

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «КАРДИОЛОГИЯ»

Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с миокардитами

Национальные рекомендации

Минск
«Профессиональные издания»
2016

В рамках данных Рекомендаций рассмотрены позиции Европейского общества кардиологов (ESC, 2013) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2015), касающиеся проблемы миокардитов.

Проведен анализ актуальных сведений о миокардитах, используемых в мире актуальных диагностических критериев для клинически подозреваемого миокардита и его отдельных, подтвержденных результатами биопсии патогенетических форм.

Дальнейшие цели в диагностике и лечении миокардитов состоят в заполнении пробела между клинической и гистологической диагностикой, совершенствовании методов ведения пациентов и выработке общей отправной точки для формирования будущих реестров и проведения многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований терапии воспалительных заболеваний сердечной мышцы, определяемой в зависимости от этиологии последних.

Рабочая группа:

Мрочек Александр Геннадьевич	доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Булгак Александр Григорьевич	доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» по лечебной работе
Суджаева Ольга Александровна	кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией хронической ИБС ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Курлянская Елена Константиновна	кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией хронической сердечной недостаточности ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Атрощенко Евгений Станиславович	доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хронической ИБС ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Манак Николай Андреевич	доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, главный научный сотрудник лаборатории хронической ИБС ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Карпова Ирэна Станиславовна	кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хронической ИБС ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Соловей Светлана Павловна	кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хронической ИБС ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Барбук Ольга Анатольевна	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории хронической ИБС ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Кошлатая Ольга Владимировна	кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории хронической ИБС ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Колядко Марина Георгиевна	кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Ильина Татьяна Валерьевна	заведующая рентгенологическим отделением ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Для согласования не для печати
Ключевые слова: миокардит, классификация, Далласские критерии, эндомиокардиальная биопсия, хроническая сердечная недостаточность, острая сердечная недостаточность.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААТ – аутоантитела	ПЦР – полимеразная цепная реакция
АД – артериальное давление	РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АРА – антагонист рецепторов ангиотензина	РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ВВИГ – высокие дозы внутривенного иммуноглобулина	САД – систолическое артериальное давление
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов	СД – сахарный диабет
ВСС – внезапная сердечная смерть	СН – сердечная недостаточность
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	СРБ – С-реактивный белок
ДАД – диастолическое артериальное давление	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия	ССС – сердечно-сосудистая система
ЕОК – Европейская организация по качеству	ТС – трансплантация сердца
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия	ТФН – толерантность к физической нагрузке
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	УЗИ – ультразвуковое исследование
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФВ – фракция выброса
ИМ – инфаркт миокарда	ФК – функциональный класс
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ИЛ – интерлейкин	ФП – фибрилляция предсердий
КА – коэффициент атерогенности	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
КАГ – коронароангиография	ХПН – хроническая почечная недостаточность
КДД – конечный диастолический диаметр	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
КДР – конечный диастолический размер	ЭКГ – электрокардиограмма
КСР – конечный систолический размер	ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
КТ – компьютерная томография	ЭКС – электрокардиостимулятор
КФК – креатинфосфокиназа	ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия	ЭхоКГ – эхокардиография
ЛЖ – левый желудочек сердца	β-АБ – бета-адреноблокатор
ЛП – левое предсердие	VNP – мозговой натрийуретический пептид
МВ-КФК – МВ-фракция КФК	CAR – аденовирусный рецептор Коксаки
МЖП – межжелудочковая перегородка	ESC – Европейское общество кардиологов
МНС – тяжелые цепи миозина	ET – рецепторы эндотелина
МРА – магнитно-резонансная ангиография	MDRD – Modification of Diet in Renal Disease
МРТ – магнитно-резонансная томография	MTT – Myocarditis Treatment Trial
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства	NYHA – New York Heart Association SCORE – Systemic coronary risk evaluation
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности	NT-pro-BNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида
ОКС – острый коронарный синдром	Tn I – тропонин I
ОСН – острая сердечная недостаточность	Tn T – тропонин T

Для согласования не для печати

1. ВВЕДЕНИЕ

Диагноз миокардита является весьма сложным из-за неоднородности и неспецифичности клинических проявлений. Фактически заболеваемость миокардитом достаточно трудно подлежит учету, так как «золотой стандарт» в диагностике миокардита – эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) – используется редко. По данным Gorel J. et al. (1947) и Basso C. et al. (2001) при вскрытии молодых людей, внезапно умерших от различных причин, признаки миокардита выявлялись в 2–42% случаев.

Подтвержденный по данным биопсии миокардит выявлен у 9–16% взрослых и у 46% детей в качестве причины необъяснимой неишемической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

При изучении причин внезапной смерти у 1,5 млн новобранцев военно-воздушных сил США показано, что миокардит явился причиной гибели 5 из 19 человек, т.е. более чем в 25% случаев. Вместе с тем при аутопсии ВИЧ-инфицированных пациентов этот показатель составлял уже 50%.

По результатам специальных исследований с использованием различных диагностических критериев заболевания частота фатального миокардита варьировала от 0,15 до 0,46 на 100 000 человеко-лет наблюдений.

Распространенность наиболее тяжелой формы – гигантоклеточного миокардита составляет 0,0002–0,007%.

Эпидемиологические данные, ориентированные только на частоту нахождения вирусов в миокарде, могут получить искаженные сведения и не дают представления об общем характере проблемы. Выявление вирусного генома в миокарде не всегда автоматически подразумевает наличие миокардита. До сих пор не решен вопрос о характере поражения миокарда (или его наличии) у лиц с выявленным в тканях сердца парвовирусом B19.

По данным Saforio A.L. et al. (2007), у пациентов с умеренными симптомами и минимальной дисфункцией миокарда миокардит весьма часто разрешается спонтанно, без проведения специфического лечения. Однако до 30% случаев доказанного по данным ЭМБ миокардита может прогрессировать до ДКМП, развитие которой неизбежно приводит к существенному ухудшению прогноза (Richardson P. et al., 1996; Kindermann I. et al., 2012; Felker G.M. et al., 1999; Saforio A.L. et al., 2007). Кроме того, на прогноз после перенесенного миокардита существенное влияние оказывает этиологический фактор.

К сожалению, в большинстве случаев возможно только симптоматическое лечение миокардита. Этиотропное лечение может применяться только при верификации этиологического фактора, вызвавшего миокардит, т.е. после проведения иммуногистохимических исследований, молекулярно-биологического анализа при ЭМБ, а также при выявлении аутоантител в сыворотке крови.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике миокардита, ряд вопросов по-прежнему является дискуссионным и требует продолжения исследований.

В нижеприведенных «Национальных рекомендациях» (далее – Рекомендациях) будут отражены обобщающие данные экспертов Европейского общества кардиологов (ESC), Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК).

Имеющиеся современные международные данные о диагностике и лечении миокардита проанализированы членами Рабочей группы, в результате чего предложены «Национальные рекомендации», учитывающие организационную модель оказания помощи в Республике Беларусь, имеющиеся с учетом этапности оказания помощи диагностические и лечебные возможности.

Для согласования не для печати

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определения миокардита и воспалительной кардиомиопатии, данные ВОЗ (1995), приведены в табл. 1.

Таблица 1
Определение миокардитов (World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology – ISFC, 1995)

Миокардит (ВОЗ/Международное общество и федерация кардиологов [ISFC]¹):
воспалительное заболевание миокарда, диагностируемое согласно общепринятым гистологическим*, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям**.
*Прим.: общепринятые гистологические критерии по Далласу:
«гистологически подтвержденное наличие воспалительной инфильтрации миокарда с дегенеративными или некротическими изменениями миоцитов, не характерными для ишемического повреждения».
**Прим.: неуточненные иммуногистохимические критерии¹: предлагаем дать следующее определение аномальной воспалительной инфильтрации:
«≥14 лейкоцитов/мм², в том числе до 4 моноцитов/мм² с наличием CD3+ Т-лимфоцитов ≥7 клеток/мм²».
Воспалительная кардиомиопатия (ВОЗ/ISFC¹):
миокардит в совокупности с сердечной дисфункцией (недостаточностью).
Прим.: подтипы воспалительной кардиомиопатии, влияющей на патогенез ДКМП, – идиопатический, аутоиммунный и инфекционный¹.
Дилатационная кардиомиопатия (ЕОК¹³; ВОЗ/ISFC¹):
ДКМП – клинический диагноз, характеризующийся расширением и нарушением сокращения левого или обоих желудочков вне связи с аномальными условиями нагрузки или ишемической болезнью сердца.
Прим.: подтипы ДКМП – идиопатический, наследственный/генетический, вирусный и/или иммунный, алкоголический/токсический.

Экспертами ВНОК предлагается следующее определение миокардитов, которого, с нашей точки зрения, наиболее целесообразно придерживаться вплоть до появления новых данных, позволяющих дифференцировать миокардиты, воспалительные кардиомиопатии и ДКМП.

Миокардит – совокупность клинических и морфологических изменений тканей сердца (кардиомиоциты, клетки проводящей системы, соединительнотканой структуры и т.д.) в случаях, когда доказано или обоснованно предполагается наличие воспалительных изменений миокарда инфекционной или аутоиммунной природы.

Воспалительный процесс может быть как острым, так и хроническим и является следствием воздействия различных этиологических факторов, поражающих миокард непосредственно и/или опосредованно, через аллергические и иммунные механизмы.

Необходимым и абсолютно показанным у всех пациентов с миокардитами является выявление доказательств воспалительного повреждения (клинические, гистологические, иммунологические и иммуногистохимические признаки), этиологических повреждающих факторов и локализации воспалительного процесса.

КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ

Вопрос классификации миокардитов достаточно сложен, в настоящее время специалисты не могут прийти к общему мнению и выработать единую классификацию миокардитов.

На сегодняшний день в международной классификации МКБ-10, принятой в 1999 г., заболевания миокарда разделены на миокардиты и кардиомиопатии (табл. 2).

Для согласования не для печати

Таблица 2
Классификация миокардитов по МКБ-10

Код по МКБ: I40

- I40.0 Инфекционный миокардит
- I40.1 Изолированный миокардит
- I40.8 Другие виды острого миокардита
- I40.9 Острый миокардит неуточненный
- I41* Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках
- I41.0* Миокардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках
- I41.1* Миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках
- I41.2* Миокардит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках
- I41.8* Миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках
- I51.4 Миокардит неуточненный

Примеры формулировки диагноза

Основное заболевание: острый гриппозный миокардит, легкая форма.

Осложнения: суправентрикулярная экстрасистолия. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени.

Код заболевания I40.0

Основное заболевание: инфекционный миокардит, тяжелая форма, подострое течение.

Осложнения: желудочковая экстрасистолия. IIIa (NYHA ФК III).

Код заболевания I40.

!!!NB: в МКБ-10 нет термина «постмиокардитический кардиосклероз»; код, который может быть применен в этих случаях, – I51.4, обозначающий миокардит неуточненный.

Основываясь на морфологической картине заболевания, все миокардиты, согласно Далласским критериям (табл. 3), можно разделить на:

- активные миокардиты, при которых выявляется воспалительная инфильтрация миокарда с некротическими или дегенеративными изменениями, не характерными для ИБС,
- пограничные миокардиты, характеризующиеся малым количеством воспалительных инфильтратов или отсутствием признаков повреждения кардиомиоцитов.

Таблица 3
Морфологическая классификация, разработанная для диагностики миокардитов по ЭМБ (Далласская классификация, 1986)

При первичной эндомикардиальной биопсии выявляется:

- миокардит с фиброзом или без него;
- пограничный миокардит (в этом случае возможна повторная биопсия);
- отсутствие миокардита.

При последующей биопсии можно обнаружить:

- продолжающийся миокардит с фиброзом или без него;
- разрешающийся миокардит с фиброзом или без него;
- разрешившийся миокардит с фиброзом или без него.

Количественные морфометрические критерии заключаются в присутствии более 5 лимфоцитов в поле зрения при увеличении микроскопа в 400 раз.

Для согласования не для печати

Продолжение таблицы 3

Согласно Консенсусу по определению миокардита (1999 г.) выделяют:

1. Острый (активный) миокардит: наличие инфильтрата (диффузного или локального) с определением не менее 14 инфильтрирующих лимфоцитов на 1 мм² (главным образом Т-лимфоциты CD45 или активированные Т-лимфоциты и до 4-х макрофагов). Количественно инфильтрат должен быть подсчитан иммуногистохимическим методом. Определяется некроз или дегенерация, учитывается фиброз, наличие которого не обязательно.
2. Хронический миокардит: наличие инфильтрата (≥ 14 лимфоцитов/мм² (Т-лимфоциты CD 45 или активированные Т-лимфоциты и до 4-х макрофагов), некроз и дегенерация обычно не выражены, учитывается фиброз.
3. Отсутствие миокардита: не обнаруживаются инфильтрирующие клетки или их количество $< 14/мм^2$.

Оценку степени фиброза проводят следующим образом:

- 0 – отсутствие фиброза;
- 1 – начальный фиброз;
- 2 – умеренный фиброз;
- 3 – выраженный фиброз.

В ряде случаев рекомендуют провести ЭМБ повторно, по результатам повторных ЭМБ можно диагностировать:

1. Продолжающийся (персистирующий) миокардит: критерии 1 или 2.
2. Разрешающийся (заживающий) миокардит: критерии 1 или 2, но иммунологический процесс менее выражен, чем при первичной биопсии.
3. Разрешившийся (заживший) миокардит: соответствует Далласской классификации. Всем критериям может сопутствовать или не сопутствовать фиброз.

Вирусный миокардит

!!!NB Гистологически доказанный миокардит с положительным результатом вирусной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Аутоиммунный миокардит

Гистологически доказанный миокардит при наличии отрицательного результата исследования вирусной ПЦР, при наличии или без сывороточных кардиальных аутоантител (ABBS) (табл. 4).

Таблица 4
Сывороточные кардиальные аутоантитела при аутоиммунных миокардитах/ДКМП: частота встречаемости при миокардитах/ДКМП и других сердечно-сосудистых заболеваниях

Кардиальные аутоантитела (Ab)	% ABBS-положительных		% с положительными антителами		Функциональное действие/клиническая значимость
	миокардит	ДКМП	другие ССЗ	норма	
Мышечно-специфические ASA (AFA, IFA, AMLA)	28–59*	9–41*	NT	0–25	Миоцитоллиз
Кардиоспецифические АНА	41–56 ^{*,^A}	26–30 ^{*,^A}	1–4	3	Кардиоспецифические ранние предикторы; предикторы развития ДКМП у родственников
AIDA	17 ^{*,^A}	16 ^{*,^A}	2–4	0	

Для согласования не для печати

Продолжение таблицы 4

Анти-Beta1-AP	33	40–51 [^]	13–55	0–13	Негативные предикторы, про-апоптотического и других эффектов in vitro ^b
	NT	35 ^{*,^,A}	16	7	
	73–96 ^{*,^,A}	29–95 ^{*,^,a}	8	0	
	NT	27–28	10	0	
Анти-бета-2-AP	NT	30–38 [^]	33	15	Ассоциация с идиопатической аритмией
	NT	13–14			
	NT	30–75	37	18	
Антимускариновые ацетилхолиновые рецепторы-2	11	30–77 ^c	23 ^г –61 ^d	8–13	Отрицательные инотропный и мускариновый эффекты
	NT	83 ^e			Ассоциировано с предсердными аритмиями
Кардиодепрессант (Гу-гамма-рецептора 2a)	NT	64			Отрицательный инотропный эффект на миоцитах крыс и человека in vitro
Белок Anti-Ky chanel-interacting 2, KChIP2.6-ИФА)	NT	14 [^]	8	4	Повышает гибель клеток в in vitro
Анти-альфа-МНС (кардиоспецифические)	17–37 ^{*,^,A}	20–46 ^{*,^,a}	4–16	0–2,5	Негативный предиктор, про-апоптотический
Анти-бета-МНС (кросс-реактивность мышечная)					
Анти-MLC 1v	NT	17 [^] –35	25	0–15	
Анти-тропомиозин	NT	55 [^]	21		
Анти-не-миофибриллярные	NT	46 ^{*,^,a}	17		
Анти-МНС	NT	67 [^]	42		
Анти-актин	NT	71 [^]	21		
Анти-тропонин I, T	NT	1,7 [^] –20 [^]	0 [^] –18	0–4	Негативный предиктор
Анти-ламинин	73	78	25–35	6	
Анти-HSP60,70		10–85 [^]	1–42	3	
Anti-s.Na/K-ATPase	26 [*]		NT	2	Предиктор желудочковой тахикардии
Антивирус ANT	91 ^{*,^,a}	57 ^{*,^,a}	0	0	Отрицательный инотропный
Анти-M7	13 [*]	31 [*]	10	0	
Анти-BCKD-E2	100 ^{*,^}	60 ^{*,^}	4	0	

Примечания:

* – p<0,05 по сравнению с нормой;

[^] – p<0,05 по сравнению с другими ССЗ;

AFA – антифибриллярный Ab; ANA – органоспецифические и частично органоспецифические, антикардиальные ABBS; AIDA – антиинтеркалированные диск-ABBS; ANT – аденин-нуклеотид-транслокатор; AMLA – anti-myolemmal ABBS; AP – адренергический рецептор; ASA – антисарколеммный ABBS; IFA – антифибриллярный ABBS; BCKD – branched chain alfa-ketoacid dihydrolypoyl transacylase; HSP – белок теплового шока; NT – не проверялся; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; МНС – тяжелые цепи миозина; MLC1v – легкие цепи миозина;

^a – характерные для миокардита/ДКМП, кардиоспецифические;

^b – увеличение L-типа Ca²⁺-тока; краткосрочный положительный инотропный эффект; увеличение в цитоплазматической цАМФ и цАМФ/FRET активности;

^c – 77% (Чагас – ДКМП);

^d – у пациентов с фибрилляцией предсердий;

^e – у отдельных ELISA-положительных пациентов с сердечной недостаточностью.



!!! NB При ЭМБ, выполненной повторно (при выписке), могут быть выявлены:

- постоянный вирусный миокардит;
- гистологически и вирусологически – разрешение процесса;
- постоянный вирус-негативный миокардит как с наличием, так и при отсутствии сывороточных кардиальных антител AABS, характерных, например, для постинфекционных аутоиммунных заболеваний.

Рабочей группой WHO/ISFC при классификации миокардитов или воспалительных кардиомиопатий рекомендовано учитывать этиологические факторы и патогенетические механизмы (табл. 5).

Таблица 5
Основные этиологические причины миокардитов/воспалительных кардиомиопатий

Тип миокардита	Возбудитель
Бактериальные	Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium (tuberculosis), Mycoplasma pneumoniae, Brucella
Спирохетозные	Borrelia (Lyme disease), Leptospira (Weil disease)
Грибковые	Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix
Протозойные	Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania
Паразитарные	Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium
Риккетсиозные	Coxiella burnetii (Q fever), R. rickettsii (Rocky Mountain spotted fever), R. tsutsugamuschi
Вирусные	ПНК-вирусы: Coxsackie viruses A and B, echoviruses, polioviruses, influenza A and B viruses, respiratory syncytial virus, mumps virus, measles virus, rubella virus, hepatitis C virus, dengue virus, yellow fever virus, Chikungunya virus, Junin virus, Lassa fever virus, rabies virus, human immunodeficiency virus-1. ДНК-вирусы: adenoviruses, parvovirus B19, cytomegalovirus, human herpes virus-6, Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus, herpes simplex virus, variola virus, vaccinia virus
Иммуноопосредованные	
Аллергические	Вакцины (противостолбнячная), сыворотки Лекарственные средства: пенициллин, цефаклор, колхицин, фуросемид, изониазид, лидокаин, тетрациклин, сульфаниламиды, фенитоин, фенилбутазон, метилдопа, тиазидные диуретики, амитриптилин
Аллоантгенные	Реакция отторжения трансплантата после трансплантации сердца
Аутоантгенные	Инфекционно-негативный лимфоцитарный, инфекционно-негативный гигантоклеточный, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Чарга – Стросса, болезнь Кавасаки, воспалительное заболевание кишечника, склеродермия, полимиозит, миастения, инсулинозависимый сахарный диабет, тиреотоксикоз, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, ревматическая болезнь сердца (ревматическая лихорадка)
Токсические	
Лекарственные средства	Амфетамины, антрациклины, кокаин, циклофосфамид, этанол, фторурацил, литий, катехоламины, интерлейкин-2, трастузумаб, клозапин
Тяжелые металлы	Медь, железо, свинец (редко)
Яды	Укусы скорпиона, змеи, паука, пчел. Воздействие окиси углерода, фосфора, мышьяка, азида натрия
Гормоны	Феохромоцитомы, витамины: бери-бери
Физические агенты	Радиация, поражение электрическим током

В России и в странах постсоветского пространства долгое время действовала классификация миокардитов, принятая на VIII Всесоюзной конференции ревматологов в 1981 г. Она учитывала этиологический фактор, патогенетические варианты развития, морфологические изменения, характер течения и клиническую картину заболевания (табл. 6).

Таблица 6
Классификация миокардитов

<p>I. По этиологии</p> <ul style="list-style-type: none"> – вирусный (грипп, вирусы Коксаки, ЕСНО, полиомиелит и др.) – инфекционный (дифтерия, скарлатина, туберкулез, брюшной тиф и др.) – спирохетозный (сифилис, лептоспироз, возвратный тиф) – риккетсиозный (сыпной тиф, лихорадка Ку) – паразитарный (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез) – грибковый (актиномикоз, кандидоз, кокцидиомикоз, аспергиллез и др.) – инфекционно-аллергический – лекарственный – сывороточный – нутритивный – при системных заболеваниях соединительной ткани – при бронхиальной астме – при синдроме Лайела – при синдроме Гудпасчера – ожоговый – трансплантационный – тиреотоксический – уремический – алкогольный и при других отравлениях <p>II. Патогенетические варианты</p> <ul style="list-style-type: none"> – инфекционный и инфекционно-токсический – аллергический (иммунологический) – токсико-аллергический <p>III. Морфологическая характеристика</p> <ul style="list-style-type: none"> – альтернативный (дистрофически-некробиотический) – экссудативно-пролиферативный (интерстициальный): <p>а) дистрофический б) воспалительно-инfiltrативный в) смешанный г) васкулярный</p> <p>IV. По распространенности</p> <ul style="list-style-type: none"> – очаговый – диффузный <p>V. По течению</p> <ul style="list-style-type: none"> – острый – abortивный – латентный – хронический <p>VI. Клинические варианты</p> <ul style="list-style-type: none"> – малосимптомный – псевдокоронарный – декомпенсационный – аритмический – псевдоклапанный – тромбоэмболический – смешанный
--

Во всем мире наиболее часто используется клинико-морфологическая классификация, изначально предложенная Liberman (табл. 7), которая в дальнейшем была дополнена различными экспертами.

Таблица 7
Клинико-морфологическая классификация миокардита E.B. Liberman et al. (1991)

Характеристика	Клиническая форма миокардита			
	молниеносные	подострые	хронически активные	хронически персистирующие
Начало заболевания	Четко очерченное начало заболевания в течение 2 нед.	Менее отчетливое начало заболевания по сравнению с молниеносной формой миокардита	Нечетко очерченное начало заболевания	Нечетко очерченное начало заболевания
Данные эндомиокардиальной биопсии	Множественные очаги активного воспаления	У большинства пациентов слабовыраженное воспаление. Активный и пограничный миокардит у 80% и 20% пациентов соответственно, снижение ФВ ЛЖ и дилатация ЛЖ	Активный или пограничный миокардит	Длительное сохранение воспалительной инфильтрации в миокарде в сочетании с некрозом миоцитов
Выраженность дисфункции ЛЖ	Снижение ФВ ЛЖ в отсутствие дилатации ЛЖ	соответственно, снижение ФВ ЛЖ и дилатация ЛЖ	Умеренное снижение функции ЛЖ	Отсутствие дисфункции желудочков
Исход	В течение 2 нед. или наступает смерть, или полное выздоровление с восстановлением структуры и функции миокарда	Высокая частота трансформации в ДКМП	Формирование рестриктивной КМП обычно в течение 2–4 лет от начала заболевания	В целом прогноз благоприятный

1. Молниеносный (фульминантный) миокардит – начинается стремительно, с клиники вирусной инфекции, на фоне которой внезапно развивается тяжелая сердечная недостаточность. Заболевание заканчивается или летальным исходом, или полным выздоровлением в течение 2 нед. Гистологически выявляется активная воспалительная инфильтрация, распространенные некрозы кардиомиоцитов и кровоизлияния.
2. Острый миокардит – менее стремительное начало заболевания, тем не менее, манифестирует данный вид миокардитов с явлений сердечной недостаточности. Для данной формы заболевания характерно расширение полостей сердца и снижение сократительной способности миокарда. При ЭМБ выявляются активные или умеренно активные воспалительные инфильтраты. Как правило, в дальнейшем острый миокардит переходит в ДКМП.
3. Хронический активный миокардит – начало заболевания настолько размытое, что пациент обычно не может точно сказать о сроках болезни. Характерно умеренное снижение сократительной способности миокарда, что приводит к ХСН средней тяжести. При гистологическом исследовании, наряду с воспалительными инфильтративными изменениями различной степени выраженности, отмечается выраженный фиброз.
4. Хронический персистирующий миокардит – как и хронический активный миокардит, данный вид миокардита начинается постепенно. Гистологически отмечаются длительно существующие воспалительные инфильтративные очаги с некротическими и фиброзными изменениями. Значимой дилатации полостей сердца, снижения ФВ ЛЖ не отмечается, что и определяет благоприятный исход заболевания.
5. Гигантоклеточный миокардит – характеризуется наличием гигантских многоядерных клеток (видоизмененных макрофагов, внутри которых можно обнаружить сократительные белки – остатки фагоцитированных фрагментов разрушенных кардиомиоцитов) с признаками активного воспаления и, возможно, рубцовой тканью. В клинической картине данного вида миокардита отмечается прогрессирующая рефрактерная сердечная недостаточ-



ность, а также устойчивые нарушения ритма и проводимости сердца. В анамнезе у таких пациентов могут быть указания на различные аутоиммунные заболевания. Прогноз при данном виде крайне неблагоприятный.

6. Эозинофильный миокардит – кроме явлений сердечной недостаточности при незначительном снижении сократительной способности сердца, характерно образование тромбов в полостях сердца, приводящих к тромбоэмболическим осложнениям. В анамнезе у таких пациентов существуют указания на прием каких-либо лекарственных препаратов. В общем анализе крови может быть выявлена эозинофилия. В образцах биопсийного материала, наряду с очагами некроза кардиомиоцитов, можно выявить эозинофильное преобладание в воспалительном клеточном инфильтрате.

3. ЭТИОЛОГИЯ МИОКАРДИТОВ

Некоторые этиологические факторы миокардита в настоящий момент в значительной степени носят исторический характер или имеют место в очень специфических сценариях, таких как сепсис или иммунодефицит.

Широкое внедрение ПЦР-диагностики позволило выявить, что вирусные инфекции являются наиболее важной причиной миокардита в Северной Америке и Европе. Наиболее часто выявляются геномы энтеровирусной, аденовирусной инфекции, вируса гриппа, вируса герпеса человека 6 (ВГЧ-6), вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса гепатита С, парвовируса В19.

Лимфоцитарный и гигантоклеточный миокардиты относятся к идиопатическим или аутоиммунным в том случае, если вирусные или другие известные причины были исключены.

Диагноз идиопатического гранулематозного миокардита (саркоидоза сердца) выставляется при исключении присутствия микроорганизмов.

Аутоиммунные миокардиты могут протекать с изолированным поражением сердца, при наличии аутоиммунных заболеваний (саркоидоз, гиперэозинофильный синдром, склеродермия, системная красная волчанка) – с экстракардиальными проявлениями.

Исторически диагноз миокардита включал различные формы, классифицируемые в зависимости от типа воспаления, характера клеточного инфильтрата (лимфатический, эозинофильный, гигантоклеточный, саркоидоз).

3.1. Инфекционно-токсические

3.1.1. Вирусные

В Европейской популяции и среди жителей США и Канады самой частой этиологической причиной миокардитов являются вирусы: аденовирусы и энтеровирусы, включая вирусы Коксаки.

В течение последних десятилетий было показано, что поражение миокарда может возникнуть после воздействия практически всех инфекционных возбудителей, патогенных для человека. Тем не менее, частота выявления отдельных возбудителей различна. Так, в последние годы в Европейской популяции самым частым вирусным геномом, выявленным в миокардиальных биоптатах, был парвовирус В-19 и вирус герпеса человека 6. В эти же годы в популяции коренных жителей Японии резко возросла частота выявления генома вируса гепатита С. Интересно отметить, что в Европейской популяции частота встречаемости цитомегаловируса, вируса Herpes simplex и вируса Epstein-Barr снизилась, зато ассоциация двух и более вирусов возросла до 25%. Частота возникновения миокардита у пациентов, пораженных вирусом иммунодефицита, в эпоху до внедрения высокоэффективной антивирусной терапии составляла 50%, после применения препаратов этой группы частота развития миокардитов значительно снизилась.

3.1.2. Бактериальные

Сегодня установлено, что бактериальные миокардиты развиваются значительно реже, чем вирусные. Тем не менее, практически любой бактериальный агент может вызвать развитие клинической картины миокардита. В эксперименте на животных было доказано, что комбинация вирусов простого герпеса с другими возбудителями вызывает более выраженные воспалительные реакции. Значимое влияние на частоту возникновения миокардитов оказывают различные виды Chlamydia, Corynebacterium diphtheria, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Mycobacterium tuberculosis, Streptococcus A. и др.

3.2. Токсические

Помимо бактериальных и вирусных агентов, к развитию миокардитов приводит прямое токсическое действие на миокард препаратов и обусловленная лекарственными препаратами реакция гиперчувствительности, которая реализуется в эозинофильный миокардит. Из препаратов, применяемых в клинике внутренних болезней, к миокардитам может привести терапия аминофиллином, хлорамфениколом. Для лекарственных миокардитов характерен быстрый рост уровня эозинофилов, сочетающийся с картиной поражения миокарда.

3.3. Аутоиммунные

3.3.1. При системных заболеваниях соединительной ткани

В ряде причин, приводящих к возникновению миокардита, особое место занимают миокардиты у пациентов, страдающих системными заболеваниями. Развивающийся синдром Чардж – Стросса, онкологический процесс любой локализации, гиперэозинофильный синдром, глистная инвазия, паразитарные инфекции приводят к развитию эозинофильного миокардита. Такой же эозинофильный миокардит может развиваться при вакцинации против столбняка.

3.3.2. При других состояниях

К числу редких аутоиммунных миокардитов относится:

- некротизирующий эозинофильный миокардит, характеризующийся высокой скоростью нарастания симптомов недостаточности кровообращения и крайне неблагоприятным прогнозом;
- идиопатический гигантоклеточный миокардит, характеризующийся наличием в миокарде многоядерных гигантских клеток и лимфоцитарной инфильтрации; течение болезни крайне неблагоприятное; болезнь поражает подростков; у пациентов, с диагностированным гигантоклеточным миокардитом часто находят в анамнезе указания на непереносимость препаратов;
- саркоидоз сердца (гранулезный миокардит без некроза кардиомиоцитов); болезнь имеет несколько четко очерченных признаков: относится к редким болезням, сопровождается тяжелыми нарушениями проводимости, почти абсолютно рефрактерна к обычной противовоспалительной терапии.

4. ПАТОГЕНЕЗ МИОКАРДИТОВ

В отношении миокардита человека были выявлены вирусные и аутоиммунные механизмы, влияющие на пациентов с или без генетической предрасположенности (соответственно, семейные или изолированные случаи).

Исследования вирусного миокардита у мышей в основном проводились при инфицировании вирусом Коксаки В3, восприимчивость определялась типом линии. Энтеровирусы, проникающие в кардиомиоциты главным образом с помощью специфических рецепторов, вызывают тяжелые цитопатические эффекты ввиду репликации вируса в первые 2 нед. после заражения. Как следствие, гуморальный и клеточный иммунный ответ, состоящий в основном из макрофагов и CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, активируется у резистентных животных (мышей C57BL/6, Sv129) и приводит к уничтожению возбудителя инфекции в течение 2 нед. с момента

заражения. У подверженных линий мышей (например, A/J, ABY/SnJ, ASW/SnJ, ACA/SnJ, SWR/J, BALB/c) вирусная РНК и воспалительные процессы в сердце сохраняются в течение нескольких недель.

Существует доказательство того, что у данных подверженных линий протекание инфекции и воспаления запускает аутоиммунные реакции в сердце, вероятнее всего, в результате некроза миоцитов и последующего высвобождения аутоантигенов, ранее «скрытых» в иммунной системе (рис. 1). У тех же генетически предрасположенных линий животных развивался аутоиммунный лимфоцитарный или гигантоклеточный миокардит с последующей ДКМП либо после иммунизации сердечными аутоантигенами (например, сердечным миозином), либо самопроизвольно.

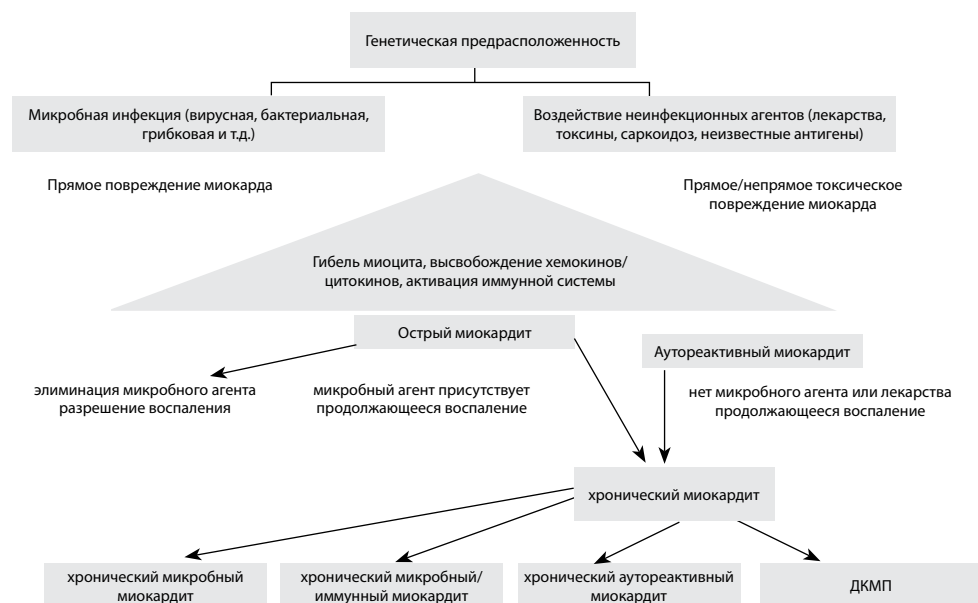


Рис. 1. Патогенетические пути развития миокардита и ДКМП

Как представляется, наряду с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1-го типа, за предрасположенность мышей к миокардиту отвечают гены как комплекса МНС (англ. МНС; ГКГС – главный комплекс гистосовместимости), так и вне его.

Вполне вероятно, что генетическая предрасположенность также важна в контексте развития вирусного и/или аутоиммунного миокардита и его прогрессирования до ДКМП в организме человека. Прогрессирование миокардита до ДКМП, по-видимому, происходит преимущественно у лиц с гистологически подтвержденным постоянным (хроническим) воспалением, у которых не происходит уничтожение микробов-возбудителей инфекции либо выработались патогенные сердечные аутоантитела к миокардиальным структурным, саркоплазматическим или сарколеммным белкам. Частота появления таких антител, их специфичность к сердечным тканям и заболеванию при миокардите/ДКМП представлены в табл. 4.

Для согласования не для печати

5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ

Миокардит проявляется по-разному, начиная от легких симптомов (боль в груди и сердцебиение, сопровождающиеся преходящими изменениями на ЭКГ) вплоть до развития жизнеугрожающих состояний (кардиогенный шок и желудочковые аритмии, табл. 8).

Таблица 8
Клинические проявления у пациентов с подтвержденными по данным ЭМБ воспалительными заболеваниями миокарда

1	Коронароподобный синдром
а)	острая боль в груди:
–	часто в течение 1–4 нед. после развития острого заболевания органов дыхания или желудочно-кишечной инфекции
–	часто ассоциируется с тяжелыми и рецидивирующими симптомами
–	протекает при отсутствии ангиографических данных ИБС
б)	изменения ST/T:
–	подъем или депрессии ST-сегмента
–	инверсия зубца Т
в)	протекает как с изменениями, так и без изменений глобальной и/или региональной сократимости миокарда ЛЖ и/или дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ или МРТ
г)	может протекать с или без повышения уровня кардиоспецифичных маркеров ТnТ/ТnI. Повышение уровня кардиоспецифичных ферментов при миокардите может носить транзиторный (как при остром инфаркте миокарда) или длительный характер (сохраняться в течение нескольких недель или месяцев)
2	Острая сердечная недостаточность (ОСН)
	Развитие новой или обострение имевшей место ранее сердечной недостаточности в отсутствие ИБС и других известных причин сердечной недостаточности
а)	появление новой или прогрессирование имевшей место ранее ХСН – >2 нед. и до 3 мес.:
–	одышка
–	периферические отеки
–	дискомфорт в грудной клетке
–	усталость
б)	нарушение систолической и/или диастолической функции миокарда с или без увеличения толщины стенки, с или без дилатации ЛЖ и/или ПЖ по данным ЭхоКГ или МРТ
в)	симптомы, возможно, появились после перенесенной дыхательной или желудочно-кишечной инфекции или в послеродовом периоде
г)	неспецифические ЭКГ-изменения, блокада ножки пучка Гиса, АВ-блокада и/или желудочковая аритмия
3	Хроническая сердечная недостаточность
	Хроническая сердечная недостаточность в отсутствие других известных причин сердечной недостаточности (см. выше пункт 2)
а)	симптомы сердечной недостаточности (с повторяющимися обострениями) продолжительностью >3 мес.
б)	усталость, сердцебиение, одышка, атипичная боль в груди, аритмия
в)	нарушение систолической и/или диастолической функции ЛЖ на ЭхоКГ или МРТ наводит на мысль о ДКМП или неишемической кардиомиопатии
г)	неспецифические ЭКГ-изменения, иногда блокада ножки пучка Гиса, и/или желудочковая аритмия, и/или АВ-блокада
4	Жизнеугрожающие состояния
	Жизнеугрожающие состояния в отсутствие ИБС и других известных причин сердечной недостаточности
а)	жизнеугрожающие аритмии и внезапная смерть
б)	кардиогенный шок
в)	тяжелые нарушения функции ЛЖ

Для согласования не для печати



Миокардит может развиваться у лиц любого возраста, хотя наиболее часто встречается у молодых. Разнообразие клинических сценариев предполагает, что диагноз миокардита требует высокого уровня подозрительности в процессе болезни и применения соответствующих исследований, чтобы определить его причину.

Во всех случаях подозрения на миокардит обязательным является исключение коронарной патологии и других сердечно-сосудистых причин (например, гипертонии) и экстракардиальных невоспалительных заболеваний, которые могли бы объяснить клиническую картину.

У пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, кардиомиопатия, АГ) клиническое ухудшение состояния, обусловленное развитием миокардита, ошибочно приписывается естественному течению предшествующих заболеваний.

Миокардит может быть случайной находкой при аутопсии лиц, умерших от некардиальных причин, или при выполнении биопсии по клиническим причинам, не связанным с подозрением на миокардит, например при операциях на клапанах сердца или при биопсии эксплантированных сердец доноров и реципиентов при проведении трансплантации сердца (ТС). В этих условиях особенно осторожно следует интерпретировать выявленные при ЭМБ некрозы миоцитов.

Первыми клиническими проявлениями миокардита, которые, как правило, проявляются на фоне или через несколько дней после начала острой респираторной вирусной инфекции, могут быть повышение температуры, слабость, быстрая утомляемость, боли в различных группах мышц (миалгии).

Мышечные симптомы являются следствием миозитов, вызванных миотропными вирусами (например, Коксаки группы А).

Эти симптомы являются системным проявлением инфекционно-воспалительного процесса и часто маскируют начальную стадию заболевания, которое в дальнейшем может протекать без каких-либо кардиальных симптомов.

Однако в большинстве случаев через 3–5 дней после начала ОРВИ пациенты начинают предъявлять жалобы на ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца, одышку при небольшой физической нагрузке и даже в покое. Практически у всех появляются боли в области сердца тупого, ноющего, колющего характера, практически постоянные, не связанные с физической нагрузкой и не купирующиеся приемом нитратов.

Боли в сердце могут быть обусловлены сопутствующим перикардитом, реже – истинной ишемией миокарда при его очаговом поражении, а также эндотелиальной дисфункцией.

Первым проявлением миокардита может быть внезапная смерть, обусловленная желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков вследствие очагового поражения миокарда, локализованного в области проводящей системы сердца. У пациентов с идиопатической желудочковой тахикардией миокардит диагностируется в 33% случаев.

Довольно часто заболевание начинается с тромбоэмболических осложнений по малому и, реже, большому кругу кровообращения.

Тяжелые формы диффузного миокардита при быстром прогрессировании могут привести к острой сердечной недостаточности со смертельным исходом.

Следует отметить, что в ряде случаев клиническая симптоматика на начальных стадиях заболевания может полностью отсутствовать. Первые субъективные симптомы миокардита, по данным различных авторов, представлены в табл. 9.

Для согласования не для печати

Таблица 9
Частота встречаемости симптомов у пациентов с миокардитом

Одышка	68,6%
Приступы удушья	5,97%
Кашель	8,9%
Кровохарканье	11,9%
Сердцебиение	32,8%
Перебои	16,4%
Головокружение	2,9%
Синкопальные состояния	1,5%
Кардиалгии	22,3%
Возможная стенокардия	8,9%
Типичная стенокардия	2,9%
Повышение температуры	29,8%
Артралгии	1,5%
Повышение температуры + артралгии	4,5%

Развернутая клиническая картина миокардитов характеризуется в первую очередь сердечной недостаточностью. При преобладании вовлечения в процесс левого желудочка у пациентов имеются симптомы венозного застоя в легких: влажные хрипы, ортопноэ, одышка, приступы удушья.

Симптомы правожелудочковой недостаточности проявляются набуханием шейных вен, гепатомегалией, периферическими отеками нижних конечностей.

Симптомы сердечной недостаточности сочетаются с нарушениями ритма и проводимости, как правило, на фоне синусовой тахикардии.

Довольно часто пациентов беспокоит кашель, эпизоды кровохарканья, обусловленные тромбоэмболиями в систему легочной артерии с развитием инфаркта легкого и перифокальной пневмонии.

Клиническое течение миокардитов зависит от вовлечения в процесс левого, правого или обоих желудочков сердца, характера поражения сердца и тяжести воспалительного процесса. Заболевание может протекать в легкой форме, в том числе латентной, и заканчиваться полным выздоровлением.

При миокардитах средней тяжести адекватное лечение сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца также может приводить к выздоровлению через 3–6 мес. от начала заболевания.

Тяжелые формы миокардитов, обусловленные диффузным воспалительным поражением всех отделов сердца, протекают с явлениями прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушениями ритма и проводимости, а также тромбоэмболическими осложнениями.

Клиническое течение всех форм миокардитов также определяется преобладанием того или иного симптома заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МИОКАРДИТА:

1. Лихорадка $>38,0$ °С при наличии или без доказательств перенесенной в предшествующие 30 дней дыхательной инфекции (озноб, головная боль, мышечные боли, общее недомогание) или инфекции желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея).
2. Перипаретальный период.
3. Ранее подозрение на миокардит или установленный диагноз миокардита (в соответствии с критериями, приведенными в табл. 9).

Для согласования не для печати

4. Наличие в анамнезе и/или отягощенный наследственный анамнез астмы, других видов аллергии, экстракардиальных аутоиммунных заболеваний, воздействия токсических агентов.
5. Наличие отягощенного наследственного анамнеза по ДКМП, миокардиту (в соответствии с существующими критериями).

6. ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИТОВ

Неинвазивные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), могут быть полезны в постановке диагноза миокардита и мониторинге прогрессирования заболевания.

В Европейских рекомендациях сказано, что ЭМБ является «золотым стандартом» для диагностики миокардита.

Однако это не означает, что все пациенты с подозрением на миокардит должны пройти ЭМБ, она рекомендована в ограниченном количестве клинических сценариев.

Для того чтобы улучшить выявление миокардита в клинической практике и чтобы помочь выбрать пациентов, которым требуется в дальнейшем ЭМБ и лечение (противовирусное или иммуносупрессивное), в Европейских рекомендациях предложены новые критерии клинически подозреваемого миокардита, при котором рекомендуется проведение ЭМБ (табл. 10).

Таблица 10

Критерии клинически подозреваемого миокардита

Клинические проявления
Острая боль в груди, перикардитический или псевдоишемический синдром
вновь развившаяся (от нескольких дней до 3 мес.) или ухудшение имевшихся ранее симптомов: <ul style="list-style-type: none"> – одышка в покое или при физической нагрузке, усталость, с или без признаков нарушения функции левых и/или правых отделов сердца – сердцебиение, и/или необъяснимые симптомы аритмии, и/или синкопе, и/или внезапная сердечная смерть (предотвращенная) – необъяснимый кардиогенный шок
Диагностические критерии
I. ЭКГ/Холтер/стресс-тесты:
Вновь выявленные изменения по данным ЭКГ-12 и/или Холтер- и/или стресс-тестов: <ul style="list-style-type: none"> – АВ-блокада III степени; – блокада ножки пучка Гиса; – изменения ST/T (подъем сегмента, инверсия зубца T); – синус-арест; – желудочковая тахикардия или фибрилляция и асистолия; – фибрилляция предсердий; – уменьшается амплитуда зубца R4; – задержка внутрижелудочковой проводимости (расширение комплекса QRS); – патологический зубец Q; – низкий вольтаж ЭКГ; – частая экстрасистолия; – суправентрикулярная тахикардия
II. Маркеры миокардиоцитолита:
Повышенные TtT/TnI
III. Функциональные и структурные изменения по данным визуализационных тестов (ЭхоКГ/ангио/МРТ)
Вновь появившиеся, необъяснимые другими причинами структурные и функциональные изменения ЛЖ и/или ПЖ (в том числе случайные находки у бессимптомных пациентов): <ul style="list-style-type: none"> – изменения региональной и/или глобальной сократимости миокарда; – систолическая и/или диастолическая дисфункция; – с или без дилатации желудочков; – с или без увеличения толщины стенки желудочков; – с или без перикардита; – с или без внутриполостных тромбов
IV. Характеристика по данным МРТ
Отеки и/или классический миокардитический паттерн

Для согласования не для печати



Эти критерии основаны на мнении экспертов и требуют проверки в многоцентровых и рандомизированных исследованиях, проведенных у пациентов, которые подверглись ЭМБ.

Медицинские центры, которые не могут безопасно выполнять ЭМБ или не имеют доступа к МРТ, должны направлять пациентов с клинически подозреваемым миокардитом в учреждения более высокого уровня (с учетом организационной модели оказания медицинской помощи в Республике Беларусь – в учреждения областного, республиканского уровня). Особенно важно дообследование с использованием ЭМБ и МРТ, а также дообследование в учреждениях областного или республиканского уровня пациентов с нестабильной гемодинамикой или жизнеугрожающими аритмиями.

КЛИНИЧЕСКИ ПОДОЗРЕВАЕМЫЙ МИОКАРДИТ:

- I. ≥ 1 клинического проявления и ≥ 1 диагностического критерия из разных категорий при условии отсутствия:
 - 1) ангиографически выявляемых заболеваний коронарных артерий (стеноза $\geq 50\%$);
 - 2) известных ранее сердечно-сосудистых заболеваний или экстракардиальных причин, которые могли бы объяснить выявленные изменения/симптомы (например, патология клапанов, врожденные заболевания сердца, гипертиреоз и т.д.) (см. текст). Клиническое подозрение на наличие миокардита тем выше, чем больше вышеупомянутых диагностических критериев.
 - II. У бессимптомных пациентов клинически подозреваемый миокардит – при наличии ≥ 2 диагностических критериев.
- Общие правила проведения диагностического поиска изложены в табл. 11.

Таблица 11

Рекомендации по обследованию пациентов с клинически подозреваемым миокардитом

	Метод исследования	Рекомендация
1	Стандартная ЭКГ в 12 отведениях (ЭКГ-12)	Должна выполняться всем пациентам с клинически подозреваемым миокардитом
2	Трансторакальная ЭхоКГ	Должна выполняться всем пациентам с клинически подозреваемым миокардитом исходно, а также повторяться в течение госпитализации при любом ухудшении гемодинамики
3	Ядерные методы визуализации	Рутинное выполнение не рекомендовано, за исключением подозрения на саркоидоз сердца
4	МРТ	Могут использоваться у клинически стабильных пациентов перед проведением ЭМБ. Выявленные при МРТ изменения, соответствующие критериям миокардита Lake-Louise (табл. 12), могут поддержать диагноз миокардита. Однако МРТ не может заменять ЭМБ в диагностике миокардита. Проведение ЭМБ не должно быть отсрочено из-за проведения МРТ в жизнеугрожающих случаях
5	Биомаркеры	<ul style="list-style-type: none"> – Тропонины, СОЭ, С-РБ должны определяться у всех пациентов; – рутинное определение вирусных серологических маркеров не рекомендовано; – при наличии возможности образцы сыворотки крови должны исследоваться на содержание аутокардиальных антител (табл. 4). Предпочтительным является исследование специфических для миокардита аутоантител (табл. 4)
6	ЭМБ и КАГ	Возможность проведения должна рассматриваться индивидуально у всех пациентов с клинически подозреваемым миокардитом

Для согласования не для печати

Продолжение таблицы 11

7	ЭМБ	<ul style="list-style-type: none"> – Ткань, полученная при ЭМБ, должна быть проанализирована с использованием гистологического, иммуногистохимического исследований и вирусной ПЦР-диагностики. – При ЭМБ должно забираться как минимум 3 образца миокарда, каждый размером 1–2 мм из правого или левого желудочков. Образцы должны немедленно консервироваться при комнатной температуре с использованием 10%-го раствора формалина для световой микроскопии. – Дополнительные должны замораживаться в жидком азоте и храниться при t –80 °С или храниться в тубах при комнатной температуре для проведения анализа ПЦР вирусов. – ЭМБ может выполняться повторно по показаниям для оценки эффекта от проводимой противовирусной терапии или в том случае, если подозревается ошибка при техническом выполнении предыдущей биопсии у пациентов с необъяснимым прогрессированием СН
---	-----	---

Примечания:

- ЭКГ – электрокардиограмма;
- ЭхоКГ – эхокардиография;
- МРТ – магнитно-резонансная томография;
- ЭМБ – эндомикардиальная биопсия;
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
- С-РБ – С-реактивный белок;
- КАГ – коронароангиография.

!!!NB ЭМБ и КАГ являются методами исследования 2-го уровня, которые должны использоваться у лиц с клиническими признаками и критериями миокардита.

Их проведение также рекомендовано у лиц с коронаро- (инфаркто-) подобным течением (миокардит протекает в виде ОКС с подъемом сегмента ST или ОКС без подъема сегмента ST), повышением уровня сердечных тропонинов, сохранной систолической функцией ЛЖ с или без МРТ-признаков миокардита.

В настоящее время данных о прогностической ценности МРТ-признаков миокардита недостаточно, что нашло отражение в Рекомендациях АНА/ACC/HFSA (Cooper L.T. et al., 2007), касающихся показаний для выполнения ЭМБ: определенный диагноз миокардита выставляется только по данным ЭМБ (рис. 2).

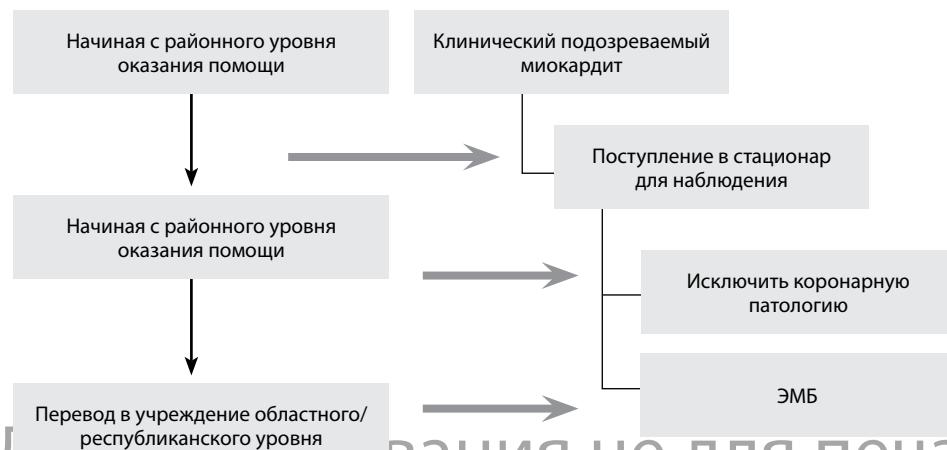


Рис. 2. Подход к диагностике пациентов с клинически подозреваемым миокардитом



Таблица 12

Диагностические МРТ-критерии миокардита (Lake-Louise)

<p>У пациентов с клинически подозреваемым миокардитом результаты МРТ свидетельствуют о наличии воспаления, характерного для миокардита, при наличии ≥ 2 из следующих критериев:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Локальный или диффузный отек миокарда на T2-взвешенных изображениях. 2. Раннее контрастирование, визуализируемое на T1-взвешенных изображениях через 1 мин после внутривенного введения контрастного препарата (гадолиний). 3. Отсроченное контрастирование, также визуализируемое на T1-взвешенных изображениях через 10–20 мин после введения контрастного препарата (гадолиний)
<p>При комбинированном применении всех 3 тканевых маркеров у лиц с клинически подозреваемым миокардитом и при наличии по крайней мере 2 положительных критериев диагностическая точность, чувствительность и специфичность метода составляют 78%, 67%, 91% соответственно. В том случае, когда выполняется только отсроченное контрастирование, диагностическая точность, чувствительность и специфичность метода составляют 68%, 59%, 86% соответственно</p>
<p>Повторное исследование между 1-й и 2-й нед. после первоначального исследования рекомендуется в случаях если:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ни одного из вышеперечисленных критериев нет, но появление симптомов было совсем недавно и есть сильные клинические доказательства инфаркта воспаления; – один из критериев присутствует
<p>Наличие дисфункции ЛЖ или экссудативного перикардита является дополнительным вспомогательным доказательством миокардита</p>
<p>Таблица цитируется по Friedrich M.G. et al. (2009)</p>

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИТА

6.1. Воспалительные маркеры

Ускорение СОЭ и повышение уровня С-РБ часто встречаются при миокардитах, однако их выявление не подтверждает диагноз миокардита. Данные маркеры воспаления также очень часто выявляются и при острых перикардитах.

При эозинофильных поражениях увеличивается количество эозинофилов, активность которых можно определить с помощью исследования уровня эозинофильного катионного протеина (значимость данного теста еще только предстоит установить в ходе проспективных исследований).

Тропонины и BNP

Сердечные тропонины (TnI, TnT) обладают большей чувствительностью в выявлении повреждения миокарда у пациентов с клинически подозреваемым миокардитом, чем креатинкиназа. Однако сердечные тропонины не являются специфичными, и их нормальное значение не исключает миокардит.

Это также относится к другим кардиальным маркерам: мозговому натрийуретическому пептиду (BNP), циркулирующим цитокинам, маркерам, связанным с экстрацеллюлярной деградацией матрикса, и новым биомаркерам (pentraxin 3, галектин 3 и фактор роста дифференциации 15).

Вирусные антитела

Положительный результат вирусной серологии не подразумевает инфекции миокарда, а указывает на взаимодействие периферической иммунной системы с инфекционным агентом. Поликлональная стимуляция антител (IgM и IgG), кроме того, может привести к неправильной диагностике.

Таким образом, серологические исследования вирусов имеют ограниченную ценность в диагностике вирусного миокардита, поскольку распространенность циркуляции IgG-антител к кардиотропным вирусам в общей популяции высока даже в отсутствие вирусной болезни сердца.

Кроме того, инфицирование некардиотропными энтеровирусами может вызвать появление антител, не отличимых от ответа на кардиотропные вирусы.

В недавнем исследовании Mahfoud F. et al. (2011) не было выявлено корреляции между вирусной серологией и данными ЭМВ.

Обстоятельства, при которых серологические исследования могут быть полезны, включают подозрение на гепатит С, риккетсиоз 1-й и 2-й фазы, болезнь Лайма в эндемичных районах и вирус иммунодефицита человека у пациентов высокого риска.

Сывороточные кардиальные аутоантитела (AABS)

Аутоантитела к различным кардиальным и мышечно-специфичным антителам.

Отсутствие вирусного генома по данным ЭМВ в совокупности с обнаружением в сыворотке кардиальных аутоантител предполагает опосредованную иммунной системой ДКМП или миокардит.

Антитела класса IgG, которые показаны как болезнь-специфичные для миокардита/ДКМП, могут быть использованы в качестве аутоиммунных маркеров для идентификации риска у родственников и тех пациентов, у которых отсутствует активная инфекция миокарда, иммуносупрессия и/или иммуномодуляция.

Обнаружение кардиодепрессивных антител при ДКМП является предиктором гемодинамического положительного эффекта в ответ на проведение иммуноабсорбции.

Некоторые аутоантитела были описаны как негативные предикторы миокардита или ДКМП.

В настоящее время нет коммерчески доступных тестов на выявление кардиальных аутоантител, сопоставимых с используемыми в научно-исследовательских лабораториях. Проведение дальнейшей совместной работы среди европейских лабораторий исследования антител направлено на преодоление этой трудности.

6.2. Иммунологические методы диагностики миокардита

Исследование параметров клеточного иммунного статуса неспецифично, дает ограниченную информацию и не может использоваться для диагностики воспалительного процесса в миокарде. Выявление серологических или молекулярно-генетических маркеров бактериальных или вирусных инфекций в периферической крови не может использоваться для окончательной верификации этиологического характера воспалительного процесса в миокарде. Доказательством значимости того или иного возбудителя в формировании миокардита может быть его выявление в материале биопсии. Важным элементом диагностики служит выявление антимиокардиальных антител, свидетельствующих об аутоиммунном характере процесса. При этом отсутствие повышения данного параметра не исключает наличие миокардита, так как наличие воспалительного процесса в миокарде может развиваться без формирования аутоантител, выявляемых в данном тесте.

Иммуногистохимическое исследование с выявлением специфических маркеров, таких как Т-лимфоциты (CD3), макрофаги (CD68) и другие лейкоцитарные антигены, увеличивает чувствительность выявления миокардита до 50%, т.е. значительно больше, чем обычные гистологические методы.

Важным элементом этиологической диагностики миокардитов является выявление в образцах эндомиокардиальных биопсий инфекционных агентов (в первую очередь вирусных) при помощи молекулярно-генетических методик.

6.3. Дополнительные тесты для определения этиологического характера воспалительного процесса

Выполнение дополнительных серологических или молекулярно-генетических исследований образцов периферической крови, направленных на установление возможного этиологического характера процесса в миокарде, целесообразно при наличии соответствующей данному возбудителю клинической картины.



Необходимо учитывать, что обнаружение свидетельств наличия того или иного патогена в организме по биообразцам периферической крови не является строгим доказательством наличия воспалительного процесса в миокарде соответствующей этиологии.

Серологические методы не следует использовать в качестве рутинных при дифференциальной диагностике миокардитов. Это может быть связано с тем, что пациенты попадают под внимание врача с выраженной задержкой после начала инфекции (недели-месяцы), т.е. когда острая фаза миокардита уже завершилась.

Кроме того, диагностическая значимость серологических методов лимитирована высокой распространенностью в популяции вирусов, вызывающих миокардит. Интерпретация таких результатов также затруднена другими факторами, такими как реактивация или реинфекция (например, при герпес-вирусной инфекции), или перекрестными реакциями с вирусом Эпштейн-Барра или энтеровирусами.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИТА

6.4. Электрокардиография

Электрокардиограмма (ЭКГ) при миокардитах зачастую изменена, хотя ЭКГ-изменения имеют довольно низкую чувствительность и специфичность в диагностике миокардита.

Однако некоторые изменения ЭКГ (табл. 7, 9) более характерны для миокардита, чем другие.

Изменения на ЭКГ у пациентов с миокардитом варьируют от неспецифических изменений зубца Т и изменений сегмента ST до инфарктоподобных элеваций ST.

Выявляются также нарушения предсердного или желудочкового проведения, различные аритмии.

Известно, что наличие патологического зубца Q или новая блокада левой ножки пучка Гиса ассоциированы с большой частотой смертельных исходов и необходимостью в трансплантации сердца.

Прогностическая значимость ЭКГ-изменений изучалась также и у пациентов с подозрением на миокардит. Показано, что с клиническими исходами в долгосрочном периоде ассоциировались следующие изменения на ЭКГ, зарегистрированные во время ЭМВ:

- длительность интервала QT с более 440 мс;
- отклонение электрической оси сердца;
- желудочковая экстрасистолия.

Независимым предиктором сердечной смерти или потребности к пересадке сердца являлось расширение QRS более 120 мс.

Таким образом, ЭКГ является быстрым и легким способом стратификации риска пациентов с подозрением на миокардит.

На ЭКГ при острых миокардитах чаще всего фиксируют синусовую тахикардию с неспецифическими изменениями сегмента ST и зубца Т. Иногда определяется картина, напоминающая инфаркт миокарда с развитием элевации/депрессии сегмента ST и появлением патологического зубца Q. При наличии специфических нарушений, характерных для перикардита, можно думать о сочетании миокардита и перикардита, хотя это встречается достаточно редко.

Чувствительность ЭКГ для диагностики миокардита низкая. Появление патологического зубца Q и блокады левой ножки пучка Гиса свидетельствуют о плохом прогнозе и необходимости начала более агрессивной терапии.

6.5. Эхокардиография

Несмотря на отсутствие специфических изменений, которые можно выявить с помощью ЭхоКГ, проведение данного исследования, тем не менее, целесообразно у всех пациентов с миокардитом.



ЭхоКГ дает возможность в первую очередь исключить другие причины, приведшие к развитию сердечной недостаточности (гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатии, пороки сердца). Оценка размеров камер сердца, толщины его стенок, а также основных показателей, отражающих систолическую и диастолическую функцию желудочков (ФВ, TAPSE), позволяет в динамике отслеживать эффективность проводимой терапии. Пациенты с молниеносной формой миокардита часто имеют резко выраженное снижение фракции выброса, нормальные размеры камер сердца и утолщение МЖП, обусловленное миокардиальным отеком, тогда как у пациентов с острым миокардитом отмечается расширение левого желудочка и нормальная толщина его стенок.

Для лиц с подострыми и хроническими формами миокардита более характерно наличие значительной дилатации камер сердца со снижением общей сократительной способности различной степени. У пациентов с миокардитом нередко удается обнаружить наличие зон нарушенной локальной сократимости (гипокинез, акинез), однако подобные изменения не позволяют провести дифференциальный диагноз с ишемической болезнью сердца. Проведение ЭхоКГ также необходимо перед процедурой эндомикардиальной биопсии с целью исключения наличия выпота в полости перикарда и внутрисердечного тромбоза, которые определяются приблизительно у 25% пациентов.

6.6. Радионуклидная визуализация

Данных по радионуклидной диагностике немного, но они позволяют предположить нестабильную чувствительность и низкую специфичность этих методик с точки зрения диагностики воспаления миокарда. В связи с их ограниченной доступностью и риском воздействия радиации на организм они обычно не рекомендуются для диагностики миокардита, за одним допустимым исключением – саркоидоз.

Сцинтиграфия с использованием таллия ^{201}Tl и технеция $^{99\text{m}}\text{Tc}$ применялась для выявления кардиосаркоидоза, но эта методика характеризовалась недостаточной специфичностью. Вероятно, сцинтиграфия с галлием ^{67}Ga и более новая позитронно-эмиссионная томография с применением фтордезоксиглюкозы 18-ФДГ отличаются большей чувствительностью и могут помочь диагностировать острую фазу саркоидоза и контролировать прогрессирование болезни. При обнаружении экстракардиального заболевания можно предположить диагноз «кардиосаркоидоз».

6.7. Магнитно-резонансная томография

МРТ сердца обеспечивает неинвазивный анализ характеристик миокардиальной ткани и может помочь диагностировать миокардит. Момент направления пациента на МРТ при подозрении на миокардит определяется наличием оборудования и опыта работы с ним на местах, но целесообразно будет провести данную процедуру для клинически стабильных пациентов перед ЭМБ.

МРТ не следует выполнять при угрожающих жизни ситуациях, при которых показана срочная ЭМБ.

Методики МРТ сердца и сосудов были оценены на животных моделях миокардита, а также на пациентах. На основании доклинических и клинических исследований Единая международная группа по МРТ-диагностике миокардита опубликовала подробные рекомендации по показаниям, проведению и анализу соответствующих методик МРТ для неинвазивной диагностики миокардита (Критерии Lake-Louise, табл. 11).

Предлагается комбинированное использование трех различных методов МРТ. Была показана высокая корреляция между данными МРТ и ЭМБ у тропонин-положительных пациентов без болезни коронарных артерий.

Для согласования не для печати

Тем не менее, такая корреляция выражена слабее у пациентов с более продолжительным симптоматическим течением и гистологически подтвержденным хроническим миокардитом. Кроме того, МРТ не может исключить вирусные формы миокардита.

В арсенале МРТ имеется ряд импульсных последовательностей и методик, позволяющих выявить и оценить процесс воспаления на различных его фазах. В частности, для выявления отека миокарда в острой фазе воспаления обязательным является использование T2-взвешенных изображений.

Наряду с ними протокол исследования пациентов с острым миокардитом должен включать T1-взвешенные изображения до и после контрастирования препаратами гадолиния (GD-DTPA).

Исследование проводится сразу после введения контрастного препарата, для оценки так называемого раннего накопления. Соотношение интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц ≥ 4 указывает на гиперемию и отек в острый период воспаления.

Наконец, обязательным является проведение отсроченного контрастирования с применением T1-взвешенных градиентных последовательностей.

Отсроченное контрастирование позволяет визуализировать необратимые повреждения миокарда. Через 10 мин после введения контраста высокоинтенсивные области отражают фиброз и некроз в миокарде, нормальный (здоровый) миокард визуализируется низкоинтенсивным. Отсроченное контрастирование не позволяет дифференцировать острую и хроническую фазу воспаления, т.е. интерпретация в значительной степени зависит от клинического контекста.

Сравнительные исследования данных МРТ и ЭМБ показали, что МРТ в настоящее время является самым информативным неинвазивным методом визуализации при воспалительных заболеваниях миокарда.

6.8. Эндомикардиальная биопсия

Эндомикардиальная биопсия подтверждает диагноз «миокардит» и позволяет определить базовую этиологию и тип воспаления (например, гигантоклеточный, эозинофильный миокардит, саркоидоз), в зависимости от чего определяются различные схемы терапии и прогноз.

!!! NB ЭМБ также является основой для безопасного назначения как иммуносупрессивной терапии, так и противовирусного лечения.

Если ЭМБ выполняется опытными специалистами, частота развития осложнений будет низкой – 0–0,8%.

ЭМБ присвоен наивысший рекомендательный уровень при угрожающих жизни клинических симптомах при миокардитах.

Тем не менее, диагностическая, прогностическая и терапевтическая значимость ЭМБ основывалась на Далласских гистологических критериях (табл. 3), не подразумевавших анализ иммуногистохимии и вирусного генома.

Для повышения точности диагностики и уменьшения вероятности ошибок в ходе взятия пробы при очаговом миокардите ЭМБ следует выполнять на раннем этапе течения заболевания, отбирая несколько образцов. Не менее 3 образцов размером 1–2 мм каждый берутся из правого или левого желудочков и ex tempore фиксируются в буферном растворе 10%-го формалина при комнатной температуре для оптической микроскопии.

Дополнительные образцы миокарда подлежат заморозке в жидком азоте и хранятся при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ или в пробирках при комнатной температуре для определения вирусной ПЦР.

Для согласования не для печати



Что касается места забора биоптата (из левого или правого желудочков), необходимо учитывать дополнительные клинические данные о возможной локализации воспалительного процесса в ЛЖ или ПЖ соответственно.

Повышению диагностической ценности иммуногистохимического исследования может способствовать использование широкого спектра моноклональных и поликлональных антител (в том числе анти-CD3, Т-лимфоциты; анти-CD68, макрофаги и анти-HLA-DR), обязательных для выявления и определения характеристик воспалительного инфильтрата, а также обнаружения положительной регуляции HLA-DR на образцах ткани пробы ЭМБ.

При выявлении по данным ЭМБ неинфекционного аутоиммунного миокардита следует рассмотреть возможность назначения иммуносупрессивной терапии.

Недавно в качестве перспективных маркеров иммунной активации у пациентов с воспалительной кардиомиопатией были представлены иные виды иммунофлуоресцентного окрашивания, используемые при ЭМБ трансплантируемого сердца для определения гуморального отторжения (например, C3d и C4d). Фактор, ограничивающий их применение, – обязательная заморозка тестируемого материала.

Диагностическая значимость ЭМБ повышается при использовании молекулярного анализа с извлечением ДНК-РНК и ПЦР-амплификации вирусного генома.

Для исключения системных инфекций одновременно с проведением ЭМБ надлежит исследовать периферическую кровь. Количественная оценка вирусной нагрузки и определение темпов репликации вируса также могут способствовать более качественной диагностике.

Основные технические требования к ПЦР-диагностике таковы:

- ПЦР-обнаружение вирусной ДНК или РНК в тканях сердца должно всегда контролироваться за счет амплификации достаточного числа положительных проб, содержащих различное число вирусных копий, а также при помощи отрицательных проб. Секвенирование амплифицированного продукта вирусного гена является обязательным условием для определения подтипов вирусов и оценки контаминации.
- Образцы крови надлежит анализировать с помощью ПЦР для выявления острых системных вирусных инфекций, а также для исключения персистентной/латентной инфекции клеток крови, способных контаминировать образцы ткани сердца и повлечь ошибочное заключение о наличии вирусной инфекции в миокарде.
- Обнаружение в тканях сердца репликативных форм вирусных нуклеиновых кислот указывает на патогенную роль вируса в течении миокардита. Тем не менее, обнаружение при ПЦР-анализе вирусной мРНК может быть затруднено малым ее объемом в пробе ЭМБ – особенно при хроническом миокардите с длительным анамнезом.

Показания к проведению эндомикардиальной биопсии при миокардитах:

1. СН длительностью <2 нед. с нормальным или дилатированным ЛЖ и нарушением гемодинамики.
2. СН длительностью от 2 нед. до 3 мес. с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, АВ-блокадой 2–3-й степени или отсутствием ответа на стандартное лечение в течение 1–2 нед. ЭМБ в этих случаях может выявить такие тяжелые виды миокардитов, как гигантоклеточный и некротизирующий эозинофильный.
3. СН длительностью более 3 мес. с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, АВ-блокадой 2–3-й степени или отсутствием ответа на стандартное лечение в течение 1–2 нед.
4. СН, ассоциированная с ДКМП любой длительности, с наличием аллергической реакции и/или эозинофилией.
5. СН с подозрением на антрациклиновую кардиомиопатию.
6. СН с рестриктивной кардиомиопатией неясного генеза.
7. Подозрение на опухоль сердца (за исключением типичной миксомы).
8. Кардиомиопатия неизвестного генеза у детей.

9. СН длительностью более 2 нед. с дилатацией ЛЖ без новых желудочковых аритмий, АВ-блокады 2–3-й степени и хорошим ответом на стандартное лечение в течение 1–2 нед.
10. СН, связанная с изменениями сердца по типу ГКМП неясного генеза, для исключения инфилтративных заболеваний миокарда.
11. Подозрение на аритмогенную дисплазию ПЖ.
12. Желудочковая аритмия неизвестного генеза.

!!!NB В других ситуациях (например, для уточнения причины фибрилляции предсердий) проведение ЭМБ нецелесообразно, так как риск процедуры превышает возможную пользу.

7. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Выявление бивентрикулярной дисфункции уже при первом обследовании является основным предиктором смерти или необходимости ТС.

Считается, что миокардит с молниеносным течением отличается от его (под)острого лимфоцитарного особенностями проявления, степенью нарушения гемодинамики и более благоприятным исходом, но данных по взрослым пациентам относительно немного.

Молниеносный миокардит неясной этиологии чаще развивается у детей, и особенно у новорожденных, с неутешительным прогнозом.

Данные большинства исследований говорят о заметно худшей статистике выживаемости при гигантоклеточном миокардите.

Молекулярные методы обнаружения вирусного генома в пробах ЭМБ дают противоречивые данные о прогнозе при миокардитах. Так, по некоторым данным, персистирующая вирусная инфекция в миокарде связана с желудочковой дисфункцией и клиренсом вирусного генома с улучшением функции желудочков и более благоприятным 10-летним прогнозом. Однако в противовес этому в недавнем докладе Kindermann I. et al. (2008) независимым предиктором выживаемости признано иммуногистологическое подтверждение присутствия воспаления, а не само по себе наличие вирусного генома. Такое расхождение могло произойти по причине изменчивости вирусной эпидемиологии в различных популяциях и низкого числа событий.

Статистика по конкретным вирусам среди пациентов со спонтанным выздоровлением по большому счету отсутствует. Это обстоятельство также способно внести некоторую погрешность в данные опубликованных прогностических исследований. Оставшимися пробелами в понимании вирусного патогенеза являются:

- 1) ответственные за реактивацию латентной вирусной инфекции молекулярные механизмы;
- 2) влияние активации иммунного ответа на запуск вирусной репликации при хроническом миокардите;
- 3) независимый от иммунных реакций вирусный патогенез в сердце без воспалительных процессов.

7.1. Традиционное медикаментозное лечение

Ввиду отсутствия масштабных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований по изучению различных подмножеств этиологических причин миокардитов нижеизложенные рекомендации основываются на консенсусе экспертов Рабочей группы ESC.

Основные принципы ведения пациентов с миокардитом подразумевают тщательный контроль аритмии и СН, а также – при наличии доказательств – этиологическое лечение.

7.2. Гемодинамически нестабильные пациенты

Пациентам с гемодинамически нестабильной СН в соответствии с действующими рекомендациями ESC по сердечной недостаточности (2012 г.) надлежит оказать экстренную помощь в отделении интенсивной терапии, оснащенном средствами искусственной вентиляции легких и сердечно-легочной реанимации.

В острых/молниеносных случаях с кардиогенным шоком и серьезным нарушением функции желудочка с целью создания условий для ТС или стабилизации состояния могут потребоваться подключение аппарата вспомогательного кровообращения или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Простота и эффективность ЭКМО-терапии способны спасти жизнь пациентам этой группы.

Рекомендации

1. Пациентов с угрожающими жизни формами миокардита следует направлять в специализированные отделения со средствами гемодинамического мониторинга, сердечной катетеризации и опытом проведения ЭМБ.
2. С целью создания условий для ТС или стабилизации состояния гемодинамически нестабильным пациентам могут потребоваться средства сердечно-легочной реанимации.
3. При острой фазе миокардита ТС следует отложить по причине возможного выздоровления, но ее можно рассматривать для гемодинамически нестабильных пациентов с миокардитом, в том числе гигантоклеточным, если оптимальная медикаментозная и механическая помощь не приводят к стабилизации состояния пациента.

Гемодинамически стабильные пациенты

При подозрении на миокардит у пациентов без симптомов или с мягкой симптоматикой рекомендуется их госпитализация и клинический мониторинг до постановки окончательного диагноза, так как ситуация может развиваться быстро, а опасное сердечно-легочное событие (например, тяжелая форма блокады сердца или угрожающая жизни аритмия) может наступить неожиданно даже при изначально сохраненной систолической функции.

!!!NB При острой стадии миокардита противопоказаны тестовые физические нагрузки, поскольку они способны ускорить проявление аритмии.

Пациентам с гемодинамически стабильной СН назначают диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) и блокаторы бета-адренергических рецепторов (БАБ).

Для пациентов с симптомами сердечной недостаточности, сохраняющимися даже при получении надлежащей терапии, следует рассмотреть дополнительное лечение антагонистами альдостерона.

!!!NB Процедура прекращения терапии по поводу сердечной недостаточности после восстановления функции желудочка не регламентируется.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в частности ацетилсалициловая кислота, являются основой лечения острого перикардита, но приводили к повышенной смертности в экспериментальных моделях миокардита. Клинические данные их назначения при миокардите остаются неубедительными, и необходимо проведение контролируемых исследований.

В экспериментальных моделях острого вирусного миокардита у мышей применение индометацина и других НПВС приводило к увеличению выраженности воспаления в миокарде и увеличению смертности животных.

Следовательно, применение НПВС в минимально необходимых дозах можно рассматривать только при лечении пациентов с перикардитом, у которых отсутствуют какие-либо нарушения функции ЛЖ и имеются выраженные боли в грудной клетке, обусловленные перикардитом.

7.3. Особенности применения отдельных групп лекарственных препаратов

7.3.1. Ингибиторы АПФ и АРА

За счет рано начатого приема препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, возможно уменьшение выраженности дезадаптивного ремоделирования сердца, а также уменьшение вероятности прогрессирования заболевания.

В экспериментальных моделях аутоиммунного или вирусного миокардита на мышах применение иАПФ каптоприла, а также АРА лозартана и олмесартана приводило к статистически значимому уменьшению выраженности воспаления, некроза и фиброза.

Кроме того, данные, полученные в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных, позволяют предположить, что применение иАПФ или АРА позволяет снизить регуляцию возможных аутоиммунных компонентов заболевания в отсутствие увеличения концентрации инфекционных агентов, за счет которых возможно начало развития миокардита.

7.3.2. Диуретики

Диуретики используют для предупреждения перегрузки жидкостью. Имеются данные о том, что применение торасемида в экспериментальной модели воспалительной кардиомиопатии у крыс приводит к замедлению прогрессирования миокардита за счет уменьшения выраженности фиброза, размера миоцитов и уровня миокардиальных белков, трансформирующих фактор роста $\beta 1$, а также уровней коллагена III типа, альдостеронсинтазы, которые не связаны с действием препарата на почки.

7.3.3. β -блокаторы

В острой фазе декомпенсации СН следует избегать применения β -блокаторов, так же как и в очень раннем периоде лечения пациентов с фульминантным миокардитом. Известно, что терапия β -блокаторами приводит к улучшению функции желудочков сердца, уменьшению частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, а также к увеличению выживаемости.

Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что выбор β -блокатора определенного типа влияет на эффективность терапии при воспалительной кардиомиопатии.

Были получены данные о том, что применение карведилола оказывает защитное действие на сердце крыс с аутоиммунным миокардитом за счет подавления воспалительных цитокинов, а также реализации антиоксидантных свойств, в то время как применение метопролола и пропранолола не приводило к подобным эффектам. Более того, при использовании метопролола по сравнению с плацебо у мышей с экспериментальным миокардитом, вызванным вирусом Коксаки В3, отмечалось статистически значимое увеличение выраженности воспаления и некроза, а также увеличение смертности животных.

Следует отметить, что установить механизм, которым можно было бы объяснить такие результаты, не удалось. У лиц с предполагаемым миокардитом были получены данные, которые позволяют предположить о том, что отсутствие применения β -блокаторов сопровождается плохим прогнозом.

7.3.4. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов рекомендуют пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ и стойкой СН, тяжесть которой соответствует II–IV ФК по классификации NYHA. Установлено, что добавление антагонистов альдостерона к стандартной терапии СН у таких пациентов приводит к снижению потребности в госпитализациях и улучшению выживаемости.

У мышей с экспериментальным вирусным миокардитом были подтверждены противовоспалительные эффекты применения эплеренона, которые проявлялись в подавлении протеиназ, выделяемых тучными клетками, что приводило к уменьшению выраженности ремоделирования сердца за счет подавления образования фиброза.



7.3.5. Отношение к использованию сердечных гликозидов

Известно, что применение сердечных гликозидов у пациентов с СН, систолической дисфункцией ЛЖ, соответствующей II–IV ФК по классификации NYHA, приводит к снижению частоты развития осложнений.

Следует помнить о том, что применение высоких доз дигоксина приводит к образованию провоспалительных цитокинов и усилению выраженности повреждения миокарда у мышей, зараженных вирусом.

Кроме того, прием дигоксина может ограничивать применение максимальной дозы β-блокатора вследствие развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады.

Следовательно, следует избегать применения дигоксина у пациентов с остро развившейся СН, которая обусловлена вирусным миокардитом.

7.3.6. Антагонисты кальция

В целом применение антагонистов кальция при лечении пациентов с остро развившейся СН не рекомендуется. Следует, однако, отметить, что в экспериментальной модели СН, вызванной вирусным миокардитом, были получены данные, которые позволяют предположить, что применение амлодипина оказывает защитное действие от повреждения миокарда у мышей за счет подавления чрезмерного образования оксида азота.

У крыс с СН, вызванной аутоиммунным миокардитом, изучали эффективность применения пранидипина по сравнению с амлодипином. Результаты исследования свидетельствовали о том, что как при использовании пранидипина, так и амлодипина отмечалось уменьшение прогрессирования дисфункции ЛЖ и ремоделирования сердца.

7.4. Аритмия

Конкретных рекомендаций по контролю аритмии при миокардите нет, поэтому следует руководствоваться текущим рекомендациям ESC (Zipes D.P. et al., 2006; Vardas P.E. et al., 2007; Dickstein K. et al., 2010; Camm A.J. et al., 2012).

!!!NB Синусовая брадикардия, увеличение продолжительности комплекса QRS, видимая при ЭхоКГ прогрессирующая гипокинезия левого желудочка, постоянный или колеблющийся уровень сердечного тропонина предупреждают о потенциальном развитии угрожающей жизни аритмии.

При полной АВ-блокаде может потребоваться имплантация временного электрокардиостимулятора.

Показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) являются предметом споров, так как миокардит поддается полному излечению.

При наличии жизнеугрожающих аритмий (желудочковая тахикардия или фибрилляция) возможна временная имплантация ИКД в качестве спасающего жизнь метода лечения.

При миокардите, обусловленном болезнью Лайма, может отмечаться вариабельность степени нарушения атриовентрикулярной проводимости. В любом случае при стойкой атриовентрикулярной блокаде III степени, частота развития которой в целом низкая, требуется имплантация постоянного ЭКС.

При болезни Чагаса характерно развитие нарушений проводимости, которые прогрессируют вплоть до развития полной атриовентрикулярной блокады; при этом заболевании часто развиваются и угрожающие жизни желудочковые аритмии.

Следует напомнить, что десинхронизирующий эффект ЭКС из правого желудочка должен становиться основанием для отказа от использования такого типа ЭКС у пациентов с нарушенной функцией ЛЖ, и в таких случаях следует имплантировать бивентрикулярный ЭКС.

Для согласования не для печати

Имплантация устройства для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора показана пациентам с СН, соответствующей II–IV ФК по классификации NYHA, при нарушенной функции ЛЖ (при фракции выброса ЛЖ ≤ 35%) в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса.

Следует избегать преждевременной имплантации ИКД или устройств для ресинхронизирующей терапии с функцией ИКД у пациентов с воспалительной кардиомиопатией, так как функция ЛЖ может существенно улучшиться при использовании терапии СН, основанной на современных клинических рекомендациях.

Учитывая в целом менее благоприятный прогноз, ранняя имплантация ЭКС или ИКД может учитываться у пациентов с саркоидозом или гигантоклеточным миокардитом в случае развития у них подтвержденной атриовентрикулярной блокады II или III степени или желудочковых аритмий.

Рекомендации

1. Имплантацию ИКД следует отложить до разрешения острого эпизода.
2. Контроль аритмии по прошествии острой фазы должен осуществляться в соответствии с текущими рекомендациями ЕОК по аритмии и имплантируемым устройствам.

7.5. Ограничение физических нагрузок

Следует ограничивать физическую активность пациентов во время острой фазы миокардита до полного его излечения. В экспериментальной модели миокардита, вызванного вирусом Коксаки В3, непрерывная физическая активность сопровождалась увеличением смертности и приводила к подавлению функции Т-лимфоцитов.

Следует напомнить, что нераспознанный миокардит нередко становится причиной смерти молодых спортсменов.

!!!NB Спортсменам предписывается временное прекращение профессиональных и любительских занятий спортом независимо от возраста, пола, тяжести симптомов или схемы получаемого лечения.

После купирования клинических проявлений (не менее 6 мес. после начала заболевания) до возобновления участия в профессиональных спортивных состязаниях назначается повторная оценка клинического состояния. В ходе последующего наблюдения скрининг следует проводить раз в 6 мес. перед участием в соревнованиях.

Хотя продолжительность периода ограничения физических нагрузок для лиц, не занимающихся спортом, не определена, мнение экспертов данной Рабочей группы сводится к целесообразности применения в их отношении аналогичных рекомендаций.

Продолжительность периода, в течение которого следует воздерживаться от участия в соревнованиях после выздоровления пациентам с острым миокардитом, продолжает оставаться предметом обсуждения.

В то же время при наличии стабильных симптомов СН после ранее перенесенного миокардита физические нагрузки рекомендуются.

Рекомендации

1. Следует ограничивать физические нагрузки во время острой фазы миокардита и по крайней мере 6 мес. у спортсменов и лиц, не занимающихся спортом.

Для согласования не для печати



7.6. Иммуномодулирующая терапия

7.6.1. Противовирусное лечение

Теоретическим основанием для применения противовирусных препаратов для лечения пациентов с миокардитом могут быть данные о том, что большая часть миокардитов обусловлена вирусной инфекцией.

В экспериментальной модели миокардита, вызванного вирусом Коксаки В3 у мышей, были получены данные о том, что применение интерферона-β и интерферона-α2 защищает миоциты от повреждения и приводит к уменьшению инфильтрации миокарда клетками воспаления.

Однако только использование интерферона-β приводило к устранению вирусной нагрузки на сердце.

В ходе выполнения обсервационного исследования применение интерферона-β у пациентов с персистенцией энтеровирусов и аденовирусов в миокарде и дисфункцией ЛЖ приводило к элиминации вирусного генома у всех пациентов, а также к улучшению функции ЛЖ у 15 из 22 обследованных.

Результаты позднее выполненного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования BICC (Betaferon in patients with chronic viral cardiomyopathy), которое включало 143 лиц с ДКМП воспалительной природы, у которых была подтвержденная вирусная инфекция в миокарде, свидетельствовали о том, что применение Бетаферона (интерферона-β-1-b) приводило к статистически значимому уменьшению вирусной нагрузки энтеровирусами в миокарде, но в целом не позволяло добиться полной элиминации вируса (парвовирус В19) у всех пациентов.

В ходе выполнения этого исследования оценивались разные показатели, но было отмечено лишь улучшение ФК ХСН по классификации NYHA и оценки пациентами своего состояния в целом.

На данный момент одобренной противовирусной терапии энтеровирусных инфекций не существует. Перспективным вариантом такой терапии может стать вакцинация.

Для пациентов с вирусом герпеса можно рассматривать назначение ацикловира, ганцикловира и валацикловира, однако их эффективность при миокардите не доказана.

Предварительные данные по лечению интерфероном бета свидетельствуют об искоренении энтеровирусных и аденовирусных геномов у пациентов с дисфункцией левого желудочка, улучшении функционального класса по NYHA и – особенно при энтеровирусной инфекции – более благоприятном 10-летнем прогнозе.

В целом рекомендуется привлекать к принятию решения о назначении конкретного противовирусного лечения врачей-инфекционистов.

7.6.2. Высокие дозы внутривенного иммуноглобулина

Предположение о возможности применения иммуноглобулинов при лечении вирусного миокардита основывается на данных об их противовирусном и иммуномодулирующем эффектах. Однако результаты исследования свидетельствуют о том, что при недавно развившемся миокардите внутривенное введение иммуноглобулина по сравнению с плацебо не приводило к дополнительному улучшению функции ЛЖ.

В то же время применение такой терапии у детей с острым миокардитом сопровождалось улучшением функции ЛЖ и выживаемости в течение первого года после лечения. Однако последнее исследование не было рандомизированным.

Высокие дозы внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) модулируют иммунный и воспалительный ответ за счет различных механизмов и назначаются при ряде системных аутоиммунных заболеваний. Его использование приводило к улучшению ФВ ЛЖ при хронической симптоматической сердечной недостаточности различных этиологий, но ВВИГ оказались неэффективными в рамках контролируемого исследования IMACS при недавно развившейся

Для согласования не для печати

ДКМП: лишь у 15% включенных в исследование пациентов отмечался подтвержденный биопсией миокардит неуточненной этиологии.

Тем не менее, иммуноглобулину не свойственны какие-либо серьезные побочные эффекты, и его можно назначать при миокардите (как вирусной, так и аутоиммунной форм), рефрактерном к стандартной терапии сердечной недостаточности, особенно при ААТ-опосредованном его типе.

По причине отсутствия многоцентровых рандомизированных исследований подтвержденного биопсией миокардита, ДКМП вирусной или аутоиммунной природы использование ВВИГ не рекомендовано.

7.6.3. Иммуносорбция

Применение иммуносорбции направлено на удаление антикардиальных антител (ААТ) к различным белкам клеток сердца, которые выявляются у лиц с миокардитами. Имеются данные о том, что удаление циркулирующих антител с помощью иммуносорбции приводит к улучшению функции ЛЖ у пациентов с ДКМП, уменьшению клинических и гуморальных маркеров тяжести СН (переносимость физических нагрузок, концентрация NT-BNP), а также улучшению гемодинамических показателей (увеличение минутного и ударного объема сердца, снижение периферического сосудистого сопротивления).

Более того, применение иммуносорбции приводило к уменьшению выраженности воспаления. У пациентов с воспалительной кардиомиопатией выполнение иммуносорбции протеина А приводило к улучшению систолической функции ЛЖ.

Вскоре должны быть получены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого проспективного исследования по оценке эффектов иммуносорбции на функцию сердца у 200 пациентов с ДКМП, которые, по-видимому, позволят уточнить роль этого метода в лечении пациентов с миокардитом.

У пациентов с ДКМП и миокардитом выявлялись различные ААТ, и некоторым из них приписывается патогенная роль.

Таким образом, используемые при некоторых аутоиммунных расстройствах терапевтические стратегии, такие как нейтрализация или иммуносорбция болезнетворных ААТ, можно предложить в качестве варианта для ведения пациентов с аутоиммунным миокардитом/ДКМП. Данные небольших рандомизированных исследований по ДКМП показали, что иммуносорбция способствует улучшению функции ЛЖ и уменьшает воспаление миокарда.

В настоящее время в Европе проводится масштабное рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности иммуносорбции при миокардитах. До момента публикации его результатов рекомендаций по применению иммуносорбции в согласительном мнении экспертов ESC нет.

7.6.4. Иммуносупрессивная терапия

Результаты применения иммуносупрессивных препаратов (циклоsporина, преднизолона и азатиоприна) у пациентов с острым миокардитом были противоречивыми. У лиц с хронической ДКМП прием азатиоприна и преднизолона приводил к улучшению функции ЛЖ и ФК ХСН по классификации NYHA.

Эффективность применения иммуносупрессивной терапии оценивали в ходе выполнения нескольких относительно крупных и большого числа небольших исследований. Однако результаты таких исследований не стали основанием для применения изучаемой в таких исследованиях терапии в качестве стандартной при лечении пациентов с воспалительной кардиомиопатией.

В ходе выполнения одного из крупных рандомизированных исследований по оценке эффективности иммуносупрессивной терапии (Myocarditis Treatment Trial – MTT) не удалось подтвердить гипотезу о преимуществе добавления иммуносупрессивной терапии к стандартно-

Для согласования не для печати

му лечению. Не было отмечено различий ни по смертности, ни по степени улучшения функции фракции выброса ЛЖ через 1 год терапии преднизолоном в сочетании с азатиоприном или циклоспорином по сравнению с плацебо.

Такие результаты могли быть обусловлены отсутствием согласованного мнения по поводу интерпретации результатов ЭМБ.

В ходе выполнения данного исследования не применялись иммуногистохимические методы для определения клеток воспаления, а при анализе образцов ткани сердца, полученных при ЭМБ, для выявления инфекционных агентов не использовались молекулярные методы.

Результаты ряда рандомизированных клинических исследований по иммуносупрессии при миокардите и ДКМП представлены в табл. 13.

Следовательно, пациенты, у которых в сердце была вирусная инфекция, могли получать иммуносупрессивные препараты, что могло обуславливать увеличение репликации вируса и повреждение миокарда.

Исследование TIMIC (Immunosuppressive Therapy in Patients With Virus Negative Inflammatory Cardiomyopathy) было первым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, в ходе выполнения которого у всех пациентов использовали гистологические и иммуногистохимические критерии воспаления при анализе образцов ткани сердца, полученных при ЭМБ.

Кроме того, для исключения вирусной инфекции все образцы ткани сердца оценивались с помощью методов молекулярного биологического анализа.

Результаты исследования TIMIC подтверждают эффективность применения сочетанной иммуносупрессивной терапии преднизолоном и азатиоприном у пациентов с воспалительной кардиомиопатией в отсутствие признаков вирусного генома в миокарде.

В большинстве исследований по оценке эффективности лечения пациентов с миокардитом для гистологической оценки образцов, полученных при ЭМБ, применялись Далласские критерии миокардита.

Таблица 13
Контролируемые исследования эффективности иммуносупрессивной терапии при миокардитах и ДКМП

Исследование	Год	Вид	№ пациентов	Диагноз	Первичная конечная точка	Результат	Автор
Prednison trial for DCM	1989	Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ)	102	«Реактивная» ДКМП, n=60 «Нереактивная» ДКМП, n=42	Повышение ФВ ЛЖ и/или уменьшение КДД, рост ТФН через 3 мес.	Положительный	Parillo
MTT	1995	РКИ: преднизолон и циклоспорин или азатиоприн	111	Острый, доказанный по данным ЭМБ миокардит (этиология неизвестна)	ФВ ЛЖ через 6 мес.	Нейтральный	Mason
Gigant cell myocarditis treatment trial	2008	Проспективное: преднизолон и циклоспорин	11	Гигантоклеточный аутоиммунный миокардит	Выживаемость через 1 год	Положительный	Cooper

Для согласования не для печати

Продолжение таблицы 13

	2003	Проспективное: преднизолон и азатиоприн	41	Острый миокардит и ХСН (этиология известна ретроспективно)	ФВ ЛЖ через 6 мес.	Положительный – у вирус-негативных ААТ-положительных аутоиммунных формах	Frustaci
	2001	РКИ: преднизолон и азатиоприн	84	Воспалительная ДКМП (неизвестной этиологии, повышение HLA-экспрессии при ЭМБ)	ФВ ЛЖ через 3 мес., устойчивая через 2 года	Положительный	Wojnich
TIMIC	2009	РКИ: преднизолон и азатиоприн	85	Воспалительная вирус-негативная ДКМП	ФВ ЛЖ через 6 мес.	Положительный	Frustaci

Данные об отсутствии ответной реакции на терапию у 12% пациентов позволяют предположить наличие вирусов, которые не были выявлены, или механизмов поражения миокарда, не чувствительных к иммуносупрессивной терапии.

Следует отметить, что до настоящего времени продолжают споры по поводу приемлемости использования таких критериев для диагностики воспалительных заболеваний миокарда, что связано с большой вариабельностью интерпретации результатов гистологического исследования биоптатов, а также невозможностью определения признаков воспаления, обусловленного действием неклочных факторов.

Предварительные результаты исследования ESETCID (European Study of Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease) свидетельствуют о том, что при использовании иммуносупрессивных препаратов признаки воспаления в миокарде перестают определяться у 59% пациентов, но такие признаки исчезают самостоятельно у 40% пациентов, применявших плацебо.

К сожалению, высокая частота спонтанного улучшения у пациентов с остро развившейся воспалительной кардиомиопатией не учитывалась во многих исследованиях. Для установления истинных, пусть и умеренных, эффектов терапии, необходимо проведение новых плацебо-контролируемых исследований, в ходе которых будет уменьшено такое ограничение возможности оценки реального эффекта противовоспалительной терапии.

Обоснованность результатов всех выполненных на сегодняшний день исследований, по мнению экспертов, ограничена в первую очередь в связи с тем, что в ходе выполнения большинства таких исследований не применялись эффективные иммуногистологические и молекулярные методы биологического анализа образцов ткани, полученных при ЭМБ. Кроме того, в некоторых исследованиях не было контрольной группы.

Наибольший объем данных о безопасности и эффективности схем иммуносупрессии при миокардите был получен по монотерапии стероидами, их комбинации с азатиоприном, а также по комбинированной терапии циклоспорином А, азатиоприном и стероидами. Данных о применении других препаратов нет.

Ответ на иммуносупрессивную терапию наблюдался главным образом при хронических вирус-отрицательных формах, гигантоклеточном миокардите, а также при активном течении миокардита, охарактеризованного как аутоиммунный (например, вирус-отрицательная и ААТ-положительная форма).

В противовес этому иммуносупрессия оказалась неэффективной в рамках исследования Myocarditis Treatment Trial по миокардиту неизвестной этиологии (табл. 13).

Необходимо учитывать перечень способных вызвать лекарственный миокардит препаратов (табл. 5), особенно в отношении пациентов с гиперэозинофилией.

Для согласования не для печати

В случае развития лекарственного миокардита данные лекарственные средства не должны назначаться у одного и того же пациента повторно после выздоровления.

Результаты недавнего одноцентрового контролируемого исследования говорят о положительном эффекте комбинированной схемы «стероиды + азатиоприн» при вирус-отрицательном миокардите (Frustaci A. et al., 1995–2002). Эти данные надлежит подтвердить в рамках многоцентровых исследований.

Рекомендации

1. Иммуносупрессию следует начинать только после исключения наличия активной инфекции при помощи ПЦР-анализа пробы ЭМБ.
2. Основываясь на опыте лечения внесердечных аутоиммунных заболеваний, Рабочая группа ESC по миокардитам рекомендует рассматривать назначение иммуносупрессии при подтвержденных аутоиммунных (т.е. отрицательных на предмет инфекций) формах миокардита при условии отсутствия любых противопоказаний к такой терапии, в том числе при гигантоклеточном миокардите, кардиосаркоидозе и миокардите на фоне известного внесердечного аутоиммунного заболевания.
3. Стероидная терапия показана при кардиосаркоидозе в условиях желудочковой дисфункции и/или аритмии и при некоторых неинфекционных формах эозинофильного или токсического миокардита с сердечной недостаточностью и/или аритмией.
4. Назначение иммуносупрессии можно рассматривать с учетом индивидуальных особенностей пациента при рефрактерном к стандартной терапии неинфекционном лимфоцитарном миокардите при условии отсутствия каких-либо противопоказаний к данному виду лечения.
5. В дальнейшем для корректировки интенсивности и продолжительности иммуносупрессии может потребоваться ЭМБ.

8. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО МИОКАРДИТА

Перенесшие миокардит пациенты могут достичь частичного или полного клинического выздоровления; у некоторых из них рецидив наступает спустя много лет после первого эпизода. При рецидиве лечение проводится аналогично индексному эпизоду. У пациентов с неизлеченным миокардитом данная болезнь может иметь субклиническое течение и привести к развитию ДКМП.

Пациентов с миокардитом с признаками псевдоинфаркта, неизменными коронарными артериями и сохраненной функцией желудочков следует выписывать после нормализации диапазона уровней сердечных ферментов, предлагая им последующее долгосрочное неинвазивное кардиологическое наблюдение.

При длительном (в течение нескольких недель или даже месяцев) документально зафиксированном повышении уровней сердечных ферментов и/или постепенного снижения функции левого и/или правого желудочков показана повторная госпитализация с целью выполнения ЭМБ.

Хронически повышенный уровень тропонина Т может обуславливаться гетерофильными антителами, влияющими на результаты анализа. Выполнение анализа на тропонин I может помочь понять, являются ли постоянно повышенные уровни ферментов следствием совершения аналитической ошибки либо наличия сердечной патологии. По аналогии с этим хроническое заболевание скелетных мышц может быть обусловлено постоянно повышенным фоном низкоразмерных сердечных тропонинов.

Рекомендации

1. Всем пациентам с миокардитом в анамнезе необходимо последующее наблюдение с оценкой клинического состояния, выполнением ЭКГ и ЭхоКГ.
2. Рекомендуется долгосрочное последующее наблюдение за перенесшими миокардит пациентами.

Для согласования не для печати



ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Интегральная значимость клинического сценария для выработки лечебно-диагностической стратегии

Учитывая тот факт, что эмпирический выбор стратегии диагностики и лечения острого миокардита основан на клинической картине, приводим основные клинические сценарии, их патоморфологические корреляты, прогноз и основные схемы лечения.

Клинический сценарий	Длительность заболевания	Патологические изменения	Прогноз	Лечение
Острый миокардит с инфарктоподобными изменениями и симптомами	Несколько часов или дней	Острый лимфоцитарный миокардит, реже – некротизирующий эозинофильный миокардит или гигантоклеточный миокардит	Удовлетворительный при лимфоцитарном миокардите	Симптоматическое
Гемодинамически значимая сердечная недостаточность вне зависимости от наличия дилатации ЛЖ	Менее 2 нед.	Острый лимфоцитарный миокардит, реже – некротизирующий эозинофильный миокардит или гигантоклеточный миокардит	Удовлетворительный при фульминантном лимфоцитарном миокардите при возможности механической циркуляторной или инотропной поддержки	Симптоматическое
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, нарушениями проводимости высоких градаций, рефрактерных к проводимой терапии	Несколько недель или месяцев	Гигантоклеточный миокардит, эозинофильный миокардит, реже – лимфоцитарный миокардит	Плохой. При гигантоклеточном миокардите – механическая циркуляторная поддержка или трансплантация сердца	Зависит от патогистологических изменений
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ без новых желудочковых аритмий, нарушений проводимости высоких градаций	Несколько недель или месяцев	Неспецифические изменения. Вирусный генотип выявляется в 25–35% случаев. Далласские критерии удовлетворяются только у 10% пациентов	Хороший, однако высокий риск прогрессирования в дилатационную кардиомиопатию	Симптоматическое. Возможность влияния на вирусный генотип
Сердечная недостаточность с эозинофилией	Любая длительность	Эозинофильный или гиперчувствительный миокардит, эозинофильный эндомиокардит	Плохой	Симптоматическое. Выявление и устранение провоцирующей причины. При гиперчувствительном миокардите кортикостероиды

Для согласования не для печати



Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, нарушениями проводимости высоких градаций, рефрактерных к проводимой терапии	Более 3 мес.	Идиопатический гранулематозный миокардит (сердечный саркоидоз), специфические инфекции (например, <i>Tr. cruzi</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>)	При саркоидозе высокий риск имплантации кардиовертера-дефибриллятора или искусственного водителя ритма	Симптоматическое. При гистологически подтвержденном саркоидозе кортикостероиды
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ без новых желудочковых аритмий, нарушений проводимости высоких градаций	Более 3 мес.	Неспецифические изменения. Вирусный генотип выявляется в 25–35% случаев, признаки воспаления – у 40%	Зависит от ФК СН, отсутствия/наличия вирусного генома или воспаления в биоптате	Симптоматическое. Противовирусная и/или иммуносупрессивная терапия

ПРИ СОЗДАНИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ИСПОЛЬЗОВАНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Терещенко, С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миокардитов / С.Н. Терещенко, Г.П. Арутюнов, С.Р. Гиляревский // Евразийский кардиологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 3–17.
2. Горайнов, А.А. Кардиология. Классификация синдромов и заболеваний: справочное пособие / А.А. Горайнов – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 224 с.
3. Диагноз при сердечно-сосудистых заболеваниях. формулировка, классификация: практическое руководство / Под ред. И.Н. Денисова, С.Г. Гороховой. – М.: GEOTAR-Медиа, 2008. – 96 с.
4. 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 / Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2636–2648.
5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.V. McMurray [et al.] // European Heart Journal. – Vol. 33, issue 14. – P. 1787–1847.
6. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine / Alexandre Mebazaa, M. Birhan Yilmaz, Phillip Levy [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2015. – Vol. 17. – P. 544–558.
7. Richardson, P. Report of the 1995 World Health Organization. International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies / P. Richardson, W. McKenna, M. Bristow, [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 841–842.
8. Leone, O. Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology / O. Leone, J. Veinot, A. Angelini [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2012. – Vol. 21. – P. 245–274.
9. Kindermann, I. Update on myocarditis / I. Kindermann, C. Barth, F. Mahfoud [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – № 59. – P. 779–792.
10. Gore, I. Myocarditis; a classification of 1402 cases / I. Gore, O. Saphir // Am Heart J. – 1947. – № 34. – P. 827–830.
11. Basso, C. Postmortem diagnosis of sudden cardiac death victims / C. Basso, F. Calabrese, D. Corrado, G. Thiene // Cardiovasc. Res. – 2001. – № 50. – P. 290–300.
12. Mason, J.W. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators / J.W. Mason, J.B. O'Connell, A. Herskowitz [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1995. – № 333. – P. 269–275.
13. Felker, G.M. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients / G.M. Felker, W. Hu, J.W. Hare [et al.] // Medicine. – 1999. – № 78. – P. 270–283.
14. Towbin, J.A. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children / J.A. Towbin, A.M. Lowe, S.D. Colan // JAMA. – 2006. – № 296. – P. 1867–1876.
15. Caforio, A.L. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis / A.L. Caforio, F. Calabrese, A. Angelini [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – № 28. – P. 1326–1333.
16. Japanese Circulation Society (JCS) Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009) // Circ. J. – 2011. – № 75. – P. 734–743.
17. Sagar, S. Myocarditis / S. Sagar, P.P. Liu, L.T. Cooper // Lancet. – 2012. – № 379. – P. 738–747.
18. Aretz, H.T. Myocarditis: a histopathologic definition and classification / H.T. Aretz, M.E. Billingham, W.D. Edwards [et al.] // Am. J. Cardiol. Pathol. – 1985. – № 1. – P. 1–10.

19. Elliott, P. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial disease / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – № 29. – P. 270–276.
20. Maisch, B. World Heart Federation consensus conferences's definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy / B. Maisch, B. Bültmann, S. Factor [et al.] // Heartbeat. – 1999. – № 4. – P. 3–4.
21. Maisch, B. BMBF-Heart Failure Network. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI) / B. Maisch, A. Richter, A. Sandmöller [et al.] // Herz. – 2005. – № 30. – P. 535–544.
22. Dennert, R. Acute viral myocarditis / R. Dennert, H.J. Crijns, S. Heymans // Eur. Heart J. – 2008. – № 29. – P. 2073–2082.
23. Rose, N.R. Myocarditis: infection versus autoimmunity / N.R. Rose // Clin. Immunol. – 2009. – № 29. – P. 730–737.
24. Kindermann, I. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis / I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf [et al.] // Circulation. – 2008. – № 118. – P. 639–648.
25. Mahrholdt, H. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology / H. Mahrholdt, C. Goedecke, A. Wagner [et al.] // Circulation. – 2004. – № 109. – P. 1250–1258.
26. Friedrich, M.G. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper / M.G. Friedrich, U. Sechtm, J. Schulz-Menger [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2009. – № 53. – P. 1475–1487.
27. Maron, B.J. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; quality of Care and Outcome research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B.J. Maron, J.A. Towbin, G. Thiene [et al.] // Circulation. – 2006. – № 113. – P. 1807–1816.
28. Bock, C.T. Human parvovirus B19-associated myocarditis / C.T. Bock, K. Klingel, R. Kandolf // N Engl J Med. – 2010. – № 362. – P. 1248–1249.
29. Liu, P. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response / P. Liu, T. Martino, M.A. Opavsky, J. Penninger // Can. J. Cardiol. – 1996. – № 12. – P. 935–943.
30. Cambridge, G. Antibodies to Coxsackieviruses in congestive cardiomyopathy / G. Cambridge, C.G. MacArthur, A.P. Waterston [et al.] // Br. Heart J. – 1979. – № 41. – P. 692–696.
31. Baboonian, C. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease / C. Baboonian, T. Treasure // Heart. – 1997. – № 78. – P. 539–543.
32. Schultheiss, H.P. The management of myocarditis / H.P. Schultheiss, U. Kühl, L.T. Cooper // Eur. Heart J. [Электронный ресурс]. Режим доступа: doi:10.1093/eurheartj/ehr165. – Дата доступа – 23.06.2011.
33. Maisch, B. Cytomegalovirus associated inflammatory heart muscle disease / B. Maisch, U. Schönian, M. Crombach [et al.] // Scan. J. Infect. Dis. – 1993. – № 88. – P. 135–148.
34. Martin, A.B. Acute myocarditis, rapid diagnosis by PCR in children / A.B. Martin, S. Webber, F.J. Fricker [et al.] // Circulation. – 1994. – № 90. – P. 330–339.
35. Matsumori, A. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C infection / A. Matsumori, Y. Matoba, S. Sasayama // Circulation. – 1995. – № 92. – P. 2519–2525.
36. Pankuweit, S. Prevalence of Parvovirus B 19 genome in endomyocardial biopsy specimen / S. Pankuweit, R. Moll, U. Baandrup [et al.] // Hum. Pathol. – 2003. – № 34. – P. 80–86.
37. Kühl, U. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with 'Idiopathic' left ventricular dysfunction / U. Kühl, M. Pauschinger, M. Noutsias [et al.] // Circulation. – 2005. – № 111. – P. 887–893.
38. Kühl, U. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction / U. Kühl, M. Pauschinger, B. Seeberg [et al.] // Circulation. – 2005. – № 112. – P. 1965–1970.
39. Bowles, N.E. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults / N.E. Bowles, J. Ni, D.L. Kearney [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – № 42. – P. 466–472.
40. Magnani, J.W. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathological, clinical, and hemodynamic predictors / J.W. Magnani, H.J. Danik, G.W.Jr. Dec, T.G. DiSalvo // Am. Heart J. – 2006. – № 151. – P. 463–470.
41. Caforio, A.L.P. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy / A.L.P. Caforio, P.J. Keeling, E. Zachara [et al.] // Lancet. – 1994. – № 344. – P. 773–777.
42. Caforio, A.L. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy. Cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives / A.L. Caforio, N.G. Mahon, M.K. Baig [et al.] // Circulation. – 2007. – № 115. – P. 76–83.
43. Deubner, N. Cardiac beta1-adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETICS) Study / N. Deubner, D. Berliner, A. Schlipp [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2010. – № 12. – P. 753–762.
44. Baughman, K.L. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria / K.L. Baughman // Circulation. – 2006. – № 113. – P. 593–595.
45. Wojnicz, R. Immunohistological diagnosis of myocarditis. Potential role of sarcolemmal induction of the MHC and ICAM-1 in the detection of autoimmune mediated myocyte injury / R. Wojnicz, E. Nowalany-Kozielska, J. Wodnicki // Eur. Heart J. – 1998. – № 19. – P. 1564–1572.



46. She, R.C. Utility of immunofluorescence and electron microscopy in endomyocardial biopsies from patients with unexplained heart failure / R.C. She, E.H. Hammond // *Cardiovasc. Pathol.* – 2010. – № 19. – P. e99–e105.
47. Mahon, N.G. Immunohistochemical evidence of myocardial disease in apparently healthy relatives of patients with dilated cardiomyopathy / N.G. Mahon, B.P. Madden, A.L.P. Caforio [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – № 39. – P. 455–462.
48. Jin B. HLA-DR4 antigen and idiopathic dilated cardiomyopathy susceptibility: a meta-analysis involving 11,761 subjects / B. Jin, H. Ni, Q. Geshang [et al.] // *Tissue Antigens.* – 2011. – № 77. – P. 107–111.
49. Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R. [et al.] // *Nat. Med.* – 2003. – № 9. – P. 1477–1483.
50. Eriksson, U. Dendritic cell-induced autoimmune heart failure requires cooperation between adaptive and innate immunity / U. Eriksson, R. Ricci, L. Hunziker [et al.] // *Nat. Med.* – 2003. – № 9. – P. 1484–1490.
51. Göser, S. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium / S. Göser, M. Andrassy, S.J. Buss [et al.] // *Circulation.* – 2006. – № 114. – P. 1693–1702.
52. Ansari, A.A. Epitope mapping of the branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase dihydrolipoyl transacylase (BCKD-E2) protein that reacts with sera from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / A.A. Ansari, N. Neckelmann, F. Villinger [et al.] // *J. Immunol.* – 1994. – № 153. – P. 4754–4765.
53. Baba, A. Autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy / A. Baba, T. Yoshikawa, Y. Fukuda [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2004. – № 25. – P. 1108–1115.
54. Borda, E.S. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy / E.S. Borda, L. Sterin-Borda // *Int. J. Cardiol.* – 1996. – № 54. – P. 149–156.
55. Baba, A, Yoshikawa T, Ogawa S. Autoantibodies produced against sarcolemmal Na-K-ATPase: possible upstream targets of arrhythmias and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy / A. Baba, T. Yoshikawa, S. Ogawa // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – № 40. – P. 1153–1159.
56. Caforio, A.L.P. Novel organ-specific circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy / A.L.P. Caforio, E. Bonifacio, J.T. Stewart [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – № 15. – P. 1527–1534.
57. Caforio, A.L.P. Identification of alpha and beta cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy / A.L.P. Caforio, M. Grazzini, J.M. Mann // *Circulation.* – 1992. – № 85. – P. 1734–1742.
58. Caforio, A.L.P. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis / A.L.P. Caforio, A. Brucato, A. Doria [et al.] // *Heart.* – 2010. – № 96. – P. 779–784.
59. Chiale, P.A. High prevalence of antibodies against beta 1- and beta 2-adrenoceptors in patients with primary electrical cardiac abnormalities / P.A. Chiale, M.B. Rosenbaum, M.V. Elizari [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – № 26. – P. 864–869.
60. Chiale, P.A. Autoantibodies in Chagas' cardiomyopathy and arrhythmias / P.A. Chiale, I. Ferrari // *Autoimmunity.* – 2001. – № 34. – P. 205–210.
61. Christ, T. Autoantibodies against the beta1 adrenoceptor from patients with dilated cardiomyopathy prolong action potential duration and enhance contractility in isolated cardiomyocytes / T. Christ, E. Wettwer, D. Dobrev [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2001. – № 33. – P. 1515–1525.
62. Felix, S.B. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption / S.B. Felix, A. Staudt, M. Landsberger [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – № 39. – P. 646–652.
63. Fletcher, G.F. Autoimmune studies in patients with primary myocardial disease / G.F. Fletcher, N.K. Wenger // *Circulation.* – 1968. – № 37. – P. 1032–1035.
64. Fu, L.X. Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / L.X. Fu, Y. Magnusson, C.H. Bergh [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1993. – № 91. – P. 1964–1968.
65. Fu, M.L. Characterization of anti-heart M2 muscarinic receptor antibodies – a combined clinical and experimental study / M.L. Fu // *Mol. Cell. Biochem.* – 1996. – № 163–164. – P. 343–347.
66. Goldman, J.H. Autoimmunity to alpha myosin in a subset of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / J.H. Goldman, P.J. Keeling, R.S. Warraich [et al.] // *Br. Heart. J.* – 1995. – № 74. – P. 598–603.
67. Iwata, M. Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / M. Iwata, T. Yoshikawa, A. Baba [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – № 37. – P. 418–424.
68. Jahns, R. Autoantibodies activating human beta1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure / R. Jahns, V. Boivin, C. Siegmund [et al.] // *Circulation.* – 1999. – № 99. – P. 649–654.
69. Jahns, R. Modulation of beta1-adrenoceptor activity by domain-specific antibodies and heart failure-associated autoantibodies / R. Jahns, V. Boivin, T. Krapf [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – № 36. – P. 1280–1287.
70. Kirsner, A.B. Immunologic findings in idiopathic cardiomyopathy: a prospective serial study / A.B. Kirsner, E.V. Hess, N.O. Fowler // *Am. Heart. J.* – 1973. – № 86. – P. 625–630.
71. Klein, R. Demonstration of organ specific antibodies against heart mitochondria (anti-M7) in sera from patients with some forms of heart diseases / R. Klein, B. Maisch, K. Kochsiek, P.A. Berg // *Clin. Exp. Immunol.* – 1984. – № 58. – P. 283–292.
72. Landsberger, M. Potential role of antibodies against cardiac Kv channel-interacting protein 2 in dilated cardiomyopathy / M. Landsberger, A. Staudt, S. Choudhury [et al.] // *Am Heart J.* – 2008. – № 156. – P. 92–99.
73. Latif, N. Frequency and specificity of antiheart antibodies in patients with dilated cardiomyopathy detected using SDS-PAGE and western blotting / N. Latif, C.S. Baker, M.J. Dunn [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – № 22. – P. 1378–1384.
74. Leuschner, F. Absence of auto-antibodies against cardiac troponin I predicts improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction / F. Leuschner, J. Li, S. Göser [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2008. – № 29. – P. 1949–1955.
75. Limas, C. Beta-receptor antibodies and genetics in dilated cardiomyopathy / C.J. Limas, C. Limas // *Eur. Heart. J.* – 1991. – № 12. – P. 175–177.
76. Liu, H.R. Screening of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and M2-muscarinic acetylcholine receptors in 408 healthy subjects of varying ages / H.R. Liu, R.R. Zhao, J.M. Zhi [et al.] // *Autoimmunity.* – 1999. – № 29. – P. 43–51.
77. Magnusson, Y. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect / Y. Magnusson, G. Wallukat, F. Waagstein [et al.] // *Circulation.* – 1994. – № 89. – P. 2760–2767.
78. Maisch, B. Diagnostic relevance of humoral and cytotoxic immune reactions in primary and secondary dilated cardiomyopathy / B. Maisch, P. Deeg, G. Liebau, K. Kochsiek // *Am. J. Cardiol.* – 1983. – № 52. – P. 1072–1078.
79. Maisch, B. Diagnostic relevance of humoral and cell-mediated immune reactions in patients with viral myocarditis / B. Maisch, P. Deeg, G. Liebau, K. Kochsiek // *Clin. Exp. Immunol.* – 1983. – № 48. – P. 533–545.
80. Matsui, S. Dilated cardiomyopathy defines serum autoantibodies against G-protein-coupled cardiovascular receptors / S. Matsui, M.L. Fu, M. Shimizu // *Autoimmunity.* – 1995. – № 21. – P. 85–88.
81. Matsui, S. Characteristic distribution of circulating autoantibodies against G-protein coupled cardiovascular receptors in patients with idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy / S. Matsui, M. Fu // *Int. J. Cardiol.* – 1996. – № 54. – P. 143–147.
82. Mobini, R. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy / R. Mobini, A. Staudt, S.B. Felix [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2003. – № 20. – P. 345–350.
83. Neumann, D.A. heart-reactive antibodies in patients with myocarditis or cardiomyopathy / D.A. Neumann, C.L. Burek, K.L. Baughman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – № 16. – P. 839–846.
84. Nikolaev, V.O. A novel fluorescence method for the rapid detection of functional beta1-adrenergic receptor autoantibodies in heart failure / V.O. Nikolaev, V. Boivin, S. Störk [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – № 50. – P. 423–431.
85. Portig, I. Antibodies against stress proteins in sera of patients with dilated cardiomyopathy / I. Portig, S. Pankuweit, B. Maisch // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997. – № 29. – P. 2245–2251.
86. Shmilovich, H. Autoantibodies to cardiac troponin I in patients with idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy / H. Shmilovich, A. Danon, O. Binah [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – № 117. – P. 198–203.
87. Schultheiss, H.P. Immunological analysis of auto-antibodies against the adenine nucleotide translocator in dilated cardiomyopathy / H.P. Schultheiss, H.D. Bolte // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1985. – № 17. – P. 603–617.
88. Schultheiss, H.P. Biomolecular changes in dilated cardiomyopathy / H.P. Schultheiss, U. Kuhl, P. Schwimmbeck, B.E. Strauer // *Advances in Cardiomyopathies* / ed. G. Baroldi, F. Camerini, J.F. Goodwin. – Springer Verlag, 1990. – P. 221–234.
89. Schulze, K. Antibodies to ADP-ATP carrier – an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy – impair cardiac function / K. Schulze, B.F. Becker, R. Schauer, H.P. Schultheiss // *Circulation.* – 1990. – № 81. – P. 959–969.
90. Staudt Y, Mobini R, Fu M. [et al.] Beta1-adrenoceptor antibodies induce apoptosis in adult isolated cardiomyocytes / Y. Staudt, R. Mobini, M. Fu [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – № 466. – P. 1–6.
91. Staudt, A. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy / A. Staudt, L.R. Herda, C. Trimpert [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – № 44. – P. 829–836.
92. Staudt, A.Fc. (gamma) receptors IIa on cardiomyocytes and their potential functional relevance in dilated cardiomyopathy / A. Staudt, L.R. Herda, C. Trimpert [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – № 49. – P. 1684–1692.
93. Staudt, A. [et al.] Fc gamma-receptor IIa polymorphism and the role of immunoadsorption in cardiac dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy / A. Staudt, L.R. Herda, C. Trimpert [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – № 87. – P. 452–458.
94. Stavrakis, S. Opposing cardiac effects of autoantibody activation of beta-adrenergic and M2 muscarinic receptors in cardiac-related diseases / S. Stavrakis, D.C. Kem, E. Patterson [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – № 148. – P. 331–336.
95. Sterin-Borda, L. Antibodies to beta 1 and beta 2 adrenoceptors in Chagas' disease / L. Sterin-Borda, C. Perez Leiros, M. Wald [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1988. – № 74. – P. 49–354.
96. Störk, S. Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy / S. Störk, V. Boivin, R. Horf [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2006. – № 152. – P. 697–704.
97. Trimpert, C. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy: long-term reduction of cardiodepressant antibodies / C. Trimpert, L.R. Herda, L.G. Eckerle [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2010. – № 40. – P. 685–691.
98. Wallukat, G. Autoantibodies against the beta-adrenergic receptor in human myocarditis and dilated cardiomyopathy: beta-adrenergic agonism without desensitization / G. Wallukat, M. Morwinski, K. Kowal [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 1991. – № 12. – P. 178–181.
99. Wallukat, G. Anti-beta 1-adrenoceptor autoantibodies with chronotropic activity from the serum of patients with dilated cardiomyopathy: mapping of epitopes in the first and second extracellular loops / G. Wallukat, A. Wollenberger, R. Morwinski, H.F. Pitschner // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1995. – № 27. – P. 397–406.
100. Wallukat, G. Autoantibodies against the beta- and muscarinic receptors in cardiomyopathy / G. Wallukat, E. Nissen, R. Morwinski, J. Müller // *Herz.* – 2000. – № 25. – P. 261–266.
101. Warraich, R.S. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates / R.S. Warraich, M. Noutsias, I. Kazak [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2002. – № 143. – P. 1076–1084.
102. Warraich, R.S. Human cardiac myosin autoantibodies impair myocyte contractility: a cause-and-effect relationship / R.S. Warraich, E. Griffiths, A. Falconar [et al.] // *FASEB J.* – 2006. – № 20. – P. 651–660.
103. Wolff, P.G. Laminin distribution and autoantibodies to laminin in dilated cardiomyopathy and myocarditis // P.G. Wolff, U. Kuhl, H.P. Schultheiss // *Am. Heart. J.* – 1989. – № 117. – P. 1303–1309.



104. Zhang, L. Autoantibodies against the myocardial beta1-adrenergic and M2-muscarinic receptors in patients with congestive heart failure / L. Zhang, D. Hu, J. Li [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). – 2002. – № 115. – P. 1127–1131.
105. Cooper, L.T.Jr. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis / L.T.Jr. Cooper, S. Menon, M. Deng [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – № 102. – P. 1535–1539.
106. Frustaci, A.A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Calabrese [et al.] // Circulation. – 2003. – № 107. – P. 857–863.
107. Frustaci, A. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study / A. Frustaci, M.A. Russo, C. Chimenti // Eur. Heart. J. – 2009. – № 30. – P. 1995–2002.
108. Felix, S.B. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three month results from a randomized trial / S.B. Felix, A. Staudt, W.V. Dörfel [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – № 35. – P. 1590–1598.
109. Wojnicz, R. Randomized, placebo controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy. Two-year follow-up results / R. Wojnicz, E. Nowalany-Kozielska, C. Wojciechowska [et al.] // Circulation. – 2001. – № 104. – P. 39–45.
110. Huber, S.A. Enteroviruses and myocarditis: viral pathogenesis through replication, cytokine induction, and immunopathogenicity / S.A. Huber, C.J. Gauntt, P. // Adv. Virus. Res. – 1999. – № 51. – P. 35–68.
111. Klingel, K. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation / K. Klingel, C. Hohenadl, A. Canu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – № 89. – P. 314–318.
112. Liu, P.P. Advances in the understanding of myocarditis / P.P. Liu, J.W. Mason // Circulation. – 2001. – № 104. – P. 1076–1082.
113. Woodruff, J.F. Viral myocarditis. A review / J.F. Woodruff // Am. J. Pathol. – 1980. – № 101. – P. 425–484.
114. Malkiel, S. Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility / S. Malkiel, A.P. Kuan, B. Diamond // Mol. Med. Today. – 1996. – № 2. – P. 336–342.
115. Li, Y. Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis / Y. Li, J.S. Heuser, L.C. Cunningham [et al.] // J. Immunol. – 2006. – № 177. – P. 8234–8240.
116. Neu, N. Cardiac myosin induces myocarditis in genetically predisposed mice / N. Neu, N.R. Rose, K.W. Beisel [et al.] // J. Immunol. – 1987. – № 139. – P. 3630–3636.
117. Kodama, M. Rat dilated cardiomyopathy after autoimmune giant cell myocarditis / M. Kodama, H. Hanawa, M. Saeki [et al.] // Circ. Res. – 1994. – № 75. – P. 278–284.
118. Taneja, V. Spontaneous myocarditis mimicking human disease occurs in the presence of an appropriate MHC and non-MHC background in transgenic mice / V. Taneja, M. Behrens, L.T. Cooper [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2007. – № 42. – P. 1054–1064.
119. Elliott, J.F. Autoimmune cardiomyopathy and heart block develop spontaneously in HLA-DQ8 transgenic IAbeta knock-out NOD mice / J.F. Elliott, J. Liu, Z.N. Yuan [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – № 100. – P. 13447–13452.
120. Satoh, M. MyD88 signaling controls autoimmune myocarditis induction / M. Satoh, Y. Shimoda, C. Maesawa [et al.] // Circulation. – 2006. – № 113. – P. 258–265.
121. Guler, M.L. Two autoimmune diabetes loci influencing T cell apoptosis control susceptibility to experimental autoimmune myocarditis / M.L. Guler, D.L. Ligons, Y. Wang [et al.] // J. Immunol. – 2005. – № 174. – P. 2167–2173.
122. Lim, J.K. CCR5: no longer a 'good for nothing' gene-chemokine control of West Nile virus infection / J.K. Lim, W.G. Glass, D.H. McDermott, P.M. Murphy // Trends. Immunol. – 2006. – № 27. – P. 308–312.
123. Maekawa, Y. Connecting the missing link between dilated cardiomyopathy and viral myocarditis: virus, cytoskeleton, and innate immunity / Y. Maekawa, Ouzounian, M.A. Opavsky, P.P. Liu // Circulation. – 2007. – № 115. – P. 5–8.
124. Caforio, A.L. Circulating cardiac autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators / A.L. Caforio, J.H. Goldman, A.J. Haven [et al.] // Eur. Heart. J. – 1997. – № 18. – P. 270–275.
125. Jahns, R. Beta1-adrenergic receptor function, autoimmunity, and pathogenesis of dilated cardiomyopathy / R. Jahns, V. Boivin, M.J. Lohse // Trends. Cardiovasc. Med. – 2006. – № 16. – P. 20–24.
126. Cooper, L.T. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / L.T. Cooper, K.L. Baughman, A.M. Feldman [et al.] // The J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – № 50. – P. 1914–1931.
127. Bültmann, B.D. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy / B.D. Bültmann, K. Klingel, M. Näbauer [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – № 193. – P. 363–365.
128. Ukena, C. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis / C. Ukena, F. Mahfoud, I. Kindermann [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2011. – № 13. – P. 398–405.
129. Felker, G.M. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis / G.M. Felker, J.P. Boehmer, R.H. Hruban [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – № 36. – P. 227–232.
130. Pinamonti, B., Alberti, E., Cigalotto, A. [et al.] Echocardiographic findings in myocarditis / B. Pinamonti, E. Alberti, A. Cigalotto [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1988. – № 62. – P. 285–291.
131. Yilmaz, A. Imaging in inflammatory heart disease: from the past to current clinical practice / A. Yilmaz, K. Klingel, R. Kandolf, U. Sechtorn // Hellenic J. Cardiol. – 2009. – № 50. – P. 449–460.
132. O'Connell, J.B. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis / J.B. O'Connell, R.E. Henkin, J.A. Robinson [et al.] // Circulation. – 1984. – № 70. – P. 58–62.
133. Dec, G.W. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis / G.W. Dec, I. Palacios, T. Yasuda [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1990. – № 16. – P. 97–104.
134. Ardehali, H. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy / H. Ardehali, A. Qasim, T. Cappola [et al.] // Am. Heart. J. – 2004. – № 147. – P. 919–923.
135. Tellier, P. Reversibility by dipyridamole of thallium-201 myocardial scan defects in patients with sarcoidosis / P. Tellier, F. Paycha, I. Antony [et al.] // Am. J. Med. – 1988. – № 85. – P. 189–193.
136. Fields, C.L. Thallium-201 scintigraphy in the diagnosis and management of myocardial sarcoidosis / C.L. Fields, M.A. Osorio, T.M. Roy [et al.] // South. Med. J. – 1990. – № 83. – P. 339–342.
137. Le Guludec, D. Myocardial sarcoidosis. Clinical value of technetium-99 m sestamibi tomoscintigraphy / D. Le Guludec, F. Menad, M. Faraggi [et al.] // Chest. – 1994. – № 106. – P. 1675–1682.
138. Ohira, H. F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis // H. Ohira, I. Tsujino, K. Yoshinaga // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2011. – № 38. – P. 1773–1783.
139. Baccouche, H. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease / H. Baccouche, H. Mahrholdt, G. Meinhardt [et al.] // Eur. Heart. J. – 2009. – № 30. – P. 2869–2879.
140. Abdel-Aty, H. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches / H. Abdel-Aty, P. Boye, A. Zagrosek [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – № 45. – P. 1815–1822.
141. Aletras, A.H. ACUT2ETSE-SSFP: a hybrid method for T2-weighted imaging of edema in the heart / A.H. Aletras, P. Kellman, J.A. Derbyshire, A.E. Arai // Magn. Reson. Med. – 2008. – № 59. – P. 229–235.
142. Friedrich, M.G. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis / M.G. Friedrich, O. Strohm, J. Schulz-Menger [et al.] // Circulation. – 1998. – № 97. – P. 1802–1809.
143. Gutberlet, M. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence / M. Gutberlet, B. Spors, T. Thoma [et al.] // Radiology. – 2008. – № 246. – P. 401–409.
144. Yilmaz, A. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis / A. Yilmaz, H. Mahrholdt, A. Athanasiadis [et al.] // Heart. – 2008. – № 94. – P. 1456–1463.
145. Yilmaz, A. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance / A. Yilmaz, I. Kindermann, M. Kindermann [et al.] // Circulation. – 2010. – № 122. – P. 900–909.
146. Lauer, B. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis / B. Lauer, M. Schannwell, U. Kühl [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – № 35. – P. 1106–1110.
147. Lauer, B. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis / B. Lauer, C. Niederau, U. Kühl [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – № 30. – P. 1354–1359.
148. Heymans, S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools / S. Heymans // Eur. Heart. J. – 2007. – № 28. – P. 1279–1280.
149. Jensen, J. Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio / J. Jensen, L.P. Ma, M.L. Fu // Clin. Res. Cardiol. – 2010. – № 99. – P. 445–452.
150. Deswal, A. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarionone trial (VEST) / A. Deswal, N.J. Petersen, A.M. Feldman [et al.] // Circulation. – 2001. – № 103. – P. 2055–2059.
151. Deardorff, R. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure / R. Deardorff, F. Spinale // Biomark. Med. – 2009. – № 3. – P. 513–523.
152. Emdin, M. Old and new biomarkers of heart failure / M. Emdin, S. Vittorini, C. Passino, A. Clerico // Eur. J. Heart. Fail. – 2009. – № 11. – P. 331–335.
153. Mahfoud, F. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? / F. Mahfoud, B. Gärtner, M. Kindermann [et al.] // Eur. Heart. J. – 2011. – № 32. – P. 897–903.
154. Holzmann, M. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period / M. Holzmann, A. Nicko, U. Kühl [et al.] // Circulation. – 2008. – № 118. – P. 1722–1728.
155. Parrillo, J.E. results of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial diseases in patients with idiopathic heart failure. Endomyocardial biopsies in 100 consecutive patients revealed a substantial incidence of myocarditis / J.E. Parrillo, H.T. Aretz, I. Palacios [et al.] // Circulation. – 1984. – № 69. – P. 93–101.
156. McCarthy, R.E. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis / R.E. McCarthy, J.P. Boehmer, R.H. Hruban [et al.] // N Engl J Med. – 2000. – № 342. – P. 690–695.
157. Mahrholdt, H. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis / H. Mahrholdt, A. Wagner, C.C. Deluigi [et al.] // Circulation. – 2006. – № 114. – P. 1581–1590.
158. Kühl, U. Interferon-beta improves survival in Enterovirus-associated cardiomyopathy / U. Kühl, D. Lassner, J. von Schlippenbach [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – № 60. – P. 1295–1296.
159. Grün, S. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis. Predictors of mortality and incomplete recovery / S. Grün, J. Schumm, S. Greulich [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – № 59. – P. 1604–1615.
160. Mirabel, M. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. / M. Mirabel, C.E. Luyt, P. Leprince [et al.] // Crit. Care Med. – 2011. – № 39. – P. 1029–1035.
161. Chen, Y.S. Rescue for acute myocarditis with shock by extracorporeal membrane oxygenation / Y.S. Chen, M.J. Wang, N.K. Chou [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1999. – № 68. – P. 2220–2224.

162. Hsu, K.H. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience/ K.H. Hsu, N.H. Chi, H.Y. Yu, C.H. Wang, S.C. Huang, S.S. Wang, Ko W.J., Y.S. Chen // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* [Электронный ресурс] – Режим доступа: doi:10.1016/j.ejcts.2010.12.050. – Дата доступа: 18.02.2011.
163. Zipes, D.P. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society / D.P. Zipes, A.J. Camm, M. Borggrefe [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2006. – № 27. – P. 2099–2140.
164. Vardas, P.E. European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association / P.E. Vardas, A. Auricchio, J.J. Blanc [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2007. – № 28. – P. 2256–2295.
165. Dickstein, K. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association / K. Dickstein, P.E. Vardas, A. Auricchio [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2010. – № 31. – P. 2677–2687. Document Reviewers.
166. Camm, A.J. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A.J. Camm, G.Y. Lip, R. De Caterina [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2012. – № 33. – P. 2719–2747. Document Reviewers.
167. Camm, A.J. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2010. – № 31. – P. 2369–2429.
168. Prochnau, D. Successful use of a wearable cardioverter-defibrillator in myocarditis with normal ejection fraction / D. Prochnau, R. Surber, H. Kuehnert [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2010. – № 99. – P. 129–131.
169. Basso, C. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management and recommendations for sport activity / C. Basso, E. Carturan, D. Corrado, G. Thiene // *Cardiol. Clin.* – 2007. – № 25. – P. 423–429.
170. Pelliccia, A. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology / A. Pelliccia, R. Fagard, H.H. Bjørnstad [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2005. – № 26. – P. 1422–1445.
171. Martino, T.A. Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy / T.A. Martino, P. Liu, M.J. Sole // *Circ. Res.* – 1994. – № 74. – P. 182–188.
172. Krueger, G.R. Human herpesvirus-6: a short review of its biological behaviour / G.R. Krueger, D.V. Ablashi // *Intervirol.* – 2003. – № 46. – P. 257–269.
173. Kuhl, U. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction / U. Kuhl, M. Pauschinger, P.L. Schwimmbeck [et al.] // *Circulation.* – 2003. – № 107. – P. 2793–2798.
174. Schultheiss, H.P. The Effect of Subcutaneous Treatment with Interferon-Beta-1b Over 24 Weeks on Safety, Virus Elimination and Clinical Outcome in Patients with Chronic Viral Cardiomyopathy / H.P. Schultheiss // *American Heart Association Scientific Sessions.* 11 November. – New Orleans, LA, 2008.
175. Orange, J.S. Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / J.S. Orange, E.M. Hossny, C.R. Weiler [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2006. – № 117. – P. S525–S553.
176. Gullestad, L. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure / L. Gullestad, H. Aass, J.G. Fjeld [et al.] // *Circulation.* – 2001. – № 103. – P. 220–225.
177. McNamara, D.M. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy / D.M. McNamara, R. Holubkov, R.C. Starling [et al.] // *Circulation.* – 2001. – № 103. – P. 2254–2259.
178. Tzartos, S.J. Antigen-specific apheresis of pathogenic autoantibodies from myasthenia gravis sera / S.J. Tzartos, K. Bitzopoulou, I.M. Gavra [et al.] // *Ann. NY. Acad. Sci.* – 2008. – № 1132. – P. 291–299.
179. Bygren, P. Goodpasture's syndrome treated with staphylococcal protein A immunoabsorption / P. Bygren, C. Freiburghaus, T. Lindholm [et al.] // *Lancet.* – 1985. – № 2. – P. 1295–1296.
180. Palmer, A. Treatment of systemic lupus erythematoses by extracorporeal immunoabsorption / P. Bygren, C. Freiburghaus, T. Lindholm [et al.] // *Lancet.* – 1988. – № 2. – P. 272.
181. Parrillo, J.E. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy / J.E. Parrillo, R.E. Cunnion, S.E. Epstein [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – № 321. – P. 1061–1068.

Для согласования не для печати