

УДК 616-085+615.357:616.127-002:616-036.17
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.2935>

Ефективність азатіоприну в лікуванні хворих із тяжким перебігом міокардиту: досвід одного центру

О.Г. Несукай, В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва, С.В. Чернюк,
Р.М. Кириченко, О.В. Дмитриченко, Є.Ю. Тітов, Й.Й. Гіреш,
Б.В. Бацак, В.В. Адаричев

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити ефективність комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та метилпреднізолоном у хворих із тяжким перебігом міокардиту, в яких не покращилася систолічна функція лівого шлуночка (ЛШ) після 6-місячної терапії глюкокортикоїдами (ГК).

Матеріали і методи. В дослідження залучено 26 хворих із хронічним міокардитом із тривалістю понад 6 місяців та відсутністю ефективності попереднього призначення ГК: функціональний клас (ФК) серцевої недостатності (СН) зберігався на рівні II або вище, фракція викиду (ФВ) ЛШ становила $< 40\%$ на момент залучення в дослідження. Всім пацієнтам на тлі терапії СН згідно із сучасними стандартами призначали комбіновану імуносупресивну терапію: азатіоприн у дозі 1 мг/кг маси тіла протягом 6 місяців у комбінації з метилпреднізолоном у дозі 0,25 мг/кг на добу протягом 3 місяців із поступовим зниженням дози на 1 мг за тиждень до повної відміни препарату через 6 місяців від початку лікування. Визначення вмісту імунологічних біомаркерів у крові, магнітно-резонансну томографію серця із в/в контрастуванням, трансторакальну ехокардіографію і тест із 6-хвилинною ходьбою проводили до призначення комбінованої імуносупресивної терапії та через 6 місяців лікування.

Результати. До призначення комбінованої імуносупресивної терапії середня кількість сегментів ЛШ, в яких визначалися ознаки запалення у вигляді раннього контрастування і/або посилення інтенсивності T2 сигналу, становила $7,25 \pm 0,36$, а кількість сегментів із фібротичним ураженням міокарда – в середньому $5,81 \pm 0,32$. Через 6 місяців запальні зміни виявляли лише в $(2,20 \pm 0,17)$ сегмента ЛШ, при цьому об'єм фібротичного ураження ЛШ порівняно з вихідним обстеженням статистично значущо не змінився. При аналізі даних ехокардіографії через 6 місяців спостереження виявлено статистично значуще зменшення величин індексу кінцеводіастолічного об'єму ЛШ на $15,6\%$ ($p < 0,05$) та збільшення величини ФВ ЛШ на $16,7\%$ ($p < 0,05$). Також через 6 місяців спостереження було виявлено значне зменшення вмісту маркерів системного запалення: рівня феритину – на $41,5\%$ ($p < 0,01$), С-реактивного протеїну – на $34,2\%$ ($p < 0,01$), показників вмісту інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини α – на $93,8$ та $33,3\%$ відповідно ($p < 0,01$), а вміст тропоніну I зменшився в 3 рази порівняно з вихідним рівнем до призначення азатіоприну. Згідно з результатами 6-хвилинного тесту до призначення азатіоприну переважали пацієнти з III ФК СН, лише третина мала II ФК, а 20% – IV ФК. Через 6 місяців лікування більше ніж половина досліджуваних пацієнтів мали II ФК СН, кожен четвертий – I ФК, а ФК IV не було діагностовано в жодного пацієнта.

Кириченко Роман Михайлович, наук. співр. відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії
ORCID ID: 0000-0003-0564-8052
E-mail: kirichenko87se@gmail.com
Стаття надійшла до редакції 10 лютого 2025 року

Kirichenko Roman M., Cand. of Medical Sciences, Researcher at the Department of Non-Coronary Heart Diseases, Rheumatology and Therapy, NSC "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: 0000-0003-0564-8052
E-mail: kirichenko87se@gmail.com
Received 10.02.2025

Висновки. У пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту прийом комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та глюкокортикоїдами протягом 6 місяців супроводжувався зменшенням дилатації та поліпшенням скоротливої здатності ЛШ, покращанням ФК СН, зменшенням кількості сегментів міокарда, уражених запальними змінами, а також зменшенням вмісту маркерів системного запалення.

Ключові слова: хронічний міокардит, серцева недостатність, магнітно-резонансна томографія серця, клітинний і гуморальний імунітет, лікування, азатіоприн, глюкокортикоїди.

Попри швидкий розвиток і удосконалення технологій діагностики і лікування міокардиту залишається однією з найбільш складних і актуальних проблем кардіології як з наукового, так і практичного погляду. Проблема діагностики, лікування та прогнозування перебігу міокардиту не втрачає свою актуальність уже багато років [2, 5, 7]. Одним із важливих дискусійних питань є ефективність і безпечність призначення імуносупресивної терапії в пацієнтів із міокардитом. Як показує досвід, призначення глюкокортикоїдів (ГК) навіть у високих дозах та протягом тривалого часу не завжди приводить до регресу запалення, водночас є ризику виникнення побічних ефектів, що можуть бути небезпечними для життя та призводити до інвалідизації [2, 3, 22].

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ТІМІС залучало 85 пацієнтів із хронічним міокардитом і серцевою недостатністю (СН), які не реагували на призначену терапію [10, 11, 17, 22]. Результати цього дослідження підтвердили позитивний вплив комбінованої імуносупресивної терапії на відновлення функції лівого шлуночка (ЛШ) через 6 місяців лікування, що супроводжувалося зникненням запальних інфільтратів при гістологічному дослідженні. Суттєве покращання відбулося навіть у пацієнтів із вираженою дилатацією та тяжкою систолічною дисфункцією ЛШ, без випадків смерті або трансплантації серця під час лікування і протягом наступних 6 місяців спостереження. При цьому в жодного з пацієнтів, які не отримували імуносупресивну терапію, не спостерігалось статистично значущого покращання величини фракції викиду (ФВ) та зменшення дилатації ЛШ.

Мета роботи – оцінити ефективність комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та метилпреднізолоном у хворих із тяжким перебігом міокардиту, у яких не відбулось покращання систолічної функції лівого шлуночка після 6 місяців терапії глюкокортикоїдами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідження залучено 26 хворих (17 чоловіків і 9 жінок віком у середньому $(38,4 \pm 3,6)$ року) із

хронічним міокардитом, підтвердженим за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця з в/в контрастом, тривалістю захворювання понад 6 місяців та відсутністю ефективності попереднього призначення ГК: функціональний клас (ФК) СН за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) був II або вище, фракція викиду (ФВ) ЛШ була $< 40\%$ на момент залучення в дослідження. Загальна характеристика основних клінічних та інструментальних показників пацієнтів до призначення комбінованої імуносупресивної терапії наведена в *табл. 1*.

Усім пацієнтам на тлі терапії СН згідно із сучасними стандартами призначали азатіоприн (імуран, Аспен Бад-Ольдесло ГмбХ, Німеччина) у дозі 1 мг/кг маси тіла протягом 6 місяців у комбінації з метилпреднізолоном у дозі 0,25 мг/кг на добу протягом 3 місяців із поступовим зниженням дози на 1 мг за тиждень до повної відміни препарату через 6 місяців від початку лікування [1, 2]. МРТ серця і трансторакальну ехокардіографію проводили до призначення комбінованої імуносупресивної терапії та через 6 місяців лікування.

Протягом дослідження жодних побічних ефектів у результаті прийому азатіоприну не було зареєстровано. Гастроінтестинальні реакції (нудота та блювання) були відзначені лише у трьох пацієнтів та потребували корекції дієти і зниження дози препарату.

Для дослідження структурно-функціонального стану серця обчислювали кінцеводіастолічний об'єм (КДО), його індекс (іКДО) та ФВ ЛШ відповідно до біпланового методу за Сімпсоном [16]. Для оцінки ФК СН за критеріями NYHA проводили тест із 6-хвилинною ходьбою.

Активність системного запалення досліджували за допомогою визначення рівнів С-реактивного протеїну (С-РП), фактора некрозу пухлин α (ФНП α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), та феритину за допомогою системи автоматичного виконання імунферментного аналізу Thunder Bolt та програмного забезпечення Storm Software Suite. Була проведена оцінка субпопуляційного складу лімфоцитів та моноцитів крові у досліджуваних груп хворих. Визначався субпопуляційний склад клітин (лімфоцитів і моноцитів) периферійної крові методом проточної цитометрії за допомогою реа-

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів на етапі залучення в дослідження

Показник	Величина показника (M±m)
Вік, роки	38,4±3,6
Чоловіки/жінки, n (%)	17 (65,4) / 9 (34,6)
Тривалість захворювання, міс	10,8±0,5
Дистанція 6-хвилинного тесту, м	243,2±18,6
Фракція викиду, %	32,3±2,8
Кількість сегментів із запальним ураженням	7,25±0,36
Кількість сегментів із фібротичним ураженням	5,80±0,32

гентів для визначення кластерів диференціювання CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ та CD19⁺ виробництва Beckman Coulter Inc. Для цього 100 мкл периферійної крові, взятої з КЗЕДТА як антикоагулянта, інкубувались протягом 15–20 хвилин із сумішшю FITC – кон'югованих моноклональних антитіл до CD3 та PE – кон'югованих моноклональних антитіл до CD19. Після інкубації проводили лізис еритроцитів за допомогою лізуючого розчину Optilyse, відмивання та ресуспендування клітин у фосфатно-сольовому буфері (PBC).

Для статистичної обробки даних була створена комп'ютерна база даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) і статистичної програми Statisticafor Windows v. 6.0 (Statsoft, США). Вираховували середню величину

(M), похибку середньої величини (m), критерій статистичної значущості (t) і значення значущості (p). Для оцінки значущості відмінностей у різних клінічних групах використовували тест Стьюдента. При p<0,05 відмінності вважали статистично значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ

Через 6 місяців лікування відбулось статистично значуще зменшення іКДО ЛШ в середньому на 15,6 % (p<0,05) та збільшення ФВ ЛШ в середньому на 16,7 % (p<0,05). Покращання структурно-функціонального стану серця підтверджувалось результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою: величина пройденої дистанції збільшилась майже вдвічі і становила в середньому (419,6±18,2) проти (243,2±18,6) м на початку лікування (p<0,01). До призначення азатиоприну більшість пацієнтів мали ІІІ ФК за NYHA, лише третина – ІІ ФК, а 20 % – ІV ФК. Через 6 місяців лікування більше ніж половина пацієнтів мали ІІ ФК СН, кожен четвертий – І ФК, жодний не мав ФК ІV.

При проведенні МРТ серця до призначення комбінованої імуносупресивної терапії всі пацієнти характеризувались значним об'ємом як запального, так і фібротичного ураження міокарда ЛШ (рисунк). Зокрема ознаки набряку та раннє накопичення контрасту на T1-зважених зображеннях виявлялося в 88 та 92 % випадках відповідно, відстрочене накопичення контрасту, що свідчило про некротичні і/або фібротичні зміни міокарда, спостерігалось в 62,5 % випадків. Окрім цього, було проаналізовано об'єм запального ураження міокарда згідно зі стандартною 17-сегментарною

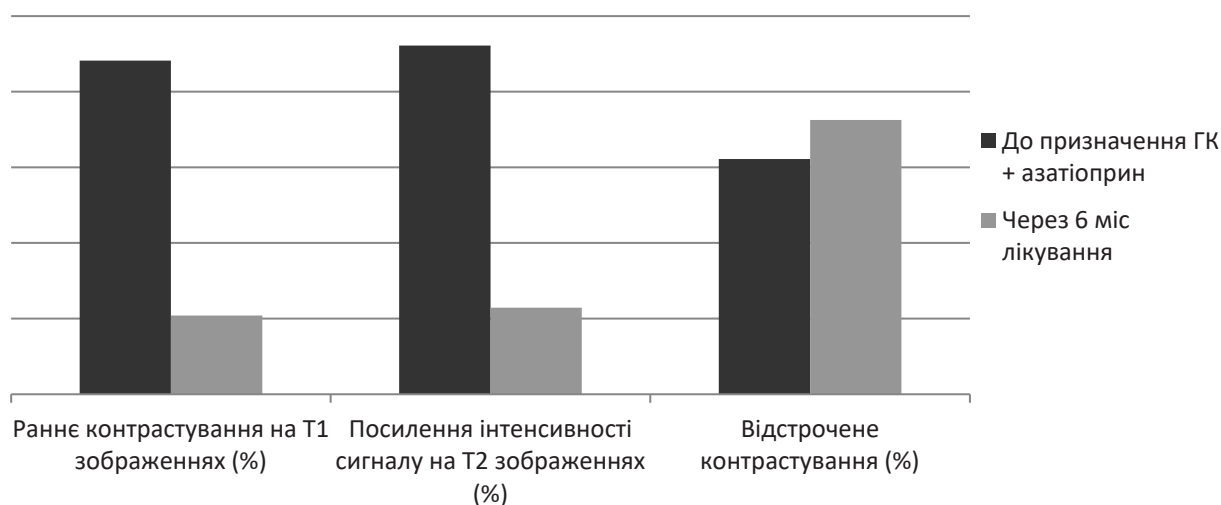


Рисунок. Результати магнітно-резонансної томографії серця у хворих із тяжким перебігом хронічного міокардиту протягом 6 місяців спостереження.

Таблиця 2

Динаміка маркерів активного системного запалення в досліджуваних пацієнтів

Показник	Величина показника (M±m)	
	До лікування	Через 6 місяців
C-реактивний протеїн, мкг/мл	12,3±0,9	8,1±0,4*
Інтерлейкін-6, пг/мл	6,6±0,4	3,4±0,3**
Фактор некрозу пухлини α, пг/мл	10,8±0,7	7,2±0,6*
Феритин, нг/мл	114,5±10,8	67,6±3,6**
Тропонін I, нг/мл	0,62±0,03	0,21±0,02**

Різниця показників значуща порівняно із такими до призначення азатіоприну та метилпреднізолону: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

моделлю ЛШ. Середня кількість сегментів, в яких виявляли ознаки запалення у вигляді раннього контрастування і або/посилення інтенсивності T2 сигналу, становила $7,25 \pm 0,36$, а кількість сегментів із фібротичним ураженням міокарда – в середньому $5,81 \pm 0,32$.

Через 6 місяців спостереження було виявлено значний регрес запальних змін у міокарді, які виявляли лише в $(2,20 \pm 0,17)$ сегмента. При цьому об'єм фібротичного ураження ЛШ порівняно із вихідним обстеженням статистично значущо не змінився і становив у середньому $(6,32 \pm 0,37)$ сегмента.

Аналіз локалізації патологічних змін, виявлених при МРТ серця, показав, що в цих пацієнтів як і до призначення комбінованої імуносупресивної, так і через 6 місяців спостереження превалювало ураження міжшлуночкової перегородки (МШП) – зони відстроченого накопичення контрасту, що свідчило про фібротичні зміни в цій ділянці ЛШ, виявляли у 75 % випадків, ураження запальними змінами бокової ділянки ЛШ – у 40,6 %, задньої стінки – в 34,4 %, тоді як відстрочене контрастування в боковій ділянці виявляли у 28,1 %, а в задній стінці у 25,0 % випадків. Нині відомо, що наявність відстроченого контрастування саме в ділянці МШП є додатковим фактором тяжкості перебігу міокардиту та розвитку складних, небезпечних для життя шлуночкових порушень ритму, зокрема пароксизмів шлуночкової тахікардії [12, 14, 19].

До призначення комбінованої імуносупресивної терапії у хворих визначали ознаки активного системного запалення, що характеризувалось високим вмістом С-РП, ІЛ-6, ФНП α та феритину (табл. 2).

Через 6 місяців лікування було виявлено значне зменшення вмісту маркерів системного запалення: рівень феритину знизився в середньому на 41,5 %, С-РП – на 34,2 % ($p < 0,01$); рівні ІЛ-6, ФНП α – на 93,8 % та 33,3 % відповідно ($p < 0,01$). Рівень тропоніну I зменшився в 3 рази відносно вихідного рівня.

Серед показників клітинної ланки імунітету у пацієнтів на початку дослідження було виявлено виражену активацію імунопатологічних реакцій, що проявлялося більшою активністю сенсibiliзованих Т-лімфоцитів. Через 6 місяців спостереження абсолютна кількість CD4⁺ та CD8⁺-лімфоцитів знизилась у середньому на 18,3 і 31,7 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3).

Величини CD16⁺ та CD19⁺ лімфоцитів через 6 місяців спостереження зменшились у середньому на 35,3 та 23,9 % відповідно порівняно з такими до призначення азатіоприну ($p < 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні гостро стоїть питання обґрунтування доцільності, ефективності та безпечності імуносупресивної терапії у хворих із міокардитом. Надзвичайно актуальним завданням практичної кардіології є виявлення ранніх лабораторних та інструментальних показників, які могли б бути критеріями обґрунтованого призначення імуносупресивної терапії у хворих із тяжким перебігом хронічного міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ. Результати дослідження ТІМІС надають переконливі клінічні дані, які показують, що в пацієнтів із хронічним міокардитом, навіть ускладненим тяжкою систолічною дисфункцією ЛШ, використання комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та ГК за відсутності вірусних геномів у тканині міокарда за результатами ендоміокардіальної біопсії було патогенетично обґрунтованим, ефективним та безпечним варіантом лікування, яке дало змогу досягти відновлення ФВ ЛШ через 6 місяців лікування на фоні зникнення запальних інфільтратів при гістологічному дослідженні [11, 12, 17, 18].

Згідно з результатами останніх досліджень феритин є маркером гострої фази системної запальної відповіді, а підвищення його рівня супроводжує різні гострі та хронічні запальні

Таблиця 3

Зміни величин показників субпопуляційного складу лімфоцитів у досліджуваних пацієнтів

Показник	Величина показника (M±m)	
	До лікування	Через 6 місяців
CD4 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,92±0,06	0,81±0,06*
CD8 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,68±0,05	0,40±0,03**
CD3 ⁺ 16 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,46±0,04	0,31±0,03**
CD3 ⁺ 19 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,37±0,04	0,28±0,02*

Різниця показників статистично значуща порівняно із такими до призначення азатіоприну та метилпреднізолону: * – p<0,05; ** – p<0,01.

захворювання, зокрема вірусної етіології. Згідно з даними літератури високий вміст феритину в пацієнтів із міокардитом асоціюється з тяжким перебігом захворювання [4, 8, 18]. ІЛ-6, а також інші прозапальні цитокини (ФНП α, ІЛ-1β) стимулюють продукцію феритину, який сьогодні вважається маркером системного запалення разом із С-РП [6, 17]. Тропоніни вважаються абсолютними специфічними біомаркерами пошкодження міокарда [8]. Доведено, що прямий цитотоксичний вплив вірусів на кардіоміоцити (цитокін-індукована цитотоксичність) є основним механізмом підвищення рівня кардіомаркерів, зокрема тропонінів при міокардиті. Час, протягом якого рівні тропонінів залишаються підвищеними, пов'язаний із тяжкістю і об'ємом запального ураження, що може бути використано для подальшої оцінки прогресування серцево-судинного ремоделювання, змін цитоархітекτονіки та ризику несприятливого прогнозу в пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту [8, 17]. В нашому дослідженні підвищення рівня С-РП та ІЛ-6 асоціювалося з більш вираженою активністю запального процесу та свідчило про значне пошкодження кардіоміоцитів і клітин судинного ендотелію в пацієнтів із тяжким перебігом хронічного міокардиту до призначення комбінованої імуносупресивної терапії, що також підтверджувалося вищим рівнем тропоніну І. Згідно з результатами одного з досліджень у пацієнтів із міокардитом було встановлено прямий кореляційний зв'язок між високими рівнями ІЛ-6 та С-РП та кількістю сегментів ЛШ з виявленим запальним ураженням при проведенні МРТ [4]. Як відомо, CD19⁺ належать до В-лімфоцитів, які при трансформації в плазматичну клітину відповідають за синтез антитіл, в тому числі антиміокардіальних [18, 19, 24]. Встановлені нами відмінності свідчать про значне зменшення автосенсибілізації Т-лімфоцитів до тканин міокарда та зниження їх цитотоксичної активності внаслідок комбінованої імуносупресивної терапії. Отже, результати дослідження імунного статусу засвідчили ефективність 6-місячної

терапії азатіоприном і ГК щодо зниження активності клітинної ланки імунітету та зменшення проявів системного запалення.

Подальші дослідження із залученням більшої кількості центрів і когорт пацієнтів дадуть змогу удосконалити критерії відбору пацієнтів для застосування комбінованої імуносупресивної терапії у хворих із тяжким перебігом міокардиту із низькою ФВ ЛШ.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту комбінована імуносупресивна терапія азатіоприном і глюкокортикоїдами протягом 6 місяців сприяла статистично значущому зниженню індексу кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка та збільшенню величини фракції викиду лівого шлуночка (в середньому на 15,6 та 16,7 % відповідно), що супроводжувалось збільшенням толерантності до фізичного навантаження (в середньому на 19,6 % за даними 6-хвилинного тесту) порівняно з такими до призначення комбінованої імуносупресивної терапії.

2. У пацієнтів із тяжким перебігом міокардиту після 6 місяців комбінованої імуносупресивної терапії азатіоприном та глюкокортикоїдами виявлено статистично значуще зменшення кількості сегментів міокарда, уражених запальними змінами, на фоні відсутності прогресування фібротичних змін, що супроводжувалось статистично значущим зменшенням вмісту маркерів системного запалення: феритину – на 41,5 %, С-реактивного протеїну – на 34,2 %; інтерлейкіну-6 – на 93,8 %, фактора некрозу пухлини α – на 33,3 %, активності клітинної та гуморальної ланок імунітету, зокрема зниження абсолютної кількості CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ та CD19⁺ лімфоцитів на 18,3 % і 31,7 %, 35,3 % та 23,9 % відповідно, а також зменшення рівня тропоніну І втричі порівняно з вихідним рівнем до призначення азатіоприну.

Обмеження дослідження

Проведене дослідження стосувалося досвіду одного центру, при цьому кількість залучених хворих дозволила отримати статистично значущий результат. Іншим обмеженням був 6-місяч-

ний період спостереження і відсутність даних щодо віддаленого прогнозу на основі більш тривалого терміну спостереження вже після завершення курсу комбінованої імуносупресивної терапії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – О.Н., В.К., Т.Т.; збір матеріалу – Р.К., Б.Б., О.Д., Є.Т., В.А., Й.Г.; створення бази даних, статистичний аналіз результатів – С.Ч., Р.К.; написання статті – О.Н., С.Ч., Р.К.; редагування статті – О.Н., В.К., С.Ч., Т.Т.

Література

- Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko YuM, Sychov OS. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia. 7-me vydania. Kyiv: Chetverta khvyliia, 2024. 384 s. ISBN 978-966-529-364-4.
- Kovalenko VM, Nesukay EG, Titova NS, Cherniuk SV, Kirichenko RM, Giresh JJ, Titov EYu. [COVID-19-associated myocarditis: single center experience of pathogenetic treatment]. Ukr J Cardiol. 2021;28(3):67-88. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>. Ukrainian.
- Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kirichenko RM, Titov YeYu, Giresh II. [Immunosuppressive therapy in myocarditis: background for use in clinical practice]. Ukr J Cardiol. 2019;26(4):7-18. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.4.718>. Ukrainian.
- Kovalenko VM, Nesukay EG, Talaieva TV, Sychov OS, Cherniuk SV, Kirichenko RM, Tretiak IV. [Features of the debut of acute myocarditis in patients after COVID-19 infection]. World of Medicine and Biology. 2023;2(84):87-92. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-2-84-87-92>. Ukrainian.
- Ammirati E, Frigerio M, Adler DE, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2020;13:e007405. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>.
- Brociek E, Tymńska A, Giordani AS, Caforio AL, Wojnicz R, Grabowski M, Ozierański K. Myocarditis: Etiology, Pathogenesis, and Their Implications in Clinical Practice. Biology (Basel). 2023 Jun 17;12(6):874. <https://doi.org/10.3390/biology12060874>
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2013;34(33):2636-48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf210>
- Chaulin AM. The Metabolic Pathway of Cardiac Troponins Release: Mechanisms and Diagnostic Role. Cardiol Res. 2022;13(4):190-205. <https://doi.org/10.14740/cr1351>
- Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. J Am Coll Cardiol. 2018;72(24):3158-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
- Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy. Herz. 2012;37:854-7. <https://doi.org/10.1007/s00059-012-3694-x>
- Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. Circulation J. 2015;79:4-7. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1192>
- Gräni C, Eichhorn C, Bière L, Murthy VL, Agarwal V, Kaneko K, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. JACC. 2017;70(16):1964-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.050>
- Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents. J Am Coll Cardiol. 2010;55(23):2614-62. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d44a8f>
- Jiang L, Zuo H, Liu J, Wang J, Zhang K, Zhang C, et al. The pattern of late gadolinium enhancement by cardiac MRI in fulminant myocarditis and its prognostic implication: A two-year follow-up study. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2023;10:1144469. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1144469>
- Kuruwilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in non-ischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2014;7(2):250-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001144>
- Lang R, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-38. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Cheng J, et al. X. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease. EMBO Mol Med. 2020;12(7):e12421. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012421>
- Lu C, Qin F, Yan Y. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc. 2017.17:631-7. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000134>
- Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Option. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2019;6:48. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00048>
- Mahrholdt H, Greulich S. Prognosis in myocarditis: better late than never! J Amer Coll Cardiol. 2017;70(16):1988-90.

- <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.062>
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
 22. Polte CL, Bobbio E, Bollano E, Bergh N, Polte C, Himmelmann J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. *Diagnostics.* 2022;12:399. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020399>
 23. Qin F, Yan Y, Liu T, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med Hagerstown.* 2016;17(8):631-7. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000134>
 24. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio AL, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):169-93. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>

The effectiveness of azathioprine in the treatment of patients with severe myocarditis: the single center experience

E.G. Nesukay, V.M. Kovalenko, T.V. Talaieva, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko, O.V. Dmitrichenko, Ye.Yu. Titov, I.I. Giresh, B.V. Batsak, V.V. Adarichev

National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the efficacy of combined immunosuppressive therapy with azathioprine and methylprednisolone in patients with severe myocarditis who did not improve left ventricular (LV) systolic function after 6 months of glucocorticoid (GC) therapy.

Materials and methods. The study included 26 patients with chronic myocarditis, disease duration of more than 6 months and lack of efficacy of previous GC administration: functional class (FC) of HF remained at level II or higher, LV ejection fraction (EF) remained <40% at the time of inclusion in the study. All patients on the background of HF therapy according to modern standards were prescribed combined immunosuppressive therapy: azathioprine at a dose of 1 mg/kg of body weight for 6 months in combination with methylprednisolone at a dose of 0.25 mg/kg per day for 3 months with a gradual dose reduction of 1 mg per week until complete drug withdrawal 6 months after the start of treatment. Determination of the content of immunological biomarkers in the blood, cardiac magnetic resonance imaging (CMR) with intravenous contrast, transthoracic echocardiography and a 6-minute walk test were performed before the appointment of combined immunosuppressive therapy and after 6 months of treatment.

Results. Before the appointment of combined immunosuppressive therapy, the average number of LV segments in which signs of inflammation were determined in the form of early contrast and/or T2 signal intensity enhancement was 7.25 ± 0.36 segments, and the number of segments with fibrotic myocardial damage was 5.81 ± 0.32 on average. After 6 months, inflammatory changes were detected only in 2.20 ± 0.17 LV segments, while the volume of fibrotic LV damage did not significantly change compared to the initial examination. When analyzing echocardiography data after 6 months of observation, a significant decrease in the LV end-diastolic volume index by 15.6% ($p < 0.05$) and an increase in LV EF by 16.7% ($p < 0.05$) were found. Also, after 6 months of observation, a significant decrease in the content of systemic inflammation markers was detected: the level of ferritin decreased by 41.5% ($p < 0.01$), C-reactive protein – by 34.2% ($p < 0.01$), the content of interleukin-6 and tumor necrosis factor α decreased by 93.8% and 33.3%, respectively ($p < 0.01$), and the content of troponin I decreased 3 times compared to the baseline level before the appointment of azathioprine. According to the results of the 6-minute test, before the appointment of azathioprine, patients with FC III HF predominated, only a third had FC II, and 20% – FC IV. After 6 months of treatment, more than half of the studied patients had FC II HF, every fourth – FC I, and FC IV was not diagnosed in any patient.

Conclusions. In patients with severe myocarditis, combined immunosuppressive therapy with azathioprine and glucocorticoids for 6 months was accompanied by a decrease in dilatation and improving the contractility of the left ventricle, improving the functional class of heart failure, reducing the number of myocardial segments affected by inflammatory changes as well as reducing the content of systemic inflammation markers.

Key words: chronic myocarditis, heart failure, cardiac magnetic resonance imaging, cellular and humoral immunity, treatment, azathioprine, glucocorticoids.