Сравнительная эффективность и безопасность микофенолата мофетила и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита

Рудь Р.С.¹, Благова О.В.¹, Коган Е.А.¹, Новосадов В.М.¹, Зайцев А.Ю.¹, Седов В.П.¹, Зайденев В.А.², Куприянова А.Г.³, Кадочникова В.В.⁴, Донников А.Е.⁴, Недоступ А.В.¹

Цель. Изучить эффективность и безопасность микофенолата мофетила (ММ) в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита в сравнении со стандартной комбинацией кортикостероидов и азатиоприна.

Материал и методы. В исследование включено 46 больных от 18 лет и старше с тяжелым и среднетяжелым лимфоцитарным миокардитом (34 мужчины и 12 женщин, средний возраст 53,5±13,0 лет). Диагноз верифицирован с помощью эндомикардиальной биопсии. Давность появления симптомов составила в среднем 9,5 [4; 20,25] мес. Все больные имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) 3 [2,75; 3] функционального класса. В основную группу вошли 29 больных, получавших ММ по 2 г/сут., в т.ч. шестеро — вместо азатиоприна, который был отменен из-за цитопении (n=3) или недостаточного эффекта (n=3). Группа сравнения включала 17 больных, получавших азатиоприн 150 [100; 150] мг/сут. Пациенты обеих групп также получали метилпреднизолон в стартовой дозе 24 [24; 32] и 24 [24; 24] мг/сут. и стандартную терапию ХСН. У 7/2 больных в миокарде выявлен геном парвовируса В19. Во всех случаях об иммунной активности свидетельствовало повышение титров антикардиальных антител. Средний срок наблюдения составил 24 [12; 54] мес., не менее 6 мес.

Результаты. Группы были полностью сопоставимы по возрасту, исходным параметрам и объему стандартной медикаментозной терапии. В обеих группах отмечено сопоставимое достоверное возрастание фракции выброса (ФВ), с 31,2±7,6 до 44,7±8,3% и с 29±9,1 до 46±11,9%, $p<0,001$. Отличный ответ на лечение (прирост ФВ на 10% и более) отмечен у 68,2% и 66,7% больных, хороший (на 9–5%) — у 27,3% и 14,3%, плохой ответ (прирост менее чем на 5% или снижение ФВ) — у 4,5% и 19,0%, соответственно. В обеих группах отмечено одинаковое достоверное ($p<0,01$) снижение систолического давления в легочной артерии, с 36,3±12 до 28,1±6,1 мм рт.ст. в группе ММ и с 44,1±8,5 до 30,7±12,1 мм рт.ст. в группе азатиоприна, конечно-диастолического размера левого желудочка (ЛЖ) (с 6,4±0,6 до 6±0,7 см и с 6,2±0,5 до 5,8±0,6 см), конечно-диастолического объема ЛЖ (с 188,7±55,2 до 178,8±57,1 мл и с 167,8±47,5 до 163,3±61,8 мл), конечно-систолического объема ЛЖ (с 130,3±44,1 до 98,4±32 мл и с 118,1±39 до 94,1±46 мл), объема левого предсердия (с 98,3±30,3 до 86,7±32,6 мл и с 105±27,4 до 91,2±47,3 мл, $p<0,05$), а также степени митральной регургитации. Частота летальных исходов составила 2 (6,9%) и 2 (8,7%), трансплантации — 1 (3,4%) и 1 (4,3%) больных, конечной точки «смерть + трансплантация» — 3 (10,3%) и 2 (11,8%) без достоверных различий между группами. Наличие генома парвовируса В19 в миокарде не оказывало влияния на результаты лечения. Частота инфекционных осложнений была сопоставимой в обеих группах (в одном случае ММ полностью отменен), новых случаев цитопении за время наблюдения отмечено не было.

Заключение. У пациентов с вируснегативным (за исключением парвовируса В19) лимфоцитарным миокардитом среднетяжелого и тяжелого течения сочетание умеренных доз кортикостероидов с ММ в дозе 2 г/сут., как минимум, не менее эффективно, чем стандартный режим иммуносупрессивной терапии (стероиды с азатиоприном). Отмечалась тенденция к более выраженному снижению титров антикардиальных антител в сочетании с лучшей переносимостью (отсутствие случаев цитопении) при лечении ММ. ММ в комбинации с кортикостероидами может быть рекомендован как альтернативный режим лечения лимфоцитарного миокардита (первично, при неэффективности/непереносимости азатиоприна).

Ключевые слова: лимфоцитарный миокардит, эндомикардиальная биопсия, парвовирус В19, иммуносупрессивная терапия, кортикостероиды, азатиоприн, микофенолата мофетил, лечение.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²Московская городская клиническая больница № 52, Москва; ³ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва; ⁴НПФ «ДНК-технология», Москва, Россия.

Рудь Р.С.* — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-8546-3634, Благова О.В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Коган Е.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1107-3753, Новосадов В.М. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-3753-9328, Зайцев А.Ю. — к.м.н., врач рентгенодиагностического отделения ангиографии Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-8935-4950, Седов В.П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-2326-9347, Зайденев В.А. — к.м.н., н.с. иммунологической лаборатории городской клинической больницы № 52, ORCID: 0000-0002-0102-9740, Куприянова А.Г. — к.м.н., в.н.с. отделения морфологической диагностики, ORCID: 0000-0002-4538-8075, Кадочникова В.В. — к.б.н., с.н.с. НПФ «ДНК-технология», ORCID: 0000-0003-4920-7566, Донников А.Е. — к.м.н., с.н.с. НПФ «ДНК-технология», ORCID: 0000-0003-3504-2406, Недоступ А.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9587-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ruslancardio@yandex.ru

ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛМ — лимфоцитарный миокардит, ММ — микофенолата мофетил, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 25.08.2021

Рецензия получена 11.10.2021

Принята к публикации 16.10.2021

Для цитирования: Рудь Р.С., Благова О.В., Коган Е.А., Новосадов В.М., Зайцев А.Ю., Седов В.П., Зайденев В.А., Куприянова А.Г., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Недоступ А.В. Сравнительная эффективность и безопасность микофенолата мофетила и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4650. doi:10.15829/1560-4071-2021-4650

Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with corticosteroids in the treatment of lymphocytic myocarditis

Rud R. S.¹, Blagova O. V.¹, Kogan E. A.¹, Novosadov V. M.¹, Zaitsev A. Yu.¹, Sedov V. P.¹, Zaydenov V. A.², Kupriyanova A. G.³, Kadochnikova V. V.⁴, Donnikov A. E.⁴, Nedostup A. V.¹

Aim. To study the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MM) in combination with corticosteroids in the treatment of lymphocytic myocarditis in comparison with a standard combination of corticosteroids and azathioprine.

Material and methods. The study included 46 patients aged 18 years and older with severe and moderate lymphocytic myocarditis (men, 34; women 12; mean age, 53,5±13,0 years). The diagnosis was verified using endomyocardial biopsy. Symptom duration averaged 9,5 [4; 20.25] months. All patients had class 3 [2,75; 3] heart failure (HF). The main group included 29 patients who received MM 2 g/day, including six patients — instead of azathioprine, which was canceled due to cytopenia (n=3) or insufficient effect (n=3). The comparison group included 17 patients who received azathioprine 150 [100; 150] mg/day. Patients of both groups also received methylprednisolone at a starting dose of 24 [24; 32] and 24 [24; 24] mg/day and standard HF therapy. In 7/2 patients, the parvovirus B19 genome was detected in the myocardium. In all cases, an increase in anticardiac antibody titers was evidence of immune activity. The average follow-up period was 24 [12; 54] months (at least 6 months).

Results. The groups were completely comparable in age, initial characteristics and standard drug therapy. In both groups, a comparable significant increase in the ejection fraction (EF) was noted as follows: from 31,2±7,6 to 44,7±8,3% and from 29±9,1 to 46±11,9% (p<0,001). An excellent response to treatment (an increase in EF by 10% or more) was noted in 68,2% and 66,7% of patients, a good response (by 9-5%) — in 27,3% and 14,3%, a poor response (an increase in less than 5% or a decrease in EF) — in 4,5% and 19,0%, respectively. In both groups, we noted the same significant (p<0,01) decrease in pulmonary artery systolic pressure (36,3±12 to 28,1±6,1 mm Hg in the MM group and from 44,1±8,5 to 30,7±12,1 mm Hg in the azathioprine group), left ventricular (LV) end-diastolic dimension (from 6,4±0,6 to 6±0,7 cm and from 6,2±0,5 to 5,8±0,6 cm), LV end-diastolic volume (from 188,7±55,2 to 178,8±57,1 ml and from 167,8±47,5 to 163,3±61,8 ml), LV end-systolic volume (from 130,3±44,1 to 98,4±32 ml and from 118,1±39 to 94,1±46 ml), left atrial volume (from 98,3±30,3 to 86,7±32,6 ml and from 105±27,4 to 91,2±47,3 ml, p<0,05), as well as mitral regurgitation grade. The incidence of deaths was 2 (6,9%) and 2 (8,7%), transplantation — 1 (3,4%) and 1 (4,3%) patients, death+transplantation end point — 3 (10,3%) and 2 (11,8%) without significant differences between the groups. The presence of the parvovirus B19 genome did not affect the results of treatment. The incidence of infectious complications was comparable in both groups (in one case, MM was completely canceled), no new cytopenia cases were noted during the follow-up period.

Conclusion. In patients with moderate and severe virus-negative (except for parvovirus B19) lymphocytic myocarditis, the combination of moderate-dose corticosteroids with mycophenolate mofetil 2 g/day is at least no less effective than the standard regimen of immunosuppressive therapy. There was a tendency towards a more pronounced decrease in anticardiac antibody titers in combination with better tolerance (no cases of cytopenia) in MM group. MM in combination with corticosteroids can be recommended as an alternative treatment regimen for lymphocytic myocarditis.

Keywords: lymphocytic myocarditis, endomyocardial biopsy, parvovirus B19, immunosuppressive therapy, corticosteroids, azathioprine, mycophenolate mofetil, treatment.

Relationships and Activities: none.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Moscow City Clinical Hospital № 52, Moscow; ³M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ⁴NPF "DNA-technology", Moscow, Russia.

Rud R. S.* ORCID: 0000-0001-8546-3634, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Kogan E. A. ORCID: 0000-0002-1107-3753, Novosadov V. M. ORCID: 0000-0003-3753-9328, Zaitsev A. Yu. ORCID: 0000-0002-8935-4950, Sedov V. P. ORCID: 0000-0003-2326-9347, Zaydenov V. A. ORCID: 0000-0002-0102-9740, Kupriyanova A. G. ORCID: 0000-0002-4538-8075, Kadochnikova V. V. ORCID: 0000-0003-4920-7566, Donnikov A. E. ORCID: 0000-0003-3504-2406, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0001-9587-6707.

*Corresponding author: ruslancardio@yandex.ru

Received: 25.08.2021 **Revision Received:** 11.10.2021 **Accepted:** 16.10.2021

For citation: Rud R. S., Blagova O. V., Kogan E. A., Novosadov V. M., Zaitsev A. Yu., Sedov V. P., Zaydenov V. A., Kupriyanova A. G., Kadochnikova V. V., Donnikov A. E., Nedostup A. V. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with corticosteroids in the treatment of lymphocytic myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4650. doi:10.15829/1560-4071-2021-4650

Проблема миокардита и в особенности его лечения остается одной из не решенных в кардиологии и внутренних болезней в целом. Истинная его частота неизвестна. В ранних исследованиях во время вспышек инфекции, вызванной вирусом Коксаки, поражение сердца предполагалось у 3,5-5% пациентов. В исследовании Global Burden of Disease Study при оценке выписных эпикризов за период с 1990 по 2013гг было выявлено лишь 22 случая миокардита на 100 тыс. пациентов ежегодно [1]. Сложность диагностики миокардита состоит в том, что достоверный диагноз можно поставить только с помощью эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), которая используется нечасто; неинвазивного “золотого стандарта” не существует. В связи с труднодоступной диагностикой лечение миокардита нередко не проводится, что при-

водит к снижению систолической функции левого желудочка (ЛЖ), его ремоделированию с развитием дилатации сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной смерти.

Верификация диагноза миокардита с помощью ЭМБ необходима, в первую очередь, с целью проведения его дифференцированной терапии. Высокоэффективной противовирусной терапии на сегодня не существует (хотя при выявлении отдельных возбудителей такая терапия оправдана и необходима), основу лечения миокардита, особенно, тяжелых его форм, составляет иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Если не брать редкие формы тяжелого миокардита (гранулематозный, эозинофильный, гигантоклеточный), то для основного морфологического

варианта — лимфоцитарного миокардита (ЛМ) — условием проведения ИСТ считается отсутствие вирусного генома в миокарде (рис. 1). Работы последних лет показывают также эффективность ИСТ при наличии генома парвовируса В19 в миокарде [2, 3].

Целесообразность ИСТ при вируснегативном ЛМ была подтверждена в хорошо известном исследовании TIMIC 2009г и в последующих более крупных европейских одноцентровых когортных исследованиях [4]. Важно подчеркнуть, что в тех же исследованиях показано неблагоприятное течение миокардита в отсутствие ИСТ (в контрольных группах отмечены стойкая систолическая дисфункция ЛЖ и нарастание летальности). Исследование TIMIC считается эталонным и с точки зрения выбора режима ИСТ: стандартным протоколом остается назначение высоких доз кортикостероидов (1 мг/кг из расчета на преднизолон) в течение месяца с последующим ступенчатым снижением, в сочетании с азатиоприном 1–2 г/кг, на срок обычно 6 мес. Вместе с тем, применение высоких доз кортикостероидов даже в течение ограниченного времени сопряжено с развитием серьезных побочных эффектов; азатиоприн также их не лишен, что может потребовать досрочной отмены препаратов, поиска альтернативных решений.

Однако в отличие от многих других иммуно-опосредованных заболеваний, при миокардите общепринятые альтернативные схемы лечения полностью

отсутствуют; практически нет специально спланированных исследований с применением других цитостатиков, а также биологических препаратов таргетного действия. Одним из очень немногих препаратов, которые успешно применялись при миокардитах у отдельных пациентов, является микофенолата мофетил (ММ). Он представляет из себя пролекарство, быстро метаболизирующееся до микофеноловой кислоты — селективного, неконкурентного, обратимого ингибитора инозин-монофосфат-дегидрогеназы, фермента *de novo* пути синтеза гуаниновых нуклеотидов, важного для пролиферации В- и Т-лимфоцитов. К дополнительным эффектам препарата относят индукцию апоптоза активированных антигенами клонов Т-лимфоцитов, снижение выработки антител и экспрессии молекул адгезии, подавление миграции лейкоцитов и моноцитов в очаги воспаления, антифибротическое воздействие.

Основными нишами применения ММ остаются трансплантология и ревматология. В единственном клиническом исследовании с участием 20 больных вируснегативным ЛМ изучался эффект ММ в дозе 1 г/сут. с постепенным повышением дозы через 4 нед. до 2–3 г/сут.: через 6 мес. терапии отмечено достоверное возрастание фракции выброса (ФВ) ЛЖ, уменьшение его объема, снижение уровней тропонина Т и NT-proBNP, улучшение функционального статуса больных [5]. Опубликовано также описание успешного назначения ММ для лечения резистент-

Рис. 1. Морфологические признаки ЛМ по данным гистологического (верхний ряд) и иммуногистохимического (нижний ряд) исследований биоптатов миокарда правого желудочка.

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.

ного к стандартной ИСТ гигантоклеточного миокардита [6].

Эти данные внушают оптимизм и дают основания для более детального изучения возможностей применения ММ при миокардитах. Однако монотерапия ММ не может считаться оптимальной; исследования ММ в комбинации с кортикостероидами не проводились, отсутствуют сравнительные со стандартным режимом лечения исследования; рекомендации по применению ММ при ЛМ не разработаны. В России существует также проблема с производством азатиоприна, который в последние годы не раз надолго исчезал из аптечной сети, что при отсутствии альтернативных схем ставило больных с миокардитом в очень сложное положение.

Все это делает настоящее исследование высоко актуальным.

Цель: изучить эффективность и безопасность ММ (в комбинации с кортикостероидами) в лечении ЛМ в сравнении со стандартной комбинацией кортикостероидов и азатиоприна.

Материал и методы

В исследование включено 46 больных с тяжелым и среднетяжелым ЛМ (34 мужчины и 12 женщин, средний возраст $48 \pm 11,1$ лет).

Критериями включения в исследование были возраст от 18 лет и старше, установленный с помощью ЭМБ диагноз ЛМ (активный или пограничный согласно далласским критериям, вирус-негативный, за исключением парвовируса В19), ХСН 2-4 функционального класса (ФК) по NYHA, признаки дисфункции ЛЖ, сохраняющиеся после 2 мес. оптимальной медикаментозной терапии (конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ $>5,5$ см, ФВ $<50\%$), наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования служили инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая ИБС с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий (от 70% и более), врожденные пороки сердца, инфекционный эндокардит, тиреотоксическое, гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ >14 мм), гипертрофическая кардиомиопатия, саркоидоз, болезни накопления, амилоидоз, диффузные болезни соединительной ткани и системные васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, химиотерапия антрациклиновыми препаратами, операция на сердце давностью <2 мес.

Методы исследования. Всем пациентам выполнялись физическое и стандартное лабораторное исследование, определение уровня антикардиальных антител к антигенам ядер кардиомиоцитов, эндотелия, кардиомиоцитов, волокон проводящей системы сердца, гладкой мускулатуры в крови методом непрямой иммунофлуоресценции (лаборатории

ФНЦТиИО им. В. И. Шумакова и НИИ педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, по показаниям — коронарография ($n=24$) или мультиспиральная компьютерная томография сердца с в/в контрастированием ($n=21$), магнитно-резонансная томография сердца ($n=23$). Для исключения системной вирусной инфекции проводилось исследование крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Диагноз миокардита у всех больных верифицирован с помощью ЭМБ правого желудочка доступом через бедренную вену с использованием биопсийных щипцов Cordis. Производился забор 3-5 участков миокарда с последующим гистологическим (окраски гематоксилин-эозином и по Ван Гизону), иммуногистохимическим (с антителами к CD3, CD45, CD20, CD68) и вирусологическим (ПЦР в реальном времени с определением ДНК парвовируса В19, аденовирусов, полного спектра вирусов герпетической группы) исследованиями. Диагноз активного/пограничного миокардита ставился на основании далласских критериев, дополненных иммуногистохимическими критериями.

Дизайн исследования. Исследование носило характер одноцентрового когортного проспективного. После подтверждения диагноза ЛМ, исключения вирусной инфекции тропной к миокарду (за исключением парвовируса В19) и оценки других критериев включения и исключения пациенты распределялись исследователем в одну из двух групп — основную или группу сравнения. В основную группу вошли 29 больных, получавших метилпреднизолон в начальной дозе 24-40 мг/сут. перорально в течение 1 мес. с последующим снижением до поддерживающей дозы (4-8 мг/сут.) в сочетании с ММ 2 г/сут. перорально. Из них 23 больных получали ММ в качестве первого препарата, еще шестерым он был назначен после азатиоприна (в связи с недостаточной эффективностью или побочными эффектами последнего). Группу сравнения составили 17 больных, получавших 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 получали также стандартную терапию ХСН, в которую вошли бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сакубитрил-валсартан, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Срок наблюдения составил в среднем 24 [12; 54] мес., не <6 мес. для каждого больного. Раз в полгода и в конце наблюдения проводилось контрольное обследование (оценка функционального статуса, стандартные анализы крови, определение уровня антикардиальных антител, ЭхоКГ, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру).

Таблица 1

Исходные структурно-функциональные параметры у больных основной группы и группы сравнения

Начальные параметры	Микофенолата мофетил (n=29)	Азатиоприн (n=17)	Достоверность различий (p)
Возраст	47,2±11,9	49,3±9,7	нд
Пол	М 72,4%; Ж 27,6%	М 76,5%; Ж 23,5%	нд
ФК ХСН (NYHA)	3 [2,5; 3]	3 [2,5; 3]	нд
Давность симптомов	10 [3,5; 9,0] мес.	9 [5,5; 31,5] мес.	нд
КДР ЛЖ	6,4±0,6 см	6,2±0,5 см	нд
КДО ЛЖ	188,7±55,2 мл	167,8±47,5	нд
КСО ЛЖ	130,3±44,1 мл	118,1±39 см	нд
ФВ ЛЖ	31,2±7,6%	29±9,1%	нд
Объем ЛП	98,3±30,3 мл	105±27,4 мл	нд
Объем ПП	72,1±29,3 мл	86,2±26,3 мл	нд
Размер ПЖ	3,2±0,6 см	3,4±0,5 см	нд
СДЛА	36,3±12,0 мм рт.ст.	44,1±8,5 мм рт.ст.	нд
Парвовирус В19 в миокарде	7 (24%)	2 (7%)	нд
Срок наблюдения	16 [8; 34] мес.	34 [20; 68] мес.	<0,05

Сокращения: Ж — женщины, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, М — мужчины, нд — недостоверно, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association.

Рис. 2. Сравнение исходного уровня антикардиальных антител у пациентов основной группы (ММ) и группы сравнения (азатиоприн).

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

Конечными точками исследования были смерть/трансплантация сердца, частота отмены/замены препарата в связи с побочными эффектами. Оценивались также динамика ФК ХСН, основных структурно-функциональных показателей сердца (ФВ, в т.ч. прирост на 10% и более, размеры ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)).

Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета SPSS версии 23. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее $\pm$ одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достовер-

Таблица 2

Объем медикаментозной и интервенционной терапии в основной группе и группе сравнения

Терапия	Микофенолата мофетил	Азатиоприн	Достоверность различий (p)
Метилпреднизолон (доза)	24 [24; 32] мг/сут.	24 [24; 24] мг/сут.	нд
Цитостатики (доза)	2 г/сут.	150 [100; 150] мг/сут.	-
Бета-адреноблокаторы	93,1%	95,7%	нд
Ингибиторы АПФ	67,9%	87%	нд
Сакубитрила-валсартан	27,6%	11,8%	нд
AMP	100%	100%	нд
Амиодарон	44,8%	73,9%	нд
Антикоагулянты	44,8%	60,9%	нд
ИКД	1 (3,4%)	2 (11,8%)	нд
CRT-D	0	2 (11,8%)	нд

Сокращения: AMP — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, CRT-D — сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, нд — недостоверно.

ность различий — с помощью критериев Стьюдента, χ^2 или теста Фишера, критериев Манна-Уитни, Уилкоксона. Для оценки выживаемости проводилось построение кривых Каплана-Майера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 33-20 от 25.11.2020). Все пациенты подписывали добровольные информированные согласия на проведение ЭМБ и последующей ИСТ.

Результаты

Сравнительная клиническая характеристика больных обеих групп представлена в таблице 1. Достоверных различий в исходных характеристиках между группами выявлено не было. Группы были полностью сопоставимы по возрасту, полу, ФК ХСН, степени систолической дисфункции, давности симптомов, размерам всех камер сердца. Достоверно меньший срок наблюдения в основной группе обусловлен преимущественным назначением ММ в течение последних 1-1,5 лет, когда в аптечной сети практически полностью отсутствовал азатиоприн, а также переходом в группу 6 больных, ранее получавших азатиоприн.

При сопоставлении степени иммунной активности миокардита, которая оценивалась по уровню антител к различным антигенам сердца, достоверных различий между группами также не выявлено (рис. 2).

Помимо ИСТ пациенты получали стандартную кардиотропную (по поводу ХСН), антиаритмическую и антикоагулянтную терапии (табл. 2). В нескольких случаях ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в обеих группах был заменен на сакубитрил-валсартан. Наряду с медикаментозной терапией, части больных проводилось интервенционное лечение. Кардиовертер-дефибриллятор (ИКД)

имплантирован одному пациенту из основной группы и двоим — из группы сравнения; два устройства CRT-D имплантированы пациентам из группы сравнения.

Динамика основных структурно-функциональных параметров сердца и уровня антикардиальных антител в группах лечения ММ и азатиоприном

В обеих группах отмечено достоверное и сопоставимое снижение ФК ХСН (рис. 3), которому соответствовало и заметное субъективное улучшение самочувствия больных.

В среднем через полгода дальнейшая оценка ЭхоКГ — каждые полгода, вплоть до окончания срока наблюдения либо до наступления неблагоприятного исхода. В зависимости от динамики ФВ определялся характер ответа на лечение: отличный — при возрастании ФВ на 10% и более, хороший — при возрастании на 5-9% и плохой — при меньшей степени возрастания либо снижении ФВ.

Сопоставимая высоко достоверная ($p < 0,001$) положительная динамика по ФВ отмечена в обеих группах через 6 мес. от начала лечения и к концу исследования (рис. 3). Общий прирост ФВ в группе ММ составил 15%, в группе азатиоприна — 15% к концу срока наблюдения. При этом отличный ответ на лечение получен, соответственно, у 68,2% и 66,7% больных, хороший — у 27,3% и 14,3%, плохой ответ — у 4,5% и 19,0%. В обеих группах отмечено также одинаковое достоверное ($p < 0,01$) снижение СДЛА, а также КДР ЛЖ, его конечно-систолический объем, объема левого и правого предсердий (рис. 3).

Кроме того, проведена оценка динамики титров антикардиальных антител в результате лечения. Титры всех видов антител снижались в обеих группах, однако к концу срока наблюдения достоверное снижение титров антител к антигенам кардиомиоцитов, эндотелия и волокон проводящей системы отмечено только в группе лечения ММ ($p < 0,05$).

Рис. 3. Динамика ФК ХСН и основных ЭхоКГ параметров у больных миокардитом в группах ММ и азатиоприна.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, NYHA — New York Heart Association.

Таблица 3

Конечные структурно-функциональные параметры у больных основной группы и группы сравнения

Конечные параметры	Микофенолата мофетил (n=29)	Азатиоприн (n=17)	Достоверность различий (p)
ФК ХСН (NYHA)	2 [1; 2]	1 [1; 2]	нд
КДР ЛЖ	6,0±0,7 см	5,8±0,6 см	нд
КДО ЛЖ	178,8±57,1 мл	163,3±61,8 мл	нд
КСО ЛЖ	98,4±32 мл	94,1±46 мл	нд
ФВ ЛЖ	44,7±8,3%	46,0±11,9%	нд
Объем ЛП	86,7±32,6 мл	91,2±47,3	нд
Объем ПП	64±28,1 мл	82,7±62,5 мл	нд
Размер ПЖ	3,1±0,3 см	2,9±0,4 см	нд
СДЛА	28,1±6,1 мм рт.ст.	30,7±12,1 мм рт.ст.	нд
МР	1 [1; 1,5]	1,5 [1; 2]	нд

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МР — митральная регургитация, нд — недостоверно, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, NYHA — New York Heart Association, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

Частота достижения конечных точек исследования в группах лечения ММ и азатиоприном

Конечные точки	Микофенолата мофетил	Азатиоприн	Достоверность различий (p)
Смерть	2 (6,9%)	2 (8,7%)	нд
Трансплантация	1 (3,4%)	1 (4,3%)	нд
Смерть + трансплантация	3 (10,3%)	2 (11,8%)	нд

Сравнение конечных структурно-функциональных параметров в группах лечения ММ и азатиоприном также не выявило достоверных различий (табл. 3).

Оценка исходов (конечных точек исследования)

В заключение проведено сопоставление основных исходов (конечных точек) у пациентов с миокардитом в группах лечения ММ и азатиоприном.

Летальность в группе ММ составила 6,9% (n=2), в группе азатиоприна — 8,7% (n=2). К концу исследования успешно выполнено по одной трансплантации сердца в каждой группе в связи с терминальной ХСН. По частоте летальных исходов, трансплантаций и показателя “смерть + трансплантация” различий между группами выявлено не было (табл. 4, рис. 4).

Причинами летальных исходов стали терминальная ХСН, инфекционные осложнения (в группе лечения азатиоприном) и внезапная аритмическая смерть (в группе лечения ММ). Один из умерших внезапно больных самостоятельно проводил курс голодания с целью снижения веса (возможны электролитные расстройства). Второй случай внезапной смерти развился у больного с частой желудочковой экстрасистолей, сохранявшейся на фоне насыщения амиодароном и приема бета-блокаторов; рассматривалась необходимость имплантации ИКД, однако смерть наступила в течение первого месяца лечения (когда принимать окончательное решение было рано).

Наличие генома парвовируса В19 в миокарде не оказывало влияния ни на непосредственные результаты лечения (степень улучшения структурно-функциональных параметров не отличалась от таковой у вируснегативных больных), ни на исходы заболевания (конечные точки). У парвовируснегативных больных к концу срока наблюдения отмечалось достоверное снижение титров антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов и волокон проводящей системы, чего не было отмечено у вирусопозитивных больных.

Сравнение переносимости и безопасности терапии ММ и азатиоприном

Субъективная переносимость цитостатиков в обеих группах была удовлетворительной, все возникавшие побочные симптомы были обусловлены кортикостероидной терапией и носили обратимый характер (регрессировали по мере уменьшения дозы до подерживающей).

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) либо развитием серьезной цитопении (преимущественно нейтропении и лимфопении в сочетании с умеренной анемией, также у 3 больных). Во всех случаях побочные эффекты азатиоприна

полностью регрессировали, что позволило начать терапию ММ не ранее, чем через месяц после отмены азатиоприна.

В дальнейшем в обеих группах не отмечено ни одного случая цитопении, который потребовал бы отмены препаратов. Инфекционные осложнения регистрировались в обеих группах и были представлены главным образом острой респираторной вирусной инфекцией и острым бронхитом (практически у всех больных, не чаще 1-2 раз в год); на период лихорадки и последующие 2-4 нед. цитостатик отменялся с возобновлением его приема по истечении этого срока, проводилась антибактериальная терапия. В одном случае (в группе азатиоприна) развилась пневмония.

Наиболее серьезными инфекционными осложнениями были случай лептоспирозного менингита, успешно излеченный в инфекционной больнице, у пациента 64 лет из группы ММ, и фатальный гнойный энцефалит неустановленной этиологии у больного 56 лет, получавшего азатиоприн. У погибшего была выявлена лимфопения, которая могла быть следствием коронавирусной инфекции (однако ПЦР и компьютерной томографией подтверждения не получено), развившегося сепсиса, а также побочным эффектом азатиоприна. Пациент, переживший менингит, перенес за полгода до начала лечения новую коронавирусную инфекцию (COVID-19); ММ был у него полностью отменен. Еще 9 больным цитостатики отменены к концу наблюдения с учетом стабильного положительного эффекта.

Коронавирусную инфекцию перенесли в целом 10 пациентов, включенных в исследование — 7 из них уже после включения на фоне проводимой ИСТ; тяжелого течения ни в одном случае отмечено не было, не выявлено также значимого обострения миокардита. Иных побочных эффектов цитостатиков (включая развитие опухолей) за время наблюдения не отмечено.

Обсуждение

Основным результатом настоящего исследования стала полная сопоставимость результатов терапии ЛМ как ММ, так и азатиоприном в комбинации с кортикостероидами и комплексной терапией ХСН. Объяснение сходной эффективности препаратов видится в общности механизмов их действия — ингибировании пуринового пути и, как следствие, подавлении клеточной пролиферации. Прямых сравнений подобного рода ранее никогда не проводилось, не исследовалась также эффективность комбинации ММ с кортикостероидами в лечении ЛМ как таковая. В исследовании впервые показана высокая эффективность комбинации ММ со средними дозами стероидов в лечении ЛМ. По своим клиническим характеристикам этот миокардит следует рассматривать как подострый или хронический (средняя дав-

Рис. 4. Сравнение основных конечных точек в группах лечения ММ и азатиоприном. Кривые Каплана-Майера.

ность появления симптомов составила 9,5 [4; 20,25] мес.), вируснегативный либо позитивный по парвовирусу В19.

Несмотря на отсутствие рандомизации и специального подбора пар по принципу “случай-контроль”, пациенты обеих групп оказались полностью сопоставимы по своим исходным характеристикам (функциональный статус, ЭхоКГ параметры, антикардиальные антитела). Отсутствие рандомизации было связано, в первую очередь, с продолжительными по времени

перебоями в производстве азатиоприна и его аналогов в России в 2018-2020гг, в связи с чем в эти годы преимущественно назначался ММ, и срок наблюдения в основной группе оказался несколько короче, чем в группе азатиоприна. Тем не менее и в группе ММ он превысил 1 год (в среднем 16 мес.), что можно считать более чем достаточным для оценки эффективности и безопасности. К примеру, в исследовании TIMIC наблюдение длилось 6 мес.

Другой характеристикой миокардита у больных, включенных в настоящее исследование, следует считать тяжесть его течения и отсутствие тенденции к спонтанному улучшению: несмотря на длительно (не менее 2 мес.) проводившуюся максимально возможную терапию ХСН, у всех пациентов на момент включения сохранялись симптоматика на уровне 3 ФК ХСН, систолическая дисфункция (ФВ составляла в среднем 30%) и дилатация камер сердца. Таким образом, имелись несомненные показания к проведению ИСТ.

В обеих группах доказан несомненный положительный эффект в отношении основных структурно-функциональных параметров: ФВ ЛЖ, его размеров, объема левого предсердия (динамика конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ также была положительной, но недостоверной), СДЛА, митральной регургитации. При этом не только начальные, но и конечные показатели у больных обеих групп достоверно не отличались, средняя степень прироста ФВ составила 15%, примерно у 2/3 больных был получен прирост ФВ на 10% и более. При лечении азатиоприном оказалось больше пациентов с плохим эффектом терапии (у 19% из них ФВ выросла менее чем на 5% либо уменьшилась в сравнении с 4,5% в группе ММ), что при большем числе больных может стать значимым. Однако по результатам исследования у нас пока нет оснований говорить о более высокой эффективности ММ. Возможно, сыграл роль и больший срок наблюдения в группе азатиоприна.

К концу этого срока отмечено достоверное снижение титров основных антикардиальных антител (за исключением антител к ядрам кардиомиоцитов) только в группе лечения ММ. Можно думать о частичной утрате эффекта азатиоприна и кортикостероидов при длительном (в среднем 34 мес.) лечении с постепенным снижением доз. Однако учитывая тот факт, что у небольшой части больных именно недостаточное снижение титров антител (в сочетании с недостаточным приростом ФВ) стало основанием для замены азатиоприна на ММ, можно предполагать и более выраженную способность ММ подавлять выработку аутоантител. В литературе есть данные об эффективном подавлении гуморального иммунного ответа при лечении ММ других аутоиммунных заболеваний (аутоиммунного гепатита, например [7]), однако специальных сравнительных ис-

следований по влиянию на выработку антител нам найти не удалось.

С другой стороны, некоторое отрицательное влияние на степень снижения титров антител оказало наличие генома парвовируса В19 в миокарде. Эти данные требуют проверки и могут отражать способность вируса к индукции более выраженного аутоиммунного ответа, однако на конечные результаты лечения наличие вируса не повлияло. Роль парвовируса В19 в генезе миокардита не ясна — его с высокой частотой обнаруживают не только в миокарде пациентов с самыми разными заболеваниями сердца, но и в большинстве других органов и тканей взрослого человека, и даже большое количество копий вируса не всегда является доказательством его этиологической роли. Уже упоминались клинические работы, в которых была показана сопоставимая эффективность стандартного режима ИСТ у парвовирусопозитивных и вируснегативных больных [2]. В исследовании клиники Шарите CAPASITY через 6 мес. ИСТ отмечено достоверное улучшение систолической функции ЛЖ, исчезновение воспалительных инфильтратов по данным повторной ЭМБ (при неизменном количестве копий парвовируса В19) независимо не только от факта наличия вируса, но и от степени вирусной нагрузки [3]. Во всяком случае, наше исследование показало эффективность ММ независимо от наличия парвовируса и не дает оснований опасаться назначения как ММ, так и азатиоприна у больных с парвовирусопозитивным ЛМ.

Оказались также полностью сопоставимыми в обеих группах показатели летальности и трансплантации. Следует отметить, что обе смерти в группе лечения ММ носили аритмический характер и, вероятно, могли быть предотвращены имплантацией ИКД. Однако абсолютных показаний ни у одного из пациентов не было (у первого ФВ превысила 35%, у второго лечение миокардита было только начато). Случаи трансплантации сердца в обеих группах были обусловлены недостаточной эффективностью комплексной терапии, которая не смогла предотвратить развития терминальной ХСН в сроки от 1 до 4 лет. Однако у обоих пациентов нельзя исключить генетическую составляющую дисфункции миокарда (у одного из них — повышенная трабекулярность ЛЖ на грани некомпактного миокарда), которая препятствовала достижению оптимального терапевтического эффекта.

Как уже отмечено, мировой опыт применения ММ, в т.ч. в сопоставлении с другими иммуносупрессивными агентами, распространяется преимущественно на системные иммунные заболевания, в области которых проведено немало сравнительных исследований. Так, ММ показал равную эффективность с азатиоприном в лечении интерстициальных заболеваний легких (частота побочных эффектов ММ была существенно ниже — 33,3% vs 13,6% [8]).

При системной красной волчанке накапливаются данные о более низком риске обострений при лечении ММ в сравнении с азатиоприном, что объясняют более выраженным подавлением пролиферации В-лимфоцитов [9]. В то же время при таких агрессивных заболеваниях, как ANCA-ассоциированные некротизирующие васкулиты, ММ в ряде исследований уступал по эффективности основному цитостатическому агенту — циклофосфамиду [10]. Нередка практика дополнительного назначения ММ у пациентов с недостаточным эффектом стандартной ИСТ, к примеру, при аутоиммунном гепатите.

Подобный опыт есть и в отношении одной из самых тяжелых форм аутоиммунного миокардита — гигантоклеточного [6]: диагноз поставлен при ЭМБ, из системных проявлений имелся язвенный колит; крайняя степень систолической дисфункции (ФВ 6%) потребовала имплантации желудочкового аппарата вспомогательного кровообращения, пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим назначением преднизолона 50 мг/сут., циклоспорина 50 мг/сут. и в/в иммуноглобулина, стандартная терапия ХСН. В связи с сохранением дисфункции (ФВ 15%) к лечению был добавлен ММ 1,5 г/сут. с постепенным увеличением дозы до 3 г/сут. Через 25 мес. ФВ достигла 45%, функциональный статус значительно улучшился. Случай успешного добавления ММ к преднизолону описан и при эозинофильном миокардите.

Однако еще раз отметим, что целенаправленных клинических исследований, в которых изучалась бы эффективность и безопасность ММ при миокардите (в виде монотерапии, в сочетании с кортикостероидами, в сопоставлении с другими режимами ИСТ), практически нет. Если препарат и упоминается, то как правило в контексте лечения миокардита при системных иммунных заболеваниях [11], включая саркоидоз с поражением сердца [12]. В последнем исследовании с участием 77 больных сравнение монотерапии кортикостероидами и их комбинации с ММ показало более выраженный эффект комбинированной терапии в сочетании с лучшей ее переносимостью (за счет снижения доз кортикостероидов).

Существует единственное исследование эффективности монотерапии ММ при ЛМ у людей [5]. В него включено 20 пациентов, которые получали ММ 1 г/сут. с постепенным повышением дозы через 4 нед. до 2-3 г/сут. при системном аутоиммунном заболевании соединительной ткани или резистентном к стандартной ИСТ вирус-негативном ЛМ. Через 6 мес. терапии ФВ ЛЖ достоверно возросла с 54% (44-61%) до 57% (50-61%), КДО ЛЖ уменьшился с 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, улучшился функциональный статус (исходно 2-3 ФК); не было случаев отмены препарата.

В наше исследование изначально включались более тяжелые больные (средняя ФВ составила ~30%), ИСТ носила комплексный характер (цитостатик в сочетании со стероидами), что, вероятно, и позволило получить более выраженный положительный клинический эффект. Важным отличием нашего исследования был также изолированный характер ЛМ (пациенты с системными заболеваниями исключались), из маркеров аутоиммунной активности имелось лишь повышение титров антикардиальных антител. Таким образом, наши данные позволяют распространить опыт применения ММ за рамки системной иммунной патологии.

Полученные нами результаты дают основания рекомендовать комбинацию ММ с кортикостероидами как в качестве стартовой терапии ЛМ, так и в случаях недостаточной эффективности, непереносимости стандартного режима (азатиоприн + стероиды) либо при недоступности азатиоприна. Отметим, что все случаи цитопении, которые развились при лечении азатиоприном и еще до начала исследования требовали его замены на ММ (в связи с чем мы не оцениваем частоту этого побочного эффекта), возникли через несколько месяцев и даже лет после начала приема азатиоприна — возможно, на фоне планового снижения дозы стероидов, которые, как хорошо известно, обладают стимулирующим воздействием на костный мозг.

По частоте инфекционных осложнений заметных различий выявлено не было (в основном, они носили характер “банальной” острой респираторной вирусной инфекции). Других побочных эффектов ММ, о которых сообщается в литературе (обусловленная подавлением пролиферации эпителия диспепсия, повышение уровня печеночных трансаминаз, амилазы, герпетические инфекции, которые регрессировали по мере снижения дозы [13]), мы не наблюдали. С учетом возможно лучшего профиля безопасности ММ его назначение можно рассматривать при затрудненном контроле за показателями крови, у более пожилых, коморбидных пациентов, однако необходимо дальнейшее наблюдение. Каких-либо предикторов эффективности ММ выявить пока не удалось.

В завершение еще раз упомянем об относительно благоприятном течении как новой коронавирусной инфекции, так и собственно миокардита у тех 7 пациентов из обеих групп, которые к моменту инфицирования находились на комбинированной ИСТ. В соответствии с общими принципами лечения инфекций на фоне ИСТ мы временно отменяли цитостатик без отмены кортикостероидов и назначали антибактериальную терапию; ни одному из пациентов не потребовалось проведение неинвазивной или тем более искусственной вентиляции легких, ни в одном случае не развилось обострения миокардита. С другой стороны, 3 больных были включены в ис-

следование после COVID-19, которая, с большой вероятностью, сыграла роль в развитии или аггравации ранее не диагностированного миокардита. В литературе имеются сведения не только об эффективности кортикостероидов при COVID-19 [14], но и о возможной пользе непрерывной ИСТ, включающей цитостатики, однако в отношении ММ и азатиоприна дается рекомендация об их немедленной отмене на время болезни [15]. Этот вопрос также заслуживает отдельного изучения в нынешних специфических условиях.

Ограничения исследования. Ограничениями исследования являются относительно небольшое количество больных (сопоставимое, однако, с исследованием TIMIC) и вызванное объективными причинами отсутствие рандомизации (группы были полностью сопоставимы по исходным параметрам).

Заключение

У пациентов с вируснегативным, а также парвовирус-позитивным ЛМ среднетяжелого и тяжелого

течения сочетание умеренных доз кортикостероидов с ММ в дозе 2 г/сут., как минимум, не менее эффективно, чем стандартный режим ИСТ (стероиды с азатиоприном). При отсутствии исходных различий по всем основным структурно-функциональным параметрам сердца и более коротком периоде наблюдения в группе ММ отмечалась тенденция к более выраженному снижению титров антикардиальных антител в сочетании с лучшей переносимостью (отсутствие случаев цитопении). Наличие генома парвовируса В19 в миокарде не оказывало влияния на непосредственные результаты и исходы лечения. ММ в комбинации с кортикостероидами может быть рекомендован как альтернативный режим ИСТ ЛМ — как в качестве первичной терапии, так и при неэффективности/непереносимости стандартного режима (азатиоприн в комбинации с кортикостероидами).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Theo Vos, Ryan M Barber, Brad Bell, et al. Global Burden of Disease Study C. 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. *Lancet*. 2015;386:743-800. doi:10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
2. Blagova O, Nedostup A, Kogan E, et al. Immunosuppressive therapy of biopsy proved immune-mediated lymphocytic myocarditis in the virus-negative and virus-positive patients. *Cardiovasc Pathol*. 2020;49:107260. doi:10.1016/j.carpath.2020.107260.
3. Tschöpe C, Elsanhoury A, Schlieker S, et al. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1468-9. doi:10.1002/ejhf.1560.
4. Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004228. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
5. De Luca G, Campochiaro C, Sartorelli S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with virus-negative lymphocytic myocarditis: A prospective cohort study. *J Autoimmun*. 2020;106:102330. doi:10.1016/j.jaut.2019.102330.
6. Akita T, Mori S, Onishi A, et al. Successful Triple Combination Immunosuppressive Therapy with Prednisolone, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil to Treat Recurrent Giant Cell Myocarditis. *Intern Med*. 2019;58(14):2035-9. doi:10.2169/internalmedicine.2471-18.
7. Yu ZJ, Zhang LL, Huang TT, et al. Comparison of mycophenolate mofetil with standard treatment for autoimmune hepatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(7):873-7. doi:10.1097/MEG.0000000000001367.
8. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019;156(5):896-906. doi:10.1016/j.chest.2019.05.023.
9. Yap DYH, Chan TM. B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis-Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6231. doi:10.3390/ijms20246231.
10. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):399-405. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214245.
11. Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur Heart J*. 2017;38(35):2649-62. doi:10.1093/eurheartj/ehx321.
12. Griffin JM, Chasler J, Wand AL, et al. Management of Cardiac Sarcoidosis Using Mycophenolate Mofetil as a Steroid-Sparing Agent. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00246-3. doi:10.1016/j.cardfail.2021.06.010.
13. Koukoulaki M, Iatrou C. The role of mycophenolate in the treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *World J Nephrol*. 2019;8(4):75-82. doi:10.5527/wjn.v8.i4.75.
14. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
15. Galimberti F, McBride J, Cronin M, et al. Evidence-based best practice advice for patients treated with systemic immunosuppressants in relation to COVID-19. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):775-80. doi:10.1016/j.clindermatol.2020.05.003.