенным снижением пероральной ИСТ, включая циклоспорин, ММ и метилпреднизолон. При МРТ сердца через 16 дней ФВ ЛЖ 27% и отсутствие отсроченного накопления. В течение 18-месячного наблюдения не было повторных госпитализаций [133].

В представленном клиническом случае не уточняется, почему в качестве ИСТ был выбран ММ вместо азатиоприна. Однако это не единственный случай DRESS синдрома с фульминантным эозинофильным миокардитом. Схожая клиника с резким снижением ФВ ЛЖ до применения ММ описывалась в других 2 клинических случаях, что, возможно, позволило принять решение о стартовой терапии именно ММ [56].

Таким образом, в патогенезе ЛМ ведущую роль играют аутоиммунные реакции. Традиционная ИСТ основывается на комбинации ГКС с азатиоприном или циклоспорином. ММ – цитостатик, который используется при трансплантации органов, а также уже внедрен в практику волчаночного нефрита с убедительными клиническими результатами.

Попытки внедрения этого препарата в терапию миокардита начались с 2000-х годов, однако исследования немногочисленны. А имеющиеся единичные исследования не проводили сравнительный анализ комбинации ГКС с азатиоприном и ГКС с ММ [10, 34, 35, 36].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в рамках Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова и Центра крови ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на протяжении 2020–2022 гг.

Авторы работы провели одноцентровое проспективное когортное исследование для изучения эффективности ММ у больных, страдающих вируснегативным ЛМ. Все больные подписали добровольное согласие на участие в эксперименте. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова протокол № 33–20 от 25.11.2020). Исследование зарегистрировали в ClinicalTrials.gov: NCT05237323.

2.1 Критерии включения в исследование

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 лет;
- ЛМ, подтвержденный при помощи ЭМБ (активный или пограничный в соответствии с далласскими критериями, вируснегативный, кроме ПВ19);
- ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA;
- признаки дисфункции ЛЖ, сохраняющиеся через 2 месяца оптимальной медикаментозной терапии (КДР ЛЖ более 5,5 см, ФВ менее 50%);
- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- 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.

После подтверждения диагноза ЛМ, исключения вирусной инфекции, тропной к миокарду (за исключением ПВ19) и оценки других критериев включения и исключения, больные были разделены на две группы – основную или группу сравнения [10, 34, 35, 36].

В основную группу вошли 29 пациентов, 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 развитие 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 [10, 34, 35, 36].

Группу сравнения составил 21 больной, получавший 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,

2.3. Методы обследования

2.3.1. Общеклинические обследования

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, проходили следующее клиническое обследование:

1. Сбор жалоб пациентов и их анамнеза. Особенно важными считались данные о давности заболевания, о взаимосвязи между развитием заболевания и перенесенной инфекцией, о наличии острого начала, системных иммунных проявлений, а также о прочих анамнестических параметрах, которые позволяли заподозрить миокардит в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2013 года.
2. Внешний осмотр, пальпация, аускультация, определение антропометрических показателей и ИМТ для оценки степени ожирения больных по классификации ВОЗ.
3. Определение степени ХСН по критериям NYHA.

2.3.2. Лабораторные исследования

Стандартные лабораторные обследования проводились в рамках биохимической, коагулологической, гормональной, иммунологической и общеклинической лабораторий, а также лаборатории экспресс-диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Забор крови из локтевой вены осуществлялся натощак спустя как минимум 12 часов после последнего приема пищи. Проводился как клинический анализ крови, так и биохимический, при этом интерес представлял уровень креатинина, глюкозы, альбумина и общего белка, уровень СРБ, фибриногена, АСЛ-

О, РФ, ТТГ (в случае необходимости проверяли значение свободных Т3 и Т4), липидный профиль и электрофорез белков [6].

Выявление титров антикардиальных антител. В данном случае автор сотрудничал с двумя лабораториями: иммуногистохимии Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, а также лабораторией патоморфологии и иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова». В данных лабораториях выявляли уровень антикардиальных антител, используя метод непрямой иммунофлуоресценции. Сыворотку пациента при разведении в пропорциях от 1:40 до 1:320 наносили на срезы миокарда быка, применялись антитела против IgG человека, меченные ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом) производства Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи. Люминисцентный микроскоп (Leica DM4000B) помог оценить флюоресцентное свечение ряда структур миокарда в зависимости от разведения сыворотки больного. Нормой считалось нулевое количество антител к ядрам кардиомиоцитов (специфического АНФ) и титр антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы не больше 1:40. Диагностически значимым считалось выявление специфического АНФ в любом титре и увеличение количества остальных антител $\geq 1:160$ [6].

В лаборатории «ДНК-технология» методом ПЦР определяли **ДНК кардиоотропных вирусов**, к которым относятся простой герпес 1 и 2 типов (ВПГ-1, ВПГ-2), герпес человека 6 и 8 типа (ВГЧ-6, ВГЧ-8), herpes zoster (HZV), Эпштейн – Барр (ЭБВ), ЦМВ и ПВ19.

При наличии показаний больным проводили генетическое обследование и все необходимые консультации на базе лаборатории медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» [6].

2.3.3. Инструментальные исследования

Инструментальные исследования осуществлялись в отделении функциональной диагностики № 2, лучевой диагностики, радионуклидного диагностического отделения, а также в рентгенодиагностическом отделении ангиографии Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова». МРТ сердца выполняли на базе отделения компьютерной и МРТ Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева, а также в центре лучевой диагностики Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

1. ЭКГ в 12 отведениях.
2. Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ с возможностью записи ЭКГ по 2 отведениям (General Electric, Schiller, ДМС «Передовые технологии»). Регистировались и оценивались следующие параметры: средняя, минимальная и максимальная ЧСС (день/ночь), количество нажелудочковых экстрасистол и желудочковых экстрасистол (ЖЭС), эпизоды пароксизмальных аритмий (при их наличии), длительность ФП.
3. Для Эхо-КГ использовали устройство Vivid 7 Dimension американской фирмы General Electric Healthcare с электронным датчиком частотой 5,0 МГц в М-режиме, двумерном и доплеровском режимах в стандартных позициях по стандартной методике (Feigenbaum H., 1986). Интерес представлял ряд параметров. А именно КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, передне-задний размер ПЖ, объем левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП), диастолическая функция ЛЖ по соотношению пиков E к A, систолическая функция ЛЖ: ФВ ЛЖ по Simpson, наличие гипокинезов и акинезов, толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, степень митральной регургитации (МР) и трикуспидальной регургитации (ТР),

систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.), наличие выпота с полости перикарда и тромбов в камерах сердца [6].

4. В случае необходимости исключить ИБС проводился тредмил-тест. Использовались протоколы Bruce, Mod Bruce или Cornell до достижения субмаксимальной ЧСС. Было важно оценить динамику ST-сегмента, наличие или манифестацию аритмии и проводимости, значения АД, максимальную мощность нагрузки в ваттах с выявлением метаболического эквивалента. Если тредмил-тест оказывался неинформативным, то проводилась сцинтиграфия миокарда с нагрузкой [6].

5. Сцинтиграфию миокарда в покое проводили с помощью гамма-камеры (то есть эмиссионного томографа) APXH SP-6с, используя стандартный метод SPECT [116], с шагом томографии в 6,75 мм; реориентация имела место по осям ЛЖ. Изображения анализировали визуально и полуколичественно, радиофармпрепаратом выступал Tc-99m-технетрил. Перфузионную томосцинтиграфию выполняли параллельно с проведением пробы с физической нагрузкой (велозергометрия) по 2-дневному протоколу [6].

6. Для МСКТ сердца с внутривенным контрастированием использовали 320-рядный аппарат Toshiba Aquilion ONE (Япония) в нативную фазу, чтобы определить кальциевый индекс и уточнить зону сканирования, при параллельном введении контрастного вещества. Контрастное йодсодержащее вещество объемом 60–90 мл рассчитывали с учетом веса больного и вводили в кубитальную вену. Через 10 минут после наступления артериальной фазы проводили оценку отсроченной фазы контрастирования. Фиксировали наличие/отсутствие стеноза коронарных артерий, повышенной трабекулярности ЛЖ или наличие/отсутствие маркеров некомпактного миокарда ЛЖ, наличие/отсутствие и тип отсроченного контрастирования миокарда [6].

1. КАГ проводили всем больным при наличии показаний, чтобы оценить степень стеноза коронарных артерий. При этом использовали два вида доступа, феморальный либо радиальный, и катетеры с различными диаметрами. Выполнялась полипозиционная ангиография левой и правой коронарной артерии

с ручным введением по 4-5 мл контрастного препарата в каждую проекцию. В качестве контрастного вещества использовался Омнипак 350 мг/мл. После окончания исследования накладывалась асептическая давящая повязка [6].

2. Для МРТ сердца использовались программы HASTE, TSE, TRUFI, T1-ВИ T1FS, программы динамического сканирования в аксиальной, фронтальной и косых плоскостях, а также в плоскости выводного тракта ЛЖ и ПЖ со срезами толщиной от 4 до 6 мм одновременно и после внутривенного введения гадолинийсодержащего контрастного вещества. Проводили T2- и T1-картирование, а также анализировали отсроченное контрастирование миокарда. Оценивались размеры сердечных полостей (включая индексированные), наличие участков гипокинеза и акинеза, жидкости в перикардиальной полости, маркеры регургитации клапанов сердца, увеличение объема эпикардиального жира, ФВ ЛЖ и ПЖ [6].

3. В рамках ЭМБ с использованием доступа через вену бедра осуществлялся забор 3–5 участков миокарда ПЖ щипцами для биопсии Cordis STANDARD 5.5 F 104 FEMORAL. Забирали от 3 до 5 срезов миокарда с последующим гистологическим (окраска гематоксилин-эозином и по Ван – Гизону), иммуногистохимическим (с антителами к CD3, CD45, CD20, CD68) и вирусологическим (ПЦР с определением ДНК ПВ19, аденовирусы, полный спектр вирусов группы герпеса). Диагноз активного/пограничного миокардита основывался на Далласских критериях, дополненных иммуногистохимическими критериями [137-139]

2.4. Диагностика миокардита

Морфологической верификации диагноза подверглись все больные из основной и контрольной групп. У каждого пациента перед процедурой ЭМБ оценивали наличие миокардита неинвазивным методом [41]. Фактически оценивали большие и малые критерии (таблица 5) [6].

Каждому большому критерию соответствовали 2 балла, каждому малому – 1 балл. При оценке критериев применяли правило, которое давало возможность выявить вероятность миокардита у больного (таблица 4) [6].

2.5. Методика статистической обработки данных

Статистическая обработка результатов работы осуществлялась при помощи программного обеспечения IBM SPSS statistics v.21. Результаты исследования оценивали при помощи описательной статистики. Нормальность распределения – с помощью теста Шапиро – Уилка и одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки репрезентированы как $M \pm SD$ (ср. ± 1 стандартное отклонение) для нормального распределения, а в других случаях – в виде квартилей 50 [25; 75]. Сравнение качественных характеристик осуществлялось с использованием критерия χ^2 /точного теста Фишера, а также – теста Колмогорова – Смирнова, U-теста Манна – Уитни и Уилкоксона для количественных показателей. Различия признавались достоверными при значении $p \leq 0,05$. Оценка функции выживания проводилась по методу Каплана – Мейера. Локальный этический комитет Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова протокол № 33–20 от 25.11.2020) одобрил проведение исследования автора. Исследование зарегистрировано в ClinicalTrials.gov: NCT05237323 [6].

Таблица 4 – Использование критериев неинвазивной диагностики миокардита [1, 6]

| Число баллов | Критерии | Вероятность миокардита |
|--------------|---|------------------------|
| 1-2 | 1 большой / ≤ 2 малых критерия | низкая |
| 3-4 | 2 больших / 1 большой и 1-2 малых / 3-4 малых | средняя |
| 5-7 | 3 больших / 2 больших и 1 малый / 1 большой и 3-5 малых | высокая |
| 8 и более | 3 больших и 2 малых / 2 больших и 4 малых | очень высокая |

Таблица 5 – Критерии миокардита при неинвазивной диагностике [1, 6]

| Большие критерии (2 балла) |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • анамнестическая триада (связь развития заболевания с перенесенной инфекцией; острое начало; давность заболевания менее 1 года) или острое начало и связь с инфекцией; • системные иммунные проявления; • высокие титры антикардиальных антител |
| Малые критерии (1 балл) |
| <ul style="list-style-type: none"> • возраст старше 40 лет; • острое начало; • связь возникновения симптомов или обострения с инфекцией; • давность менее года; • частые ангины/тонзиллит; • микроваскулярная стенокардия/ишемия (может сочетаться с атеросклерозом); • вирусный генотип в крови; • лейкоцитоз, повышение СРБ, увеличение СОЭ, фибриногена; • повышение АСЛО; • общие иммунные изменения в крови; • положительный тропонин; • патологический Q-зубец или комплексы QS на ЭКГ; • атриомегалия (для пациентов с аритмическим вариантом миокардита); • локальные гипокинезы по данным ЭхоКГ; • выпот в полость перикарда; • нарушения перфузии по данным сцинтиграфии; • отсроченное контрастирование по данным МСКТ или МРТ |

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинические особенности миокардита в группах лечения микофенолата мофетиллом и азатиоприном

Клиническая картина миокардита в двух группах была практически идентична.

В основной группе исследования давность заболевания менее года отмечена у 16 (55,1%), 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 ПА 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, II и III ФК ХСН имелись у 1 (6,8%), 6 (20,7%) и 22 (75,8%) соответственно.

Стенокардия как симптом выявлена у 3 (10,3%) пациентов (I–II 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%), ФП у 6 (20,7%). Дополнительно по показаниям была проведена визуализация состояния коронарных артерий с помощью МСКТ (41,3%) и/или коронароангиографии (51,7%). У 1 пациента при КАГ выявлен 50% стеноз передней межжелудочковой артерии. Еще у 4 пациентов выявлены пограничные стенозы, которые не требовали реваскуляризации.

Основными изменениями на ЭКГ были патологические зубцы Q у 5 (17,2%) пациентов, вольтажные критерии гипертрофии ЛЖ у 5 (17,2%), полная блокада ЛНПНГ у 2 (6,8%) и неполная у 3 (10,4%). При Холтеровском мониторинге зарегистрированы умеренно частая (10–30 в час), частая (31–60 в час) и очень частые (более 60 в час) желудочковая экстрасистолия у 7 (24,1%), 2 (6,7%) и 9 (31,0%) соответственно, эпизоды неустойчивой ЖТ у 11 пациентов (37,9%).

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%).

В группе сравнения давность заболевания менее года отмечена у 10 (47,6%), 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 IIА стадии диагностирована у 8 (38,1%) пациентов, IIБ 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%), ФП у 11 (52,4%). Визуализация состояния 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.

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 мониторинге зарегистрированы умеренно частая (10–30 в час), частая (31–60 в час) и очень частые (более 60 в час) желудочковая экстрасистолия у 5 (23,8%), 3 (14,3%) и 9 (42,8%) соответственно, эпизоды неустойчивой ЖТ у 12 пациентов (57,1%).

По одному пациенту (3,4%) имели лейкоцитоз, повышение уровня фибриногена и СРБ.

Не было значимых различий в исходных характеристиках между группами. Группы были полностью сопоставимы по возрасту, полу, ФК ХСН, степени систолической дисфункции, длительности симптомов, размеру всех камер сердца (таблица 6). Более короткий период наблюдения в основной группе обусловлен преимущественным назначением ММ в течение последних 1–1,5 лет в связи с переходом в группу 6 больных, которые ранее получали азатиоприн [10, 34, 35, 36].

Таблица 6 – Сравнительная клиническая характеристика пациентов обеих групп [10, 34, 35, 36]

| 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 |

Примечание: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA - New York Heart Association, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО – конечно-систолический размер, ЛП – левое предсердие, М – мужчины, Ж – женщины, ЖТ – желудочковая тахикардия, ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса

При сопоставлении степени иммунологической активности миокардита, которую оценивали по уровню антител к различным антигенам сердца, достоверных различий между группами также обнаружено не было (рисунок 4).

Помимо ИСТ, больные получали стандартную кардиотропную (при ХСН), антиаритмическую и антикоагулянтную терапию (таблица 7). В ряде случаев иАПФ в обеих группах был заменен на АРНИ [10, 34, 35, 36].

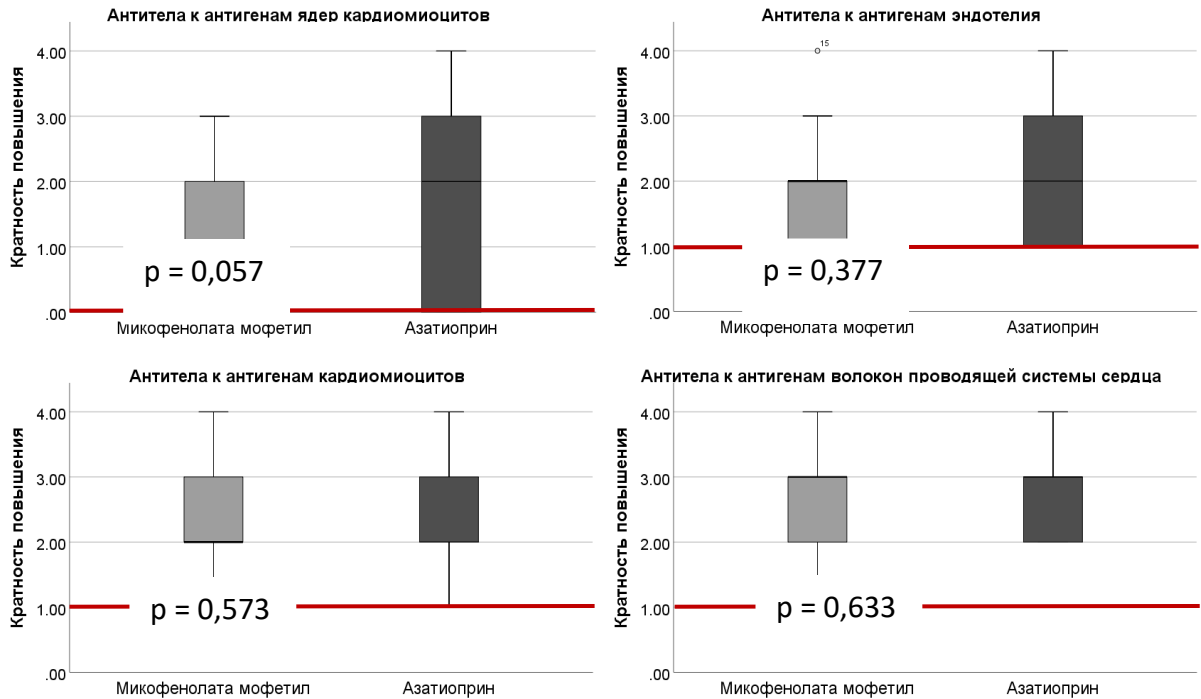


Рисунок 4 – Титр антикардиальных антител в начале лечения. По оси ординат указана кратность повышения титра антител: 1 – 1:40, 2 – 1:80, 3 – 1:160 и 4 – 1:320. Красной горизонтальной линией отражена норма

Диагноз миокардита у всех пациентов был верифицирован с помощью ЭМБ ПЖ доступом через бедренную вену с помощью биопсийных щипцов Cordis. Забирали 3-5 срезов миокарда с последующим гистологическим (окраска гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону), иммуногистохимическим (с антителами к CD3, CD45, CD20, CD68) и вирусологическим (ПЦР с определением ДНК ПВ19, аденовирусы, полный спектр вирусов группы герпеса). Диагноз активного/пограничного миокардита основывался на Далласских критериях, дополненных иммуногистохимическими критериями (рисунок 5) [10, 34, 35, 36].

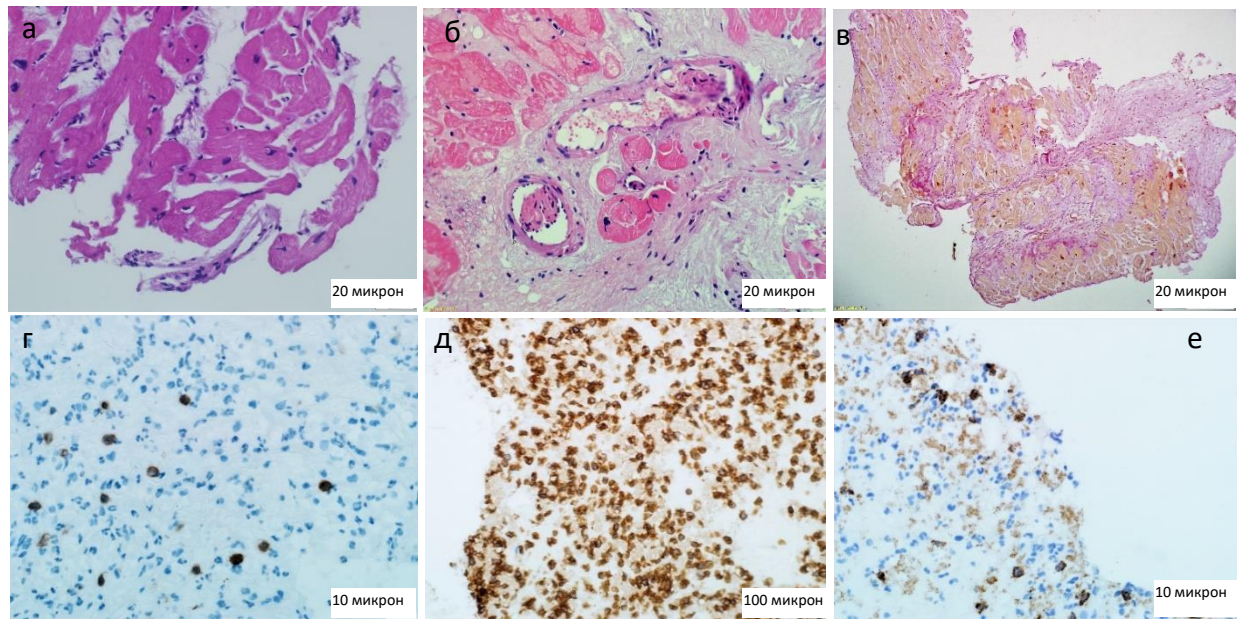


Рисунок 5 – Морфологические признаки лимфоцитарного миокардита по данным гистологического (верхний ряд) и иммуногистохимического (нижний ряд) исследований биоптатов миокарда ПЖ

Примечание: окраска гематоксилин-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. Межуточная (а, г, д) и периваскулярная (б) лимфоцитарная и макрофагальная (е) инфильтрация, периваскулярный (б) и мелкоочаговый (в) кардиосклероз

Таблица 7 – Базисная терапия миокардита, ХСН и хирургическое лечение [10, 34, 35, 36].

| 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 |

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, CRT-D – сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, нд – недостоверно

3.2. Динамика основных структурно-функциональных показателей сердца и уровня антикардиальных антител в группах лечения микофенолата мофетиллом и азатиоприном

В обеих группах наблюдалось достоверное и сопоставимое снижение ФК ХСН (рисунок 7), что сопровождалось заметным субъективным улучшением самочувствия больных.

В среднем через полгода дальнейшая оценка ЭхоКГ - каждые полгода, до окончания срока наблюдения или до наступления неблагоприятного исхода. В зависимости от динамики ФВ определялся характер ответа на лечение: отличный - при повышении ФВ на 10% и более, хороший - при повышении на 5–9% и плохой - при меньшей степени повышения или снижении ФВ [10, 34, 35, 36].

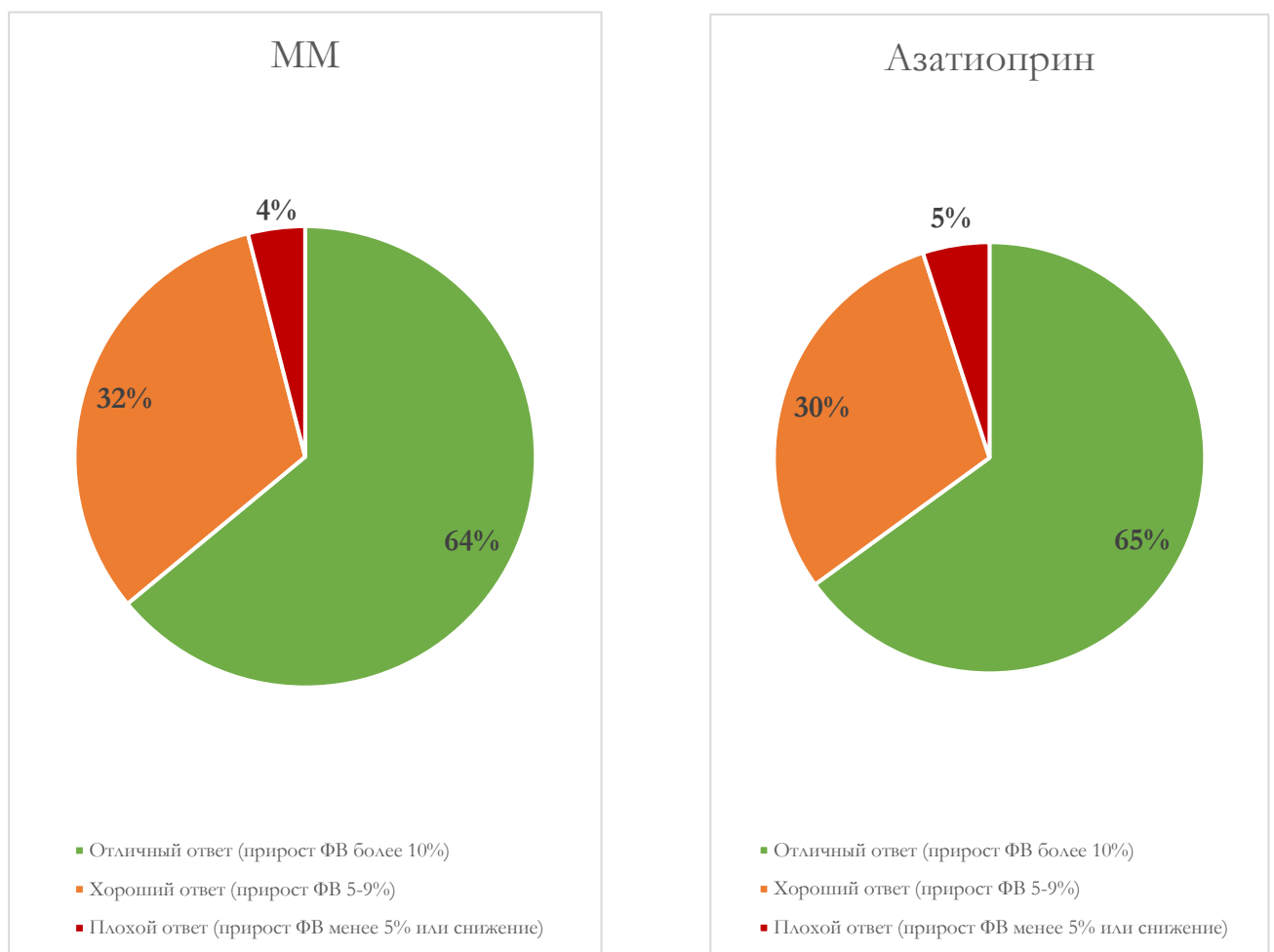


Рисунок 6 – Варианты прироста ФВ ЛЖ в двух группах

Сравнимая высоко достоверная ($p < 0,001$) положительная динамика ФВ наблюдалась в обеих группах через 6 мес от начала лечения и к концу исследования (рисунок 7). Общий прирост ФВ в группе ММ составил 13%, в группе азатиоприна – 17% к концу периода наблюдения. При этом иной ответ на лечение (увеличение ФВ на 10% и $>$) отмечался у 64,0 и 65,0% пациентов, хороший ответ (увеличение ФВ на 5–9%) был зафиксирован у 32,0 и 30,0% больных, плохой ответ (увеличение ФВ $<$ чем на 5% или ее снижение) – у 4,0 и 5,0% пациентов соответственно (рисунок 6). Приведенные типы ответа были разработаны на кафедре факультетской терапии №1 им. В. Н. Виноградова Благовой О. В. с целью анализа улучшения или ухудшения систолической функции ЛЖ [1]. В обеих группах также имело место одинаковое достоверное ($p < 0,01$) снижение СДЛА, а также КДР ЛЖ, его КДО и объема ЛП и ПП (рисунок 7).

Оценивалась динамика титров антикардиальных антител в результате лечения (рисунок 8). Титры всех видов антикардиальных антител снизились в обеих группах, однако к концу периода наблюдения достоверное снижение титров антител к антигенам эндотелия ($p = 0,015$) и кардиомиоцитов ($p = 0,005$) отмечено только в группе лечения препаратом азатиоприн [10, 34, 35, 36]. Достоверное снижение антител к антигенам проводящей системы сердца сохранялось в обеих группах ($p = 0,016$ в группе азатиоприна и $p = 0,010$ в группе ММ).

Присутствие генома ПВ19 в миокарде несколько отрицательно влияло на степень снижения титров антител. Эти данные требуют проверки и могут отражать способность вируса вызывать более выраженный аутоиммунный ответ, однако наличие вируса не влияло на окончательные результаты лечения [10, 34, 35, 36].

Сравнение конечных структурно-функциональных показателей в группах лечения ММ и азатиоприном также не выявило существенных различий (таблица 8) [10, 34, 35, 36].

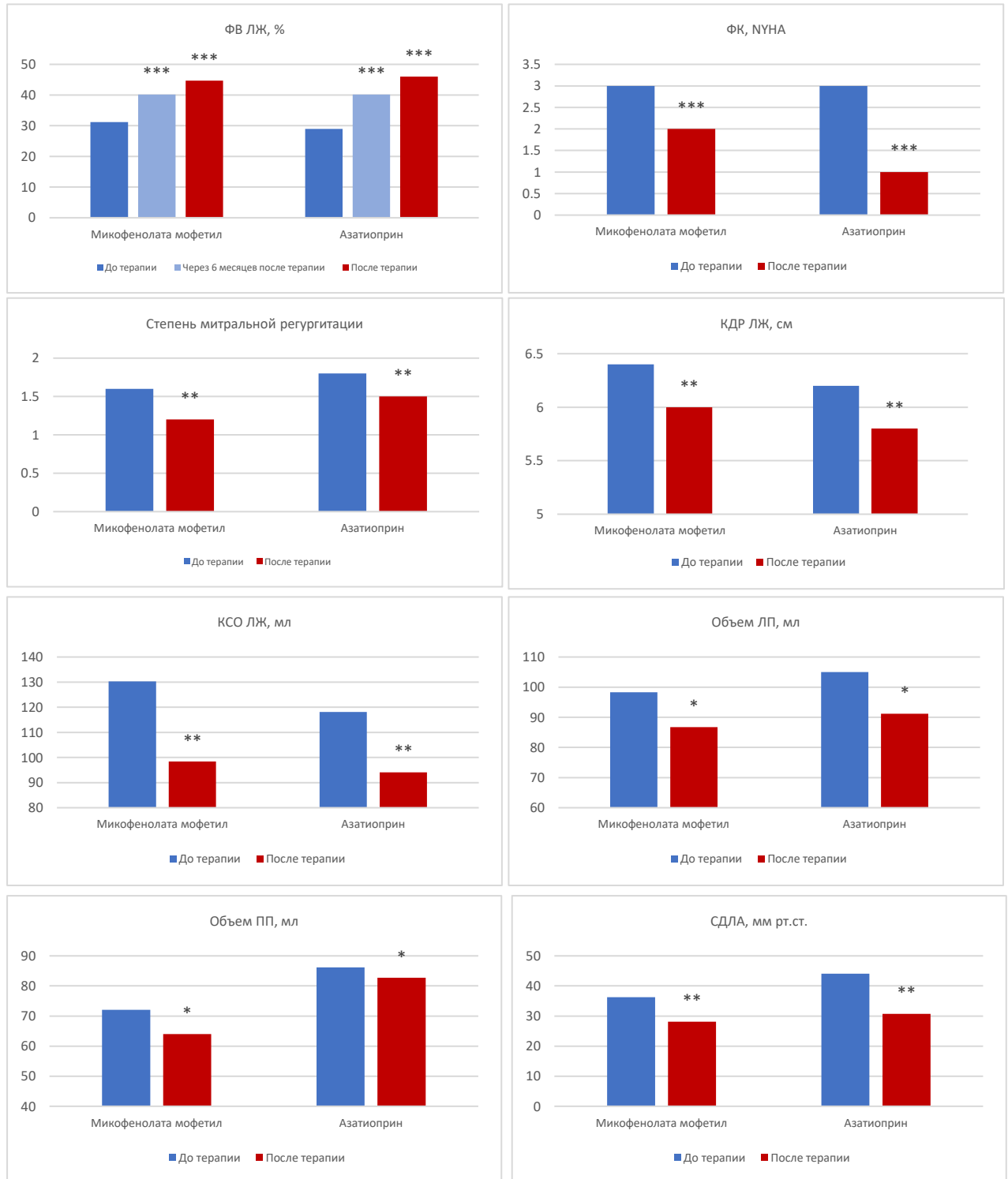


Рисунок 7 – Динамика ФК ХСН и основных ЭхоКГ параметров у больных миокардитом в группах ММ и азатиоприна [10, 34, 35, 36]

Примечание: ФК NYHA – классификация по функциональному классу the New York Heart Association Functional Classification; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ФК – функциональный класс, нд – недостоверно. *— $p < 0.05$, **— $p < 0.01$, ***— $p < 0.001$

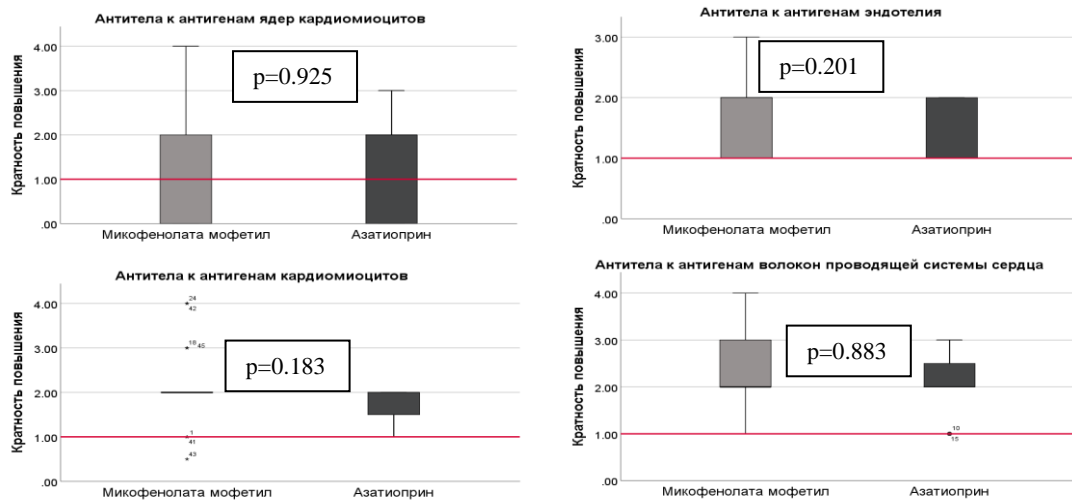


Рисунок 8 – Титр антикардиальных антител в результате лечения

Примечание: по оси ординат указана кратность повышения титра антител: 1 – 1:40, 2 -1:80, 3–1:160 и 4–1:320. Красной горизонтальной линией отражена норма

Таблица 8 – Конечные структурно-функциональные параметры у больных основной группы и группы сравнения [10, 34, 35, 36]

| 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 |
| MP | 1,5 [1; 2] | 1,5 [1; 2] | 0,285 |

Примечание: 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, ФК – функциональный класс

Таблица 9 – Сравнение конечных структурно-функциональных параметров в группе лечения ММ в зависимости от наличия парвовируса В19 в миокарде [10, 34, 35, 36]

| 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 |

Примечание: ФК NYHA – классификация по функциональному классу the New York Heart Association Functional Classification; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, нд – недостоверно

Таблица 10 – Сравнение конечных структурно-функциональных параметров в группе лечения азатиоприном в зависимости от наличия парвовируса В19 в миокарде [10, 34, 35, 36]

| 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 |
| 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 |

Примечание: 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, ФК – функциональный класс, нд – недостоверно

Таблица 11 – Сравнение конечных структурно-функциональных параметров в обеих группах в зависимости от наличия парвовируса В19 в миокарде [10, 34, 35, 36]

| Конечные параметры | Парвовирус + n = 11 | Парвовирус - 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 |
| MP | 1,5 [1; 2] | 1,5 [1; 2] | 0,849 |

Примечание: 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, нд – недостоверно

3.3. Оценка результатов (конечные точки исследования)

В заключение мы сравнили основные исходы у пациентов с миокардитом в группах лечения ММ и азатиоприна.

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 смерть+трансплантация не было (таблица 12, рисунок 9).

Таблица 12 – Частота достижения конечных точек исследования в группах лечения ММ и азатиоприном [10, 34, 35, 36]

| 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 |
| ИКД | 1 (3,4%) | 3 (14,3%) | 0,151 |
| CRT-D | 0 | 3 (14,3%) | 0,098 |

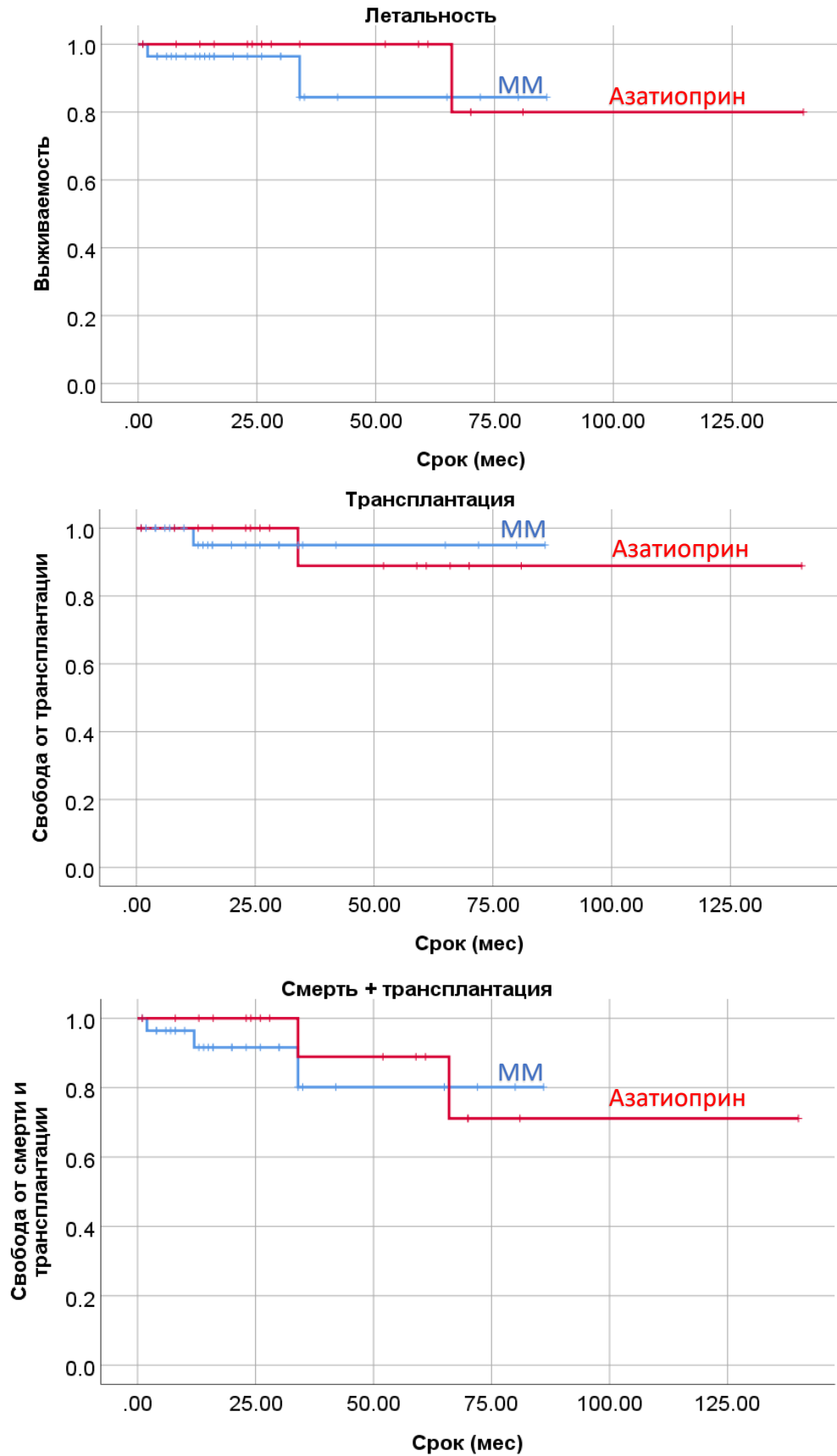


Рисунок 9 – Сравнение основных конечных точек в группах лечения MM и азатиоприном. Кривые Каплана – Мейера

Причинами смерти были тяжелая 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). Вторым случаем внезапной смерти развился у больного с частой желудочковой экстрасистолией, сохранявшейся на фоне насыщения амиодароном и приема бета-адреноблокаторов; рассматривалась необходимость имплантации Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), но смерть наступила в течение первого месяца лечения (когда было слишком рано принимать окончательное решение). ИКД был имплантирован одному пациенту из основной группы и трем из группы сравнения; в группе сравнения были имплантированы три аппарата CRT-D [10, 34, 35, 36].

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). У парвовирус-негативных больных к концу периода наблюдения отмечалось достоверное снижение титров антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов и волокон проводящей системы, чего не наблюдалось у вирусопозитивных больных [10, 34, 35, 36].

Таблица 13 – Частота достижения конечных точек исследования в группе лечения ММ в зависимости от наличия парвовируса В19 в миокарде [10, 34, 35, 36]

| Конечные точки (количество событий) | Микофенолата мофетил (парвовирус +) n = 6 | Микофенолата мофетил (парвовирус -) n = 23 | Достоверность различий (p) |
|--|--|---|---------------------------------------|
| Смерть | 1 | 1 | 0,655 |
| Трансплантация | 0 | 1 | 0,896 |
| Смерть + трансплантация | 1 | 2 | 0,773 |
| ИКД | 1 | 0 | 0,546 |
| CRT-D | 0 | 0 | 1,000 |

Таблица 14 – Частота достижения конечных точек исследования в группе лечения азатиоприном в зависимости от наличия парвовируса В19 в миокарде [10, 34, 35, 36]

| Конечные точки (количество событий) | Азатиоприн (парвовирус +) n = 5 | Азатиоприн (парвовирус -) n = 16 | Достоверность различий (p) |
|---|---------------------------------------|--|-------------------------------|
| Смерть | 0 | 2 | 0,719 |
| Трансплантация | 0 | 1 | 0,842 |
| Смерть + трансплантация | 0 | 1 | 0,548 |
| ИКД | 0 | 3 | 0,548 |
| CRT-D | 1 | 2 | 0,842 |

Таблица 15 – Частота достижения конечных точек исследования в обеих группах в зависимости от наличия парвовируса В19 в миокарде [10, 34, 35, 36]

| Конечные точки (количество событий) | Парвовирус + n = 11 | Парвовирус - 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 |

3.4. Сравнение переносимости и безопасности терапии микофенолатом мофетилом и азатиоприном

Субъективная переносимость цитостатиков в обеих группах была удовлетворительной, все возникающие побочные эффекты были обусловлены терапией ГКС и носили обратимый характер (регрессировали при снижении дозы до поддерживающей).

Согласно дизайну исследования, 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 развитие 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 [10, 34, 35, 36].

В дальнейшем 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 антибактериальной терапии. В одном случае (в группе азатиоприна) развилась пневмония.

Наиболее тяжелыми инфекционными осложнениями стали: 1) лептоспиротический менингит, успешно излеченный у больного 64 лет из группы ММ; 2) фатальный гнойный энцефалит неустановленной этиологии у больного 56 лет, получавшего азатиоприн. У умершего диагностировали лимфопению, которая могла быть следствием коронавирусной инфекции (ПЦР и компьютерная томография не подтвердили), развившегося сепсиса, а также побочного действия препарата азатиоприна. Выживший после менингита пациент переболел за полгода до начала лечения COVID-19; ММ был полностью отменен. Также к концу наблюдения у 9 больных были отменены цитостатики по причине стойкого положительного эффекта.

Итого у 10 больных, принимавших участие в нашем исследовании, подтвердилась коронавирусная инфекция, у 7 из них – после включения пациентов в исследование на фоне продолжающейся ИСТ; однако ни у одного участника исследования не было отмечено тяжелого течения или серьезного обострения миокардита. Добавим, что в период наблюдения за больными также не было зафиксировано иных побочных эффектов цитостатиков [10, 34, 35, 36].

При возникновении какого-либо инфекционного заболевания цитостатики временно отменялись (а возобновлялся их прием как минимум через 7 дней после нормализации температуры тела), в большинстве случаев назначалась

антибактериальная терапия. Аналогичная тактика (временная отмена цитостатика) применялась при необходимости проведения плановых хирургических вмешательств. Поддерживающая доза ГКС при этом не менялась; в случае развития инфекционных осложнений на этапе применения высоких доз (в начале лечения) увеличивался темп снижения дозы метилпреднизолона [10, 34, 35, 36].

3.5. Клинические примеры

Клинический пример № 1. Группа азатиоприна.

Пациентка Ф. 57 лет в октябре 2018 года перенесла, предположительно, **ОРВИ**. В декабре 2018 года стали беспокоить резкая нехватка воздуха, одышка, вплоть до ортопноэ, отмечала свист при дыхании, однократное повышение температуры до 37,5⁰С. В конце января 2019 года отметила появление отёков ног, нарастание одышки. Выявлено снижение воздушности в нижних долях обоих лёгких, выпот в плевральных полостях, достоверных данных за ТЭЛА не получено (по данным МСКТ). 12.02.19 проведена плевральная пункция. При исследовании плеврального выпота – клетки мезотелия в большом количестве, лейкоциты до 60-80 в п.зр. При контрольной МСКТ от 15.02.19 - двусторонняя полисегментарная пневмония, правосторонний гидроторакс, внутригрудная лимфаденопатия. По результатам проведения ЭхоКГ КДР ЛЖ 6,3 см, **ФВ 28%**, СДЛА 39–44 мм рт. ст., сепарация листков перикарда до 6 мм в диастолу. По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, у пациента имела место частая ЖЭС – **8617** в сутки, эпизод неустойчивой ЖТ из 6 QRS. 18.02.19 г. больная была переведена в отделение кардиологии № 2. Течение заболевания осложнилось развитием ТЭЛА и инфарктной пневмонией. Проводилась антибактериальная терапия авелоксом. При ЭхоКГ выявлены массивные тромбы в обоих желудочках сердца (расценивались как источник ТЭЛА), подтверждены дилатация левых камер сердца со снижением ФВ примерно до 30% (по разным методикам – от 24 до 35%), среднетяжелая легочная гипертензия (не более 40 мм рт. ст). Причина столь выраженного тромбоза оставалась неясной. При анализе крови на антикардиальные антитела

было зафиксировано лишь умеренное повышение титра антител к антигенам волокон проводящей системы (1:160). ИСТ не назначалась в связи с пневмонией, протромбогенными эффектами стероидов. В качестве антиаритмической терапии назначен кордарон в насыщающей дозе 600 мг/сутки. При повторном суточном мониторинговании ЭКГ отмечен практически полный регресс желудочковых нарушений ритма сердца.

В результате проведенного лечения (антибактериальная терапия, фуросемид, спиронолактон, бисопролол, эноксапарин с последующим переходом на ривароксабан) состояние пациентки улучшилось, однако сохранялась гипотония, которая препятствовала наращиванию кардиотропной терапии. В апреле 2019 года пациентке была выполнена МРТ сердца, по результатам которой определялись признаки поствоспалительных или постишемических изменений в среднем латеральном сегменте ЛЖ, а также интрамиокардиальный фиброз в базальном и среднем нижнее-перегородочном сегментах миокарда ЛЖ неишемического генеза.

В мае 2019 года выполнена ЭХО-КГ, по результатам которой определялось снижение ФВ до **35%** на фоне диффузной гипокинезии ЛЖ, КДР 62 мм, признаки внутрисердечного тромбоза не описаны. Амбулаторно верошпирон был заменен на юперо 50 мг/сутки. В связи с сохраняющейся систолической дисфункцией миокарда пациентка повторно госпитализирована в кардиологическое отделение №2 для проведения ЭМБ, при которой подтверждено наличие **активного вируснегативного ЛМ**.

Дополнительно была назначена ИСТ **азатиоприном** 50 мг по 1 т. утром и вечером, а также **метилпреднизолон** в дозе 4 мг по 3 т. утром и 3 т. днем. В результате ИСТ по данным ЭХО-КГ от апреля 2021 года ФВ выросла до **66%** (по Тейхольцу), нарушения сократимости не выявлены, СДЛА 8 мм рт. ст.

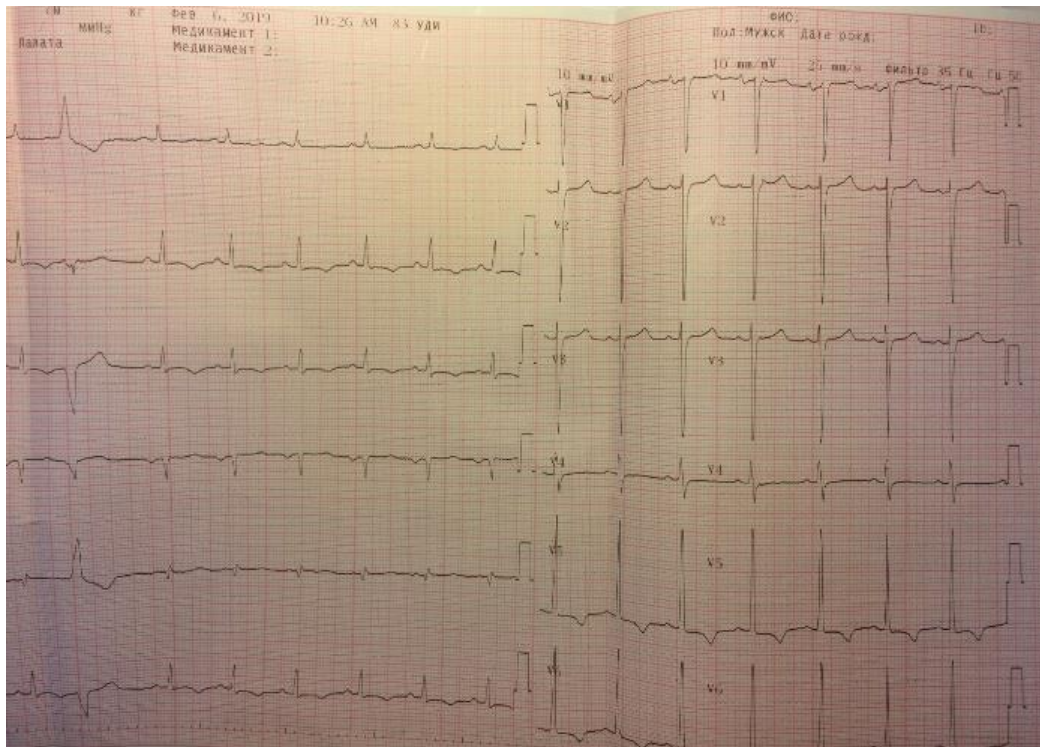


Рисунок 10 – ЭКГ пациентки Ф. 57 лет. Признаки гипертрофии ЛЖ с сопутствующими нарушениями процессов реполяризации, единичная желудочковая экстрасистола

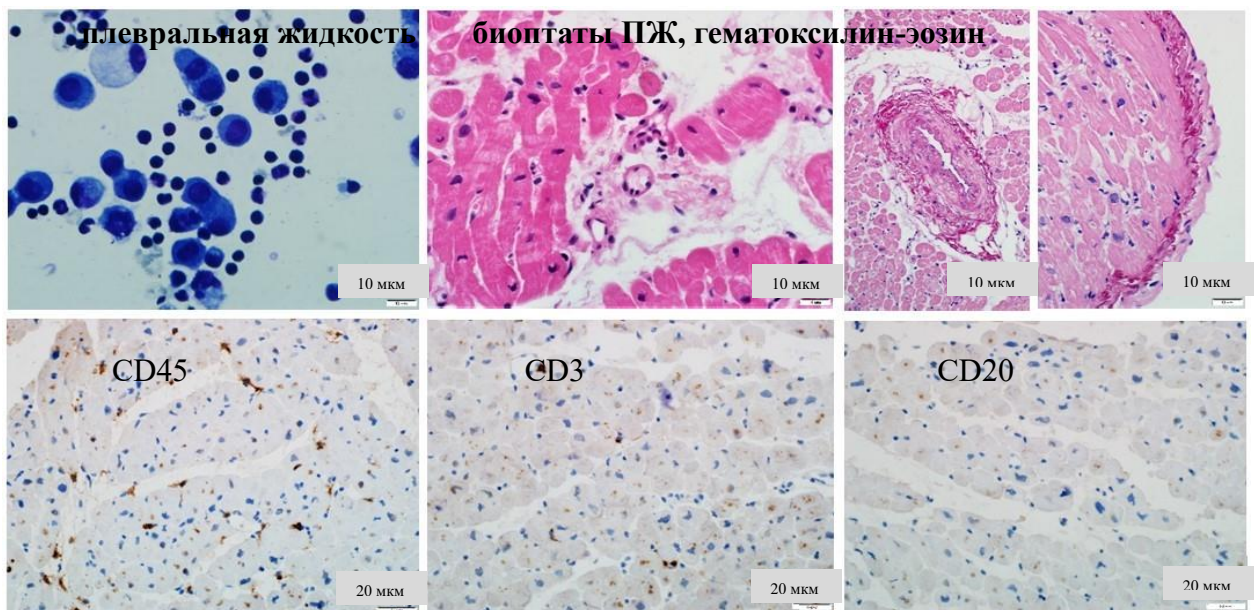


Рисунок 11 – Цитологическое исследование плевральной жидкости и биопсия миокарда больной Ф., 57 лет. В плевральной жидкости – лимфоциты и клетки мезотелия без признаков атипии, в биоптатах миокарда – лимфогистиоцитарные инфильтраты, дистрофия и некроз кардиомиоцитов, продуктивный васкулит, субэндокардиальный фиброз; более 14 CD45- и более 7 CD3-позитивных лимфоцитов при отсутствии CD20-позитивных лимфоцитов

Улучшился функциональный статус пациентки, титр антикардиальных антител от 26.02.2021 г. не изменился (все также присутствуют АТ к АГ волокнам проводящей системы сердца).

Таблица 16 – Динамика уровня антикардиальных антител на фоне терапии пациентки Ф [6].

| Показатель/дата | 18.10.2019 г. | 26.02.2021 г. |
|---------------------------|----------------------|----------------------|
| АТ к ядрам кардиомиоцитов | Не обнаружено | 1:80 |
| АТ к эндотелию | 1:40 | 1:80 |
| АТ к кардиомиоцитам | 1:40 | 1:40 |
| АТ к гладкой мускулатуре | 1:40 | 1:80 |
| АТ к проводящей системе | 1:320 | 1:160 |
| АТ – антитела | | |

При холтеровском мониторинге ЭКГ (ХМ-ЭКГ) от 2.12.2020 г. зарегистрировано 2672 полиморфных ЖЭС на фоне отсутствия антиаритмической терапии амиодароном.

Клинический пример № 2. Группа MM.

Пациент Л. 64 лет неоднократно подвергался укусам клещей, работал с пестицидами без защитных средств, часто употреблял алкоголь. По этому поводу не обследовался и не лечился. В 2016 году при случайной регистрации ЭКГ впервые в жизни была зарегистрирована ФП, назначенную терапию бисопрололом, верошпироном и варфарином самостоятельно отменил. В дальнейшем появилась одышка, тяжесть в животе, увеличение размеров живота, отеки на нижних конечностях.

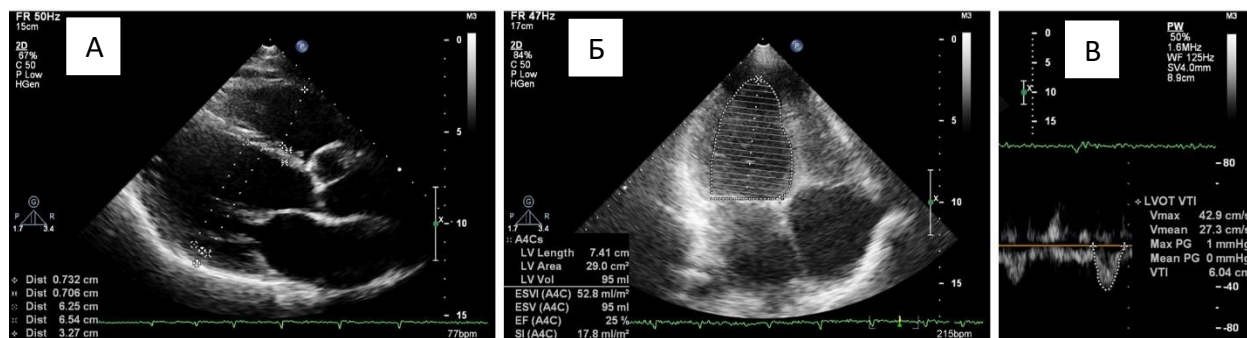


Рисунок 12 – Эхокардиограммы пациента Л. при поступлении в клинику. А – двухкамерная позиция, дилатация ЛЖ и ПЖ; Б – четырехкамерная позиция, снижение ФВ ЛЖ (25%); В – доплерография, снижение выходного отдела аорты (VTI 6 см).

ЭХОКГ от 2019 года показало следующее. **Дилатация** всех камер сердца. Значительное снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ. Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ по типу диффузного гипокинеза. Экцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Утолщение створок митрального и трикуспидального клапанов. МР 3-й степени. Трикуспидальная регургитация 4-й степени. Регургитация на клапане легочной артерии 1-2-й степени. Признаки значительной легочной гипертензии. ФВ ЛЖ **18%** по Симпсону. По результатам анализов крови на **иммуночип выявлен IgM OspV.afzelli, IgG к боррелиям**, назначена антибактериальная терапия курсом на 21 день.

Дополнительно 05.10.2019 проведена МРТ сердца с гадолинием: изменения сердца по типу **дилатационной кардиомиопатии** с преимущественным расширением ЛЖ и ПП. Истончение боковой стенки ЛЖ, мелкие очаги интрамиокардиального контрастирования. Малый гидроперикард. Признаки легочной гипертензии. МР-картина **воспалительных изменений миокарда ЛЖ в хронической стадии**. По результатам иммуноморфологического исследования крови у пациента выявлены **повышенные титры антител** к антигенам кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы сердца, что также свидетельствовало о хроническом воспалительном процессе в миокарде. Для исключения коронарного генеза структурно-функциональных изменений сердца

03.10.2019 была проведена коронароангиография, по результатам которой **коронарные артерии интактны**. На фоне кардиотропной и антибиотикотерапии состояние пациента улучшилось.

С целью верификация миокардита 30.10.2019 проведена биопсия миокарда ПЖ: морфологические данные свидетельствуют о наличии у пациента хронического миокардита, остаточных явлений эндокардита и продуктивного васкулита с поражением микрососудов сердца. Методом ПЦР генома боррелий и кардиотропных вирусов не выявлено. Больному назначили комбинированную терапию: метилпреднизолон в начальной дозе 32 мг/сутки в сочетании с ММ (майфортик) в дозе 1440 мг/сутки. А с 12.11.2019 г. пациенту уменьшили дозировки лекарственных средств: метилпреднизолон – 16 мг/сутки, ММ (майфортик) – 720 мг/сутки, доксициклин – 200 мг в сутки. В дальнейшем с 10.01.2020 доза метилпреднизолона снижалась на 1/2 т. в 7–10 дней, майфортик продолжен в дозе 360 мг 2 раза в сутки. Пациент объективно чувствовал себя хорошо. По данным ЭХОКГ от апреля 2021 года ФВ 51%. В апреле 2021 года самовольно прекратил принимать майфортик, юперию, позднее отменил и все прочие препараты, чувствовал себя хорошо в течение нескольких месяцев.

Однако после перенесенной ОРВИ отмечен рецидив дисфункции ЛЖ с падением ФВ до 25–30%, что расценено как обострение миокардита, в результате возобновления кардиотропной и ИСТ в прежнем объеме функция ЛЖ восстановилась.

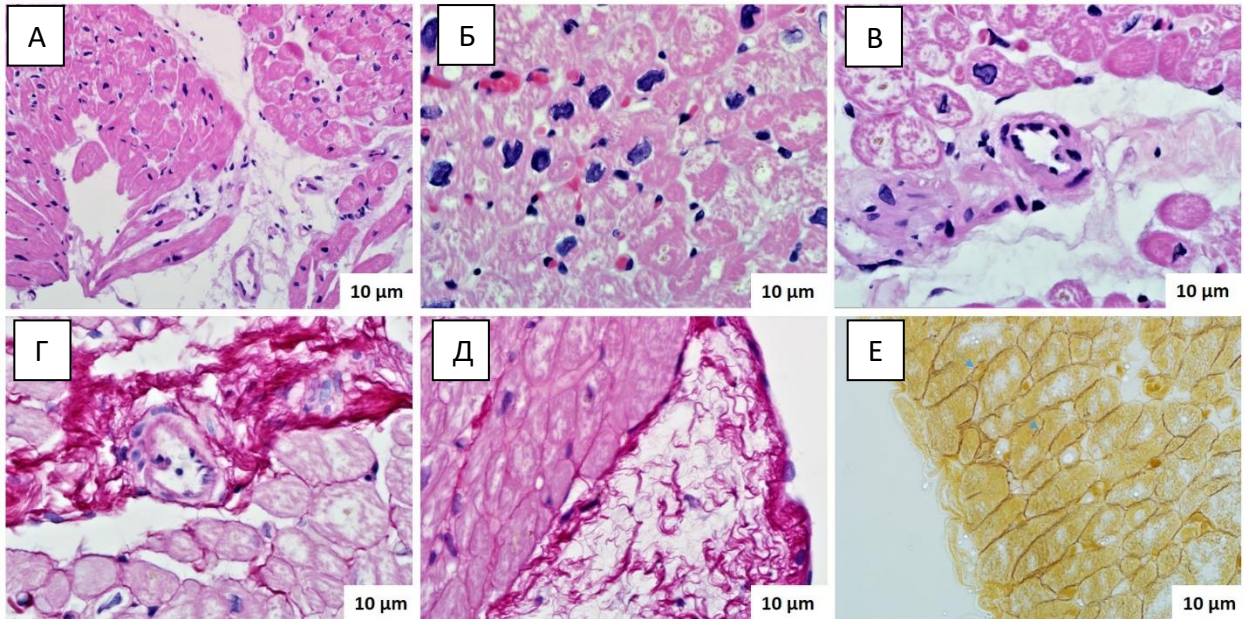


Рисунок 13 – Морфологическое исследование эндомикардиальных биоптатов ПЖ

Примечание: А – лимфогистиоцитарные инфильтраты в миокарде (более 14 в 1 мм^2); Б – неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов с кариолизисом, кариорексисом, деформацией ядер с изрезанными краями, перинуклеарным лизисом цитоплазмы и липофусцином; В – продуктивный микроваскулит; Г – умеренный перимускулярный и периваскулярный склероз; Д – утолщение, отек и склероз эндокарда; Е – нельзя исключить отдельные боррелии в кардиомиоцитах (стрелки). Окрашивание гематоксилином и эозином (А, Б, В), по Ван Гизону (Г, Д), серебром (Е). Увеличение $\times 200$.

Клинический пример № 3. Лечение азатиоприном с заменой на ММ.

Пациент А. 30 лет в январе 2012 года перенес на ногах **ОРВИ** с высокой лихорадкой до $38,5\text{--}39,0^\circ\text{C}$, после чего отметил появление выраженной одышки, вплоть до вынужденного положения ортопноэ ночью. При ЭХО-КГ отмечено **расширение всех камер сердца**, снижение ФВ до **18%**, относительные митральная и трикуспидальная недостаточность III ст. До 2014 года непродолжительное время принимал кардиотропную терапию и ИСТ в объеме **метилпреднизолон 32 мг/сут**. На этом фоне при ЭХО-КГ ФВ составила **38%**.

В 2014 году была выполнена ЭМБ, подтверждено наличие преимущественно **парехиматозного миокардита**, пограничного по выраженности инфильтрации, но с явлениями кариолизиса (гибели кардиомиоцитов). Имелись также умеренно выраженные признаки миокардитического кардиосклероза (преимущественно периваскулярно). **ДНК кардиотропных вирусов в миокарде не обнаружена.**

Возобновлена ИСТ - **азатиоприн** в сочетании с поддерживающей дозой **метилпреднизолона** 4 мг. В декабре 2014 года – при ЭХО-КГ – ФВ **41%**, КДР ЛЖ 6,0 см, по данным МСКТ сердца, **коронарные артерии были интактны**, участки **отсроченного субэпикардального гиперконтрастирования**. Уровень антикардиальных антител в рамках анализа крови см. в таблица 17

В ноябре 2015 года больной отметил увеличение степени одышки на фоне умеренных физических нагрузок (подъем на 3 этаж), появление сжимающих болей в области сердца, возникавших при интенсивной физической нагрузке (подъем 15 кг), купировавшиеся нитромином (в течение 5 минут) и дискомфорта в области сердца при лежании на левом боку, ухудшение переносимости физических нагрузок. При ЭхоКГ отмечена положительная динамика по сравнению с 2014 годом в виде повышения сократительной способности миокарда (ФВ 47%), уменьшения камер сердца (КДР ЛЖ 5.5 см, ЛП 69 мл, ПП 56 мл, ПЖ 2,4 см), а также степени недостаточности клапанов (МР и ТР 1 ст). В анализах крови отмечен дисбаланс гормонов щитовидной железы, состояние расценено как амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз II типа (деструктивный тиреоидит), легкого течения. С целью лечения увеличена доза метипреда до 8 мг/сут (кардиотропных вирусов в крови не обнаружено).

В июне 2016 года в связи с лабораторными признаками активности миокардита на фоне уменьшения дозы азатиоприна (см. таблица 19) произведена смена ИСТ: азатиоприн заменен на **ММ** в дозе 2 гр/сут. Учитывая стабилизацию уровня гормонов щитовидной железы, было начато снижение дозы метилпреднизолона 4 мг/сут.

В октябре 2016 года перенес **ОРВИ** (повышение температуры тела до 37,2 гр.С, кашель, насморк, боли в голе), в течение 7 дней принимал левофлоксацин с временной отменой ММ. На этом фоне отметил ухудшение общего самочувствия, возобновление одышки на фоне умеренных физических нагрузок. При ЭХО-КГ без отрицательной динамики по сравнению с предыдущей госпитализацией (ФВ **46%**, КДР ЛЖ 5,2 см). Для оценки иммунологической активности миокардита были

взяты анализы крови на антиммиокардиальные антитела и кардиотропные вирусы (таблица 17).

Зимой 2017 года, когда после перенесенной ОРВИ (повышение температуры до 37,8⁰С, кашель, насморк, боли в горле – в течение 1 месяца, лечился левофлоксацином) вновь отметил некоторое усиление одышки, снижение толерантности к физическим нагрузкам. При ЭХО-КГ – умеренная систолическая дисфункция (ФВ 48%), размеры камер сердца в пределах нормы. Для оценки иммунологической активности миокардита взяты анализы крови на антиммиокардиальные антитела (таблица 17) и кардиотропные вирусы – отриц. Состояние оставалось стабильным, продолжал прием всех подобранных препаратов (метилпреднизолон 4 мг, ММ 2 гр/сутки, торасемид 5 мг 3 раза в неделю, эплеренон 50 мг, бетаксолол 30 мг в сутки, лозартан 50 мг, розувастатин 20 мг, фенофибрат 145 мг, аллопуринол 100 мг, пантопразол 40 мг).

В июне 2018 года сдан контрольный анализ крови на антикардиальные антитела (таблица 17). В связи со стойким эффектом ИСТ начато снижение дозы метилпреднизолона на ¼ т. в 2 недели до полной отмены, доза ММ снижена до 1 г/сутки с последующей отменой. По данным ЭХО-КГ от 09.02.2021г. ФВ ЛЖ 55%, КДР 54 мм, КДО 142 мл.

Таблица 17 – Динамика титров антикардиальных антител больного А. 30 лет [6]

| Показатель | 04 2014 | 12. 2014 | 12. 2015 | 06. 2016 | 06.2016 (после плазмафереза) | 01.12. 2016 | 26.05. 2017 | 21.12. 2017 | 14.06. 2018 |
|--|------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов | нет | нет | Нет | 1:80 | нет | Нет | 1:80 | 1:80 | 1:40 |
| Антитела к антигенам эндотелия | 1:80 | 1:160 | 1:160 | 1:320 | 1:80 | 1:80 | 1:160 | 1:80 | 1:80 |
| Антитела к антигенам кардиомиоцитов | 1:160 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 |
| Антитела к антигенам гладкой мускулатуры | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:160 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 |
| Антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца | 1:160 | 1:160 | 1:160 | 1:160 | 1:160 | 1:160 | 1:80 | 1:80 | 1:80 |

Продолжение таблицы 17

| Показатель | 17.05.2019 | 18.10.2019 | 04.12.2020 | 16.12.2021 |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов | 1:80 | 1:80 | 1:40 | 1:80 |
| Антитела к антигенам эндотелия | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:160 |
| Антитела к антигенам кардиомиоцитов | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 |
| Антитела к антигенам гладкой мускулатуры | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 |
| Антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца | 1:80 | 1:80 | 1:80 | 1:80 |

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Основным результатом данного исследования стала полная сопоставимость терапии ЛМ ММ и азатиоприном в сочетании с ГКС и комплексной терапией ХСН.

Объяснение сходной эффективности препаратов видится в общих механизмах их действия - ингибировании пуринового пути и подавлении клеточной пролиферации. Прямых сравнений такого рода ранее никогда не проводилось, и эффективность комбинации ММ с ГКС при лечении ЛМ как таковая не исследовалась. В нашем исследовании впервые показана высокая эффективность сочетания ММ со средними дозами стероидов при лечении ЛМ. По своим клиническим характеристикам этот миокардит следует рассматривать как подострый или хронический (средняя продолжительность появления симптомов составила 9,5 [4; 23, 28] месяцев, вируснегативный или положительный по ПВ19).

Несмотря на отсутствие рандомизации и специального подбора пар пациентов, сопоставимых по исходным клиническим характеристикам, больные обеих групп были полностью сопоставимы по своим исходным характеристикам (функциональный статус, показатели ЭХО-КГ, титры антикардиальных антител). Отсутствие рандомизации в первую очередь было связано с длительными перерывами в производстве азатиоприна и его аналогов в России в 2018–2020 гг., в связи с чем в эти годы преимущественно назначали ММ, а сроки наблюдения в основной группе были несколько короче, чем в группе азатиоприна.

Тем не менее в группе ММ он превысил 1 год (в среднем 16 мес), что можно считать более чем достаточным для оценки эффективности и безопасности. Например, в исследовании TIMIC последующее наблюдение проводилось в течение 6 месяцев [10, 34, 35, 36].

Еще одной характеристикой миокардита у больных, включенных в данное исследование, является тяжесть его течения и отсутствие тенденции к спонтанному улучшению: несмотря на длительную (не менее 2 мес) максимально возможную терапию ХСН, у всех больных на момент включения сохранялись симптомы ХСН

(3 уровень ФК), систолическая дисфункция (средняя ФВ 30%) и дилатация камер сердца. Имелись несомненные показания к проведению ИСТ [10, 34, 35, 36].

4.1. Влияние микофенолата мофетила и азатиоприна на основные структурно-функциональные показатели

Доказан бесспорный положительный эффект в обеих группах в отношении основных структурно-функциональных показателей: ФВ ЛЖ, его размеров, объема ЛП (динамика КДО ЛЖ также оказалась положительной, но недостоверной), СДЛА, МР. При лечении азатиоприном было больше пациентов с плохим эффектом терапии (у 19% из них ФВ увеличилась менее чем на 5% или уменьшилась по сравнению с 10% в группе ММ), что может стать значимым при большем количестве пациентов [10, 34, 35, 36].

К сожалению, часть пациентов с миокардитом, получавших ИСТ по стандартной схеме, демонстрирует полное отсутствие ответа [50]. Возможно, что некоторые критические механизмы патогенеза заболевания и воспалительного повреждения тканей не восприимчивы к обычной ИСТ стероидами и азатиоприном. Однако по результатам исследования у нас пока нет оснований говорить о более высокой эффективности ММ, поскольку не было зафиксировано достоверных различий между группами [10, 34, 35, 36].

4.2. Влияние микофенолата мофетила и азатиоприна на титр антикардиальных антител

К концу периода наблюдения достоверное снижение титров основных антикардиальных антител (за исключением антител к ядрам кардиомиоцитов) отмечено только в группе лечения ММ. Можно предположить частичную утрату эффекта азатиоприна и ГКС при длительном (в среднем 34 мес) лечении с постепенным снижением дозы. Однако, учитывая тот факт, что у небольшой части больных именно недостаточное снижение титров антител (в сочетании с

недостаточным повышением ФВ) стало основанием для замены азатиоприна на ММ, можно предположить более выраженную способность ММ подавлять продукцию аутоантител.

В литературе имеются данные об эффективном подавлении гуморального иммунного ответа при лечении ММ других аутоиммунных заболеваний [10, 34, 35, 36]. В одном из крупных метаанализов, сравнивающих стандартную терапию аутоиммунного гепатита (азатиоприн плюс преднизолон) с ММ в комбинации с преднизолоном, было показано, что частота достижения целевых уровней аминотрансферазы и иммуноглобулина IgG при стандартном лечении (преднизолон плюс азатиоприн) составила 33,33-86,67%, а частота отсутствия ответа составила 15,15-66,67%. Однако частота достижения целевого уровня аминотрансферазы при применении комбинации преднизолона и ММ составила 55,17–88,89%, ($p < 0.01$) а уровня IgG - 61,16-88,89% ($p < 0.01$), частота отсутствия ответа составила 6,42-33,33% [124].

В результате по сравнению со стандартным лечением комбинация преднизолона и ММ в качестве лечения первой линии позволяет пациентам с аутоиммунным гепатитом достигать более высокие и достоверные показатели снижения уровней аминотрансферазы и IgG и более низкую частоту отсутствия ответа в сравнении с комбинацией азатиоприна с преднизолоном. Это исследование не предоставило дополнительных данных для сравнения частоты побочных эффектов и непереносимости двух схем лечения, однако показало более высокую эффективность снижения гуморального ответа при аутоиммунном воспалении. Эти данные можно частично экстраполировать в нашу гипотезу о более эффективном снижении антикардиальных антител при вируснегативном ЛМ, в основе которого также лежит аутоиммунный генез повреждения миокарда.

4.3. Оценка иммуносупрессивной терапии у парвовирус-позитивных пациентов

Роль ПВ19 в генезе миокардита не ясна - он с высокой частотой обнаруживается не только в миокарде больных с различными заболеваниями сердца, но и в большинстве других органов и тканей взрослого человека и даже высокий титр антител к вирусу не всегда свидетельствует о его этиологической роли. Известно, что при высокой виремии он может привести к острому миокардиту [89], а с другой стороны, способен персистировать в сердечной мышце, не повреждая миокард [136]. Роль ПВ19 в этиологии миокардита также не определена, необходимо принять во внимание, что ПВ19 нередко выявляется на фоне аутопсии миокарда у лиц, не страдающих миокардитом или ДКМП [65, 87].

Уже были упомянуты клинические исследования, которые продемонстрировали сопоставимую эффективность традиционной схемы ИСТ у парвовирус-позитивных и вирус-негативных больных [72]. Исследование CAPACITY через 6 месяцев ИСТ показало достоверное улучшение систолической функции ЛЖ, исчезновение воспалительных инфильтратов по данным повторных ЭМБ (при неизменном числе копий ПВ19) вне зависимости не только от наличия вируса, но и степени вирусной нагрузки [75, 10, 34, 35, 36].

В нашем исследовании было 6 (20,7%) и 5 (23,8%) пациентов с присутствием ПВ19 в миокарде в основной и контрольной группе соответственно. Достоверных различий в исходных характеристиках пациентов не было. Они точно также получали схемы лечения ММ или азатиоприном в комбинации с ГКС. В итоге мы получили схожие показатели конечных точек и основных структурно-функциональных показателей в сравнении с пациентами без ПВ19. Также стоит отметить, что в исследовании CAPACITY в качестве цитостатика использовался исключительно азатиоприн. Таким образом наше исследование показало эффективность ММ вне зависимости от наличия ПВ19 и не дает оснований опасаться назначения как ММ, так и азатиоприна у больных с парвовирус-позитивным ЛМ.

4.4. Анализ основных конечных точек исследования

Количество летальных исходов и число проведенных трансплантаций также были полностью сопоставимы в обеих группах. Следует отметить, что оба случая смерти в группе лечения ММ были аритмическими и, вероятно, могли быть предотвращены имплантацией ИКД. Однако ни у одного из больных не было абсолютных показаний (у первого ФВ превышала 35%, у второго лечение по поводу миокардита было только начато). Случаи трансплантации сердца в обеих группах были обусловлены недостаточной эффективностью комплексной терапии, которая не смогла предотвратить развитие терминальной ХСН в сроки от одного до четырех лет. Однако у обоих больных нельзя исключить генетический компонент дисфункции миокарда (увеличение трабекулярности ЛЖ на грани некомпактного миокарда у одного из них), препятствовавший достижению оптимального терапевтического эффекта [10, 34, 35, 36].

4.5. Мировой опыт применения микофенолата мофетила

Как уже отмечалось, мировой опыт применения ММ, в том числе и в сравнении с другими иммуносупрессорами, распространяется в основном на системные иммунные заболевания, при которых проведено множество сравнительных исследований. Так, ММ показал равную с азатиоприном эффективность при лечении интерстициальных заболеваний легких (частота побочных эффектов ММ была достоверно ниже - 33,3% против 13,6% [141]). При системной красной волчанке накапливаются данные о меньшем риске обострений при лечении ММ по сравнению с азатиоприном, что объясняется более выраженным подавлением пролиферации В-лимфоцитов [141]. При таких агрессивных заболеваниях, как АНЦА-ассоциированный некротизирующий васкулит, ММ в ряде исследований уступал по эффективности основному цитостатику циклофосфамиду [50, 10, 34, 35, 36].

Идентичный опыт существует в отношении одной из наиболее тяжелых форм аутоиммунного миокардита - гигантоклеточного [18]: диагноз поставлен ЭМБ, из системных проявлений - язвенный колит; крайняя степень систолической дисфункции (ФВ 6%), которая потребовала имплантации желудочковой вспомогательной системы кровообращения, пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим назначением преднизолона 50 мг/сут, циклоспорина 50 мг/сут и внутривенного иммуноглобулина, стандартной терапии ХСН. В связи с сохранением дисфункции (ФВ 15%) к лечению добавили ММ в дозе 1,5 г/сут с постепенным увеличением дозы до 3 г/сут. Через 25 мес ФВ достигла 45%, функциональное состояние значительно улучшилось. Описан также случай успешного добавления ММ к преднизолону при эозинофильном миокардите [10, 34, 35, 36].

Однако еще раз отметим, что практически отсутствуют целенаправленные клинические исследования, в которых изучалась бы эффективность и безопасность ММ при миокардите (в виде монотерапии, в комбинации с ГКС, в сравнении с другими схемами ИСТ). Если препарат и упоминается, то, как правило, в контексте лечения миокардита при системных иммунных заболеваниях [41], в том числе при саркоидозе с поражением сердца [88]. В последнем ретроспективном исследовании с участием 77 больных с саркоидозом сердца сравнивалась монотерапия ГКС и их комбинации с ММ. Включение ММ в терапевтическую схему дало возможность перейти к более низким дозам ГКС, а также продемонстрировало более выраженный эффект и более хорошую переносимость комбинированной терапии [10, 34, 35, 36].

Известно лишь одно исследование эффективности монотерапии ММ при ЛМ у человека [49]. В него вошли 20 пациентов, получавших ММ по 1 г/сут с постепенным увеличением дозы через 4 нед до 2-3 г/сут с системным аутоиммунным заболеванием соединительной ткани или вирус-негативным ЛМ, резистентным к стандартной ИСТ. Через 6 месяцев терапии ФВЛЖ достоверно увеличилась с 54% (44-61%) до 57% (50-61%), КДО ЛЖ снизилась со 135 ± 50 мл до 114 ± 38 мл, уровень тропонина Т - с 50,5 до 12,0 нг./л, NT-proBNP - с 257,0 до 79,5

нг/л, улучшение функционального состояния (исходно 2–3 ФК); случаев отмены препарата не было [10, 34, 35, 36].

В наше исследование изначально были включены более тяжелые пациенты (средняя ФВ составляла около 30%), ИСТ носила комплексный характер (цитостатики в сочетании со стероидами), что, вероятно, позволило получить более выраженный положительный клинический эффект. Важным отличием в нашем исследовании был также изолированный характер ЛМ (исключались пациенты с системными заболеваниями); среди маркеров аутоиммунной активности отмечено только повышение титров антикардиальных антител. Таким образом, наши данные позволяют расширить опыт применения ММ за рамки системной иммунной патологии [10, 34, 35, 36].

Полученные нами результаты дают основание рекомендовать комбинацию ММ с ГКС как в качестве стартовой терапии ЛМ, так и в случаях недостаточной эффективности, непереносимости стандартной схемы (азатиоприн + стероиды) или при отсутствии азатиоприна. Отметим, что все случаи цитопении, развившиеся на фоне лечения азатиоприном и еще до начала исследования, потребовавшие его замены на ММ (в связи с чем мы не оцениваем частоту этого побочного эффекта), возникали через несколько месяцев и даже лет после начала лечения [10, 34, 35, 36].

Достоверных различий в частоте инфекционных осложнений не было. Других побочных эффектов ММ, о которых сообщалось в литературе (диспепсия вследствие подавления эпителиальной пролиферации, повышение уровня печеночных трансаминаз, амилазы, герпетические инфекции, которые регрессировали при снижении дозы [99]), мы не наблюдали. Учитывая максимально возможный профиль безопасности ММ, его назначение можно рассматривать при затрудненном контроле показателей крови, у пожилых, коморбидных больных, однако необходимо дальнейшее наблюдение. Предикторы эффективности ММ до сих пор не выявлены [10, 34, 35, 36].

4.6. Иммуносупрессивная терапия при COVID-19

В заключение еще раз отметим относительно благоприятное течение как новой коронавирусной инфекции, так и самого миокардита у тех 7 больных из обеих групп, которые на момент заражения находились на комбинированной ИСТ. В соответствии с общими принципами лечения инфекций, ассоциированных с ИСТ, мы временно отменили цитостатик без отмены ГКС и назначили антибактериальную терапию; никому из больных не потребовалась неинвазивная и тем более искусственная вентиляция легких, ни в одном из случаев не развилось обострение миокардита. С другой стороны, в исследование были включены 3 пациента после перенесенной COVID-19, что, вероятно, сыграло роль в развитии или обострении ранее не диагностированного миокардита. В литературе есть информация не только об эффективности ГКС при COVID-19 [45], но и о возможных преимуществах непрерывной ИСТ, включая цитостатики. Однако в отношении ММ и азатиоприна рекомендуется их немедленная отмена во время болезни [54]. Этот вопрос также заслуживает отдельного изучения в современных специфических условиях [9, 10, 33, 34, 35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов со среднетяжелым и тяжелым вирус-негативным и парвовирус-позитивным лимфоцитарным миокардитом комбинация умеренных доз кортикостероидов с микофенолатом мофетилом в дозе 2 г/сут была, по меньшей мере, не менее эффективной, чем стандартная схема ИСТ (стероиды с азатиоприном). При отсутствии исходных различий по всем основным структурным и функциональным параметрам сердца и более коротком периоде наблюдения в группе ММ наблюдалась тенденция к более выраженному снижению титров антител в сочетании с лучшей переносимостью (не было случаев цитопении). Наличие генома парвовируса В19 в миокарде не повлияло на непосредственные результаты лечения. ММ в комбинации с кортикостероидами может быть предложен в качестве альтернативной схемы лечения ИСТ лимфоцитарного миокардита, как в качестве основной терапии, так и при непереносимости или недоступности азатиоприна [10, 34, 35, 36].

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. ММ в дозе 1-2 г/сутки в сочетании со средними дозами кортикостероидов оказывал достоверное положительное влияние на структурно-функциональные параметры у больных с вируснегативным/парвовируснопозитивным 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 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 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 ММ 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 ММ).

5. ММ 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 ММ 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 лимфоцитарного миокардита можно рекомендовать использование ММ 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 ММ 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 ММ или азатиоприном) должна быть длительной и непрерывной, за исключением временной отмены цитостатиков при интеркуррентных инфекциях; длительность лечения составляет не менее года.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
- АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
- ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин
- ВГЧ-6 – вирусы герпеса человека 6 типа
- ВГЧ-6, ВГЧ-8 – вирус герпеса человека 6 и 8 типа
- ВИЧ – вирус иммунодецита человека
- ВПГ-1, ВПГ-2 – вирус простого герпеса 1 и 2 типов
- ВЭБ – вирус Эпштейн – Барр
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
- ИСТ – иммуносупрессивная терапия
- КАГ – коронароангиография
- КДД – конечное диастолическое давление
- КДО – конечно-диастолический объем
- КДР – конечный диастолический размер
- КМП – кардиомиопатия
- КСР – конечный систолический размер
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛМ – лимфоцитарный миокардит
- ЛП – левое предсердие
- ММ – микофенолата мофетил
- МР – митральная регургитация
- ПВ19 – парвовирус В19
- ПЖ – правый желудочек
- ПП – правое предсердие

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СН – сердечная недостаточность

ТР – трикуспидальная регургитация

ФВ – фракция выброса

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭАМ – экспериментальный аутоиммунный миокардит

ЭБВ – вирус Эпштейн – Барр

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭМБ – эндомикардиальная биопсия

CRT-D – Cardiac Resynchronization Therapy-defibrillator

HCV – hepatitis C virus

HZV – herpes zoster virus

TLR – toll-подобные рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Благова, О. В. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению / О. В. Благова, А. В. Недоступ, Е. А. Коган. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 884 с.
2. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике различных клинико-морфологических форм миокардита / Е. С. Игнатьева, Д. В. Рыжкова, Л. Б. Митрофанова, О. М. Моисеева // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 2 – С. 30-38. – doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-30-38.
3. Диагностика и лечение миокардитов / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, В. П. Масенко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № 3. – С. 4-33. – doi.org/10.38109/2225-1685-2019-3-4-33.
4. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии сердца у больных с воспалительной кардиомиопатией: сопоставление результатов с данными эндомикардиальной биопсии и клинической картиной / А. А. Сафиуллина, М. А. Шария, О. Ю. Нарусов [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – № 4. – С. 22-28.
5. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики) / О. В. Благова, Ю. В. Осипова, А. В. Недоступ [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 9. – С. 30–40. – doi.org/10.17116/terarkh201789930-40.
6. Куликова, В.А. Эффективность лечения аритмий и синдрома дилатационной кардиомиопатии иммунно-воспалительного генеза, резистентных к стандартной терапии, с помощью плазмафереза: специальность 14.01.05 "Кардиология": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Куликова Виктория Александровна; – Москва, 2019. – 138 с.
7. Определение эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с лейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc-hmpra, в

диагностике миокардитов: сопоставление результатов сцинтиграфии и данных гистологического исследования / С. И. Сазонова, Ю. Н. Ильюшенкова, Р. Е. Баталов [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 4. – С. 29-34.

8. Палеев, Н. Р. Классификация некоронарогенных заболеваний миокарда / Н. Р. Палеев, Ф. Н. Палеев. // Кардиология. – 2008. – Т. 48. – № 9. – С. 53-58.

9. 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

10. Сравнительная эффективность и безопасность микофенолата мофетила и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита / Р.С. Рудь, О.В. Благова, Е.А. Коган [и др.] // Российский кардиологический журнал – 2021. - №. 11. – С. 31-42.

11. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on practice guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – № 16. – P. 1810-1852. – doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.

12. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators / J. W. Mason, J. B. O'Connell, A. Herskowitz, [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – № 5. – P. 269-275. – doi: 10.1056/NEJM199508033330501.

13. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis / M. R. Costanzo-Nordin, E. A. Reap, J. B. O'Connell, [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 6. – № 5. – P. 1078-1082. – doi: 10.1016/s0735-1097(85)80312-0.

14. A prospective study of the incidence of myocarditis / pericarditis and new onset cardiac symptoms following smallpox and influenza vaccination / R. J. Engler,

M. R. Nelson, L. C. Collins Jr, [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. 0118283. – doi: 10.1371/journal.pone.0118283.

15. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis / J. L. Robinson, L. Hartling, E. Crumley, [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2005 – Vol. 5. – № 1. – P. 12. – doi: 10.1186/1471-2261-5-12.

16. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children / A. B. Martin, S. Webber, F. J. Fricker, [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – № 1. – P. 330-339. – doi: 10.1161/01.cir.90.1.330.

17. Agut, H. Laboratory and clinical aspects of human herpes-virus 6 infections / H. Agut, P. Bonnafous, A. Gautheret-Dejean // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – Vol. 28. – № 2. – P. 313-335.

18. Akit, T. Successful Triple Combination Immunosuppressive Therapy with Prednisolone, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil to Treat Recurrent Giant Cell Myocarditis / T. Akita, S. Mori, A. Onishi // *Japanese Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 58. – № 14. – P. 2035-2039.

19. Antibody-mediated enhancement of calcium permeability in cardiac myocytes / H. P. Schultheiss, U. Kuhl, I. Janda, [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1988. – Vol. 168. – № 6. – P. 2105-2119.

20. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis / B. Lauer, M. Schannwell, U. Kuhl, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35, № 1. – P. 11-18.

21. Antimyosin scintigraphy and immunohistologic analysis of endomyocardial biopsy in patients with clinically suspected myocarditis-evidence of myocardial cell damage and inflammation in the absence of histologic signs of myocarditis / U. Kühl, B. Lauer, M. Souvatzoglu, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. – № 5. – P. 1371-1376. – doi: 10.1016/s0735-1097(98)00397-0.

22. Aretz, H. T. Myocarditis: the Dallas criteria / H. T. Aretz // *Hum. Pathol.* – 1987. – Vol. 18. – № 6. – P. 619-624.

23. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice / T. Okazaki, Y. Tanaka, R. Nishio, [et al.] // *Nat. Med.* – 2003. Vol. 9. – № 12. – P. 1477-1483.
24. Baughman, K. L. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria / K. L. Baughman // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – № 4. – P. 593-595. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663.
25. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy / H. P. Schultheiss, C. Piper, O. Sowade [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2016. – Vol. 105. № 9.– P 763-773.
26. Bock, C. T. Human parvovirus B19 associated myocarditis / C. T. Bock, K. Klingel, R. Kandolf // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1248-1249.
27. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS Investigators / G. Barbaro, G. Di Lorenzo, B. Grisorio, [et al.] // *AIDS Res Hum Retroviruses* – 1998. – Vol. 14. – № 12. – P. 1071-1077.
28. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium / S. Goser, M. Andrassy, S. J. Buss, [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – № 16. – P. 1693-1702.
29. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology / H. Mahrholdt, C. Goedecke, A. Wagner, [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, № 10. – P. 1250-1258. – doi: 10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81.
30. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison / C. P. Cannon, S. P. Curtis, G. A. FitzGerald, [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – № 9549. – P. 1771-1781. – doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9.
31. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross-trial safety analysis / S. D. Solomon, J. Wittes, P. V. Finn, [et al.] // *Circulation.*

– 2008. – Vol. 117. – № 16. – P. 2104-2113. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.764530.

32. 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. – T. 45. – №. 9. – C. 952-959.

33. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry / E. Ammirati, M. Cipriani, C. Moro, [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138. – № 11. – P. 1088-1099. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319.

34. 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. [et al.]// *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – T. 12. – №. 15. – C. 4913.

35. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with corticosteroids in the treatment of lymphocytic myocarditis/ R.S. Rud, O.V. Blagova, , E.A. Kogan [et al.]// *Russian Journal of Cardiology*. – 2021. – T. 26. – №. 11. – C. 4650.

36. Comparative Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Azathioprine in Combination with Corticosteroids in the Treatment of Lymphocytic Myocarditis / O.V. Blagova, R.S. Rud, V.M. Novosadov [et al.]// *European Heart Journal*. – 2021. – T. 42. – №. Supplement_1. – C. ehab724. 1748.

37. Comparison of mycophenolate mofetil with standard treatment for autoimmune hepatitis: a meta-analysis / Z. J. Yu, L. L. Zhang, T. T. Huang, [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 31. – № 7. – P. 873-877. – doi: 10.1097/MEG.0000000000001367.

38. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group / C. Bombardier, L. Laine, A. Reicin, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – № 21. – P. 1520-1528. – doi: 10.1056/NEJM200011233432103.

39. Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome / I. S. Cohen, D. W. Anderson, R. Virmani, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315. – № 10. – P. 628-630.
40. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy / D. M. McNamara, R. Holubkov, R. C. Starling, [et al.] // *Circulation.* – 2001 – Vol. 103. – № 18. – P. 2254-2259. – doi: 10.1161/01.cir.103.18.2254.
41. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / A. L. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini, [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – № 33. – P. 2636-2648.
42. Cutting edge: cardiac myosin activates innate immune responses through TLRs / P. Zhang, C. J. Cox, K. M. Alvarez, M. W. Cunningham / *J Immunol.* – 2009. – Vol. 183. – № 1. – P. 27-31.
43. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients / A. Whelton, J. G. Fort, J. A. Puma, [et al.] // *Am. J. Ther.* – 2001. – Vol. 8. – № 2. – P. 85-95. – doi: 10.1097/00045391-200103000-00003.
44. Dendritic cell-induced autoimmune heart failure requires cooperation between adaptive and innate immunity / U. Eriksson, R. Ricci, L. Hunziker, [et al.] // *Nat Med.* – 2003. – Vol. 9. – № 12. – P. 1484-1490.
45. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid19 / P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384. – № 8. – P. 693-704. – doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
46. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy / R. Jahns, V. Boivin, L. Hein, [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113. – № 10. – P. 1419-1429.
47. Effects of intranasal administration of recombinant murine interferon-gamma on murine acute myocarditis caused by encephalomyocarditis virus / N. Yamamoto, M. Shibamori, M. Ogura, [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – № 10. – P. 1017-1023. – doi: 10.1161/01.cir.97.10.1017.

48. Effects of protein A immunoadsorption in patients with chronic dilated cardiomyopathy / A. O. Doesch, S. Mueller, M. Konstandin [et al.] // *J. Clin. Apher.* – 2010. – Vol. 25. – P. 315-322.

49. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with virus-negative lymphocytic myocarditis: A prospective cohort study / G. De Luca, C. Campochiaro, S. Sartorelli, [et al.] // *Journal of Autoimmunity.* – 2020. – Vol. 106. – P. 102330.

50. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. L. Liu, Y. Jiang, L. N. Wang, [et al.] // *Drugs.* – 2012. – Vol. 72. – № 11. – P. 1521-1533. – doi: 10.2165/11635030-000000000-00000.

51. Efficacy of immunoadsorption as bridge-to-transplant therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and evidence of beta-1 adrenoreceptor autoantibodies / M. Dandel, G. Wallukat, A. Englert [et al.] // *J. Heart. Lung. Transpl.* – 2010. – Vol. 20. – P.163-164.

52. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology / B. J. Maron, J. E. Udelson, R. O. Bonow, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – № 21. – P. 2362-2371. – doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.035.

53. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin / R. Khatib, M. P. Reyes, F. Smith, [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* – 1990. – Vol. 116. – № 1. – P. 116-120.

54. Evidence-based best practice advice for patients treated with systemic immunosuppressants in relation to COVID-19 / F. Galimberti, J. McBride, M. Cronin, [et al.] // *Clin. Dermatol.* – 2020. – Vol. 38. – № 6 – P. 775-780. – doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.05.003.

55. Frustaci, A. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study /

A. Frustaci, M. A. Russo, C. Chimenti // *Eur. Heart. J.* – 2009. – Vol. 30. – № 16. – P. 1995-2002. – doi: 10.1093/eurheartj/ehp249.

56. Fulminant myocarditis as a late sequela of DRESS – 2 cases / G. P. Bourgeois, J. A. Cafardi, V. Croysman, [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2011. – Vol. 65. – № 4. – P. 889-890. – doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.013.

57. Fulminant myocarditis associated with pandemic H1N1 influenza a virus in children / A. Bratincsák, H. G. El-Said, J. S. Bradley, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 928-929. – doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.004

58. Fulminant myocarditis triggered by OC43 subtype coronavirus: a disease deserving evidence-based care bundles / G. Veronese, M. Cipriani, M. Bottiroli, [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2020. – Vol. 21. – P. 529–531. – doi: 10.2459/JCM.0000000000000989.

59. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / T. Vos, R. M. Barber, B. Bell, [et al.] // *The Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 743-800.

60. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis / Z. M. Szczepiorkowski, J. L. Winters, N. Bandarenko, [et al.] // *J. Clin. Apher.* – 2010. – Vol. 25. – P. 83-177.

61. Hauck, A. J. Histopathologic examination of tissues obtained by endomyocardial biopsy / A. J. Hauck, E. D. Edwards // *Cardiac biopsy.* – Mount Kisco: Futura, 1992. – P. 95-153.

62. Hemodynamic effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study / S. B. Felix, A. Staudt, W. V. Dorffel, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1590-1598.

63. Herpes simplex virus-induced cardiomyopathy successfully treated with acyclovir / P. Kuchynka, T. Palecek, H. Hrbackova, [et al.] // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2010. – Vol. 122. – № 19–20. – P. 592-595. – doi: 10.1007/s00508-010-1456-4.
64. High incidence of cardiac dysfunction and response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C virus infection / W. Poller, Z. Kaya, M. Muche, [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2017. – Vol. 106. – № 7. – P. 551-556.
65. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy / T. Schenk, M. Enders, S. Pollak, [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – P. 106-110.
66. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction / U. Kühl, M. Pauschinger, M. Noutsias, [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – № 7. – P. 887-893. – doi: 10.1161/01.CIR.0000155616.07901.35.
67. Immunoabsorption therapy for dilated cardiomyopathy using tryptophan column – A prospective, multicenter, randomized, within patient and parallel-group comparative study to evaluate efficacy and safety / T. Yoshikawa, A. Baba, M. Akaishi, [et al.] // *J. Clin. Apher.* – 2016. – Vol. 31. – № 6. – P. 535-544.
68. Immunohistochemical characterization of lymphocytes in uninflamed ventricular myocardium. Implications for myocarditis / J. Linder, R. S. Cassling, W. C. Rogler, [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1985. – Vol. 109. – P. 917-920.
69. Immunohistological changes in dilated cardiomyopathy induced by immunoabsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution / A. Staudt, F. Schaper, V. Stangl [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2681-2686.
70. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure / L. Gullestad, H. Aass, J. G. Fjeld, [et al.] // *Circulation.* – 2001 – Vol. 103. – № 2. – P. 220-225. – doi: 10.1161/01.cir.103.2.220.
71. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells revisited in the context of inflammatory cardiomyopathy / K. Miteva, S. Van Linthout, H. D. Volk, C. Tschöpe // *Stem. Cells. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 353097.

72. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence / C. Tschoepe, A. Elsanhoury, S. Schlieker, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol. 21. – № 11. – P. 1468-1469.

73. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Calabrese, [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – № 6. – P. 857-863. – doi: 10.1161/01.cir.0000048147.15962.31.

74. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy / J. Merken, M. Hazebroek, P. Van Paassen, [et al.] // *Circ. Heart. Fail.* – 2018. – Vol. 11. – № 2. – P. 004228. – doi: 10.1161/ CIRCHEARTFAILURE.117.004228.

75. Immunosuppressive therapy of biopsy proved immune-mediated lymphocytic myocarditis in the virus-negative and virus-positive patients / O. Blagova, A. Nedostup, E. Kogan, [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* – 2020. – Vol. 49. – P. 107260. – doi: 10.1016/j.carpath.2020.107260.

76. Impact of valganciclovir on Epstein-Barr virus polymerase chain reaction in pediatric liver transplantation: preliminary report / C. Venturi, J. Bueno, J. Gavaldà [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2009. – Vol. 41. – № 3. – P. 1038-1040.

77. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure / G. H. Gislason, J. N. Rasmussen, S. Z. Abildstrom, [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – № 2. – P. 141-149. – doi: 10.1001/archinternmed.2008.525.

78. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. K. Henderson, P. Masson, J. C. Craig, [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 61. – № 1. – P. 74-87. – doi: 10.1053/j.ajkd.2012.08.041.

79. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection / J. D. Lundgren, A. G. Babiker, F. Gordin, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – № 9. – P. 795-807.

80. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction / U. Kuhl, M. Pauschinger, P. L. Schwimmbeck, [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2793-2798.
81. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5 / J. M. Bergelson, J. A. Cunningham, G. Droguett, [et al.] // *Science*. – 1997. – Vol. 275. – № 5304. – P. 1320-1323.
82. Karjalainen, J. Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience / J. Karjalainen, J. Heikkilä // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – № 15. – P. 1120-1125. – doi: 10.1053/euhj.1998.1444.
83. Kaya, Z. Autoantibodies in heart failure and cardiac dysfunction / Z. Kaya, C. Leib, H. A. Katus // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 110. – № 1. – P. 145-158.
84. Keam, S. J. Telbivudine / S. J. Keam // *Drugs*. – 2007. – Vol. 67. – № 13. – P. 1917-1929.
85. Kishimoto, C. Prevention of murine coxsackie B3 viral myocarditis and associated lymphoid organ atrophy with recombinant human leucocyte interferon alpha A/D / C. Kishimoto, C. S. Crumpacker, W. H. Abelmann // *Cardiovasc. Res.* – 1988. – Vol. 22. – № 10. – P. 732-738. – doi: 10.1093/cvr/22.10.732.
86. Kuhl, U. Viral myocarditis / U. Kuhl, H. P. Schultheiss // *Swiss. Med. Wkly.* – 2014. – Vol. 144. – P. 14010.
87. Low level myocardial parvovirus B19 persistence is a frequent finding in patients with heart disease but unrelated to ongoing myocardial injury / U. Lotze, R. Egerer, B. Gluck, [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 82 – № 8. – P. 1449–1457.
88. Management of Cardiac Sarcoidosis Using Mycophenolate Mofetil as a Steroid-Sparing Agent / J. M. Griffin, J. Chasler, A. L. Wand, [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2021. – Vol. 27. – № 12. – P. 1348-1958. – doi: 10.1016/j.cardfail.2021.06.010.
89. Manaresi, E. Advances in the development of antiviral strategies against parvovirus B19 / E. Manaresi, G. Gallinella // *Viruses*. – 2019. – Vol. 11. – P. 659.

90. Matsumori, A. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection / A. Matsumori, Y. Matoba, S. Sasayama // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – № 9. – P. 2519-2525.
91. Matsumori, A. Hepatitis C virus and cardiomyopathy / A. Matsumori // *Herz*. – 2000. – Vol. 25. – № 3. – P. 249-254.
92. Matsumori, A. Protective effect of recombinant alpha interferon on coxsackievirus B3 myocarditis in mice / A. Matsumori, N. Tomioka, C. Kawai // *Am Heart. J.* – 1988. – Vol. 115. – № 6. – P. 1229-1232. – doi: 10.1016/0002-8703(88)90013-0.
93. Matthews, T. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir / T. Matthews, R. Boehme // *Rev. Infect. Dis.* – 1988. – Vol. 10. – P. 490-494.
94. McKimm-Breschkin, J. L. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance / J. L. McKimm-Breschkin // *Influenza Other Respir Viruses*. – 2013. – Vol. 7. – № 1. – P. 25-36.
95. Mycophenolate mofetil prevents the development of experimental autoimmune myocarditis / Y. Kamiyoshi, M. Takahashi, O. Yokoseki [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2005. – Vol. 39. – № 3. – P. 467-477.
96. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial / R. B. Jones, T. F. Hiemstra, J. Ballarin, [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78. – № 3. – P. 399405. – doi:10.1136/annrheumdis-2018-214245.
97. Mycophenolate mofetil-20 years of experience in treatment of rheumatic diseases / K. Walkiewicz-Pielaszek, M. Swacha, B. Bułło-Piontecka [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2015. – Vol. 69. – P. 176-187.
98. Myocardial expression of toll-like receptor 4 predicts the response to immunosuppressive therapy in patients with virus-negative chronic inflammatory cardiomyopathy / C. Chimenti, R. Verardo, F. Scopelliti, [et al.] // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2017. – Vol. 19. – P. 915-925.

99. Myocarditis after smallpox / vaccinia immunization: Passive vaccine safety surveillance compared to prospective studies / R. J. Engler, L. C. Collins, B. T. Gibbs, [et al.] // *J. Allerg. Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123. – P. 264.
100. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms / L. Sarda, P. Colin, F. Boccarda, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – №3. – P. 786-792. – doi: 10.1016/s0735-1097(00)01201-8.
101. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis / A. Angelini, V. Calzolari, F. Calabrese, [et al.] // *Heart.* – 2000. – Vol. 84. – № 3 – P. 245-250. – doi: 10.1136/heart.84.3.245.
102. Myocarditis presenting as acute myocardial infarction / C. L. Miklozek, C. S. Crumpacker, H. D. Royal, [et al.] // *Am. Heart. J.* – 1988. – Vol. 115. – № 4. – P. 768-776. – doi: 10.1016/0002-8703(88)90877-0.
103. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study / A. Arfè, L. Scotti, C. Varas-Lorenzo, [et al.]. – *BMJ.* – 2016. – Vol. 354. – P. 4857. – doi: 10.1136/bmj.i4857.
104. O'Connell, J. B. Diagnosis and medical treatment of inflammatory cardiomyopathy / J. B. O'Connell // *Cardiovascular Medicine.* – Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998. – 250 p.
105. Posttransplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6 / W. W. Seeley, F. M. Marty, T. M. Holmes, [et al.]. – *Neurology.* – 2007. – Vol. 69. – № 2. – P. 156-165.
106. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf, [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – № 6. – P. 639-648. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489.
107. Prevalence of erythrovirus genotypes in the myocardium of patients with dilated cardiomyopathy / U. Kuhl, D. Lassner, M. Pauschinger, [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2008. – Vol. 80. – P. 1243-1251.
108. Prichard, M. N. The development of new therapies for human herpesvirus 6 / M. N. Prichard, R. J. Whitley // *Curr. Opin. Virol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 148-153.

109. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives / A. L. Caforio, N. G. Mahon, M. K. Baig, [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – № 1. – P. 76-83.

110. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results / R. Wojnicz, E. Nowalany-Kozielska, C. Wojciechowska, [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – № 1. – P. 39-45. – doi: 10.1161/01.cir.104.1.39.

111. Recombinant Interferons beta and gamma have a higher antiviral activity than interferonalpha in coxsackievirus B3-infected carrier state cultures of human myocardial fibroblasts / A. Heim, M. Stille-Seigener, P. Pring-Akerblom, [et al.] // *J. Interf. Cytokine Res.* – 1996. – Vol. 16. – № 4. – P. 283-287.

112. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, K. P. Carney, H. M. Lever, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – № 6. – P. 974-980. – doi: 10.1016/s0735-1097(02)02976-5.

113. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials / S. P. Curtis, J. Ng, Q. Yu, [et al.] // *Clin Ther.* – 2004. – Vol. 26. – № 1. – P. 70-83. – doi: 10.1016/s0149-2918(04)90007-0. PMID: 14996519.

114. Rezkalla, S. Coxsackievirus B3 murine myocarditis: deleterious effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents / S. Rezkalla, G. Khatib, R. Khatib // *J. Lab. Clin. Med.* – 1986. – Vol. 107. – № 4. – P. 393-395.

115. Ribavirin treatment of murine coxsackievirus B3 myocarditis with analyses of lymphocyte subsets / C. Kishimoto, C. S. Crumpacker, W. H. Abelmann // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1988. – Vol. 12. – № 5. – P. 1334-1341. – doi: 10.1016/0735-1097(88)92618-6.

116. Risk of cardiovascular disease due to chronic hepatitis C infection: a review / A. Babiker, J. Jeudy, S. Kligerman, [et al.] // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2017. – Vol. 5. – № 4. – P. 343-362.

117. Role of immunosuppression in patients with lymphocytic myocarditis and myocardial parvovirus B19 with or without human herpesvirus 6 co-presence /

A. Elsanhoury, U. Kuehl, K. Klingel, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № 2. – P. 1701.

118. Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2 / G. E. Caughey, L. G. Cleland, P. S. Penglis, [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – № 5. – P. 2831-2838. – doi: 10.4049/jimmunol.167.5.2831.

119. Rose, N. R. Coxsackievirus myocarditis / N. R. Rose, D. A. Neumann, A. Herskowitz // *Adv. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 37. – P. 411-429.

120. Rose, N. R. Viral damage or ‘molecular mimicry’-placing the blame in myocarditis / N. R. Rose // *Nat. Med.* – 2000. – Vol. 6. – № 6. – P. 631-632.

121. Schnitt, S. J. Quantitation of lymphocytes in endomyocardial biopsies: use and limitations of antibodies to leukocyte common antigen / S. J. Schnitt, P. S. Ciano, F. J. Schoen // *Hum. Pathol.* – 1987. – Vol. 18. – P. 796-800.

122. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits / R. E. Eckart, S. L. Scoville, C. L. Campbell, [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – № 11. – P. 829-834. – doi: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00005.

123. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age / Y. Drory, Y. Turetz, Y. Hiss, [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – № 13. – P. 1388-1392. doi: 10.1016/0002-9149(91)90251-f.

124. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence / M. Gutberlet, B. Spors, T. Thoma, [et al.] // *Radiology*. – 2008. – Vol. 246. – № 2. – P. 401–409. – doi: 10.1148/radiol.2461062179.

125. Tazelaar, H. D. Myocardial lymphocytes. Fact, fancy or myocarditis? / H. D. Tazelaar, M. E. Billingham // *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* – 1987. – Vol. 1. – P. 47-50.

126. Telbivudine in chronic lymphocytic myocarditis and human parvovirus B19 transcriptional activity / S. Van Linthout, A. Elsanhoury, O. Klein, [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2018. – Vol. 5. – № 5. – P. 818-829.

127. The Myocarditis Treatment Trial: design, methods and patients enrollment / E. A. Hahn, V. L. Hartz, T. E. Moon [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 1995. – Vol. 16. – P. 162-167. – doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl_o.162.

128. The pharmacological properties and clinical use of valdecoxib, a new cyclooxygenase-2-selective inhibitor / S. Alsalameh, M. Burian, G. Mahr, [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2003. – Vol. 17. – № 4. – P. 489-501. – doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01460.x.

129. The practical value of technetium-99m-MIBI SPET to differentiate between ischemic and non-ischemic heart failure presenting with exertional dyspnea / O. Beton, O. Kurmus, L. D. Asarcikli, [et al.] // *Hell. J. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 19(2). – P.147-154.

130. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy / S. Heymans, U. Eriksson, J. Lehtonen, L. T. Cooper Jr. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68. – № 21. – P. 2348-2364.

131. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology / L. T. Cooper, K. L. Baughman, A. M. Feldman, [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – № 19. – P. 2216-2233. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.186093.

132. Therapeutic plasma exchanges a potential strategy for patients with advanced heart failure / G. Torre-Amione, C. M. Orrego, N. Khalil, [et al.] // *J. Clin. Apher.* – 2010. – Vol. 25. – P. 323-330.

133. Treatment of Acute Necrotizing Eosinophilic Myocarditis With Immunosuppression and Mechanical Circulatory Support / E. Howell, N. Paivanas, J. Stern, [et al.] // *Circ. Heart Failure.* – 2016. – Vol. 9. – № 12. – P. 003665. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003665/

134. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy / G. M. Felker, R. E. Thompson, J. M. Hare, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – № 15. – P. 1077-1084. – doi: 10.1056/NEJM200004133421502.

135. Update on myocarditis / I. Kindermann, C. Barth, F. Mahfoud, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 779-792.
136. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy / F. Dominguez, U. Kuhl, B. Pieske, [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2016. – Vol. 69. – P. 178-187.
137. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials / N. Bhala, J. Emberson, A. Merhi, [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382. – № 9894. – P. 769-779. – doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
138. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction / G. W. Dec Jr., H. Waldman, J. Southern, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 20. – № 1. – P. 85-89. – doi: 10.1016/0735-1097(92)90141-9.
139. Viral myocarditis-diagnosis, treatment options, and current controversies / A. Pollack, A. R. Kontorovich, V. Fuster, G. W. Dec // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 12. – P. 670-680.
140. Wolfe, F. Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care / F. Wolfe, S. Zhao, D. Pettitt // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – № 6. – P. 1143-1151.
141. Yap, D. Y. H. B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis-Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments / D. Y. H. Yap, T. M. Chan // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019 – Vol. 20. – № 24. – P. 6231. – doi: 10.3390/ijms20246231.