

## Анализ эффективности иммуносупрессивной терапии лимфоцитарного миокардита по данным реальной клинической практики

Майрина С. В., Титов В. А., Митрофанова Л. Б., Павлова Е. С., Борцова М. А., Семенов А. П., Моисеева О. М.

**Цель.** Провести сравнительный анализ эффективности стандартной терапии сердечной недостаточности без назначения и в сочетании с комбинированной иммуносупрессивной терапией у больных с морфологически документированным лимфоцитарным миокардитом (ЛМ), на основе данных реальной клинической практики.

**Материал и методы.** В наблюдательное исследование включено 70 пациентов с морфологически документированным ЛМ, 40% (n=28) из которых получили иммуносупрессивную терапию. Всем пациентам выполнено стандартное эхокардиографическое и лабораторное обследование, эндомикардиальная биопсия с гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим анализом. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением выполнена 74% пациентов. Все пациенты исходно получали стандартную терапию сердечной недостаточности.

**Результаты.** Группы не различались по демографическим характеристикам и эхокардиографическим параметрам. Назначение иммуносупрессивной терапии сопровождалось увеличением фракции выброса на 12,2% по сравнению с 6,4% на фоне стандартной терапии,  $p=0,02$ . При анализе комбинированной конечной точки «выживаемость и потребность в трансплантации сердца» не выявлено существенных различий в зависимости от режима медикаментозной терапии (log-rank  $p=0,97$ ).

**Заключение.** Прогноз больных с хроническим ЛМ зависит от активности патологического процесса, степени тяжести гемодинамических нарушений и желудочковых нарушений ритма, а также от наличия персистирующей вирусной инфекции. Соблюдение алгоритма отбора больных перед назначением иммуносупрессивной терапии сопровождается улучшением глобальной сократительной способности миокарда.

**Ключевые слова:** миокардит, иммуносупрессивная терапия, прогноз.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Транскриптомные биосигнатуры клеток периферической крови для

оценки прогноза течения некоронарогенных заболеваний миокарда» № А20-120092490041-0.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Майрина С. В.\* — м.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-0015-8620, Титов В. А. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0001-7923-0084, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Павлова Е. С. — врач рентгенолог, ORCID: 0000-0002-1361-7988, Борцова М. А. — зав. кардиологическим отделением № 8, ORCID: 0000-0002-9694-7850, Семенов А. П. — зав. кардиологическим отделением № 7, ORCID: 0000-0003-0459-4494, Моисеева О. М. — д.м.н., зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
sonya.spbgmu16@gmail.com

ЛЖ — левый желудочек, ЛМ — лимфоцитарный миокардит, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, HLA-DR — человеческий лейкоцитарный антиген DR, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.

Рукопись получена 17.09.2021

Рецензия получена 30.09.2021

Принята к публикации 07.10.2021



**Для цитирования:** Майрина С. В., Титов В. А., Митрофанова Л. Б., Павлова Е. С., Борцова М. А., Семенов А. П., Моисеева О. М. Анализ эффективности иммуносупрессивной терапии лимфоцитарного миокардита по данным реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4696. doi:10.15829/1560-4071-2021-4696

## Effectiveness of immunosuppressive therapy for lymphocytic myocarditis according to data from actual clinical practice

Mairina S. V., Titov V. A., Mitrofanova L. B., Pavlova E. S., Bortsova M. A., Semenov A. P., Moiseeva O. M.

**Aim.** To compare the effectiveness of standard heart failure therapy with and without combined immunosuppressive therapy in patients with documented lymphocytic myocarditis (LM) based on data from actual clinical practice.

**Material and methods.** This observational study included 70 patients with documented LM, 40% (n=28) of whom received immunosuppressive therapy. All patients underwent standard echocardiographic and laboratory investigations, endomyocardial biopsy with histological, immunohistochemical and molecular genetic analysis. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging was performed in 74% of patients. All patients received standard therapy for heart failure at baseline.

**Results.** The groups did not differ in demographic and echocardiographic characteristics. The appointment of immunosuppressive therapy was accompanied by an increase in ejection fraction by 12,2% compared to 6,4% ( $p=0,02$ ). There were no significant differences in combined endpoints (survival and the need for heart transplantation) depending on therapy regimen (log-rank  $p=0,97$ ).

**Conclusion.** The prognosis of patients with chronic LM depends on the process activity, the severity of impaired hemodynamics and ventricular arrhythmias, as well as on the presence of persistent viral infection. Compliance with patient selection

algorithm before prescribing immunosuppressive therapy is associated with the improvement in myocardial global contractility.

**Keywords:** myocarditis, immunosuppressive therapy, prognosis.

**Relationships and Activities.** The study was carried out within the State Assignment of the Russian Ministry of Health "Transcriptomic biosignatures of peripheral blood cells for the prognosis of non-coronary myocardial disease course" № А20-120092490041-0.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Mairina S. V.\* ORCID: 0000-0002-0015-8620, Titov V. A. ORCID: 0000-0001-7923-0084, Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Pavlova E. S. ORCID: 0000-0002-1361-7988, Bortsova M. A. ORCID: 0000-0002-9694-7850, Semenov A. P. ORCID: 0000-0003-0459-4494, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

\*Corresponding author: sonya.spbgmu16@gmail.com

Received: 17.09.2021 Revision Received: 30.09.2021 Accepted: 07.10.2021

For citation: Mairina S. V., Titov V. A., Mitrofanova L. B., Pavlova E. S., Bortsova M. A., Semenov A. P., Moiseeva O. M. Effectiveness of immunosuppressive

therapy for lymphocytic myocarditis according: data from actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4696. doi:10.15829/1560-4071-2021-4696

Миокардит остается одним из наиболее сложных диагнозов не только в связи с мозаичностью и неспецифичностью клинических проявлений заболевания, но и в связи с достаточно сложным алгоритмом подтверждения диагноза, нередко требующим для его верификации и выбора оптимального метода лечения проведения прижизненной эндомикардиальной биопсии (ЭМБ). Большинство пациентов с диагнозом острый миокардит отвечают на стандартную терапию сердечной недостаточности (СН) и/или антиаритмическую терапию. Анализ двухлетнего динамического наблюдения пациентов с морфологически документированным миокардитом в клинике “Charite” показывает, что в 26% случаев фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) изначально не снижалась, в 27% случаев она восстанавливалась ко 2 году наблюдения, а у 34% пациентов улучшалась на фоне стандартной терапии СН [1]. Однако течение острого миокардита может быстро меняться. Поэтому пациенты с подозрением на миокардит и повышением уровня тропонина или изменениями на электрокардиограмме должны подлежать госпитализации. Нередко при госпитализации у пациентов с тяжелым течением миокардита используются альтернативные методы лечения и, в частности, иммуносупрессивная терапия. Однако, по мнению большинства экспертов, иммуносупрессивная терапия у больных с острым и фульминантным миокардитом должна обсуждаться только после гистологической и иммуногистохимической верификации диагноза таких редких форм воспалительных заболеваний миокарда, как гигантоклеточный, эозинофильный, гранулематозный и аутоиммунный миокардит [2]. Последний, как правило, ассоциирован с системными заболеваниями соединительной ткани. В отношении других форм воспалительных заболеваний миокарда ситуация более сложная. Результаты единственного многоцентрового клинического исследования МТТ (MyocarditisTreatmentTrial), в которое из 2233 больных с подозрением на миокардит вошли 111 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и морфологически документированным лимфоцитарным воспалением, не подтвердили положительного влияния иммуносупрессивной терапии на комбинированную конечную точку (выживаемость больных и потребность в трансплантации сердца) и глобальную сократительную способность миокарда [3]. Однако активное внедрение иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов анализа ЭМБ позволило сформулировать основные

принципы отбора больных для проведения иммуносупрессивной терапии: давность заболевания  $\geq 3$  мес., наличие систолической дисфункции ЛЖ, гистологических и иммуногистохимических критериев миокардита, а также отсутствие вирусного генома. Но в реальной клинической практике редко удается реализовать предложенный алгоритм, что наглядно демонстрирует дискуссия, которая развернулась вокруг Российских рекомендаций по ведению больных с миокардитом.

Цель настоящего исследования: на основе данных реальной клинической практики провести сравнительный анализ эффективности стандартной терапии СН без назначения и в сочетании с комбинированной иммуносупрессивной терапией у больных с морфологически документированным лимфоцитарным миокардитом (ЛМ).

#### Материал и методы

За период с 2017 по 2020гг в обсервационное исследование включено 70 пациентов в возрасте 18-64 лет (66% мужчин) с документированным ЛМ (количество  $CD3^+$ -клеток в биоптатах миокарда 18 [15; 22] на  $mm^2$ ) и давностью заболевания  $>3$  мес., проходивших лечение в НМИЦ им. В.А. Алмазова. Протокол исследования получил одобрение локального этического комитета Центра. Все исследования с участием физических лиц выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией после подписания информированного согласия. Для включения в исследование мы использовали критерии диагностики воспалительного заболевания миокарда, предложенные экспертной группой Европейского общества кардиологов [2].

Всем пациентам, согласно современным рекомендациям, проводилось лечение, направленное на коррекцию симптомов СН и/или нарушений ритма [4, 5]. Наряду с базисной терапией, 40 процентам пациентов, руководствуясь данными анамнеза, особенностями клинического течения и морфологического анализа ЭМБ, назначалась иммуносупрессивная терапия, как в виде монотерапии глюкокортикостероидами, так и в комбинации с цитостатическими препаратами. В назначении гормональной терапии мы придерживались схемы, предложенной в исследовании TIMIC: преднизолон по 1 мг/кг в день в течение 1 мес., с последующим снижением по 0,33 мг/кг в течение 5 мес. [6].

Всем пациентам выполнено стандартное эхокардиографическое обследование (ЭхоКГ) на аппарате Vivid 7 (GE, США) на момент верификации

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах

	Группа с иммуносупрессивной терапией, n=28	Группа без иммуносупрессивной терапии, n=42	p
Возраст, лет	38,7±14,0	40,4±11,9	0,59
Пол, м:ж	15:13	31:11	0,08
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,7±5,6	26,1±6,2	0,34
Курения, n (%)	15 (54)	23 (55)	0,92
Перенесенная за последние 12 мес. инфекция, n (%)	16 (57)	23 (55)	0,84
Аутоиммунные заболевания, n (%)	2 (7)	9 (21)	0,11
Время от момента первых клинических симптомов до постановки диагноза, дни	104 [24; 255]	93 [34; 295]	0,96
<b>Дебют заболевания</b>			
Болевой синдром, n (%)	9 (32)	17 (41)	0,48
Симптомы сердечной недостаточности, n (%)	24 (86)	36 (86)	1,00
III/IV ФК (NYHA), n (%)	22 (79)	29 (69)	0,38
Кардиогенный шок, n (%)	6 (21)	2 (5)	0,03
Системная гипотензия, n (%)	14 (50)	7 (17)	<0,01
<b>Нарушения ритма и/или проводимости</b>			
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	6 (21)	12 (29)	0,50
Желудочковая тахикардия, n (%):	19 (68)	27 (64)	0,76
— неустойчивая, n (%)	6 (21)	18 (43)	0,06
— устойчивая, n (%)	13 (46)	9 (21)	0,03
<b>Параметры ЭхоКГ</b>			
Продольный размер ЛП, мм	45,1±8,2	46,5±7,3	0,48
КДР ЛЖ, мм	62,6±10,3	66,5±11,5	0,15
КСР ЛЖ, мм	52,9±9,5	54,5±14,4	0,62
Фракция выброса ЛЖ, %	28,5±11,6	30,7±11,4	0,43
ПЖ парастернальная позиция, мм	31,9±6,8	32,8±5,2	0,51
TAPSE, мм	16,9±4,7	18,3±3,2	0,17
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	36,8±10,5	38,3±9,8	0,52
<b>Параметры МРТ сердца</b>			
	n=21	n=31	
ФВ ЛЖ, n (%)	31,6±12,2	27,5±13,2	0,34
Отек миокарда по T2ВИ, n (%)	11 (52)	8 (26)	>0,05
LGE, n (%)	20 (95)	30 (97)	0,77
<b>Лекарственная терапия</b>			
БАБ + иАПФ/АРА, n (%)	27 (96)	38 (91)	0,34
БАБ + иАПФ/АРА + диуретики, n (%)	22 (79)	33 (79)	0,71
Иммуноглобулины, n (%)	9 (32)	6 (14)	0,04
Инотропные препараты, n (%)	10 (36)	10 (24)	0,44
<b>Исходы заболевания</b>			
Трансплантация сердца, n (%)	5 (18)	2 (5)	0,07
Летальный исход, n (%)	1 (4)	4 (10)	0,34

**Сокращения:** АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАБ — бета-адреноблокаторы, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография, T2ВИ — T2-взвешенное изображение, LGE — позднее контрастное усиление, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана.

диагноза и повторно через 7 [5; 12] мес. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (гадовист Gd-DO3A 0,2 мл/кг массы тела) выполнена на высокопольном Magnetom Trio A Tim 3,0T (Siemens) 74% пациентов. Каждому третьему пациенту в дальнейшем проводилось контрольное МРТ обследование. Для оценки воспали-

тельных изменений в миокарде использовались критерии консенсуса Lake Louise: фокальное или глобальное повышение интенсивности МР-сигнала на T2-ВИ, увеличение коэффициента глобального раннего контрастного усиления миокарда и наличие очагов позднего контрастного усиления в миокарде [7]. Пациентам с промежуточной и высокой предтесто-

Таблица 2

**Данные стандартного лабораторного обследования и результаты гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследования биоптатов миокарда**

	Группа с иммуносупрессивной терапией, n=28	Группа без иммуносупрессивной терапии, n=42	p
Некроз/дистрофия кардиомиоцитов, n (%)	24 (86)	18 (43)	<0,01
Фиброз, n (%)	20 (71)	35 (83)	0,23
CD3 <sup>+</sup> клеток/мм <sup>2</sup> , Me (Q25-Q75)	21 [16; 34]	17 [14; 20]	0,06
≥30 CD3 <sup>+</sup> -клеток, n (%)	7 (25)	2 (5)	0,01
CD68 <sup>+</sup> Т-лимфоциты, клеток/мм <sup>2</sup> , Me (Q25-Q75)	16 [7; 23]	17 [12; 24]	0,47
HLA-DR 1:4	3 (3;4)	3 (3;4)	0,48
Вирусный геном, n (%):	13 (46)	21 (50)	0,77
— Энтеновирус, n (%)	9 (32)	13 (31)	0,92
— Герпес вирус 6 типа, n (%)	0	4 (10)	0,09
— Парвовирус, n (%)	10 (36)	11 (26)	0,39
<b>Лабораторные данные</b>			
Повышение уровня тропонина I нг/мл, n (%)	10 (35)	7 (17)	0,09
NT-проBNP, пг/мл	2091 [678; 3861]	1490 [365; 4928]	0,81
С-реактивный белок, мг/л	2,8 [1,2; 4,1]	4,2 [1,5; 16,0]	0,12

**Сокращения:** HLA-DR — антиген главного комплекса гистосовместимости II класса, NT-проBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.

вой вероятностью проводилась коронароангиография (n=42). В качестве дополнительных методов исследования пациентам выполнялось суточное мониторирование электрокардиограммы, определение уровня С-реактивного белка на автоматическом биохимическом анализаторе “CobasIntegra 400+” турбидиметрическим методом, оценка сывороточной концентрации N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-проBNP) электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys (Roche Diagnostic) и тропонина I — иммуноферментным методом.

Всем пациентам перед началом терапии выполнена ЭМБ. Повторное морфологическое исследование потребовалось 14 пациентам, получавшим иммуносупрессивную терапию, и одному пациенту на фоне стандартной терапии СН. Биоптаты миокарда фиксировали 10% забуференным формалином. Парафиновые срезы 2-3 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, по ван Гизону с эластикой (Masson elastic trichrome) для выявления фиброзных изменений в миокарде; толуидиновым синим и азур-эозином для качественной и количественной оценки воспалительных инфильтратов. Иммуногистохимический анализ биоптатов миокарда проводился с использованием специфических антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR, cloneLN3, Leica, 1:300) и маркеру Т-лимфоцитов (CD-3, поликлональные антитела, DAKO, 1:800). Экспрессия HLA-DR в 3-4 балла указывала на появление антигена на негемопетических клетках, характерного для аутоиммунного генеза заболевания. Активный миокардит диагности-

ровался при наличии некрозов/дистрофии кардиомиоцитов и воспалительного инфильтрата, включающего ≥7 CD3<sup>+</sup>-клеток на мм<sup>2</sup> [2]. Морфологические формы гигантоклеточного, эозинофильного, гранулематозного воспаления, а также ЛМ у больных с системными заболеваниями соединительной ткани были критериями невключения в исследование. Также в исследование не включались пациенты с документированными стенозами коронарных артерий ≥50%, гемодинамически значимой клапанной или клинически значимой сопутствующей патологией.

ДНК кардиотропных вирусов выявляли методом полимеразной цепной реакции. Диагностику РНК-содержащего энтеровируса осуществляли с помощью иммуногистохимического анализа биоптатов миокарда на VP-1 капсидный белок вируса (моноклональные антитела, Clone 5-D8/1, DAKO).

Клиническая характеристика групп в зависимости от объема и характера проводимой терапии представлена в таблице 1.

Статистический анализ проводился с использованием прикладных статистических программ IBM SPSS 23, STATISTICA 64 v10.0. Дескриптивные показатели, имеющие приблизительно нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n), в остальных случаях — в виде медианы (Me) и квартилей. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных и категориальных показателей при-

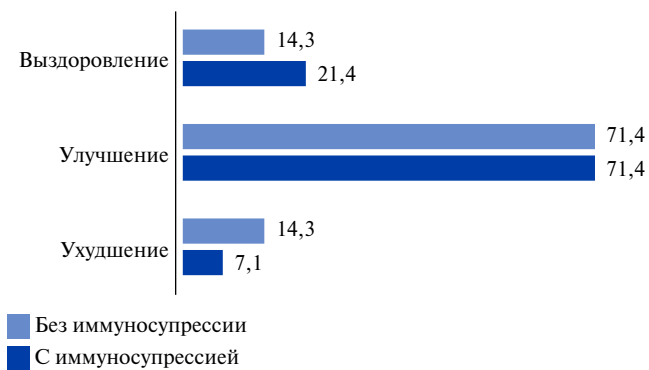


Рис. 1. Динамика ФВ ЛЖ за период наблюдения в зависимости от характера медикаментозной терапии.

менялся точный двусторонний критерий Фишера. Долгосрочный период наблюдения составил до 2 лет: 350 [206; 593] дней. Комбинированная конечная точка: выживаемость и потребность в трансплантации сердца, — оценивалась по методу Каплана-Мейера. Сравнение выживаемости в двух группах выполнялось с использованием log-rank теста. Построение прогностических моделей выполняли с помощью методов бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

В соответствии с клинико-anamnestическими данными и данными инструментального обследования в группе пациентов с миокардитом, получавших иммуносупрессивную терапию, в дебюте заболевания чаще регистрировались эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии, системная гипотензия и кардиогенный шок. Превалировали пациенты с IV функциональным классом (ФК) СН, нуждающиеся в инотропной поддержке: 57% (n=16) в группе иммуносупрессивной терапии и 48% (n=20) в группе сравнения.

При этом группы не различались по исходным ЭхоКГ параметрам и данным кино-МРТ (табл. 1). В группе больных на стандартной терапии реже подтверждались МР-критерии активного воспалительного процесса в миокарде, что, вероятно, связано с большим числом пациентов с хроническим миокардитом, при котором диагностическая ценность МРТ сердца снижается [8].

Некроз и дистрофия кардиомиоцитов, указывающие, согласно Далласским критериям, на наличие активного миокардита, выявлены у 86% больных, которым проводилась иммуносупрессивная терапия, и только у 43% пациентов в группе стандартной терапии. По данным гистологического и иммуногистохимического анализа биоптатов миокарда группы различались по числу клеток воспаления, инфильтри-

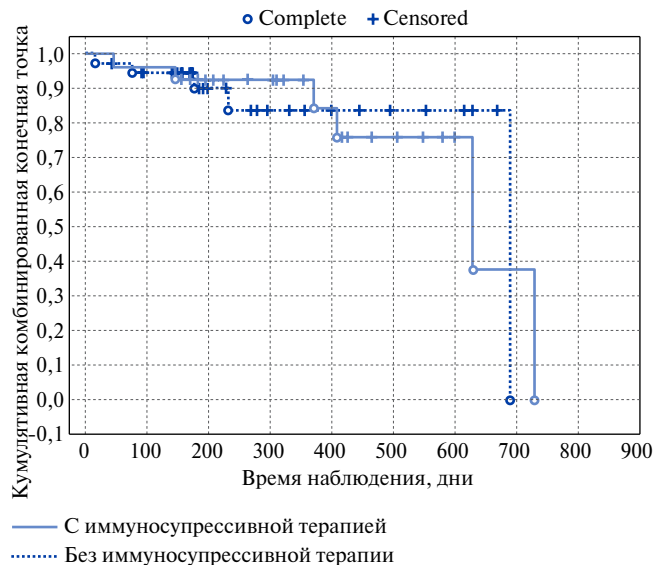


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость и потребность в трансплантации сердца у больных с морфологически документированным ЛМ в зависимости от характера медикаментозной терапии (Long-rank  $p=0,97$ ).

рующих миокард (табл. 2). С учетом фиброзных изменений в миокарде большинство обследованных пациентов имели признаки хронического миокардита.

Вирусная этиология воспалительного поражения миокарда доказана в 49% случаев. В группе иммуносупрессивной терапии экспрессия VP-1 капсидного белка энтеровируса на кардиомиоцитах и стенках сосудов выявлялась в 3-30% случаев, тогда как в группе сравнения присутствие энтеровирусного генома достигало 100%. В связи с этим всем пациентам из группы иммуносупрессивной терапии превентивно до начала специфического лечения проводилась иммуномодулирующая терапия высокими дозами иммуноглобулина G для внутривенного введения (ежедневно в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней). В группе сравнения парентеральную терапию иммуноглобулинами получили 10 пациентов (24%).

Кроме того, пациенты, получавшие стероидную терапию, имели повышенный уровень маркера повреждения миокарда тропонина I и более высокие значения NT-proBNP. Следует обратить внимание на отсутствие повышения уровня С-реактивного белка, что, как известно, не исключает диагноз миокардита.

Изначально в рамках стероид-сберегающего режима 57% пациентов (n=16) получали комбинированную терапию преднизолоном в сочетании с азатиоприном в дозе 2 мг/кг (n=7) или с метотрексатом 10-15 мг/нед. (n=5), либо с микофенолатом мофетиллом 2 г/сут. (n=4). В связи с развитием побочных эффектов у двух пациентов метотрексат и азатиоприн заменены на микофенолата мофетил. В одном случае, с учетом высокой экспрессии CD20<sup>+</sup> (маркер В-лимфоцитов) в миокарде, в дополнение к стан-

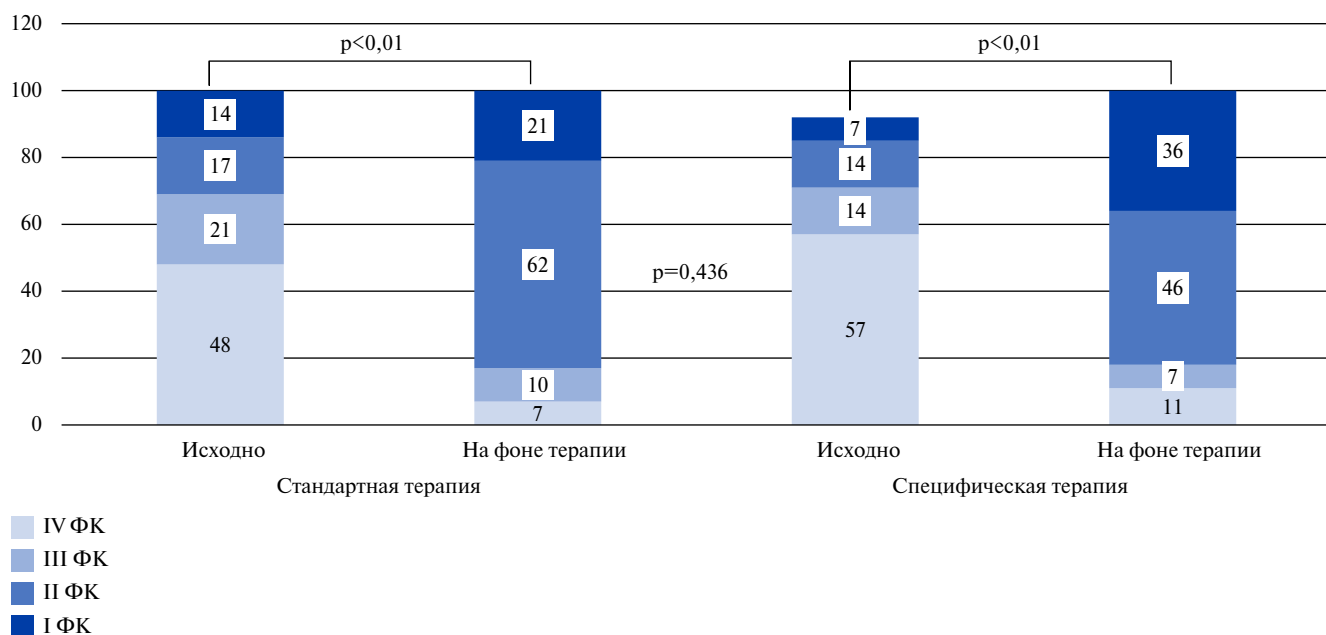


Рис. 3. Динамика ФК СН в зависимости от характера терапии.

Сокращение: ФК — функциональный класс.

Таблица 3

**Модель логистической регрессии для прогнозирования благоприятного увеличения сократительной способности миокарда**

	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Число степеней свободы	Значимость	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP (В)	
							Нижняя	Верхняя
Иммуносупрессивная терапия	1,42	0,53	7,26	1	0,007	4,15	1,48	11,69
Активный миокардит	0,89	0,66	1,82	1	0,178	2,42	0,67	8,78
Вирус	-0,64	0,47	1,88	1	0,171	0,53	0,21	1,32
Признаки хронизации	-0,45	0,62	0,54	1	0,464	0,64	0,19	2,13

дартной специфической терапии назначен ритуксимаб (500 мг/м<sup>2</sup> на 1-й день и 500 мг на 14-й день). Монотерапию преднизолоном получали 12 пациентов. Вариабельность схем комбинированной иммуносупрессивной терапии принципиально не влияла на исход заболевания (p=0,436).

При анализе общей выборки отмечено увеличение ФВ в среднем на 8,3%. В группе иммуносупрессивной терапии ФВ выросла с 28,5±11,6% до 40,8±10,6% в сравнении с группой пациентов, получавших только стандартную терапию СН: с 30,7±11,4% до 37,1±11,3%, p=0,02. В зависимости от динамики сократительной способности миокарда, пациенты были разделены на три группы: 1) *выздоровление* трактовалось как увеличение ФВ >50%; 2) *улучшение* — при наличии положительной динамики, но без достижения ФВ >50%; 3) *ухудшение* определялось как снижение ФВ в процессе наблюдения (рис. 1).

При анализе комбинированной конечной точки (выживаемость и потребность в трансплантации

сердца) не выявлено существенного влияния иммуносупрессивной терапии на отдаленный прогноз больных с ЛМ в сравнении со стандартной терапией СН (рис. 2). Отмечен более благоприятный прогноз у пациентов с ФВ >40% на момент постановки диагноза, тогда как у больных с изначально низкой фракцией чаще наблюдалось тяжелое течение заболевания, приводящее к трансплантации сердца и/или летальному исходу (p=0,04). В процессе лечения ФК СН снижался как в группе стандартной терапии (p<0,01), так и в группе больных, получавших дополнительно иммуносупрессивную терапию (p<0,01) (рис. 3).

С помощью ROC-анализа определено пороговое значение ФВ, ассоциированное с благоприятным прогнозом течения миокардита (AUC 0,77, 95% доверительный интервал 0,63-0,91, p=0,03). В нашем исследовании оно составило +12%. После выполненной пошаговой регрессии выбраны наиболее информативные факторы риска: иммуносупрессивная терапия, активность воспаления, наличие вирусно-

го генома и признаки хронизации воспалительного процесса. Из вышеперечисленных факторов применение иммуносупрессивной терапии оказалось наиболее значимым предиктором благоприятного исхода ЛМ (табл. 3). Наличие активного миокардита положительно коррелировало с увеличением ФВ в процессе лечения, тогда как наличие фиброзных изменений и персистирующей вирусной инфекции негативно влияло на отдаленные результаты лечения.

### Обсуждение

Терапия СН по-прежнему остается краеугольным камнем в лечении больных с воспалительными заболеваниями миокарда, сопровождающимися систолической дисфункцией. В зарубежной литературе эту патологию нередко называют “воспалительная кардиомиопатия” [1, 2]. На сегодняшний день такие болезнь-модифицирующие препараты, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторы, благодаря своим плейотропным противовоспалительным и антиапоптотическим эффектам, подтвердили эффективность в качестве базовой терапии больных с миокардитом. Об этом свидетельствуют и результаты нашего исследования, в котором двухлетняя выживаемость без трансплантации сердца и динамика функционального состояния пациентов не зависели от режима выбранной терапии. Напротив, в недавно опубликованном исследовании Merken J, et al., проанализировавших результаты лечения 209 пациентов с вирус-негативным ЛМ, назначение иммуносупрессивной терапии сопровождалось улучшением выживаемости пациентов без трансплантации сердца (Long-rank  $p=0,043$ , отношение рисков 0,34, 95% доверительный интервал 0,17-0,92) [9]. Однако следует отметить, что в отличие от нашей выборки в данном исследовании среди пациентов с ФВ  $\geq 33\% > 60\%$  больных имели I-II ФК СН. Этот момент особенно важен, т.к. еще раз подчеркивает необходимость использования потенциала стандартной терапии СН перед обсуждением назначения иммуносупрессивных препаратов, особенно, когда речь идет о больных с хроническим ЛМ. Следующий не менее важный момент — это выявление вирусного генома. По-прежнему открытым остается вопрос, является ли персистирующая вирусная инфекция инициатором патологического процесса или сторонним наблюдателем. В литературе часто упоминают латентные инфекции, вызванные герпес-вирусами или парвовирусом B19 [1]. Ситуация в реальной клинической практике в России осложняется еще и тем, что для оценки репликации вируса нет валидированных тест систем, предназначенных для количественной оценки вирусных копий в биоптатах миокарда. Качественная оценка (иммуногистохимический анализ на VP-1 капсидный белок энтерови-

руса), которая использовалась в нашем исследовании, не дает основания обсуждать противовирусную терапию перед назначением иммуносупрессивных препаратов. Кроме того, до сих пор предметом дискуссии остается возможность использования комбинации противовирусных и иммуносупрессивных препаратов у отдельных пациентов с вирус-позитивным воспалительным процессом. Единственное исключение, которое позволяет обсуждать применение иммуносупрессивных препаратов без предшествующей противовирусной терапии, может быть парвовирусная инфекция, особенно при низкой вирусной нагрузке [10]. В этой связи оптимистичными выглядят предварительные результаты исследования CAPACITY (Cortisone in PARvovirus inflammatory CardIomyopaThY), продемонстрировавшие разрешение воспаления и улучшение ФВ на фоне иммуносупрессивной терапии у пациентов с парвовирусной воспалительной кардиомиопатией [11].

В последние годы все чаще говорят о возможности применения иммуноглобулинов для внутривенного введения в качестве альтернативного подхода при выявлении латентной вирусной инфекции, акцентируя внимание на положительных противовоспалительных эффектах препаратов, активации иммунной системы и опсонизации инфекционных агентов [12]. Однако Российские рекомендации по ведению больных с миокардитом отнесли данный класс препаратов к III уровню.

Вирусная инфекция инициирует аутореактивный клеточный и гуморальный иммунный ответ. Дополнительным подтверждением аутоиммунной природы миокардита служат персистирующее в отсутствие инфекционного агента воспаление в миокарде, повышение титра циркулирующих кардиоспецифичных аутоантител и экспрессия HLA-DR на негемопоетических клетках. При отсутствии вирусного генома эффективность иммуносупрессивной терапии также указывает на роль нарушений аутоиммунитета в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда. Улучшение глобальной сократительной способности ЛЖ, продемонстрированное в настоящем исследовании и в ряде других публикаций, еще раз подчеркивает перспективность назначения иммуносупрессивной терапии у больных с хроническим ЛМ [13]. Однако результаты метаанализа 8 рандомизированных клинических исследований показали, что иммуносупрессивная терапия существенно не влияет на смертность и потребность в трансплантации сердца, но сопровождается через 1-3 мес. достоверным увеличением ФВ ЛЖ на 7%, а в одном исследовании при длительном наблюдении — на 13% [14]. Объяснение следует искать в мозаичной природе миокардита: вариабельности активности патологического процесса, влиянии гемодинамических нарушений и наличия жизнеопасных нарушений ритма на

исход заболевания, а также роль латентной вирусной инфекции в модуляции экспрессии генов, вовлеченных в патологический процесс структурных изменений миокарда.

### Заключение

Анализ реальной клинической практики показал важность следования рекомендациям стандартной терапии СН у больных с ЛМ. Несмотря на то, что назначение иммуносупрессивной терапии не влияло на выживаемость/потребность в трансплантации сердца, соблюдение алгоритма отбора больных к применению этого вида терапии сопровождается улучшением глобальной сократительной способности миокарда. Дополнительные возможности в лечении

больных с ЛМ открывает применение иммуноглобулинов для внутривенного введения. Для разрешения целого ряда спорных вопросов, возникающих при назначении иммуносупрессивной терапии, необходимо проведение многоцентрового клинического исследования, которое должно ответить на вопрос о месте данного вида терапии в лечении больных с ЛМ.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации “Транскриптомные биосигнатуры клеток периферической крови для оценки прогноза течения некоронарогенных заболеваний миокарда” № А20-120092490041-0.

### Литература/References

1. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, et al. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circulation Research*. 2019;124(11):1568-83. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
2. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. 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. *European Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/ehd210.
3. Hahn EA, Hartz VL, Moon TE, et al. The Myocarditis Treatment Trial: design, methods and patients enrollment. *European Heart J*. 1995;16(Suppl O):162-7. doi:10.1093/eurheartj/16.suppl\_o.162.
4. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РММОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсация (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
5. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), EP Europace. 2015;17(11):1601-87. doi:10.1093/europace/euv319.
6. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *European Heart J*. 2009;30(16):1995-2002. doi:10.1093/eurheartj/ehp249.
7. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am College of Cardiology*. 2018;72(24):3158-76. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.072.
8. Ignatieva ES, Ryzhkova DV, Mitrofanova LB, et al. Magnetic resonance imaging of the heart in diagnostics of various types of myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):30-8. (In Russ.) Игнатъева Е. С., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б. и др. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике миокардита и определении прогноза у больных с синдромом дилатационной кардиомиопатии в сопоставлении с биопсией миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):30-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-30-38.
9. 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. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(2):e004228. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
10. Sinagra G, Porcari A, Gentile P, et al. Viral presence-guided immunomodulation in lymphocytic myocarditis: an update. *European J Heart Failure*. 2021;23(2):211-6. doi:10.1002/ejhf.1969.
11. Tschöpe C, Elsanhoury A, Schlieker S, et al. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence. *European J Heart Failure*. 2019;21(11):1468-9. doi:10.1002/ejhf.1560.
12. Maisch B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Focus on i. v. immunoglobulins. *Herz*. 2018;43(5):423-30. doi:10.1007/s00059-018-4719-x.
13. Maisch B, Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy: Etiology and clinical management. *Herz*. 2020;45(3):221-9. doi:10.1007/s00059-020-04900-8.
14. Chen HS, Wang W, Wu SN, et al. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD004471. doi:10.1002/14651858.CD004471.pub3.