

# **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТОВ**

## **Клинические рекомендации**

### **Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций**

**Председатель – проф. Терещенко С.Н. (Москва),**

**Члены рабочей группы – д.м.н. Жиров И.В. (Москва), проф. Масенко В.П. (Москва),  
к.м.н. Нарусов О.Ю. (Москва), к.м.н. Насонова С.Н. (Москва), проф. Самко А.Н.  
(Москва), к.м.н. Стукалова О.В. (Москва), д.м.н. Шария М.А. (Москва)**

### **Комитет экспертов:**

**проф. Арутюнов Г.П. (Москва), проф. Моисеев С.В. (Москва), проф. Васюк Ю.А.  
(Москва), проф. Гарганеева А.А. (Томск), проф. Глезер М.Г. (Московская область), проф.  
Ткачёва О.Н. (Москва), проф. Шевченко А.О. (Москва), проф. Говорин А.В. (Чита), проф.  
Азизов В.А.(Азербайджан), проф. Миррахимов Э.М. (Киргизия), проф. Абдуллаев  
Т.А.(Узбекистан), к.м.н. Панфале Е.М. (Молдова), д.м.н. Суджаева О.А. (Беларусь)**

**Москва 2019 г.**

## СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	5
<b>Доказательная база диагностики и лечения миокардитов</b>	5
<b>I. КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ</b>	6
1. Молниеносный (фульминантный) миокардит	6
2. Острый миокардит	7
3. Хронический активный миокардит	7
4. Хронический персистирующий миокардит	7
5. Гигантоклеточный миокардит	7
6. Эозинофильный миокардит	8
<b>II. ЭТИОЛОГИЯ МИОКАРДИТОВ</b>	8
2.1. Инфекционно-токсические	8
2.1.1. Вирусные	8
2.1.2. Бактериальные	9
2.1.3. Вызванные другими возбудителями	9
2.2. Токсические	10
2.3. Аутоиммунные	10
2.3.1. При системных заболеваниях соединительной ткани	10
2.3.2. При других состояниях	11
2.4. Обусловленные другими причинами	11
<b>III. ПАТОГЕНЕЗ МИОКАРДИТОВ</b>	11
<b>IV. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ</b>	14
<b>V. ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИТОВ</b>	16
5.1. Рутинные лабораторные исследования	16
5.2. Иммунологические методы диагностики миокардита	17
5.3. Дополнительные тесты для определения этиологического характера воспалительного процесса	18
5.4. Электрокардиография	19
5.5. Эхокардиография	20
5.6. Магнитно-резонансная томография	21
5.7. Эндомиокардиальная биопсия	23
5.7.1 Осложнения эндомиокардиальной биопсии	23
5.7.2 Показания к проведению эндомиокардиальной биопсии	23

<b>VI. ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТОВ</b>	25
6.1. Специфическая терапия	25
6.2. Особенности лечения сердечной недостаточности у больных с миокардитом	26
6.3. Особенности применения отдельных групп лекарственных препаратов	26
6.3.1. Ингибиторы АПФ и БРА	26
6.3.2. Диуретики	27
6.3.3. $\beta$ -блокаторы	27
6.3.4. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	28
6.3.5. Отношение к использованию сердечных гликозидов	28
6.3.6. Антагонисты кальция	29
6.3.7. Мнение по поводу обоснованности применения нестероидных противовоспалительных средств и колхицина	29
6.4. Этиотропная терапия	29
6.5. Физическая активность у больных с миокардитом	32
6.6. Имплантация электрокардиостимулятора и дефибриллятора	33
6.7. Показания к применению устройств для механической поддержки гемодинамики и трансплантации сердца	34
6.8. Экспериментальные подходы к лечению	34
6.8.1. Иммуносупрессивная терапия	34
6.8.2. Применение иммуноглобулина	36
6.8.3. Применение метода иммуноадсорбции	37
6.8.4. Роль противовирусной терапии	37
<b>VII. ПРОГНОЗ</b>	39
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	40
<b>Приложение 1. Интегральная значимость клинического сценария для выработки лечебно-диагностической стратегии</b>	41
<b>Приложение 2. Алгоритм «каскадной» (ступенчатой) диагностики миокардитов</b>	43
<b>Коды по МКБ-10</b>	44
<b>Состав рабочей группы по подготовке текста</b>	45
<b>Список использованной литературы</b>	46

## ВВЕДЕНИЕ

Под миокардитом понимают совокупность клинических и морфологических изменений тканей сердца (кардиомиоциты, клетки проводящей системы, соединительнотканной структуры и т.д.) в случаях, когда доказано или обосновано 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 опосредовано 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.

Из-за значительной вариабельности клинических проявлений, точные данные об эпидемиологии миокардитов неизвестны. Наиболее репрезентативные данные можно получить на основании материалов аутопсий. Известно, что при вскрытии молодых пациентов, погибших от внезапной сердечной смерти, миокардит выявлялся в 8,6-12% случаев. При изучении причин внезапной смерти у 1,5 млн. новобранцев военно-воздушных сил США, показано, что миокардит явился причиной гибели 5 из 19 человек, то есть более чем в 25% случаев. Вместе с тем, при аутопсии ВИЧ-инфицированных больных, 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 100000 человеко-лет наблюдений. Распространенность наиболее тяжелой формы, гигантоклеточного миокардита, невелика и составляет 0,0002-0,007%.

Выявление вирусного генома в миокарде не всегда автоматически подразумевает наличие миокардита. В частности до сих пор не решен вопрос о характере поражения миокарда (или его наличии) у лиц с выявленным в тканях сердца парвовирусом В19. Таким образом, эпидемиологические данные, ориентированные только на частоту выявления вирусов в миокарде, могут получить искаженные сведения и не дают представления об общем характере проблемы.

## **ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МИОКАРДИТОВ**

Считаем целесообразным сразу остановиться на факте того, что в отсутствие специально спланированных рандомизированных исследований, посвященных данной тематике *абсолютно* все рекомендации, приведенные ниже имеют уровень доказательности С (мнение экспертов). В настоящее время не существует единых подходов как к классификации, ступеням диагностического поиска, так и к алгоритмам ведения пациентов с миокардитами. Вследствие этого, мы посчитали необходимым не указывать везде данный уровень доказательности, а привести данный факт в самом начале представленного документа.

### **I. КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ**

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

Основываясь на морфологической картине заболевания, все миокардиты, согласно Далласким критериям, можно разделить на **активные миокардиты**, при которых выявляется воспалительная инфильтрация миокарда с некротическими или дегенеративными изменениями, не характерными для ИБС, и **пограничные миокардиты**,

характеризующиеся малым количеством воспалительных инфильтратов или отсутствием признаков повреждения кардиомиоцитов.

В настоящее время в международной классификации МКБ-10, принятой в 1999 году, заболевания миокарда разделены на миокардиты и кардиомиопатии. К сожалению, рубрика «Миокардиты» предполагает лишь острое течение заболевания, в то время как хронические миокардиты могут быть отнесены к рубрикам I 41.0 – миокардиты при бактериальных болезнях; I 41.2 – миокардиты при инфекционных и паразитарных инфекциях; I 41.8 – миокардиты при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

В нашей стране Н.Р. Палеевым была предложена классификация, предусматривающая деление миокардитов по этиологическому фактору, патогенезу патологического процесса, морфологии, распространенности, а также по клинической картине заболевания.

В зарубежной практике наиболее часто используется клинко-морфологическая классификация, изначально предложенная E.Lieberman, которая в дальнейшем была дополнена различными экспертами. Она включает в себя шесть разделов:

### **1. Молниеносный (фульминантный) миокардит.**

Молниеносный миокардит имеет внезапное начало и четкую хронологическую взаимосвязь с перенесенной острой вирусной инфекцией. Как правило, с момента перенесенной вирусной инфекции и манифестации заболевания проходит около 2 недель. Молниеносный миокардит характеризуется значительным снижением сократительной способности сердца при относительно небольших его размерах. При гистологическом исследовании выявляются множественные очаги воспалительной инфильтрации, также возможны очаги некроза. Данный вид заболевания может завершиться полным выздоровлением, но возможны и варианты быстрого прогрессирования сердечной недостаточности, артериальной гипотонии, которые часто приводят к летальному исходу в случае отсутствия систем вспомогательного кровообращения.

## **2. Острый миокардит.**

Менее стремительное начало заболевания, тем не менее, также манифестирует данный вид миокардитов явлениями сердечной недостаточности. Для данной формы заболевания характерно расширение полостей сердца и снижение сократительной способности миокарда. В биопсийных образцах выявляются активные или умеренно активные воспалительные инфильтраты. Как правило, в дальнейшем острый миокардит переходит в дилатационную кардиомиопатию.

## **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. Также как и острый миокардит, хронический активный миокардит часто приводит к формированию дилатационной кардиомиопатии.

## **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.**

Этот вид миокардитов 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

недостаточность, 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.**

Еще одна форма миокардитов – эозинофильный миокардит. В клинической картине заболевания, 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.

## **II. ЭТИОЛОГИЯ МИОКАРДИТОВ**

### **2. 1. Инфекционно-токсические**

#### ***2.1.1. 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 2-х и более вирусов возросла до 25%.

Частота возникновения миокардита у пациентов, пораженных вирусом иммунодефицита, в эпоху до внедрения высокоэффективной антивирусной терапии составила 50%, после применения препаратов этой группы частота развития миокардитов значительно снизилась.

### ***2.1.2 Бактериальные***

Сегодня установлено, что бактериальные миокардиты развиваются значительно реже, чем вирусные. Тем не менее, практически любой бактериальный агент (включая традиционно относящиеся к этому типу риккетсии и спирохеты) 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.

### ***2.1.3 Вызванные другими возбудителями***

Миокардиты могут вызываться грибами (Actinomyces, Aspergillus, Candida, Cryptococcus), глистной инвазией (Echinococcus granulosus, Trichinella spiralis), простейшими (Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi-болезнь Чагаса). Специальных исследований, посвященных частоте возникновения данной патологии не проводилось, однако имеются данные что в странах Южной и Центральной Америки они составляют весьма существенную часть всех инфекционных миокардитов.

## **2.2. 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.

### **2.3. Аутоимунные**

#### ***2.3.1. При системных заболеваниях соединительной ткани***

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

#### ***2.3.2. 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.

## **2.4. Обусловленные другими причинами**

К этой категории относятся миокардиты, вызванные воздействием различных ядов (мышьяк, железо, свинец, кобальт, талий), миокардиты на фоне тиреотоксикоза, курсов лучевой терапии, ионизирующего облучения и иных причин (ряд этиологических факторов миокардита описаны только на основании одного или нескольких клинических случаев)

## **III. ПАТОГЕНЕЗ МИОКАРДИТОВ**

Внедрение инфекции в миокард и ее развитие являются пусковым механизмом развития воспалительного процесса при инфекционно-обусловленных миокардитах. Для хронизации процесса необходимо наличие внутриклеточной инфекции, очагов инфекции и измененного иммунитета. Факторы, приводящие к повышенной восприимчивости к вирусной инфекции, до конца не ясны.

Современное представление о патофизиологии развития вирусного и аутоиммунного миокардита сформировано на основе экспериментальных данных. Основные экспериментальные работы были выполнены на мышах, а в качестве инфекционного агента использовался вирус Коксаки В. В ходе экспериментов было установлено, что вирус взаимодействует с клеткой, прикрепляясь к эндотелиальному рецептору, который получил название «аденовирусный рецептор Коксаки» (CAR).

Вирусы Коксаки (серотипы В1 и В3, В5) используют ряд факторов, ускоряющих повреждение клеточных мембран, а аденовирусы -  $\alpha V$ -интегрины (в настоящее время известно более 20 интегринов, представляющих собой семейство молекул адгезии вирусного агента к клеточной мембране кардиомиоцита), которые выступают в роли своеобразных "ко-рецепторов", способствующих проникновению вирусов в клетку.

Взаимодействие различных факторов адгезии вирусного агента и факторов его проникновения резко повышают вирулентность вируса Коксаки

В. Экспрессия рецепторов CAR наиболее выражена на клетках мозга и кардиомиоцитах, максимум экспрессии рецепторов отмечается в перинатальном периоде с последующим возраст-ассоциированным снижением экспрессии. Выраженность экспрессии рецепторов CAR в детском возрасте объясняет высокую распространенность миокардитов в первой трети жизни.

В последние годы было доказано, что рецепторный механизм вирусной инвазии является универсальным биологическим механизмом (в том числе и для человека), а блокада рецептора предотвращает развитие воспаления в миокарде, так как блокируется возможность проникновения вируса в клетку. Эти данные позволяют считать, что, по крайней мере, в остром периоде заболевания основной объем поражения миокарда развивается за счет прямого вирусного поражения кардиомиоцитов, а аутоиммунный процесс, характеризующийся выработкой антител к мембранам кардиомиоцитов, приобретает ведущую роль на следующих этапах болезни. Эти данные позволяют сместить акцент в поиске наиболее перспективных путей лечения миокардитов. Можно предполагать, что путь блокады рецепторов будет более востребован, чем путь подавления аутоиммунной реакции, однако следует помнить, что продолжительность и выраженность иммунного ответа является определяющим фактором выраженности клинической картины болезни. У всех больных происходит усиление синтеза цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, оксид азота, toll-подобных рецепторов и комплемента. Сегодня установлено, что все медиаторы воспаления играют двойную роль в развитии вирусного миокардита:

- фактор некроза опухоли –  $\alpha$ , с одной стороны, снижает выраженность вирусной нагрузки, с другой стороны, повышает выраженность иммунного ответа и вероятность летального исхода;
- оксид азота, с одной стороны, подавляет репликацию вируса, с другой стороны, способствует развитию клинического манифеста кардиомиопатии, усиливая повреждения кардиомиоцитов;

- toll-подобные рецепторы (а также фактор дифференциации миелоида MyD88), с одной стороны, минимизируют возможность репликации вируса в миокарде, с другой стороны, способствуют развитию воспаления в миокарде;
- комплемент не только усиливает иммунный ответ, но и регламентирует переход в дилатационную кардиомиопатию.

Таким образом, роль вируса, внедрившегося в клетку, очевидна: репликация - изменение кардиомиоцита, его гибель - запуск аутоиммунной реакции. Особый интерес представляет изучение роли вирусных частиц на этапе до внедрения в клетку. Установлено, что в этот период происходит выработка протеаз 2А (угнетающих синтез протеина) и влияющих на белок дистрофин, который способствует развитию кардиомиопатии. Кроме прямого влияния на белковый метаболизм, эти протеазы инициируют апоптоз, тем самым также способствуя развитию кардиомиопатии. Установлена роль вирусных протеаз в развитии миокардитов, что, по-видимому, является основой для нового направления фармакологической терапии миокардитов – разработки ингибиторов вирусных протеаз.

Как отмечалось выше, измененные кардиомиоциты запускают иммунные реакции, приводящие к развитию воспаления в миокарде. Анализ воспалительного инфильтрата показал, что он состоит на 70% из мононуклеаров: моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов. Установлено что моноциты синтезируют белок хемоаттрактант, а макрофаги – протеин 1 $\alpha$ , который потенцирует реакцию воспаления. Их блокада снижает выраженность воспалительной реакции и клинических проявлений миокардитов. Т-хелперы 1-го и 2-го типов секретируют цитокины (фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкины), приводящие к развитию воспалительной реакции. Ингибирование пролиферации Т-лимфоцитов также ассоциируется со снижением выраженности воспалительной реакции. Хорошо изучена роль CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, которые продуцируют не только цитокины, но и антитела к различным кардиальным антигенам, причем уровень таких

антител значительно увеличен у пациентов страдающих миокардитом и ДКМП. Сохранившийся высоким уровень антител, несмотря на лечение, свидетельствует о прогрессе болезни и ее тяжелом течении.

#### **IV. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ**

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 больные начинают предъявлять жалобы на ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца, одышку при небольшой физической нагрузке и даже в покое. Практически у всех больных 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 больных 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 таблице 1.

*Таблица 1. Первые субъективные симптомы заболевания у больных миокардитом*

<b>Субъективные симптомы</b>	
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 больных 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 больных беспокоит кашель, эпизоды кровохарканья, обусловленные тромбоэмболиями в систему легочной артерии с развитием инфаркта легкого и периинфарктной пневмонии.

Клиническое течение миокардитов зависит от вовлечения в процесс левого, правого или обоих желудочков сердца, характера поражения сердца (очаговое или диффузное) и тяжести воспалительного процесса. Заболевание может протекать в легкой форме, в том числе латентной, и заканчиваться полным выздоровлением. Как правило, это очаговые миокардиты. При миокардитах средней тяжести адекватное лечение сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца также может приводить к выздоровлению через 3-6 месяцев 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. Частым исходом таких форм является развитие дилатационной кардиомиопатии или смерть, несмотря на проводимую терапию.

Клиническое течение всех форм миокардитов также определяется преобладанием того или иного симптома заболевания. В связи с этим, выделяют следующие клинические варианты: малосимптомный (латентный), болевой (псевдокоронарный), декомпенсационный, аритмический, псевдоклапанный и смешанный.

## **V. ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИТОВ**

### **5.1. Рутинные лабораторные исследования**

Значимость проведения рутинных лабораторных исследований при миокардитах не очень велика. В общем анализе крови могут отмечаться лейкоцитоз, повышение СОЭ. 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).

Выявление **маркеров воспалительного ответа** (С-реактивный белок, фибриноген, цитокины и т.д.) может помочь врачу заподозрить наличие



воспалительного процесса у пациента, при этом необходимо исключать другие причины повышения данных параметров (острые воспалительные заболевания, обострения хронических состояний). Таким образом, периферические маркеры воспаления неспецифичны для миокардита и могут рассматриваться лишь как дополнительный аргумент при постановке диагноза.

**Биомаркеры некроза**, такие как сердечные тропонины и креатинфосфокиназа (КФК), имеют невысокую специфичность, но могут использоваться для диагностики миокардита. У пациентов с острым миокардитом, концентрации в сыворотке тропонинов I и T повышаются чаще, чем МВ-фракция КФК, а высокие уровни тропонина T имеют также и прогностическое значение. Тропонин I имеет высокую специфичность (89%), но низкую чувствительность (34%), для диагностики миокардита, тогда как повышение уровней МВ-изоэнзима КФК встречается в данной группе больных нечасто.

## **5.2. 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 антимиеокардиальных 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%, то есть 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.

### **5.3. 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), то есть 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 ре-инфекция (например, при герпес-вирусной инфекции), или перекрёстными реакциями с вирусом Эпштейна-Барра или энтеровирусами

#### **5.4. Электрокардиография**

Несмотря на свою низкую чувствительность, электрокардиография (ЭКГ) широко используется в качестве скринингового метода. Изменения на ЭКГ у пациентов с миокардитом варьируют от неспецифических изменений зубца Т и изменений сегмента ST до инфаркто-подобных элеваций ST. Выявляются также нарушения предсердного или желудочкового проведения, различные аритмии. Известно, что наличие патологического зубца Q или свежая 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 ЭМБ: 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 свидетельствует о плохом прогнозе и необходимости начала более агрессивной терапии.

#### **5.5. Эхокардиография**

Несмотря на отсутствие специфических изменений, которые можно выявить с помощью ЭхоКГ, проведение данного исследования, тем не менее, целесообразно у всех больных 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 ЛЖ, импульсно-волновая и тканевая доплерография), 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 больных с подострыми и хроническими формами миокардита более характерно наличие значительной дилатации камер сердца со снижением общей сократительной способности различной степени.

У больных 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 эндомиокардиальной биопсии с целью исключения наличия выпота в полости перикарда и внутриполостного тромбоза, которые определяются приблизительно у 25% больных.

## **5.6. Магнитно-резонансная томография**

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца в настоящее время является наиболее высокоинформативным неинвазивным инструментальным методом диагностики миокардита, позволяющим за одно исследование

выявить и оценить как морфологические, так и функциональные нарушения. 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 или более, 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, то есть интерпретация в значительной степени зависит от клинического контекста. Сравнительные исследования данных магнитно-резонансной томографии и эндомиокардиальной биопсии, показали, что МРТ в настоящее время является самым адекватным и точным методом визуализации при воспалительных заболеваниях миокарда, ассоциированным с высокой чувствительностью и специфичностью.

### **5.7. Эндомиокардиальная биопсия**

Биопсия сердечной мышцы стала применяться в 50-х годах прошлого века, однако была ограничена торакотомией или трансторакальной игольчатой биопсией с большим (более 10%) количеством осложнений,

включающих пневмоторакс, тампонаду сердца, повреждение коронарных артерий. В 1962 году Sakikibara и Konno разработали катетерную, трансвазкулярную методику забора биопсийного материала, после чего метод стал значительно безопаснее: по установленному в полости желудочка направляющему катетеру (7-8 F) вводится специальное устройство с щипцами – биотом, биопсийные щипцы придвигают к стенке желудочка, раскрывают и, немного углубившись в эндокард, выкусывают кусочек (примерно 1x0.5 мм) эндомиокарда. В среднем берется 3-6 образцов, желателно из разных мест: для правого желудочка - это межжелудочковая перегородка как наиболее толстая стенка камеры сердца, для левого желудочка выбор места биопсии не имеет особого значения (чаще задне-базальная стенка и верхушка). Образцы биопсийного материала далее передаются патоморфологам для световой и электронной микроскопии. Сосудистые доступы используются следующие: для правожелудочковой биопсии – югулярная, подключичная и бедренная вены, для левожелудочковой биопсии – бедренная артерия. Контакт с миокардом подтверждается ощущением упора в стенку желудочка и экстрасистолами на ЭКГ экрана монитора. Следует тщательно проверять (особенно при биопсии из левого желудочка) систему катетер-биотом на предмет пузырьков воздуха и тромбов, поэтому направляющий катетер постоянно промывают гепаринизированным физиологическим раствором. Процедура проводится в рентгеноперационной под контролем ЭКГ, флюороскопии и регистрации давления с кончика катетера (по кривой давления это позволяет удостовериться, что направляющий катетер находится в желудочке).

#### **5.7.1. Осложнения эндомиокардиальной биопсии**

В крупных клиниках смертность при эндомиокардиальной биопсии составляет не более 0,05%. Основным осложнением является перфорация сердца (0,3-0,5%), которая быстро ведет к тампонаде сердца и циркуляторному коллапсу. Этот риск можно минимизировать тщательным позиционированием направляющего катетера, мониторингом давления с

его кончика и ЭКГ. Другие осложнения – эмболизация и преходящие аритмии и блокады ножек пучка Гиса. Эти осложнения чаще бывают при левожелудочковой биопсии. Меры борьбы с эмболизацией – достаточная гепаринизация; с другой стороны, в случае перфорации сердца она может навредить. Следует отметить, что только в половине случаев при перфорации необходима хирургическая помощь (ушивание дефекта), чаще достаточно консервативной терапии или перикардиоцентеза с возвращением крови из перикарда в центральное сосудистое русло. Биопсию из левого желудочка нельзя делать у лиц с блокадой правой ножки пучка Гиса из-за потенциальной возможности присоединения блокады левой ножки с полным атриовентрикулярным блоком. Следует избегать проведения биопсии у больных с нарушением свертывания крови и известным ранее наличием тромба в левом желудочке.

#### **5.7.2. Показания к проведению эндомиокардиальной биопсии**

В настоящее время ЭМБ является «золотым стандартом» в диагностике миокардита. Однако, учитывая возможные осложнения (в первую очередь, гемотампонада, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, тромбоэмболии), ее использование показано лишь в тех случаях, когда результаты ЭМБ могут повлиять на лечение пациента.

Таким образом, ЭМБ **следует** проводить в следующих клинических ситуациях:

1. Сердечная недостаточность длительностью менее 2 недель с нормальным или дилатированным ЛЖ и нарушением гемодинамики.
2. Сердечная недостаточность длительностью от 2 недель до 3 месяцев с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами 2-3 степеней или отсутствие ответа на стандартное лечение в течение 1-2 недель.

ЭМБ в этих случаях может выявить такие тяжелые виды миокардитов, как гигантоклеточный и некротизирующий эозинофильный.

Также проведение ЭМБ является **обоснованной** при:

1. СН длительностью более 3 месяцев с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами 2-3 степеней или отсутствии ответа на стандартное лечение в течение 1-2 недель.

2. СН, ассоциированная с ДКМП любой длительности, с наличием аллергической реакции и/или эозинофилией.

3. СН с подозрением на антрациклиновую кардиомиопатию.

4. СН с рестриктивной кардиомиопатией неясного генеза.

5. Подозрение на опухоль сердца (за исключением типичной миксомы).

6. Кардиомиопатия неизвестного генеза у детей.

Использование ЭМБ **может** рассматриваться и в других случаях:

1. Сердечная недостаточность длительностью более 2 недель с дилатацией ЛЖ без новых желудочковых аритмий, АВ-блокад 2-3 степеней и хорошим ответом на стандартное лечение в течение 1-2 недель.

2. СН, связанная с изменениями сердца по типу ГКМП неясного генеза, для исключения инфильтративных заболеваний миокарда.

3. Подозрение на аритмогенную дисплазию ПЖ.

4. Желудочковая аритмия неизвестного генеза.

В других ситуациях (например, для уточнения причины фибрилляции предсердий) проведение ЭМБ нецелесообразно, т.к. риск процедуры превышает возможную пользу.

## **VI. ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТОВ**

Несмотря на то, что, теоретически, лечение миокардита должно быть направлено на устранение его причины, эффективность такой специфической терапии была подтверждена только в ходе выполнения ограниченного числа исследований, включавших больных с такими воспалительными заболеваниями миокарда, как саркоидоз и гигантоклеточный миокардит. Следует отметить, что клинические исследования по оценке эффективности



лечения сердечной недостаточности (СН) у больных с миокардитом никогда не проводились, в связи с чем приходится учитывать результаты экспериментальных исследований на животных.

### **6.1. Специфическая терапия**

При миокардитах определенного типа, в основе развития которых лежат аутоиммунные процессы, применяют иммуносупрессивную терапию, например, у больных с гигантоклеточным миокардитом или саркоидозом. В случае гигантоклеточного миокардита сочетанное применение иммуносупрессантов (циклоспорина и кортикостероидов как в сочетании с азатиоприном или муномабом-CDs, так и в отсутствие их применения) может улучшить в целом неблагоприятный прогноз, увеличивая медиану выживаемости до 12 мес. по сравнению с 3 мес. у нелеченых больных. При этом лишь у небольшого числа больных в течение года требуется применение устройств для механической поддержки гемодинамики. Прекращение применения иммуносупрессантов может приводить к развитию рецидива гигантоклеточного миокардита, а в некоторых случаях к развитию смертельного исхода.

При саркоидозе сердца раннее применение иммуносупрессивной терапии, включающей высокие дозы кортикостероидов, сопровождается улучшением функции сердца. Имеется большая вариабельность данных с диапазоном 5-летней выживаемости от 60 до 90%. Специфическая терапия вирусных миокардитов пока не разработана.

### **6.2. Особенности лечения сердечной недостаточности у больных с миокардитом.**

Учитывая отсутствие специфического лечения вирусных миокардитов, для которого имелись данные об улучшении выживаемости без развития сердечной недостаточности (СН) терапия в настоящее время считается симптоматической и выбор ее основывается на клинических проявлениях заболевания. Начальная лекарственная терапия должна соответствовать современным рекомендациям по лечению больных с СН. Стандартный

режим терапии больных с СН, который включает применение  $\beta$ -блокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), должна начинаться и подбираться в зависимости от функционального состояния больного по результатам оценки функционального класса по классификации NYHA (New York Heart Association). Более подробно базисные принципы, схемы, показания и противопоказания изложены в Рекомендациях по ведению пациентов с ХСН.

### **6.3. Особенности применения отдельных групп лекарственных препаратов.**

#### ***6.3.1. Ингибиторы АПФ и БРА***

За счет рано начатого приема препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, возможно уменьшение выраженности дезадаптивного ремоделирования сердца, а также уменьшение вероятности прогрессирования заболевания до дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). В экспериментальных моделях аутоиммунного или вирусного миокардита на мышцах применение ингибитора АПФ каптоприла, а также БРА лозартана и олмесартана приводило к статистически значимому уменьшению выраженности воспаления, некроза и фиброза. У крыс с ДКМП, обусловленной экспериментальным аутоиммунным миокардитом, терапия олмесартаном приводила к улучшению функции левого желудочка (ЛЖ) и уменьшению прогрессирования ремоделирования сердца. Кроме того, данные, полученные в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных, позволяют предположить, что применение ингибиторов АПФ и БРА позволяет снизить регуляцию возможных аутоиммунных компонентов заболевания в отсутствие увеличения концентрации инфекционных агентов, за счет которых возможно начало развития миокардита.

#### ***6.3.2. 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 до ДКМП за счет уменьшения выраженности фиброза, размера миоцитов и уровня миокардиальных белков, трансформирующего фактора роста  $\beta_1$ , а также уровней коллагена III типа, альдостеронсинтазы, которые не связаны с действием препарата на почки.

### ***6.3.3. $\beta$ -блокаторы***

В острой фазе декомпенсации СН следует избегать применения  $\beta$ -блокаторов, так же как и в очень раннем периоде лечения больных с fulminantным миокардитом. Известно, что терапия  $\beta$ -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  $\beta$ -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 больных с предполагаемым миокардитом были получены данные, которые позволяют предположить о том, что отсутствие применения  $\beta$ -блокаторов сопровождается плохим прогнозом.

### ***6.3.4. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов***

Прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов рекомендуют больным с систолической дисфункцией ЛЖ и стойкой СН, тяжесть которой соответствует II-IV функциональному классу по классификации NYHA. Установлено, что добавление антагонистов альдостерона к стандартной терапии СН у таких больных 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.

#### ***6.3.5. Отношение к использованию сердечных гликозидов***

Известно, что применение сердечных гликозидов у больных с СН систолической дисфункцией ЛЖ, соответствующей II-IV функциональному классу 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  $\beta$ -блокатора вследствие развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады. Следовательно, следует избегать применения дигоксина у больных с остро развившейся СН, которая обусловлена вирусным миокардитом.

#### ***6.3.6. Антагонисты кальция***

В целом применение антагонистов кальция при лечении больных 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.

#### ***6.3.7. Мнение по поводу обоснованности применения нестероидных противовоспалительных средств и колхицина.***

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и колхицин применяют в качестве противовоспалительных средств при лечении перикардитов в качестве «неспецифической» противовоспалительной терапии, но отсутствуют показания для использования таких препаратов для лечения больных с миокардитом. 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 больных с перимиокардитом, у которых отсутствуют какие-либо нарушения функции ЛЖ и имеются выраженные боли в грудной клетке, обусловленные перикардитом.

#### **6.4. Этиотропная терапия**

Следует уделить внимание этиотропной терапии. Необходимо отметить, что этиотропная терапия вирусных миокардитов не имеет сейчас достаточной доказательной базы и основана исключительно на эмпирическом опыте и мнении экспертов. Ещё раз следует отметить важность ограничения физической нагрузки у пациентов с миокардитами, вызванными вирусами полиомиелита, Коксаки А и В, ЕСНО.

Поражение сердца при ВИЧ-инфекции развивается в 25—50% случаев, источник инфекции — саркома Капоши или оппортунистическая инфекция, определенная эффективность имеется при курсовом применении специфических лекарственных средств, например, зидовудина.

В случае микоплазменной инфекции имеются единичные описания эффективности антибиотиков из класса макролидов, хламидийной или риккетсиозной инфекции – доксициклина.

В случае развития нарушений ритма сердца курс антибиотикотерапии при лаймской болезни (клещевом боррелиозе) составляет 20—30 сут и проводится по стандартной схеме. В связи с частыми нарушениями проводимости такие больные нуждаются в постоянном мониторинге ЭКГ; при возникновении АВ-блокад высокой степени может потребоваться временная электрокардиостимуляция.

До определения чувствительности к антибиотикам при стафилококковом или энтерококковом бактериальном миокардите назначают ванкомицин. Коррекция терапии возможна после получения дополнительных результатов обследования.

Основным лечебным мероприятием при дифтерии служит как можно более раннее введение противодифтерийной сыворотки (так как инактивация дифтерийного токсина возможна только до момента его фиксации в тканях). Одновременно назначают антибиотики, к которым чувствителен возбудитель. Применение глюкокортикоидных средств (ГКС) не снижает риск развития неврологических и кардиологических осложнений дифтерии и не улучшают прогноз при миокардите, поэтому их назначение не рекомендовано. Больным могут потребоваться интубация трахеи и искусственная вентиляция легких. В связи с частым развитием аритмий и нарушений проводимости больные дифтерией нуждаются в постоянном мониторинге ЭКГ и симптоматическом лечении нарушений ритма; при возникновении АВ-блокад высокой степени может потребоваться временная электрокардиостимуляция (ЭКС).

При криптококковых грибковых миокардитах, вызванных *Cryptococcus neoformans*, обычно применяют комбинированную терапию, включающую антимикробные ЛС (амфотерицин В и фторцитозин). Точная продолжительность лечения не установлена.

Этиологическое лечение миокардитов при болезни Чагаса не разработано. В случае развития осложнений — нарушений проводимости (двухпучковые блокады), предсердных и желудочковых аритмий и ТЭ — проводится их симптоматическое лечение.

Следует отметить, что при трихинеллёзном миокардите эффективность применения мебендазола и тиабендазола не доказана.

В острую фазу болезни Кавасаки применяют гамма-глобулин и большие дозы ацетилсалициловой кислоты. К сожалению, отсутствуют данные о частоте тяжелых побочных эффектов такого лечения.

При миокардитах, вызванных курсами лучевой терапии, лечение не разработано. В тяжелых случаях назначают глюкокортикоиды. По достижении эффекта дозы относительно быстро снижают (скорость снижения зависит от продолжительности приема преднизолона) до полной отмены. Эффективность такой терапии достоверно не установлена.

Об эффективности лечения миокардита свидетельствует улучшение общего состояния больных и исчезновение болей в груди, нарушений сердечного ритма, признаков СН, нормализация температуры тела и картины крови (возвращение к норме числа лейкоцитов, СОЭ, исчезновение диспротеинемии).

Следует отметить возможные осложнения лекарственной терапии миокардитов. При миокардитах применение сердечных гликозидов для лечения СН сопряжено с высоким риском развития побочных эффектов, прежде всего желудочковых аритмий. Эти аритмии обычно рефрактерны к антиаритмической терапии. У больных тяжело текущим миокардитом, сопровождающимся выраженной СН, возможно значительное снижение функции почек в результате застоя крови в большом круге кровообращения. Назначение антибактериальных и тем более противовирусных препаратов без учета уровней креатинина и азота мочевины в сыворотке крови может привести к появлению токсических эффектов. Применение антиаритмических средств при миокардите сопряжено с повышенным

риском их аритмогенного действия и оправдано только при наличии у больных аритмий, опасных для жизни или нарушающих гемодинамику.

### **6.5. Физическая активность у больных с миокардитом**

При остром миокардите однозначно следует избегать аэробной физической активности. 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. В 2005 г. в соответствующих рекомендациях было отражено мнение экспертов о том, что спортсмены с возможным или определенным миокардитом должны исключаться из всех спортивных соревнований не менее чем на 6 мес., и они могут возобновлять участие в спортивных состязаниях только в случае восстановления нормальной функции и размеров ЛЖ в отсутствие клинически значимых аритмий. Продолжительность периода, в течение которого следует воздерживаться от участия в соревнованиях после выздоровления больных с острым миокардитом, продолжает оставаться предметом обсуждения. В то же время при наличии стабильных симптомов СН после раннее перенесенного миокардита физические нагрузки рекомендуются.

### **6.6. Имплантация электрокардиостимулятора и дефибриллятора**

Установка временного электрокардиостимулятора (ЭКС) показана больным с острым миокардитом, у которых развивается атриовентрикулярная блокада II или III степени с клиническими проявлениями. 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 становится основанием для отказа от использования такого типа ЭКС у больных с нарушенной функцией ЛЖ, и в таких случаях следует имплантировать бивентрикулярный ЭКС. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) больным с миокардитом показана после остановки кровообращения, обусловленной фибрилляцией желудочков или в случае развития желудочковой тахикардии с клиническими проявлениями. Имплантация устройства для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора показана больным с СН, соответствующей II-IV функциональному классу по классификации NYHA при нарушенной функции ЛЖ (при фракции выброса ЛЖ 35% и менее) в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса. Следует избегать преждевременной имплантации КВД или устройств для ресинхронизирующей терапии с функцией КВД у больных 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 КВД может учитываться у больных с саркоидозом или гигантоклеточным миокардитом в случае развития у них подтвержденной атриовентрикулярной блокады II или III степени, или желудочковых аритмий.

#### **6.7. Показания к применению устройств для механической поддержки гемодинамики и трансплантации сердца.**

При развитии кардиогенного шока, обусловленного острым фульминантным миокардитом, несмотря на применение оптимальной лекарственной терапии, может потребоваться применение устройств для механической поддержки гемодинамики или экстракорпоральной

мембранной оксигенации в качестве временного вмешательства до выздоровления больного или выполнения трансплантации сердца. Несмотря на исходную тяжесть состояния, прогноз таких больных достаточно благоприятный: выживаемость превышает 60-80% при высокой частоте восстановления функции желудочков сердца. Применение активной терапии с использованием устройств для механической поддержки гемодинамики крайне желательно и использование таких подходов к лечению следует учитывать в ранние сроки у больных с острым фульминантным миокардитом в случае неэффективности лекарственной терапии, применяемой в полном объеме.

## **6.8. Экспериментальные подходы к лечению**

Учитывая отсутствие доказательств эффективности терапии больных с миокардитом, которая воздействует на патофизиологические звенья заболевания, в последние годы время в ходе выполнения клинических исследований продолжают изучаться различные подходы к лечению. Имеются сообщения о результатах более 20 клинических исследований, в ходе которых использовались иммуносупрессивные, иммуномодулирующие или противовоспалительные средства, а также иммуноабсорбционная терапия.

### ***6.8.1. Иммуносупрессивная терапия***

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 больных воспалительной кардиомиопатией.

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

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 эндомикардиальной биопсии (ЭМБ). Следует отметить, что 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. Следовательно, больные, у которых в сердце была вирусная инфекция, могли получать иммуносупрессивные препараты, что могло обуславливать увеличение репликации вируса и повреждение миокарда.

В большинстве исследований по оценке эффективности лечения больных с миокардитом для гистологической оценки образцов, полученных при ЭМБ, применялись Далласские критерии миокардита. Следует отметить, что до настоящего времени продолжаются 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. Следует отметить, что 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% больных, но такие признаки исчезают самостоятельно у 40% больных, применявших плацебо. К сожалению, высокая частота спонтанного улучшения у больных 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.

Следует отметить, что 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.

### ***6.8.2. Применение 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 или дилатационной кардиомиопатии 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. Следует отметить, что последнее исследование не было рандомизированным.

### ***6.8.3. Применение метода иммуноадсорбции***

Применение иммуноадсорбции направлено на удаление антикардиальных антител к различным белкам клеток сердца, которые выявляются у больных с ДКМП и миокардитами. Имеются данные о том, что удаление циркулирующих антител с помощью иммуноадсорбции приводит к улучшению функции ЛЖ у больных ДКМП, уменьшению клинических и гуморальных маркеров тяжести СН (переносимость физических нагрузок, концентрация N-концевого предшественника мозгового натрийуретического

пептида), а также улучшению гемодинамических показателей (увеличение минутного и ударного объема сердца, снижение периферического сосудистого сопротивления). Более того, применение иммуноадсорбции приводило к уменьшению выраженности воспаления. У больных с воспалительной кардиомиопатией выполнение иммуноадсорбции протеина А приводило к улучшению систолической функции ЛЖ. Вскоре должны быть получены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого проспективного исследования по оценке эффектов иммуноадсорбции на функцию сердца у 200 больных с ДКМП, которые, по-видимому, позволят уточнить роль этого метода в лечении больных с миокардитом.

#### ***6.8.4. Роль противовирусной терапии***

Теоретическим основанием для применения противовирусных препаратов для лечения больных 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- $\beta$  и интерферона- $\alpha 2$  защищает миоциты от повреждения и приводит к уменьшению инфильтрации миокарда клетками воспаления. При миокардите, вызванном вирусом varicella zoster и вирусом простого герпеса, имеются сообщения об эффективности ацикловира в/в капельно по 5-10 мг/кг 3 р/сут, 7-10 сут. При цитомегаловирусной инфекции применяют ганцикловир или фоскарнет натрия, при инфекциях, вызванных устойчивыми к ацикловиру герпесвирусами, назначают фоскарнет натрия. Лечение осуществляют под контролем общего анализа крови, уровней креатинина, кальция и калия в плазме. Дозу препарата необходимо тщательно подбирать с учетом функции почек, ориентируясь на инструкцию изготовителя. Следует избегать одновременного приема других нефротоксичных препаратов (например аминогликозидов, амфотерицина В, пентамидина). Ввиду высокой токсичности фоскарнета натрия его назначают только при тяжело протекающих миокардитах или при инфекциях, вызванных герпесвирусами у

лиц с иммунодефицитом.

Следует однако отметить, что только использование интерферона- $\beta$  приводило к устранению вирусной нагрузки на сердце. В ходе выполнения observationalного исследования применение интерферона- $\beta$  у больных с персистенцией энтеровирусов и аденовирусов в миокарде и дисфункцией ЛЖ приводило к элиминации вирусного генома у всех больных, а также к улучшению функции ЛЖ у 15 из 22 больных. Результаты позднее выполненного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ВСС (Betaferon in patients with chronic viral cardiomyopathy), которое включало 143 больных с ДКМП воспалительной природы, у которых была подтвержденная вирусная инфекция в миокарде, свидетельствовали о том, что применение интерферона- $\beta$ -1b приводило к статистически значимому уменьшению вирусной нагрузки (энтеровирусами) в миокарде, но в целом не позволяло добиться полной элиминации вируса (парвовирус В19) у всех больных. В ходе выполнения этого исследования оценивались разные показатели, но было отмечено лишь улучшение функционального класса СН по классификации NYHA и оценки больными своего состояния в целом.

## **VII. ПРОГНОЗ**

Прогноз при миокардитах весьма вариабелен и зависит от множества факторов – этиологии, гистологических и иммунологических характеристик, клинической картины, наличия осложнений, возможности применения способов искусственного кровообращения.

Известно, что часто миокардит протекает бессимптомно и заканчивается полным выздоровлением. Благоприятный прогноз обычен для пациентов с острым или фульминантным течением заболевания (в случае успешной коррекции гемодинамической нестабильности). При хроническом течении у значительного количества больных (до 21% в течение 3 лет)

развивается дилатационная кардиомиопатия и в данном случае прогноз обусловлен наличием симптомов хронической сердечной недостаточности.

При возникновении нарушений сердечного ритма прогноз часто зависит от возможности проведения специфических вмешательств, в том числе имплантации различных устройств.

К числу предикторов плохого прогноза относят увеличение комплекса QRS более 120 мс, наличие синкопальных состояний, низкого систолического артериального давления, повышение давления в легочной артерии, дисфункция правого желудочка. Риск неблагоприятного исхода увеличивается при положительном иммуногистохимическом исследовании и отсутствии бета-адреноблокаторов в комплексной терапии. Выявление вирусного генома и положительный ответ по Далласским критериям на прогноз не влияют.

Несмотря на агрессивную терапию, почти у 8% больных с лимфоцитарным и более 50% больных с гигантоклеточным миокардитом требуется проведение трансплантации сердца. При этом резко увеличивается частота нарушений проводимости в донорском сердце и растет частота реакции отторжения трансплантата. При лимфоцитарном миокардите риск отторжения возрастает в 2-2,5 раза, при гигантоклеточном активном миокардите он возникает в пересаженном сердце почти у каждого четвертого пациента. Средняя продолжительность жизни при гигантоклеточном миокардите составляет 5,5 мес. с момента появления первых симптомов.

Прогноз при специфических миокардитах (дифтерия, саркоидоз, болезнь Чагаса и др.) зависит от ранней диагностики и начала патогенетической терапии.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В заключении считаем целесообразным еще раз заострить внимание, что *все* приведенные рекомендации имеют уровень доказательности С (мнение экспертов) и основаны на небольших нерандомизированных или

эпидемиологических исследованиях, а также исследованиях с дизайном случай-контроль.

## 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 корреляции	Прогноз	Лечение
Острый миокардит с инфаркто-подобными 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 недель	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	Несколько недель или месяцев	Гигантоклеточный миокардит, эозинофильный миокардит, реже лимфоцитарный миокардит	Плохой. При гигантоклеточном миокардите – механическая циркуляторная поддержка или пересадка сердца	Зависит от патогистологических изменений



проводимой терапии				
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ без новых желудочковыми аритмиями, нарушений проводимости высоких градаций	Несколько недель или месяцев	Неспецифические изменения. Вирусный геном выявляется в 25-35% случаев. Далласские критерии удовлетворяются только у 10% больных	Хороший, однако высокий риск прогрессирования в дилатационную кардиомиопатию	Симптоматическое. Возможность влияния на вирусный геном
Сердечная недостаточность с эозинофилией	Любая длительность	Эозинофильный или гиперчувствительный миокардит, эозинофильный эндомиокардит	Плохой	Симптоматическое. Выявление и устранение провоцирующей причины. При гиперчувствительном миокардите кортикостероиды
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, нарушениями проводимости высоких градаций, рефрактерных к проводимой терапии	Более 3 месяцев	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 месяцев	Неспецифические изменения. Вирусный геном 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

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Алгоритм каскадной («ступенчатой») диагностики миокардитов

- Ступень I: клинические симптомы: признаки сердечной недостаточности, слабость, лихорадка, утомляемость, одышка при

нагрузке, боль в груди, сердцебиение, синкопальные и пресинкопальные состояния, нарушения ритма и проводимости

- Ступень II: структурные/функциональные изменения в сердце: ЭхоКГ (гипокинез, дилатация, региональная гипертрофия), тропонин, позитивная сцинтиграфия с In111-антимиозином + отсутствие изменений на коронароангиограмме или перфузионной сцинтиграфии миокарда
- Ступень III: специфические изменения на МРТ (отек и/или ранее контрастное усиление, позднее контрастное усиление)
- Ступень IV: ЭМБ: иммуногистохимические критерии воспаления, вирусный геном

## **Коды по МКБ 10**

### **I40 Острый миокардит**

I40.0 Инфекционный миокардит

Септический миокардит При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95-B97).

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

Миокардит: дифтерийный (A36.8+). Гонококковый (A54.8+). Менингококковый (A39.5+). сифилитический (A52.0+). Туберкулезный (A18.8+).

I41.1\* Миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках

Гриппозный миокардит (острый): вирус идентифицирован (J10.8+) вирус не идентифицирован (J11.8+) Паротитный миокардит (B26.8+)

I41.2\* Миокардит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках

Миокардит при: болезни Шагаса (хронический) (B57.2+) . острой (B57.0+) . токсоплазмозе (B58.8+)

I41.8\* Миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках

Ревматоидный миокардит (M05.3+) Саркоидный миокардит (D86.8+)

### **I51.4 Миокардит неуточненный**

Фиброз миокарда Миокардит: БДУ хронический (интерстициальный)

## Список использованной литературы

1. Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа-Сфера, 2008. – 324 с.
2. Жиров И.В., Терещенко С.Н. Миокардиты. В кн.: Руководство по кардиологии. Под редакцией Чазова Е.И. - М.: «Практика», 2014 - Т.4. – С.309-344
3. Масенко В.П., Терещенко С.Н., Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Зыков К.А., Белявский Е.А., Щедрина А.Ю. Воспалительная кардиомиопатия: современное состояние проблемы. Терапевтический архив, 2010.-N 8.-С.62-71.
4. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 350 с
5. Палеев Н.Р. Миокардиты. В кн.: Руководство по внутренним болезням. Болезни органов кровообращения. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1997; 543—61.
6. Сторожаков Г.И., Гендлин Г. Е., Тренина О. А. Миокардиты. Сердечная недостаточность 2009; 10 (1): 46-52.
7. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., Мареев Ю.В., Затеищиков Д.А., Осмоловская Ю.Ф., Овчинников А.Г., Самко А.Н., Насонова С.Н., Стукалова О.В., Саидова М.А., Скворцов А.А., Шария М.А., Явелов И.С. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Кардиологический вестник, 2016.-N 2.-С.3-33
8. Терещенко С.Н., Скворцов А.А., Щедрина А.Ю., Нарусов О.Ю., Зыков К.А., Сафиуллина А.А., Сычев А.В., Жиров И.В. Диагностическая значимость иммунологических маркеров у больных воспалительной кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал. – 2017. – №2. – С. 22-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-22-29>
9. Ющук Н.Д., Терещенко С.Н., Сафиуллина Н.Х., Жиров И.В., Васюк Ю.А. HCV-инфекция и заболевания сердечно-сосудистой системы. Терапевтический архив. – 2007. - №9. – С.84-87.
10. Abdel-Aty H, Simonetti O, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging 2007; 26:452–459.
11. Ali, M.A. and Abdel-Dayem, T.M.K. (2003) Myocarditis: an expected health hazard associated with water resources contaminated with Coxsackie viruses type B. International Journal of Environmental Health Research, 13(3), 261–270.
12. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al: Myocarditis: A histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1987;1:3.
13. Baandrup U, Florio RA, Olsen EG. Do endomyocardial biopsies represent the morphology of the rest of the myocardium? A quantitative light microscopic study of single v. multiple biopsies with the King's biopome. Eur Heart J 1982;3:171–8.
14. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. Heart. 1997;78:539 –543.
15. Basso C., Calabrese F., Corrado D., Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. Cardiovasc. Res., 2001;50: 290–300.
16. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. Circulation 2006;113:593-5.
17. Billingham ME. Acute myocarditis: is sampling error a contraindication
18. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. N Engl J Med. 2010;362:1248-9.

19. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al: Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003 42:466-72.
20. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:739–46.
21. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–2648, 2648a–2648d.
22. Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA* 1973;225:288 –91.
23. Chen C, Li R, Ross RS, Manso AM. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2016;93:162–174.
24. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 915–920.
25. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526–38.
26. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. 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. *J of the American College of Cardiology* 2007; 50 (19): 1914–1931.
27. den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, Dos Reis Miranda D, Brugts JJ, Constantinescu AA, Kappetein AP, Caliskan K. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:14–25.
28. Dennert R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur. Heart J.*, 2008;29: 2073–2082.
29. Donoso-Mantke O, Meyer R, Prösch S, et al. High prevalence of cardiotropic viruses in myocardial tissue from explanted hearts of heart transplant recipients and heart donors: a 3-year retrospective study from a German patients' pool. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1632-1638/
30. Doolan A., Langlois N., Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med. J. Aust.*, 2004;180: 110–112.
31. Dunn J J, Chapman N M, Tracy S et al. Genomic determinants of cardiovirulence in coxsackievirus B3 clinical isolates: localization to the 5' nontranslated region. *J Virol* 2000; 74: 4787–94.
32. for diagnostic biopsies? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:921–2.
33. Freimuth P, Philipson L, Carson SD. The coxsackievirus and adenovirus receptor. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;323:67–87.
34. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. 2009; 53 (17): 1475–1487.
35. Griffiths P D, Hannington G, Booth J C. Coxsackie B virus infections and myocardial infarction. Results from a prospective, epidemiologically controlled study. *Lancet* 1980; 1: 1387–9.
36. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2348–2364.

37. Hillingso, J. G., I. P. Jensen, and L. Tom-Petersen. Parvovirus B19 and acute hepatitis in adults. *Lancet* 1998;351:955-956.
38. Hrobon P, Kuntz M, Hare JM. Should endomyocardial biopsy be performed for detection of myocarditis? A decision analytic approach. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 479-486.
39. Kaufmann, B. The structure of human parvovirus B19 / B. Kaufmann, A.A. Simpson, M.G. Rossmann // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* –2004. –V. 101. –P. 11628–11633.
40. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999;99:1091–100.
41. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99: 1091-1100.
42. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118:639-48.
43. Kindermann I., Barth Ch., Mahfoud F. et al. Update on Myocarditis. *JACC* 2012;9:779-792.
44. Kishimoto C, Hiraoka Y. Clinical and experimental studies in myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 349–356.
45. Kuethe F, Lindner J, Matschke K, Wenzel JJ, Norja P, Ploetze K, Schaal S, Kamvissi V, Bornstein SR, Schwanebeck U, Modrow S. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis.* 2009;49(11):1660-6.
46. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111(7):887–93.
47. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354–9.
48. Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation* 1995;91:2717–2720.
49. Lie JT. Myocarditis and endomyocardial biopsy in unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. *Ann Intern Med* 1988; 109:5258.
50. Lima J.A., Judd R., Bazille A. et al. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI: potential mechanisms. *Circulation.* 1995;92:1117-1125.
51. Lindner D, Zietsch C, Tank J, Sossalla S, Fluschnik N, Hinrichs S, Maier L, Poller W, Blankenberg S, Schultheiss HP, Tschope C, Westermann D. Cardiac fibroblasts support cardiac inflammation in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2014;109:428.
52. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001;104:1076–82.
53. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011;32:897–903.
54. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581-90.
55. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc. Res.*, 2003; 60: 5–10.
56. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333(5):269-275.

57. Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail* 2006;12:293-8.
58. Miller LW, Labovitz AJ, McBride LA, Pennington DG, Kanter K. Echocardiography-guided endomyocardial biopsy: a 5-year experience. *Circulation* 1988;78:99–102.
59. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992;124:455–67.
60. Muir P, Nicholson F, Jhetam M, Neogi S, Banatvala JE. Rapid diagnosis of enterovirus infection by magnetic bead extraction and polymerase chain reaction detection of enterovirus RNA in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1993;31: 31–8.
61. Muller I, Vogl T, Pappritz K, Miteva K, Savvatis K, Rohde D, Most P, Lassner D, Pieske B, Kuhl U, Van Linthout S, Tschope C. Pathogenic role of the damage associated molecular patterns S100A8 and S100A9 in coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Circ Heart Fail* 2017;10:e004125.
62. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J* 1998;39:763–74.
63. Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, et al. Human coxsackieadenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. *Circulation* 2001;104:275–80.
64. Perry P, David E, Atkins B, Raff G. Novel application of a percutaneous left ventricular assist device as a bridge to transplant in a paediatric patient with severe heart failure due to viral myocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;24:474–476.
65. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
66. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–2.
67. Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC. MRI changes in myocarditis—evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clin Radiol* 2000; 55: 752–758.
68. Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect* 2008; 136:1564–75.
69. Savvatis K, Schultheiss HP, Tschope C. Endomyocardial biopsy and ultrastructural changes in dilated cardiomyopathy: taking a ‘deeper’ look into patients’ prognosis. *Eur Heart J* 2015;36:708–710.
70. Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol.* 2009;47:106–110.
71. Schowengerdt KO, Ni J, Denfield SW, et al. Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection: diagnosis using the polymerase chain reaction. *Circulation.* 1997;96:3549–3554.
72. Shanes JG, Ghali J, Billingham ME et al. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation* 1987; 75: 401- 405.

73. Shi Y, Chen C, Lisewski U, et al. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1219–26.
74. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163–8.
75. Soderlund-Venermo M, Hokynar K, Nieminen J, Rautakorpi H, Hedman K. Persistence of human parvovirus B19 in human tissues. *Pathol Biol (Paris)* 2002; 50:307–16.
76. Tschope C, Muller I, Xia Y, Savvatis K, Pappritz K, Pinkert S, Lassner D, Heimesaat MM, Spillmann F, Miteva K, Bereswill S, Schultheiss HP, Fechner H, Pieske B, Kuhl U, Van Linthout S. NOD2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2) is a major pathogenic mediator of coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003870.
77. Tschope C, Van Linthout S, Klein O, Mairinger T, Krackhardt F, Potapov E, Schmidt G, Burkhoff D, Pieske B, Spillmann F. Mechanical unloading by fulminant myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA and PROPELLA concepts. *J Cardiovasc Transl Res* 2018. doi: 10.1007/s12265-018-9820-2.
78. Tschope C., Bock C.T., Kasner M. et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 7: 879–886.
79. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:398–405.
80. Van Linthout S, Tschope C. Inflammation—cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:251–265
81. Veinot JP. Diagnostic endomyocardial biopsy pathology—general biopsy considerations, and its use for myocarditis and cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol* 2002;18:55–65.
82. Vogel-Claussen J., Rochitte C.E., Wu K.C., Kameri.R., Foo T.K., Lima J.A., Bluemke D.A. Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment//*Radiographics*. 2006;26:795-810.
83. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010;122:900–9.
84. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350: 586–597.