

Клинические рекомендации – Миокардиты – 2020-2021-2022 (03.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: I40, I41, I51.4

Год утверждения (частота пересмотра): 2020

Возрастная категория: Взрослые

Год окончания действия: 2022

ID: 153

По состоянию на 03.06.2021 на сайте МЗ РФ

Разработчик клинической рекомендации

- Общероссийская общественная организация "Российское кардиологическое общество"
- Общероссийская общественная организация "Общество специалистов по сердечной недостаточности"
- Общероссийская общественная организация "Российское научное медицинское общество терапевтов"
- Общероссийская общественная организация "Российское общество патологоанатомов"
- Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии "Российское общество рентгенологов и радиологов"
- Евразийского общества терапевтов

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Ключевые слова

Список сокращений

- АД – артериальное давление
- АДС – анатоксин дифтерийно-столбнячный
- АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов (Антагонисты альдостерона)
- АНА – Американская ассоциация сердца (American Heart Association)
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АРА – антагонисты ангиотензина II (син. антагонисты рецепторов ангиотензина II)
- АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
- АСС – Американская коллегия кардиологов (American College of Cardiology)
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ГКС – Глюкокортикоиды
- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ESHF – Европейское общество сердечной недостаточности (Heart Failure Association of the ESC)
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИКД – кардиовертер-дефибриллятор***
- КБС – коронарная болезнь сердца

КМП – кардиомиопатия
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
МВ КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы
МКБ-10 – международная классификация болезней
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты
ОКС – острый коронарный синдром
ПМКС – парамагнитное контрастное средство
ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
РФ – Российская Федерация
СН – сердечная недостаточность
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭКС – электрокардиостимулятор***
ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия
ЭХО-КГ – эхокардиография
AV-блокада – атриовентрикулярная блокада
CAR-рецептор – химерный антигенный рецептор (англ. chimeric antigen receptor, CAR)
ESC – Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
ESMO – Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)
NT-proBNP – мозговой натрийуретический пропептид
Top2b – топоизомераза 2b
Top2a – топоизомераза 2a

Термины и определения

Миокардит – это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

Воспалительная кардиомиопатия – это клиническое групповое понятие, миокардит, ассоциированный с дисфункцией миокарда; причем гистологические и иммуногистохимические критерии заболевания идентичны таковым при миокардите. Однако в клиническом фенотипе необходимо наличие систолической и/или диастолической дисфункции левого желудочка.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – это групповое понятие, клинический фенотип, характеризующийся развитием дилатации и нарушением сократительной функции левого или обоих желудочков, которые не могут быть объяснены ишемической болезнью сердца или перегрузкой объемом.

Молниеносный (фульминантный) миокардит – тяжелая форма воспалительного поражения миокарда, развивающаяся стремительно в виде острой сердечной недостаточности, кардиогенного шока или жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Дебют болезни всегда внезапный. Характерно быстрое развитие симптомов недостаточности кровообращения, лихорадка с температурой тела более 38°C.

Подострый миокардит – дебют болезни, как правило, стерт. Пациент затрудняется с хронологией начала заболевания и связью с предшествующим острым инфекционным (респираторным или кишечным) заболеванием, но всегда четко сообщает о манифесте болезни с проявлений сердечной недостаточности или болевого синдрома ("маска" острого коронарного синдрома). Анализ гистологической картины эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) сердца позволяет выявить умеренно выраженные воспалительные инфильтраты. При ультразвуковом исследовании сердца определяется значительное расширение полостей сердца и снижение сократительной способности миокарда. Переход в ДКМП характерен для подострой формы миокардита.

Хронический активный миокардит – дебют болезни остается не замеченным пациентом, даже тщательный расспрос пациента не позволяет определиться с продолжительностью заболевания. Доминируют жалобы, типичные для хронической сердечной недостаточности (ХСН). Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с полями выраженного фиброза. При ультразвуковом исследовании сердца определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. В клинической картине доминирует ХСН II-III функциональный класс (ФК). Часто происходит переход в дилатационную кардиомиопатию. Для типичной клинической картины характерны рецидивы миокардита.

Хронический персистирующий миокардит – дебют болезни остается не замеченным пациентом, о продолжительности заболевания высказаться трудно. В клинической картине доминирует длительный болевой синдром или клинические проявления ремоделирования миокарда с дилатационным или рестриктивным фенотипом. Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с некротическими изменениями и полями фиброза. Типично длительное сосуществование таких изменений. При ультразвуковом исследовании сердца определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. Значимой дилатации полостей сердца, снижения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не отмечается. Исход заболевания благоприятный.

Гигантоклеточный миокардит – дебют болезни острый. Типично быстрое развитие выраженной недостаточности кровообращения с доминированием в последующем прогрессирующей рефрактерной сердечной недостаточности. Вторая особенность клинической картины – устойчивые желудочковые нарушения ритма и нарушения проводимости сердца. При сборе анамнеза необходимо обратить особое внимание на выявление аутоиммунных заболеваний. Прогноз заболевания крайне тяжелый. Наиболее эффективный метод лечения – трансплантация сердца. Анализ гистологической картины

биоптатов миокарда позволяет выявить в воспалительном инфильтрате гигантские многоядерные клетки – результат трансформации макрофагов, содержащие фагоцитированные фрагменты разрушенных кардиомиоцитов. Определяются зоны воспалительных инфильтратов с признаками активного воспаления и очаги некроза кардиомиоцитов. Характерно обнаружение рубцовой ткани. При ультразвуковом исследовании сердца определяется выраженное снижение сократительной способности миокарда.

Эозинофильный миокардит – дебют болезни острый. Доминируют проявления недостаточности кровообращения. При сборе анамнеза необходимо уделить особое внимание анализу аллергоанамнеза, лекарственной терапии, указаниям на вакцинацию, глистную инвазию, в ряде ситуаций удастся предположить связь с приемом нового препарата или продукта питания. Чаще всего острые эозинофильные аллергические миокардиты развиваются на фоне приема сульфаниламидных препаратов, антиконвульсантов и психотропных препаратов.

1. Краткая информация

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Миокардит – это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

В реальной практике этиологическая причина развития миокардита в абсолютном большинстве случаев остается на уровне наиболее вероятного врачебного предположения.

Вирусная причина

Внедрение молекулярных технологий в клиническую практику – метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией – позволяет не только выявить присутствие вирусного генома, но и определить клинический порог, позволяющий дифференцировать активную вирусную инфекцию от латентной. Частота выявления геномов различных вирусов различается в географических регионах мира. В Marburg Registry [1], крупнейшем анализе биопсийного материала за последнее десятилетие, наиболее частой причиной развития миокардита в Европе и Северной Америке является вирусная инфекция. В ЭМБ идентифицировался геном энтеровирусов, аденовирусов, вирусов гриппа, вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6), вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса гепатита С, парвовируса. Частота выявления геномов различных вирусов различается в географических регионах мира. В европейской популяции самым частым вирусным геномом был парвовирус B19 и вирус герпеса человека 6-го типа, а частота встречаемости цитомегаловируса, вируса простого герпеса и вируса Эпштейна-Барр как причины развития

миокардита снизилась. Важно, что на этом фоне возросла частота выявления геномов двух и более вирусов. Ассоциация вирусов встречалась в 25% случаев [2-9].

Бактериальная причина

Бактериальная причина развития миокардита в современном мире встречается намного реже, чем в первой половине 20 века. Однако и сегодня любой бактериальный агент может вызвать развитие миокардита. Чаще всего выявляются различные виды *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheria*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus A*. Особенностью бактериального миокардита является то, что он является только одним из проявлений заболевания, то есть его "вторичность", развитие специфической для миокардита клиники на фоне основного заболевания [10].

Прямое токсическое действие на миокард лекарственными препаратами

Реакция гиперчувствительности к некоторым препаратам (гидрохлоротиазид (С03АА03), фуросемид**, пеницилинам широкого спектра действия (J01CA), ампициллин**, азитромицин**, сульфаниламиды, тетрациклин, метилдопа**, аминофиллин**, фенитоин**, бензодиазепины (анксиолитики N05B)) реализуется в эозинофильный миокардит. Частота таких миокардитов невысокая. Дебют болезни начинается в первые часы/дни после начала терапии, но может быть и отсроченным (описано для препарата Клозапин [11, 12]). Вакцинации против столбняка и оспы приводят к развитию миокардита в 6 случаях на 10⁴ вакцинаций. Для лекарственных миокардитов характерен быстрый рост уровня эозинофилов, сочетающийся с картиной поражения миокарда.

В современной клинике внутренних болезней описано большое количество случаев кардиологических осложнений (с токсическим повреждением миокарда или развитием миокардита), развивающихся на фоне введения антрациклиновых антибиотиков (Противоопухолевые антибиотики и родственные соединения L01D) доксорубицина**, (в том числе доксорубицина гидрохлорид пегилированного липосомального), даунорубицина** и идарубицина** (дозозависимое побочное действие антрациклинов), что связано с их широким применением в различных схемах химиотерапевтического лечения, учитывая высокую противоопухолевую активность [13]. Считается, что причиной поражения миокарда является связывание препарата с кардиолипидом и другими мембранными молекулами, в результате которого повреждается клеточная мембрана кардиомиоцитов. Ключевым медиатором индуцированной антрациклинами кардиотоксичности является топоизомераза 2b.

Топоизомераза второго типа осуществляет раскручивание цепочек ДНК в период ее репликации, транскрипции или рекомбинации. У человека имеется 2 вида изомеразы 2 типа: топоизомераза 2a (Top2a) и топоизомераза 2b (Top2b). Считается, что Top2a находится преимущественно в пролиферирующих клетках, участвует в репликации ДНК и является основной молекулярной целью противоопухолевой активности антрациклина. Top2b находится в покоящихся клетках, в том числе в кардиомиоцитах. Ингибция топоизомеразы 2 антрациклинами приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК, что и приводит к гибели клеток миокарда и, нередко, развитию воспаления. Воздействие антрациклина на Top2b является ключевым фактором развития кардиотоксичности.

Для антрациклиновой кардиотоксичности принято деление по срокам ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую. В

рекомендациях ESMO 2012 г. (Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)) представлена следующая классификация кардиотоксичности, возникающей при лечении антрациклиновыми антибиотиками:

- острая – возникает менее чем у 1% пациентов сразу после введения препарата, обратима;
- остро начавшаяся хроническая прогрессирующая – возникает в 1,6-2,1% случаев во время химиотерапии или в первый год после нее;
- поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая – возникает в 1,6-5,0% случаев через 1 год после окончания химиотерапии;
- отдаленная (поздно возникающая) – возникает через 20-30 лет после окончания химиотерапии [14].

Кардиотоксичность, связанная с применением доксорубина** и других антрациклинов, дозозависима: при применении суммарной дозы доксорубина**, равной 300 мг/м², вероятность развития ХСН – 1,7%, при дозе до 400 мг/м² – 4,7%, при дозе 500 мг/м² – 15,7%, при дозе 650 мг/м² – 48% [15].

К числу неинфекционных причин развития миокардита относятся:

- миокардиты при системных заболеваниях соединительной ткани с иммунными нарушениями и системных васкулитах (системная красная волчанка, дерматомиозит, полимиозит, системный склероз (системная склеродермия), ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и др.) [16];
- гиперэозинофильный синдром, глистная инвазия, паразитарные инфекции, приводящие к развитию эозинофильного миокардита.

К числу редких аутоиммунных и идиопатических миокардитов относятся:

- некротизирующий эозинофильный миокардит, причиной развития которого может быть синдром гиперчувствительности и системный васкулит Чарга-Стросса. Нельзя исключить роль вирусной инфекции, вызванной герпесвирусом 6 типа, как причины фульминантного течения заболевания с быстрым нарастанием симптомов сердечной недостаточности и высокой ранней смертностью;
- идиопатический гигантоклеточный миокардит, характеризующийся крайне тяжелым прогнозом. Чаще всего заболевают подростки. 20% пациентов с верифицированным гигантоклеточным миокардитом имеют еще какое-либо аутоиммунное заболевание и аллергические реакции, в т.ч. на лекарственные препараты;
- саркоидоз сердца (один из видов гранулематозного миокардита) может развиваться в рамках идиопатического системного заболевания, а может носить изолированный характер. В качестве изолированного варианта в реальной практике встречается крайне редко. Однако ремоделирование миокарда с развитием клиники сердечной недостаточности – вторая по значимости причина смерти при системном саркоидозе (25%). Редкие случаи изолированного саркоидоза сердца требуют проведения дифференциального диагноза с аритмогенной кардиомиопатией или первичными кардиомиопатиями, протекающими с дилатационным или гипертрофическим фенотипами. Встречается также инфарктоподобное течение саркоидоза сердца, а также вовлечение в процесс перикарда.

Таблица 1. Основные этиологические факторы развития миокардитов/воспалительных кардиомиопатий

Этиология 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	РНК (рибонуклеиновая кислота) – 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
Аллергические	Вакцины АДС (анатоксин дифтерийно-столбнячный), сыворотки Лекарственные средства: пенициллины широкого спектра действия (J01CA), безвременника осеннего семян экстракт <1>, фуросемид**, изониазид**, лидокаин**, тетрациклин, сульфаниламиды, фенитоин**, фенилбутазон, метилдопа**, тиазидные диуретики, amitriptyline**
Аллоантгенные	Реакция отторжения трансплантата после трансплантации сердца
Аутоантгенные	Гигантоклеточный миокардит Синдром Чарга-Стросса Неспецифический язвенный колит Гигантоклеточный миокардит Сахарный диабет 1-го типа Болезнь Кавасаки

	Рассеянный склероз Системная склеродермия Системная красная волчанка Болезнь Грейвса Гранулематоз Вегенера Болезнь Такаюсу Дерматополимиозит Ревматоидный артрит
Лекарственные препараты	Амфетамины (Симпатомиметики центрального действия N06BA01), антрациклины, кокаин, циклофосфамид**, этанол**, фторурацил**, литий (N05AN), катехоламины (Адренергические и дофаминергические средства C01CA24), интерлейкин-2, трастузумаб**, клозапин
Тяжелые металлы	Медь, железо, свинец (редко)
Яды	Укусы скорпиона, змеи, паука, пчел Воздействие окиси углерода, фосфора, мышьяка, азиды натрия
Гормоны	Феохромоцитома
Витамины	Болезнь бери-бери
Физические агенты	Радиация, поражение электрическим током

<1> Безвременника осеннего семян экстракт – источник алкалоида колхицина.

Патогенез миокардитов

Современные представления о патогенезе развития миокардита схематически можно представить в виде трехфазной модели [17], сформированной в ходе экспериментальных работ, выполненных на лабораторных мышах, зараженных вирусом Коксаки В [18]. В организм человека вирус Коксаки В проникает через желудочно-кишечный тракт или дыхательную систему. Пусковым механизмом развития воспалительного процесса является прикрепление вируса к эндотелиальному рецептору (CAR-рецептор – химерный антигенный рецептор) [19]. Для проникновения в клетку вирусы используют различные биологические факторы, в том числе и молекулы адгезии вирусного агента к клеточной мембране кардиомиоцита, ускоряющие повреждение клеточных мембран и способствующие проникновению вирусов в клетку. Проникнув в кардиомиоциты, вирусы реплицируются и вызывают миоцитоллиз и активизацию синтеза микро-РНК, что в свою очередь приводит к апоптозу и некрозу. Эти процессы в миокарде принято описывать как первую фазу развития миокардита [17]. Измененные кардиомиоциты запускают иммунные реакции, приводящие к развитию воспаления в миокарде и формированию воспалительной клеточной инфильтрации. Анализ воспалительного инфильтрата показал, что он состоит на 70% из мононуклеаров: моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов. Первая фаза заболевания может завершиться либо элиминацией вирусов при адекватном иммунном ответе, либо переходом

во вторую фазу – вторичное аутоиммунное повреждение кардиомиоцитов [17]. Аутоиммунный процесс, характеризующийся выработкой антител к мембранам кардиомиоцитов, приобретает ведущую роль на втором этапе болезни [17].

Таким образом, роль вируса, внедрившегося в клетку, очевидна: репликация – повреждение кардиомиоцита, его гибель и запуск аутоиммунной реакции.

Вторая фаза аутоиммунного миокардиального повреждения сопровождается развитием аутоиммунных реакций. Этот процесс реализуется через ряд механизмов: 1) выделение аутоантигенных белков вследствие некроза клеток; 2) поликлональную активацию лимфоцитов; 3) активацию Т-лимфоцитов вследствие действия ряда факторов, в том числе цитокинов; 4) феномен молекулярной мимикрии [20, 21]. Реализация аутоиммунного процесса происходит также при участии ряда гуморальных факторов, а именно иммуноглобулинов, компонентов комплемента и аутореактивных антител [22].

Для третьей фазы характерно развитие ремоделирования миокарда. Такое деление условно, четко разделить процесс на 3 фазы не представляется возможным, так как описанные процессы могут проходить синхронно.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Современные представления об эпидемиологии миокардита носят разрозненный характер и не позволяют сформировать целостную картину. Вариабельность клинических проявлений в дебюте болезни, множество стертых форм, остающихся незамеченными врачом и пациентом [2], большая частота спонтанного выздоровления (в среднем составляет 57%) [23] делают учет этого заболевания в реальной клинической практике трудновыполнимой задачей [24-26]. Крайне редкое применение на практике "золотого стандарта диагностики" [24] – эндомиокардиальная биопсия – также затрудняет верификацию диагноза.

Известно, что в ходе анализа эндомиокардиальной биопсии пациентов, исходно наблюдавшихся по поводу ДКМП, только в 9-16% случаев у взрослых пациентов и в 46% случаев у детей не были выявлены морфологические признаки миокардита [26-28].

Несмотря на разрозненность анализируемых групп, главным явлением современного этапа изучения проблемы стал бесспорный рост числа новых случаев заболевания. Частота миокардитов составляет от 20 до 30% всех некоронарогенных заболеваний сердца [29].

В крупном популяционном исследовании, выполненном в период с 1990 года по 2013 год в 188 странах, анализ 301 нозологической единицы позволил определить, что встречаемость миокардита составляет примерно 22 случая на 100 тыс. населения в год [30]. Что позволяет предположить, что в мире в год диагностируется примерно $1,5 \times 10^6$ случаев острого миокардита.

В популяции спортсменов-профессионалов внезапная сердечная смерть регистрируется с частотой примерно 1 случай на 80-200 тыс. спортсменов, при этом миокардит встречается в каждом третьем случае [31].

20-летнее наблюдение за призывниками в армию, в котором суммарно проанализировано > 670 тыс. мужчин, имевших признаки возможного миокардита,

позволило выявить 98 случаев острого миокардита, 1 случай внезапной сердечной смерти и 9 случаев дебюта ДКМП [32].

По данным Павловского регистра [33] миокардит, как причина декомпенсации кровообращения, потребовавшая госпитализации, отмечен в 3 случаях из 1001 госпитализации/год.

В таком же по продолжительности исследовании аутопсийного материала в Японии определено, что миокардит встречается с частотой 0,11% от всех вскрытий вне зависимости от основного заболевания – первоначальной причины смерти [34].

По данным патологоанатомических вскрытий в Европе воспалительное поражение миокарда определяется в 3-5% случаев [24], причем у лиц, умерших в возрасте до 35 лет внезапной сердечной смертью, миокардит при вскрытии выявляют примерно в 42% случаев [24, 35, 36].

Анализ результатов посмертных исследований позволил выявить значимую клиническую проблему – прижизненную гиподиагностику миокардитов. Из 17162 вскрытий в 91 случае выявлен не диагностированный при жизни миокардит, причем чаще всего в возрастной группе от 20 до 39 лет [37]. Гиподиагностика миокардитов во многом объясняется многогранностью клинического дебюта и последующих проявлений миокардитов. Анализ клинической картины у 3055 пациентов с подозрением на миокардит, включенных в исследование European Study of Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease, показал, что в 72% случаев доминирующей жалобой была одышка, в 32% случаев – разлитая загрудинная боль, в 18% случаев – перебои в работе сердца. Такой манифест болезни в реальной клинической практике существенно затруднял диагностику миокардитов [38], поскольку врачом, в абсолютном большинстве случаев, клиническая картина объяснялась проявлением ишемической болезни сердца (ИБС). Таким образом, распространенность миокардита серьезно недооценивается из-за неспецифических симптомов его дебюта и часто бессимптомного течения заболевания.

Распространенность миокардита среди мужчин и женщин изучалась среди госпитализированных пациентов в стационар по поводу верифицированного миокардита. Из 3274 госпитализированных пациентов миокардит достоверно чаще встречался у мужчин, а более тяжелое течение болезни было характерно для женщин [39, 40].

Мужчины молодого возраста заболевают миокардитом чаще, чем женщины, что объясняется влиянием половых гормонов на выраженность иммунного ответа у женщин [9, 41].

У детей, в том числе и новорожденных, чаще встречается молниеносная форма миокардита вирусного генеза [42]. Анализ биоптатов миокарда показал, что в европейской популяции чаще всего обнаруживается парвовирус В19 [43], в США – аденовирус 9 [21], в Японии – вирус гепатита С [22]. Такая динамика для европейской популяции стойко прослеживается в последние 20 лет. О достоверно большей частоте, достигающей 60-80%, идентификации парвовируса В19 в биоптатах миокарда больных миокардитом сообщается в работах [43-47].

С другой стороны, исходя из того, что парвовирус В19 довольно часто обнаруживается в биоптатах миокарда пациентов с неизменной ФВЛЖ, диагностическое значение этого факта стало предметом дискуссии [48]. Нельзя не согласиться с тем, что кроме факта

присутствия вируса в ткани миокарда имеет значение вирусная нагрузка, выраженность процесса репликации, исходный статус пациента [49], а эпидемиологические данные, ориентированные только на частоту нахождения вирусов в миокарде, не позволяют сформировать истинные эпидемиологические представления. Однако анализ данных Марбургского регистра [50] (12500 пациентов) показал, что РV В19 в 2 раза чаще обнаруживается в ткани миокарда у пациентов с признаками воспаления миокарда и сниженной ФВЛЖ, нежели у пациентов без признаков воспаления миокарда и сниженной ФВЛЖ (33,3% по сравнению с 17,6% соответственно) [1].

Таким образом, анализ эпидемиологических исследований позволяет предполагать, что количество острых миокардитов в реальной клинической практике гораздо больше, чем уровень диагностируемых случаев.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

В международной классификации болезней 10-го пересмотра МКБ-10 (в русскоязычных версиях как 1996, так и 2019 гг.) миокардитам соответствуют рубрики I40.-, I41*.- и I51.4.

I40 Острый миокардит

I40.0 Инфекционный миокардит

Включено: септический миокардит. При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительные коды В95-В98 (примечание: в Российской Федерации (РФ) при летальных исходах, оформлении диагноза и медицинского свидетельства о смерти, такие вторые дополнительные коды не используются).

I40.1 Изолированный миокардит

I40.8 Другие виды острого миокардита

I40.9 Острый миокардит неуточненный

I41* Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках

(примечание: МКБ-10 для специальных разработок, но не оформления диагноза и медицинского свидетельства о смерти, допускает двойное кодирование некоторых состояний, в частности с использованием знаков крестик (+) и звездочка (*). В РФ в диагнозах и медицинских свидетельствах о смерти использование подрубрик [кодов] со звездочкой (*) как самостоятельных категорически запрещается.

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):

- сезонный вирус идентифицирован (J10.8+)
- вирус не идентифицирован (J11.8+)
- зоонозный или пандемический вирус идентифицирован (J09+)
- паротитный миокардит (B26.8+)

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

Миокардит при:

- болезни Шагаса хронической (B57.2+)
- болезни Шагаса 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

Включено: фиброз миокарда, миокардит (без дополнительных указаний) хронический (интерстициальный).

В этой связи рекомендуется применять любую доступную для лечебного учреждения классификацию параллельно с МКБ-10. Однако при оформлении диагноза или медицинского свидетельства о смерти и кодировании миокардита требуется применять термины и коды МКБ-10 (в диагнозе – с последующей расшифровкой, согласно применяемой классификации).

Для удобства формулирования диагноза в условиях терапевтического, кардиологического и иного неспециализированного стационара следует отдать предпочтение классификации Mayo clinic.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

В клинико-морфологической классификации Е. В. Lieberman (1991 год), наряду с Далласскими морфологическими критериями, учитываются особенности течения воспалительных заболеваний миокарда. В авторском варианте классификации выделены следующие клинические варианты миокардитов: фульминантный (молниеносный), подострый, хронический активный и хронический персистирующий миокардит (Табл. 2).

Таблица 2. Клинико-морфологическая классификация миокардита Е.В. Lieberman et al. (1991 г.)

Клиническая характеристика	Клиническая форма миокардита			
	молниеносные	подострые	хронически активные	хронически персистирующие
Начало заболевания	Четко очерченное начало заболевания в течение 2 недель	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	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	Снижение ФВ ЛЖ и дилатация ЛЖ	Умеренное снижение функции ЛЖ	Отсутствие дисфункции желудочков
Исход	В течение 2 недель 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

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, КМП – кардиомиопатия.

В последующие варианты этой классификации, дополненные другими экспертами, были внесены 2 дополнительных клинических варианта: гигантоклеточный и эозинофильный миокардиты. В современной клинической практике эта классификация используется чаще, чем другие.

Молниеносный (фульминантный) миокардит – тяжелая форма воспалительного поражения миокарда, развивающаяся стремительно в виде острой сердечной недостаточности, кардиогенного шока или жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Дебют болезни всегда внезапный. Характерно быстрое развитие симптомов недостаточности кровообращения, лихорадка с температурой тела более 38°C. При расспросе пациента удается установить четкую временную связь с перенесенным простудным заболеванием/острой вирусной инфекцией, имевшей место примерно за 2 недели до манифеста миокардита. При ультразвуковом исследовании сердца определяется значительное снижение сократительной способности, отсутствие выраженной дилатации камер сердца, отек миокарда. Анализ гистологической картины биоптатов сердца позволяет выявить множественные очаги воспалительной инфильтрации, возможно наличие очагов некроза. В течение 2 недель эта форма миокардита может завершиться либо полным

выздоровлением и восстановлением функции ЛЖ, либо (значительно реже) быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, стойкой гипотонией и летальным исходом. При таком варианте течения заболевания требуется максимально раннее применение вспомогательного кровообращения в условиях реанимационных отделений.

Подострый миокардит – дебют болезни, как правило, стерт. Пациент затрудняется с хронологией начала заболевания и связью с предшествующим острым инфекционным (респираторным или кишечным) заболеванием, но всегда четко сообщает о манифесте болезни с проявлений сердечной недостаточности или болевого синдрома ("маска" острого коронарного синдрома). Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить умеренно выраженные воспалительные инфильтраты. При ультразвуковом исследовании сердца определяется значительное расширение полостей сердца и снижение сократительной способности миокарда. Переход в ДКМП характерен для подострой формы миокардита.

Хронический активный миокардит – дебют болезни остается не замеченным пациентом, даже тщательный расспрос пациента не позволяет определиться с продолжительностью заболевания. Доминируют жалобы, типичные для ХСН. Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с полями выраженного фиброза. При ультразвуковом исследовании сердца определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. В клинической картине доминирует ХСН II-III ФК. Часто происходит переход в дилатационную кардиомиопатию. Для типичной клинической картины характерны рецидивы миокардита.

Хронический персистирующий миокардит – дебют болезни остается не замеченным пациентом, о продолжительности заболевания высказаться трудно. В клинической картине доминирует длительный болевой синдром или клинические проявления ремоделирования миокарда с дилатационным или рестриктивным фенотипом. Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с некротическими изменениями и полями фиброза. Типично длительное сосуществование таких изменений. При ультразвуковом исследовании сердца определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. Значимой дилатации полостей сердца, снижения ФВ ЛЖ не отмечается. Исход заболевания благоприятный.

Гигантоклеточный миокардит – дебют болезни острый. Типично быстрое развитие выраженной недостаточности кровообращения с доминированием в последующем прогрессирующей рефрактерной сердечной недостаточности. Вторая особенность клинической картины – устойчивые желудочковые нарушения ритма и нарушения проводимости сердца. При сборе анамнеза необходимо обратить особое внимание на выявление аутоиммунных заболеваний. Прогноз заболевания крайне тяжелый. Наиболее эффективный метод лечения – трансплантация сердца. Анализ гистологической картины биоптатов миокарда позволяет выявить в воспалительном инфильтрате гигантские многоядерные клетки – результат трансформации макрофагов, содержащие фагоцитированные фрагменты разрушенных кардиомиоцитов. Определяются зоны воспалительных инфильтратов с признаками активного воспаления и очаги некроза кардиомиоцитов. Характерно обнаружение рубцовой ткани. При ультразвуковом исследовании сердца определяется выраженное снижение сократительной способности миокарда.

Эозинофильный миокардит – дебют болезни острый. Доминируют проявления недостаточности кровообращения. При сборе анамнеза необходимо уделить особое внимание анализу аллергоанамнеза, лекарственной терапии, указаниям на вакцинацию, глистную инвазию, в ряде ситуаций удается предположить связь с приемом нового препарата или продукта питания. Чаще всего острые эозинофильные аллергические миокардиты развиваются на фоне приема сульфаниламидных препаратов, антиконвульсантов и психотропных препаратов [51].

При ультразвуковом исследовании сердца выявляются незначительное снижение сократительной способности сердца и пристеночные тромбы в полостях сердца. Таким образом, для эозинофильного миокардита характерно образование тромбов, приводящих к тромбоэмболическим осложнениям. Анализ гистологической картины биоптатов сердца позволяет выявить наряду с очагами некроза эозинофильное доминирование в воспалительном инфильтрате и вовлечение в патологический процесс эндокарда, что приводит к формированию пристеночных тромбов. В клиническом анализе крови может быть выявлена эозинофилия. В редких случаях финалом болезни может быть формирование эндомикардиального фиброза, приводящего к тяжелой, рефрактерной ХСН.

Основной критерий клинико-морфологической классификации Lieberman – это гистологическая картина биоптата миокарда. Важно помнить, что класс доказанности I для проведения эндомикардиальной биопсии (рекомендации ACC/AHA и ESHF) имеют только пациенты, имеющие следующие клинические фенотипы.

Таблица 3. Абсолютные показания для проведения эндомикардиальной биопсии [52]

Клинический фенотип	УУР	УДД	ЕОК
Гемодинамически нестабильные пациенты с клиникой сердечной недостаточности менее 2 недель с нормальным или дилатированным левым желудочком	A	2	нет
Пациенты с клиникой впервые возникшей сердечной недостаточности продолжительностью от 2 недель до 3 месяцев с дилатированным ЛЖ, рецидивирующими желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами (атриовентрикулярная блокада) II, III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 недель	A	2	нет

Во всех остальных ситуациях ЭМБ может только обсуждаться и/или рекомендоваться, в том числе и при дифференциальном диагнозе причин сердечной недостаточности, развившейся более 3 месяцев назад при обоснованном подозрении на гранулематозный процесс (Табл. 3).

Попытки применения на практике клинико-морфологических классификаций упираются в необходимость иметь в наличии инструментарий, высококвалифицированных специалистов для проведения ЭМБ, квалифицированных патологоанатомов для оценки гистологического материала (а также проведения и оценки результатов иммуногистохимического исследования), молекулярно-биологическую лабораторию для

выявления вирусного генома, что делает маловероятным применение этих классификаций на практике (в случае невозможности выполнения ЭМБ в конкретном стационаре пациент должен направляться в стационар более высокого уровня). Неясным остается вопрос применения ЭМБ у пациентов с субклиническим течением заболевания, когда риск развития ДКМП очень высок, а сам переход в эту клиническую форму остается незамеченным.

Поэтому, в интересах реальной клинической практики, наравне с морфологической и клинико-морфологической классификациями продолжают разрабатываться клинические классификации, основанные на этиопатогенетическом принципе.

В 2016 году была предложена простая и удобная классификация миокардитов, основанная на оценке исходного состояния пациентов, – классификация клиники Мэйо (Mayo clinic classification) [44], позволяющая определиться с прогнозом и выбором тактики лечения. На основе трех ведущих симптомов: боли в грудной клетке, аритмии, проявления сердечной недостаточности различают пациентов высокого риска, умеренного риска и низкого риска (Табл. 4).

- Пациенты низкого риска: прогноз у таких пациентов благоприятный. Болезнь начинается с типичных болей в грудной клетке и суправентрикулярных аритмий. Сократительная функция ЛЖ сохранена. Типичен быстрый ответ на проводимую терапию и нормализация электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭХО-КГ) в течение 1-4 недель.

- Пациенты высокого риска: прогноз тяжелый, но во многом зависит от раннего ответа на проводимую терапию, динамики клинических симптомов (симптомы недостаточности кровообращения, жизнеугрожающие аритмии, атриовентрикулярные блокады, синкопальные состояния) и параметров ЭХО-КГ (ФВ ЛЖ).

- Промежуточный риск: прогноз неопределенный. У пациентов отмечаются умеренно выраженные структурные и функциональные изменения, определяемые при анализе ЭКГ и ЭХО-КГ. Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости не регистрируются. Синкопальных состояний нет. Характерны нестойкие желудочковые аритмии. Типична регистрация позднего накопления гадолиния в миокарде в отсутствие ремоделирования камер сердца и выраженного снижения сократительной способности ЛЖ.

Для удобства формулирования диагноза в условиях терапевтического, кардиологического и иного неспециализированного стационара классификация клиники Мэйо представляется наиболее удобной и простой.

Таблица 4. Клинические варианты дебюта миокардита (классификация клиники Mayo)

Миокардит		
Низкий риск	Промежуточный риск ("серая зона")	Высокий риск
Боль в грудной клетке	Умеренно выраженные сохраняющиеся структурные и функциональные изменения миокарда	Стойкая декомпенсация кровообращения

Суправентрикулярные нарушения ритма		Выраженная стойкая дисфункция ЛЖ
AV-блокады	Нестойкие желудочковые аритмии	Жизнеугрожающие аритмии
Сохраненная сократительная функция сердца	Позднее накопление гадолиния в миокарде в отсутствие ремоделирования камер сердца	Стойкие AV-блокады на фоне выраженной дисфункции ЛЖ
Быстрый ответ на проводимую терапию (1-4 недели)	Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости не регистрируются Синкопальных состояний нет	Рецидивирующие синкопальные состояния
Прогноз благоприятный	Прогноз неопределенный	Прогноз неблагоприятный

Миокардиты по этиологическому фактору могут быть классифицируемы на инфекционные и неинфекционные.

К инфекционным миокардитам относятся:

- вирусные (энтеровирусы, вирусы Коксаки, ЕСНО-вирусы (эховирусы), вирусы гриппа, парвовирус В-19, герпесвирусы, аденовирусы, вирусы краснухи, кори, гепатита В и С, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- бактериальные (*Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheria*, *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus*, *Streptococcus A*, *Streptococcus pneumoniae*);
- миокардиты, вызванные:
 - грибами (*Actinomyces*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*);
 - глистной инвазией (*Echinococcus granulosus*, *Trichinella spiralis*);
 - простейшими (*Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* – болезнь Шагаса);
 - риккетсиями (*Coxiella burnetti*, *Rickettsia typhi*);
 - спирохетами (*Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Treponema pallidum*).

К неинфекционным миокардитам относятся:

- миокардиты при системных болезнях соединительной ткани с иммунными нарушениями (системная красная волчанка, дерматомиозит, полимиозит, системный склероз [системная склеродермия], ревматоидный артрит);
- миокардиты при системных заболеваниях (саркоидоз, гранулематоз с полиангиитом [гранулематоз Вегенера], болезнь Кавасаки, болезнь Крона, язвенный колит, узелковый периартериит);
- миокардиты, вызванные гиперчувствительностью к некоторым препаратам (пенициллин (ЮІСА), сульфаниламиды, тетрациклин, метилдопа**);
- миокардиты, вызванные применением кардиотоксических средств (амфетамины, катехоламины (адренергические и дофаминергические средства), кокаин, стрептомицин**, противоопухолевые препараты);
- миокардиты, вызванные воздействием различных ядов (мышьяк, железо, свинец, кобальт, талий);
- миокардиты на фоне тиреотоксикоза, курсов лучевой терапии, ионизирующего

облучения.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Анализ клинической картины и первое клиническое предположение о дебюте миокардита формируется терапевтом или врачом общей практики на уровне первичного звена медицинской помощи. От правильности интерпретации жалоб и трактовки симптомов зависит своевременное начало лечения и определение объема необходимой специализированной помощи.

Миокардит поражает в основном лица молодого и среднего возраста.

Исход острого миокардита во многом определяется этиологией заболевания, выраженностью недостаточности кровообращения и скорости прогрессии симптомов [2, 53, 54]. Дебют болезни с бивентрикулярной недостаточности всегда прогностически неблагоприятен и свидетельствует о высоком риске летального исхода [2, 24, 26, 27, 53, 55, 56].

Клиническая картина манифеста болезни варьируется в широком диапазоне: от легкого недомогания, незначительных болей в грудной клетке, невыраженного чувства нехватки воздуха – до молниеносного течения болезни, завершающегося острой сердечной недостаточностью и летальным исходом. Первым проявлением миокардита может быть внезапная смерть, обусловленная желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков вследствие очагового воспалительного поражения миокарда.

Нередко миокардит может дебютировать тромбозами в малый (чаще) и (реже) в большой круги кровообращения.

Дебют болезни с быстрого прогрессирования сердечной недостаточности всегда обусловлен тяжелым диффузным миокардитом и указывает на высокий риск летального исхода.

В ряде случаев, на начальных стадиях, клиническая манифестация полностью отсутствует, диагноз устанавливается ретроспективно. Ухудшение состояния, вызванное дебютом миокардита, у пациентов, исходно имеющих сердечно-сосудистые заболевания и проявления ХСН, ошибочно трактуется как декомпенсация основного заболевания.

Анализируя дебют болезни, важно помнить, что первые клинические проявления миокардита – жалобы на ощущение сердцебиения и перебои в работе сердца, одышку при небольшой физической нагрузке и в покое – пациенты начинают предъявлять либо на фоне, либо через 1-2 недели после начала острой респираторной вирусной инфекции.

Практически у всех пациентов появляются длительные разлитые боли в левой половине грудной клетки, в области сердца, тупого, ноющего, колющего характера, не связанные с физической нагрузкой и не купирующиеся приемом нитратов. Чаще всего боли в сердце обусловлены сопутствующим перикардитом, реже – ишемией миокарда, обусловленной прямым поражением кардиомиоцитов инфекционным или токсическим агентом, а также эндотелиальной дисфункцией коронарных артерий.

Характерны миалгии – проявление миозитов, вызванных миотропными вирусами

Коксаки А.

Картину дебюта миокардита дополняют лихорадка, слабость, быстрая утомляемость (выраженность которых не меняется, несмотря на уменьшение объема нагрузок), артралгии, гастроэнтерит.

Данные наблюдательных и эпидемиологических исследований [38, 57] позволили установить, что в дебюте болезни чувство нехватки воздуха испытывает 68,6% пациентов, боли в области сердца – 34,1%, сердцебиение – 32,8%, лихорадку – 29,8%, нарушения ритма – 16,4%, кровохарканье – 11,9%, кашель – 8,9%, приступы удушья – 5,97%, головокружение – 2,9%, синкопальные состояния – 1,5%, артралгии – 1,5% пациентов.

Интерпретация вновь возникших симптомов, характерных для дебюта миокардита, требует тщательного расспроса пациента о предшествующих заболеванию событиях – ОРВИ, вакцинации, начале приема нового препарата, любом токсическом воздействии.

Тяжесть клинического течения миокардитов зависит от выраженности воспалительного процесса и вовлечения в воспалительный процесс преимущественно левого, преимущественно правого или одновременно обоих желудочков сердца.

На этапе полномасштабного манифеста болезни клиническая картина миокардитов характеризуется в первую очередь проявлениями сердечной недостаточности, либо возникшей впервые, либо усилением/декомпенсацией имевшейся ранее. Для этого периода типично сочетание симптомов сердечной недостаточности с нарушениями ритма и проводимости, чаще всего на фоне синусовой тахикардии.

Период выздоровления характеризуется ослаблением симптомов недостаточности кровообращения. В большинстве случаев они исчезают полностью. При миокардитах средней тяжести полное выздоровление может наступить в интервале 1-6 мес. от начала болезни. В трети случаев симптомы недостаточности кровообращения сохраняются и имеют тенденцию к прогрессированию и последующему доминированию.

В период выздоровления для всех пациентов характерна астения разной степени выраженности.

Таблица 5. Диагностически значимые критерии при предполагаемом миокардите

Клинические признаки
- Острая боль в груди, в том числе по типу перикардита, или псевдоишемическая боль.
- Вновь возникшая (от нескольких дней до 3 месяцев) или ухудшение имевшейся ранее одышки в покое или нагрузке, и/или утомляемость, с/без признаков лево- и/или правожелудочковой недостаточности.
- Подострое/хроническое (> 3 месяцев) наличие одышки в покое или нагрузке, и/или утомляемости, с/без признаков лево- и/или правожелудочковой недостаточности, или ухудшение этих симптомов.

- Сердцебиение и/или аритмия неясного генеза, и/или синкопальные состояния, и/или предотвращенная внезапная смерть (успешная реанимация).

- Кардиогенный шок, причина развития которого неясна <*>

(<*> Отсутствие поражения коронарных артерий и других сердечно-сосудистых и экстракардиальных заболеваний (пороки сердца, артериальная гипертония), которые могли вызвать данное состояние).

Клинические сценарии дебюта миокардита

Дебют миокардита под маской острого коронарного синдрома (ОКС)

Дифференциальный диагноз острого коронарного синдрома и острого миокардита относится к трудным вопросам внутренней медицины. Трудность принятия диагностического решения обусловлена тем, что подъем сегмента ST в 2 последовательных отведениях регистрируется в 54% случаев; отрицательный зубец T – в 27% случаев; депрессия сегмента ST – в 18% случаев; патологический зубец Q – в 27% случаев [58, 59], а повышение уровня тропонина в той или иной степени – в абсолютном большинстве случаев. В ситуациях, когда сегмент ST находится выше изолинии, пациенту стандартно выполняется коронарография или магнитно-резонансная томография (МРТ) и по результатам исследования принимается диагностическое решение [60], [61, 62]. При отсутствии коронарной патологии резко возрастает вероятность наличия миокардита, перикардита или, с учетом продолжительности, выраженности и локализации болевого синдрома – расслаивающей аневризмы аорты [63, 64].

В случае диагностики острого миокардита важно помнить, что клиническая картина с доминирующим болевым синдромом типична для парвовируса B19. Для этого вируса характерно поражение клеток эндотелия коронарных артерий, приводящее к спазму коронарных артерий и ишемии миокарда. Клинической особенностью таких миокардитов является отсутствие параллелизма между выраженностью болевого синдрома и выраженностью недостаточности кровообращения [65, 66].

Следует признать, что при различных сочетаниях выраженного болевого синдрома, различной степени повышения уровня тропонина, наличия или отсутствия нарушений локальной сократимости на ЭХО-КГ и отсутствия подъема сегмента ST диагноз "миокардит" может рассматриваться в дифференциальном ряду только как один из вероятных. Максимально раннее проведение коронароангиографии или МРТ, бесспорно, решит эту проблему [61, 62]. При невозможности выполнения этих диагностических процедур ряд авторов [63] предлагает оценивать динамику снижения уровня тропонина. В большинстве случаев для миокардитов, в отличие от ОКС, характерно замедленное снижение уровня тропонина, что позволяет ретроспективно высказаться о вероятности миокардита. В сложных ситуациях предметом обсуждения является эндомикардиальная биопсия.

Таблица 6. Диагностически значимые критерии дебюта миокардита под маской ОКС

Клинический сценарий	Типичная клиническая картина
----------------------	------------------------------

Миокардит под маской ОКС	<p>Острая боль в груди:</p> <p>часто начинается через 1-4 недели после возникновения респираторной или кишечной инфекции</p> <p>часто ассоциируется с выраженными и рецидивирующими симптомами миокардита</p> <p>отсутствует ангиографическое подтверждение КБС</p> <p>Изменение интервала ST и зубца T на ЭКГ:</p> <p>подъем или депрессия сегмента ST</p> <p>инверсия зубца T</p> <p>Изменение на ЭХО-КГ или МРТ</p> <p>с/без нарушения глобальной или очаговой сократимости или дисфункцией левого/правого желудочка по данным ЭХО-КГ или МРТ</p> <p>Изменение уровня тропонинов T и I</p> <p>с/без повышения уровня тропонинов T и I</p> <p>повышение уровня тропонинов T и I может быть как временным (как при остром инфаркте миокарда), так и длительным, в течение нескольких недель или месяцев</p>
--------------------------	--

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром, КБС – коронарная болезнь сердца, ЭКГ – электрокардиография, ЭХО-КГ – эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография

Дебют миокардита под маской сердечной недостаточности

Самым частым клиническим симптомом в дебюте миокардита является недостаточность кровообращения. В ситуациях, когда у пациента отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития сердечной недостаточности, миокардит выходит на первые позиции в дифференциально-диагностическом ряду. С целью упростить диагностический поиск принято выделять 2 клинические ситуации:

1. дебют или прогрессирование сердечной недостаточности в период от 2 недель до 3 месяцев от момента начала заболевания;
2. проявление ХСН в сроки более 3 месяцев от момента начала заболевания.

Для первой ситуации важен углубленный анализ анамнеза пациента, так как возможное появление симптомов после респираторной или желудочно-кишечной инфекции, либо во время беременности имеет решающее диагностическое значение. Следует помнить, что клиническая картина может развиваться на фоне нарушения систолической функции левого и/или правого желудочка с/без утолщения стенок, с/без развития дилатации желудочков на ЭХО-КГ, а также на фоне неспецифических изменений на ЭКГ. Отсутствие ответа на проводимую рекомендованную терапию миокардита в течение короткого периода,

рецидивирующие желудочковые аритмии, АВ-блокады II-III ст. позволяют поставить на повестку дня вопрос о проведении повторного анализа коронарограммы пациента и заборе биоптата миокарда (Табл. 7).

Во второй ситуации (Табл. 8) важно обратить внимание на то, что у амбулаторного пациента на протяжении более 3 месяцев на фоне выраженной утомляемости, сердцебиения, одышки, длительной атипичной боли в грудной клетке, аритмий отмечаются частые эпизоды декомпенсации кровообращения и повторные госпитализации на фоне традиционной терапии ХСН. И в этой ситуации диагностическое предположение требует морфологического подтверждения.

При всей условности такого деления следует признать, что этот подход позволяет интернисту обратить внимание на два диагностически важных момента: причинно-следственную связь миокардита с предшествующей инфекцией и факт отсутствия эффекта от проводимого рекомендованного лечения.

Таблица 7. Диагностически значимые клинические признаки дебюта миокардита под маской дебюта или прогрессирования сердечной недостаточности при отсутствии КБС или иных причин развития недостаточности кровообращения (сроки проявления – от 2 недель до 3 месяцев)

Клинический сценарий (клинический фенотип)	Типичная клиническая картина
<p>Дебют или прогрессирование сердечной недостаточности</p> <p>(у пациента отсутствует КБС или иные причины развития недостаточности кровообращения)</p>	<p>Начало или прогрессирование СН от 2 недель до 3 месяцев: одышка, периферические отеки, неприятные ощущения в грудной клетке, утомляемость, нарушение систолической функции левого и/или правого желудочка с/без утолщения стенок, с/без развития дилатации желудочков на ЭХО-КГ или МРТ</p> <p>Возможное появление симптомов после: респираторной или желудочно-кишечной инфекции, либо во время беременности</p> <p>Неспецифические ЭКГ-признаки: блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада и/или желудочковые аритмии</p>

Примечание: СН – сердечная недостаточность, КБС – коронарная болезнь сердца, ЭКГ – электрокардиография, ЭХО-КГ – эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография

Таблица 8. Диагностически значимые клинические признаки дебюта миокардита под маской хронической сердечной недостаточности в отсутствие коронарной недостаточности и других известных причин сердечной недостаточности (сроки проявления – более 3 месяцев) [43]

Клинический сценарий (клинический фенотип)	Типичная клиническая картина
<p>Хроническая сердечная недостаточность более 3 месяцев</p> <p>(У пациента отсутствует коронарная недостаточность</p> <p>и/или другие известные причины развития сердечной недостаточности)</p>	<p>Симптомы СН (с рецидивирующими обострениями) на протяжении более 3 месяцев: утомляемость, сердцебиение, одышка, атипичная боль в грудной клетке, аритмия у амбулаторных пациентов</p> <p>Нарушение систолической функции левого и/или правого желудочка на ЭХО-КГ или МРТ, позволяющее предположить ДКМП или другую неишемическую кардиомиопатию</p> <p>Неспецифические ЭКГ-признаки, блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада и/или желудочковая аритмия</p>

Примечание: СН – сердечная недостаточность, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ЭКГ – электрокардиография, ЭХО-КГ – эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография

Дебют миокардита под маской жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости

Для вирусного миокардита характерно наличие аритмий, что объясняется прямым повреждающим действием вируса на кардиомиоциты и клетки проводящей системы, развитием отека миокарда, воспалительной инфильтрацией миокарда. Эти процессы приводят к неоднородности реполяризации, нестабильности трансмембранного потенциала и формируют очаги патологического автоматизма, что клинически проявляется желудочковыми тахикардиями. В редких случаях тахикардия приводит к внезапным смертям. Дебют миокардита с пируэтной тахикардией является клинической редкостью. Ключевым для клинициста является факт развития аритмий без предшествующих ишемических изменений миокарда и наличия очевидной коронарной болезни миокарда.

Фибрилляция предсердий – устойчивая форма или пароксизмы при отсутствии верифицированной КБС, патологии клапанного аппарата и щитовидной железы – позволяет с высокой вероятностью предполагать миокардит. К числу редких проявлений дебюта миокардита относится кардиогенный шок.

Таблица 9. Диагностически значимые клинические признаки дебюта миокардита под маской жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости [43]

Клинический сценарий (клинический фенотип)	Типичная клиническая картина
--	------------------------------

Опасные для жизни состояния	Жизнеугрожающие аритмии или внезапная сердечная смерть
У пациента отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития сердечной недостаточности)	Кардиогенный шок Тяжелые нарушения функции левого желудочка

Дебют миокардита при дифтерии

Миокардит в той или иной степени тяжести развивается у каждого десятого пациента, заболевшего дифтерией [67, 68]. Характерно одновременное развитие поражения зева и миокарда. Миокардит развивается либо в первые дни болезни, либо через несколько недель. Миокардит у пациентов с дифтерией возникает вследствие влияния экзотоксина *Corynebacterium diphtheriae*, обладающего высокой тропностью к проводящей системе сердца. У пациентов с дифтерийными миокардитами довольно часто встречаются различные нарушения проводимости. Клинически и прогностически неблагоприятными считаются бифасцикулярная блокада и полная АВ-блокада, которые требуют постановки пациенту временного электрокардиостимулятора***, хотя влияние этой процедуры на отдаленный прогноз не изучалось [68, 69]. Помимо нарушений проводимости развивается клинически значимая недостаточность кровообращения. Высокий уровень смертности характерен для невакцинированных детей. Снижение уровня охвата вакцинацией в декретированные сроки привело к росту числа новых случаев заболеваний. Только охват 95% детского населения иммунизации против дифтерии предупреждает эпидемическое распространение дифтерии. В случаях развившегося заболевания у взрослых ЭКГ-мониторинг является обязательной процедурой на фоне лечения основного заболевания.

Дебют миокардита при стрептококковой инфекции

Стрептококковый токсин обладает высоким тропизмом к мембранам кардиомиоцитов, приводит к развитию некроза, болевого синдрома и играет ключевую роль в клиническом манифесте болезни. Важно отметить клиническую особенность этой болезни – одновременность развития тонзиллита и миокардита. Другой особенностью является несоответствие выраженных жалоб благоприятному течению болезни. Ключевой особенностью этого миокардита является быстрое и полное выздоровление.

Ревматический миокардит

Главная особенность течения этого миокардита – вовлечение в патологический процесс эндокарда, миокарда и перикарда. Ревматический миокардит – составная часть ревматического кардита, который развивается в реальной практике редко и преимущественно у молодых. При анализе биоптатов выявляют воспалительные инфильтраты и ашофф-талалаевские гранулемы. Выраженные некрозы, как правило, отсутствуют. Поражение клапанного аппарата присутствует практически в каждом клиническом случае, что позволяет считать изолированную дисфункцию миокарда без поражения клапанного аппарата нехарактерной для этого процесса.

Типичные клинические фенотипы дебюта миокардита

- Остро возникшие разлитые, длительные (идентичные по характеристикам болям при

перикардитах), различной интенсивности боли в грудной клетке, часто за грудиной локализации, сопровождающиеся лихорадкой (субфебрильная/фебрильная), нарушениями ритма, одышкой, тахикардией и аритмиями, преимущественно у молодых людей без очевидных признаков коронарной патологии. В этой ситуации исключение коронарной патологии – неотложное мероприятие.

- Одышка, утомляемость, разлитые, длительные боли в грудной клетке, аритмии или иные признаки недостаточности кровообращения присутствующие у пациента в интервале дни – месяц после перенесенной, или наличия анамнестических указаний на перенесенную респираторную инфекцию или гастроинтестинальную инфекции, либо указаний на эпизоды ознобов, головной боли, мышечных болей, общего недомогания, либо беременность.

- Впервые выявленная (от нескольких дней до 3 месяцев от начала болезни) одышка в покое или при нагрузке, и/или утомляемость, с/без признаков лево- и/или правожелудочковой недостаточности в ситуации, когда отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития сердечной недостаточности.

- Усиление существовавшей ранее одышки в покое или нагрузке, или хроническое (> 3 месяцев) наличие одышки, и/или усиление утомляемости, или хроническое (> 3 месяцев) наличие отеков и других признаков ХСН, в ситуации, когда отсутствует декомпенсация коронарной недостаточности и/или других известных причин прогрессии сердечной недостаточности.

- Постоянная тахикардия и/или аритмии неясного генеза, и/или синкопальные состояния, и/или успешная сердечно-легочная реанимация в сроки от нескольких дней до 3 месяцев от начала болезни, в ситуации, когда отсутствует коронарная недостаточность.

- Кардиогенный шок в ситуации, когда отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития острой ЛЖ недостаточности.

- В дифференциально-диагностическом ряду вероятность развития миокардита должна анализироваться во всех ситуациях, когда в анамнезе есть указания на бронхиальную астму или иные аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, ДКМП, перенесенный ранее миокардит, воздействие токсических, в том числе лекарственных, агентов.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

В настоящее время не существует проспективных клинических исследований, доказавших важность и обязательность определенного перечня вопросов при первичном осмотре. Тем не менее, многолетний клинический опыт [17, 38, 57, 70, 71] позволил вычленить обязательные вопросы, имеющие диагностическую ценность.

С учетом того, что миокардит следует подозревать во всех случаях необъясненной (рутинные методы кардиологического обследования не выявляют причину) недостаточности кровообращения, необъясненной тахикардии и аритмий, особенно желудочковых, необходимо обратить внимание на наличие у пациента [17, 38, 57, 70, 71]:

- жалоб на одышку, сердцебиение, эпизоды потери сознания, повышенную утомляемость, пароксизмальную ночную одышку;
- анамнестических указаний на перенесенную респираторную инфекцию или гастроинтестинальную инфекцию;
- эпизодов ознобов, головной боли, мышечных болей, общего недомогания (следует помнить, что, как правило, симптомы миокардита развиваются спустя 1-2 недели от дебюта вирусного заболевания);
- беременности.

Ряд состояний увеличивает вероятность развития миокардита [72].

При сборе анамнеза необходимо уточнить, есть ли указания на:

- бронхиальную астму или иные аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания;
- ДКМП;
- перенесенный ранее миокардит;
- воздействие токсических, в том числе лекарственных, агентов.

При осмотре пациента необходимо установить:

- положение пациента в кровати (ортопноэ);
- наличие отеков нижних конечностей;
- наличие акроцианоза, набухания шейных вен.

2.2. Физикальное обследование

Ключевым при проведении физикального осмотра является поиск признаков недостаточности кровообращения. Специфичных для миокардита признаков не существует, в ряде ситуаций данные физикального обследования не выявляют никаких патологических отклонений, в ряде ситуаций выявленные изменения имеют минимальный уровень. Примерно у трети пациентов проявления заболевания носят очевидный характер.

- Измерение температуры тела: может регистрироваться лихорадка различной степени выраженности, но чаще всего субфебрильная.

- Для миокардита нехарактерно повышение температуры. Лихорадка фебрильная или субфебрильная – это проявление инфекционного заболевания, в рамках которого развиваются миокардит или его осложнения – например, тромбоэмболия легочной артерии, острая пневмония.

- Подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС): типична постоянная тахикардия, выраженность которой не коррелирует с повышением температуры тела. При развитии нарушений проводимости может быть брадикардия или брадиаритмии.

- Измерение артериального давления (АД): артериальная гипотензия расценивается как абсолютное показание для госпитализации в реанимационное отделение [71]. В дебюте болезни встречается редко, является признаком тяжелого прогноза.

- Для правильной интерпретации полученных данных необходимо выяснить, принимает ли пациент лекарственные препараты, которые влияют на эти гемодинамические параметры.

- Пальпация и перкуссия сердца: положение верхушечного толчка зависит от выраженности ремоделирования камеры ЛЖ сердца. Перкуторно может определяться расширение границ относительной и абсолютной сердечной тупости.

- Пальпация брюшной полости: гепатомегалия возможна как проявление развивающейся тяжелой сердечной недостаточности. Асцит, как правило, присоединяется в тяжелых ситуациях при развитии рефрактерной к лечению сердечной недостаточности (это же относится и к развитию гидроторакса).

- Аускультация легких и сердца: тахипноэ – очень частый симптом. В легких могут выслушиваться влажные мелкопузырчатые симметричные хрипы, как проявление застоя в малом круге кровообращения.

- При аускультации сердца ключевым моментом является определение амплитуды первого тона. Амплитуда первого тона всегда обратно пропорциональна объему крови в левом желудочке. Следовательно, уменьшение амплитуды первого тона свидетельствует о начавшемся ремоделировании ЛЖ. Появление ритма галопа (III тон) – признак тяжелой

недостаточности кровообращения. Систолический шум на верхушке с иррадиацией в аксиллярную зону свидетельствует о формировании относительной недостаточности митрального клапана [29, 70, 71].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и рост уровня С-реактивного белка (СРБ) часто регистрируются при остром миокардите. Эти изменения не носят специфический для миокардита характер и свидетельствуют о выраженности системной воспалительной реакции. Ускорение СОЭ и рост уровня СРБ позволяют врачу только заподозрить миокардит, но не могут подтвердить диагноз. Нормализация измененных значений носит индивидуальный характер. Длительное отсутствие положительной динамики может свидетельствовать о хронизации процесса. Уровень циркулирующих цитокинов не носит специфический для миокардита характер и свидетельствует о выраженности системной воспалительной реакции [73]. При остром миокардите диагностически значимо определение уровня эозинофилов. Высокий исходный эозинофилез позволяет предполагать эозинофильный миокардит.

Рекомендуется проведение исследование уровня скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка в сыворотке крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [43].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Специфичных только для миокардита маркеров некроза нет. При подозрении на острый миокардит целесообразнее определять концентрацию в сыворотке тропонина Т и I [43], так как эти маркеры более чувствительны к повреждению кардиомиоцитов, чем динамика уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ КФК). Нормальный уровень тропонина Т и I не исключает миокардит. Высокие уровни тропонина Т имеют также и негативное прогностическое значение [74, 75], [76]. В последние годы описаны новые маркеры повреждения миокарда, которые также возможно использовать в качестве дополнительных при диагностике миокардита: маркеры, связанные с деградацией экстрацеллюлярного матрикса [77], пентраксин 3, галектин 3, фактор дифференциации роста 15 [78].

Рекомендуется проведение исследование уровня тропонинов I, Т в крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [43, 74, 75].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

У пациентов с миокардитом выявлено более 20 сывороточных кардиальных аутоантител к различным кардиальным и мышечным антигенам [2, 43, 55, 79, 80]: AFA, anti-fibrillary Ab; АНА, organ-specific and partially organ-specific anti-heart aabs; AIDA, anti-intercalated disks-aabs; Anti B-1-AR; Anti B-2-AR; Anti Alpha-MNC; Anti-non-myofibrillar; Anti ANT, adenine nucleotide translocator; AMLA, anti-myolemmal aabs; AR, adrenergic receptor; ASA, anti-sarcolemmal aabs; IFA, anti-interfibrillary aabs; BCKD, branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase dihydrolipoyl transacylase; HSP, heat shock protein.

Повышенный титр аутоантител класса IgG, свидетельствует об аутоиммунном характере процесса, однако отсутствие повышенного титра не исключает миокардита, так как наличие воспалительного процесса в миокарде может развиваться без формирования аутоантител. Динамика титра аутоантител позволяет оценить эффективность проводимой иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапии.

В ситуациях:

- когда по данным ЭМБ присутствуют гистологические и иммуногистохимические критерии миокардита, в ткани биоптата миокарда отсутствует вирусный геном, а в сыворотке крови обнаруживаются кардиальные аутоантитела, можно предположить, что произошла элиминация вируса, но сохраняется аутоиммунный миокардит [2, 55, 81, 82].

- когда у пациента отсутствует инфекционный генез развития миокардита, следует использовать исходный уровень антител класса IgG, высокоспецифичных для миокардитов, в качестве аутоиммунных маркеров прогноза заболевания и эффективности иммуносупрессивной терапии или иммуномодуляции [2, 55, 79, 81, 82].

- при обнаружении кардиодепрессивных антител в сыворотке пациента, страдающего миокардитом, проведение иммуноабсорбции позволит добиться стабилизации и улучшения показателей гемодинамики [83].

В современной клинике известны сывороточные кардиальные аутоантитела, которые рассматриваются как предикторы развития миокардита или ДКМП [84, 85]; клиническое значение этих данных уточняется.

В настоящее время в реальной клинической практике нет дешевых и доступных тестов для выявления кардиальных аутоантител. Такие исследования проводятся только в диагностических центрах, контролируемых исследованиях и научных лабораториях [86].

Рекомендовано определение уровня сывороточных кардиальных аутоантител, специфичных для ткани миокарда, у всех пациентов с миокардитом при наличии в медицинской организации необходимого оборудования, лабораторной базы и поставленных методик образцы плазмы крови. При невозможности выполнить эту процедуру в лечебном учреждении следует направлять образцы крови в диагностические центры [43].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Серологические маркеры вирусной инфекции, верифицированные в периферической крови пациента, не являются основанием для диагностического суждения о наличии вирусного миокардита. Диагностическая значимость серологических методов лимитирована из-за высокой распространенности в популяции вирусов, вызывающих миокардит, а реактивация или вирусная реинфекция, или перекрестные реакции с вирусом Эпштейна-Барр/энтеровирусами делают интерпретацию лабораторных данных крайне трудной и неоднозначной. В общей популяции, в том числе и у здоровых людей, циркуляция IgG-антител к кардиотропным вирусам встречается часто и не сопровождается манифестом клиники вирусного миокардита.

В реальной практике инфицирование некардиотропными энтеровирусами может вызвать появление антител, лабораторно-неотличимых от ответа на кардиотропные вирусы. Следовательно, определение титра вирусных антител имеет ограниченную ценность в диагностике вирусного миокардита [24, 46, 55], [87], [88], [89], [90].

Сопоставление результатов анализа эндомиокардиальных биоптатов с уровнем титра циркулирующих IgG-антител к кардиотропным вирусам не выявило их корреляции [2, 3, 7, 91, 92]. Персистенция вируса в миокарде ассоциировалась с дисфункцией желудочков, элиминация вирусного генома из ткани миокарда – с улучшением сократительной функции сердца и лучшим 10-летним прогнозом [7]. Известны и другие, противоречащие приведенным выше результаты: так, установлено, что иммуногистохимически верифицированное в биоптате миокарда воспаление, а не факт персистенции вируса в ткани миокарда, было независимым предиктором прогноза относительно жизни [3]. К сожалению,

до настоящего времени остается неясным, какой процент спонтанно выздоровевших пациентов имел вирусную этиологию миокардита. Неясны также механизмы, ответственные за реактивацию латентной вирусной инфекции и процессы вирусной репликации при хронических миокардитах [5].

Целесообразность проведения вирусологических исследований высока при подозрении на миокардит у пациента с гепатитом С, риккетсиозом, болезнью Лайма (только в эндемичных районах) и ВИЧ.

Не рекомендовано проведение вирусологических исследований в качестве рутинных с целью верификации вирусных миокардитов или дифференциальной этиологической диагностики миокардитов [24, 46, 55], [87], [88], [89], [90].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Повышение уровня натрийуретического пептида не носит специфического для миокардита характера, но позволяет врачу оценить выраженность изменений внутрисердечной гемодинамики, степень изменения давления заполнения ЛЖ. Повышение уровня натрийуретического пептида свидетельствует о дебюте сердечной недостаточности и позволяет оценить ее выраженность у пациентов с миокардитом.

Нормальные значения NT-proBNP не исключают наличия миокардита. Динамика уровня NT-proBNP позволяет высказаться об эффективности лечения и прогнозе пациента. Сохранение высокого уровня позволяет предполагать наличие активного воспаления и хронизацию процесса.

Рекомендуется проведение исследование уровня уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [6] [73].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется проведение исследование уровня креатинина, натрия, калия, глюкозы, общего белка, активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, общего билирубина, мочевой кислоты, лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, ширены эритроцитов в крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения для исключения сопутствующих заболеваний [221-229]

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Таблица 10. Рекомендации по разделу "Лабораторные диагностические исследования"

Рекомендации	ЕОК	УУР	УДД	Источник
Скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка в сыворотке крови должны определяться в динамике у всех пациентов с миокардитом.	нет	С	5	[43]
Всем пациентам с подозрением на миокардит рекомендуется исследование уровня	нет	С	5	[43, 74, 75], [76]

тропонинов I, T в крови исходно и в динамике.				
При наличии в медицинской организации необходимого оборудования, лабораторной базы и поставленных методик образцы плазмы крови пациентов, страдающих миокардитом, должны быть исследованы уровень сывороточных кардиальных аутоантител, специфичных для ткани миокарда. При невозможности выполнить эту процедуру в лечебном учреждении следует направлять образцы крови в диагностические центры.	нет	C	5	[43]
В повседневной практике проведение вирусологических исследований в качестве рутинных с целью верификации вирусных миокардитов или дифференциальной этиологической диагностики миокардитов нецелесообразно.	нет	A	5	[24, 46, 55], [87], [88], [89], [90]
Всем пациентам с подозрением на миокардит рекомендуется исследование исходного уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови и его динамики.	нет	C	5	[6] [73]

2.4. Инструментальные диагностические исследования

При подозрении на миокардит регистрируемые на ЭКГ изменения имеют низкую чувствительность и специфичность. Чувствительность метода составляет всего 47% [93]. Специфических электрокардиографических изменений, характерных только для миокардита, не существует. Самые частые изменения, регистрируемые на ЭКГ – синусовая тахикардия, отрицательный зубец T, изменения сегмента ST, AV-блокады, блокада левой ножки пучка Гиса. В ряде ситуаций регистрируется инфарктоподобная ЭКГ (элевация или депрессия сегмента ST и патологический зубец Q [76, 94]), что свидетельствует о плохом прогнозе [2, 29]. Таким образом, самым ценным электрокардиографическим параметром у пациентов, страдающих миокардитом, является ширина комплекса QRS.

Рекомендовано выполнение рутинной регистрации ЭКГ (12 отведений) и 24-часовое мониторирование ЭКГ всем пациентам с подозрением на миокардит с целью выявления нарушений ритма, проводимости, фибрилляции предсердий и блокад ножек пучка Гиса [43, 76, 93, 94]. Ширина комплекса QRS может использоваться в прогностической оценке [93].

ЕОК нет (УУР C, УДД 4)

Рекомендовано проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки. В рамках комплексного обследования пациента с миокардитом рентгенография органов грудной клетки – обязательное исследование, необходимое для оценки легочной гипертензии, наличия гидроторакса и инфильтрации легочной ткани [94].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Метод уже на первом этапе диагностического поиска позволяет определить причины, приведшие к развитию сердечной недостаточности, исключив клапанные пороки сердца, гипертрофическую и рестриктивную кардиопатии, наличие выпота в полости перикарда [95]. Обнаружение зоны нарушенной локальной сократимости требует обязательного дифференциального диагноза с ишемической болезнью сердца [96]. В 25% случаев у пациентов с миокардитом верифицируются внутрисполостные тромбы, что требует оценки риска/пользы от начала терапии прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК).

Анализ исходного состояния и последующей динамики систолической и диастолической функций желудочков, величины ФВ, размеров ЛЖ и правого желудочка, толщины их стенок, размеров левого предсердия, давления заполнения ЛЖ и давления в легочной артерии позволяет с высокой вероятностью оценить прогноз заболевания и эффект от проводимого лечения [96].

В типичных ситуациях при остром миокардите отмечается расширение левого желудочка, нормальная толщина его стенок, снижение ФВ.

Для молниеносной формы миокардита характерно выраженное снижение ФВ, но нормальные размеры камер сердца.

При хронизации процесса более характерно наличие значительной дилатации камер сердца и снижение ФВ [96].

Проведение ЭХО-КГ обязательно перед процедурой эндомикардиальной биопсии.

Рекомендовано при подозрении на миокардит проведение трансторакальной эхокардиографии. Оценка параметров ЭХО-КГ в динамике обязательна, так как позволяет оценить эффект от проводимой терапии [43]. Проведение ЭХО-КГ обязательно перед процедурой эндомикардиальной биопсии.

ЕОК нет (УУР А, УДД 5)

Для диагностики воспаления миокарда радионуклидные методы визуализации не рекомендуются для первичного выявления, так как имеют низкую специфичность [43, 95]. В то же время однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-пирофосфатом обладает высокой чувствительностью в отношении впервые возникшего миокардита и обострений хронического миокардита.

Применение метода радионуклидной визуализации целесообразно в особенности в случае диагностики саркоидозного миокардита. При подозрении на миокардит у пациента с саркоидозом может применяться сцинтиграфия с использованием таллия хлорида ¹⁹⁹Tl или радиофармацевтических препаратов таллия-201 (²⁰¹Tl) и технеция [^{99m}Tc] сестамиби, тетrafosмином [97, 98], однако сцинтиграфия с #галлия [⁶⁷Ga] цитратом [99] имеет относительно большую чувствительность (режим дозирования галлия [⁶⁷Ga] цитрата соответствует инструкции).

Позитронно-эмиссионная томография с применением флуорезоксиглюкозы [¹⁸F] имеет высокую чувствительность в диагностике острой фазы саркоидоза [100].

Не рекомендованы для диагностики воспаления миокарда радионуклидные методы

визуализации для первичного выявления, так как обладают низкой специфичностью [43, 95].
ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Рекомендовано применение метода радионуклидной визуализации в случае диагностики саркоидозного миокардита [98].
ЕОК нет (УУР С, УДД 2)

В современной практике метод МРТ с парамагнитным контрастным усилением широко применяется и позволяет оптимизировать диагностику острого миокардита, являясь на сегодня самым информативным методом томографической визуализации очагов воспаления в миокарде, повреждения и некроза миоцитов.

МРТ миокарда с парамагнитным контрастным усилением позволяет определить участки миокарда, из которых целесообразно осуществить забор биоптатов [58, 101]. Здоровый миокард, не аккумулирующий контраст-парамагнетик, визуализируется низкоинтенсивным сигналом, высокоинтенсивные области аккумуляции контраста отражают фиброз и некроз в миокарде, при этом отсроченное сканирование спустя 12-25 мин после инъекции контраста при использовании парамагнитного контрастирования позволяет визуализировать необратимые повреждения миокарда – участки с необратимо нарушенным гематомиокардиальным барьером [102].

Данные, полученные при проведении МРТ, могут быть в практике оценены по т.н. критериям Лейк-Луиз (Lake-Louise Criteria) [4, 103]:

- Локальный или диффузный отек миокарда на T2-взвешенных изображениях (интенсивность сигнала считается увеличенной, если соотношение сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц $\geq 2,0$). При трансмуральном отеке, совпадающем по локализации с зоной ишемии, вероятность инфаркта миокарда очень высока [102, 104, 105].

- Раннее контрастирование, визуализируемое на T1-взвешенных изображениях после внутривенного введения парамагнитного контрастного средства (ПМКС), в частности – комплексов гадолиния (соотношение интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц ≥ 4 или усиление сигнала от миокарда более чем на $\geq 45\%$ указывает на гиперемию и отек в острый период воспаления, свидетельствуя о миокардите).

- Как минимум одно отсроченное локальное контрастирование, визуализируемое на T1-взвешенных изображениях после введения ПМКС. В типичных ситуациях изображения, полученные через 5 минут после инъекции ПМКС, носят мультифокальный характер и вовлекают субэпикардиальный слой миокарда. При отсроченном накоплении ПМКС в зонах с трансмуральным отеком следует исключать развитие инфаркта миокарда.

При наличии ≥ 2 критериев результаты МРТ свидетельствуют о наличии воспаления, характерного для миокардита.

При наличии 2 положительных критериев чувствительность и специфичность метода составляют 67% и 91% соответственно.

При наличии только отсроченного контрастирования с ПМКС чувствительность и специфичность метода составляют 59% и 86% соответственно [101, 106], [103, 107, 108].

При использовании отсроченного сканирования при МРТ с ПМКС в случае острого миокардита или обострения хронического, как правило, определяется сочетание протяженного включения в средние отделы стенки миокарда ЛЖ, не связанного с

бассейновым характером кровоснабжения, и экссудации в перикардиальной полости.

Чувствительность метода снижается у пациентов с длительным течением заболевания и хроническим миокардитом, в особенности вне обострения [62, 109, 110].

Отсроченное контрастирование с ПМКС не позволяет дифференцировать острую и хроническую фазы воспаления, т.е. интерпретация в значительной степени зависит от клинического состояния пациента [103]. Прямое сравнение результатов эндомиокардиальной биопсии и результатов МРТ у 82 пациентов с положительным тропониновым тестом, но отсутствием изменений в коронарных артериях показало, что позднее накопление гадолиния соответствовало гистологически верифицированному активному миокардиту. ЭМБ была более информативна в случаях стертого течения миокардита. Комбинация 2 методов (ЭМБ и МРТ с ПМКС) диагностически более значима, чем каждый из методов в отдельности.

Таким образом, МРТ с ПМКС является высокоинформативным методом визуализации при воспалительных заболеваниях миокарда [58]. Целесообразность повторной МРТ миокарда не вызывает сомнения в ситуациях, когда клиническая картина соответствует миокардиту, но на первой МРТ патологические изменения либо не выявлены, либо зарегистрирован только один патологический признак. МРТ с ПМКС также целесообразна для оценки эффективности терапии при миокардите, так как позволяет одновременно оценить состояние миокарда, общую и локальную сократимость, и динамику перикардиальной экссудации.

Рекомендовано проводить МРТ миокарда с контрастным усилением ПМКС клинически стабильным пациентам с целью диагностики миокардита [4, 104], [62, 109], [102, 103, 107, 108, 110].

МРТ с парамагнитным контрастным усилением позволяет оптимизировать диагностику острого миокардита, а также определить участки миокарда, из которых целесообразно осуществить забор биоптатов (при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования.) [54, 97].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

Рекомендовано полученные при проведении МРТ данные оценивать по критериям "Lake-Louise Criteria" [4, 104].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Рекомендовано при жизнеугрожающих состояниях с целью диагностики миокардита проведение МРТ сердца с участием врача-анестезиолога-реаниматолога [102, 103, 107, 108, 110].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

МРТ с ПМКС не заменяет диагностическую ценность эндомиокардиальной биопсии, особенно у пациентов, находящихся в критически тяжелом состоянии. Выполнение МРТ с ПМКС, как правило, должно предшествовать эндомиокардиальной биопсии [102, 103, 107, 108, 110].

Рекомендовано выполнение коронарографии в рамках дифференциальной диагностики у пациента с подозрением на миокардит с целью исключения ОКС или ИБС как причину развития ХСН (при технической невозможности выполнения данного исследования в

условиях медицинского учреждения должна быть обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования) [94].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

2.5. Иные диагностические исследования

Эндомиокардиальная биопсия миокарда соответствует уровню "золотого стандарта" диагностики миокардита [52]. Внедрение в практику Далласских критериев морфологической диагностики миокардитов позволило стандартизировать диагностические критерии и определить этиологическую причину развития миокардита – в частности, идентифицировать гигантоклеточный и некротизирующий эозинофильный миокардиты [24, 53, 54]. Точность диагностики зависит от количества биоптатов и их размера, однако отсутствие возможности в большинстве случаев осуществить прицельную биопсию при исходной мозаичности поражения миокарда снижает чувствительность и ценность этого метода. Чувствительность метода составляет 50% при получении и последующем анализе 4-5 образцов, а при анализе 17 биоптатов – 79% [111]. Рекомендуемый размер биоптатов составляет 1-2 мм. Минимальное количество биоптатов, позволяющее сформулировать диагностическое заключение – 3 [128]. Забор биоптатов осуществляется доступом через правую или левую яремные вены, подключичную вену, правую или левую бедренные артерии и вены. Место забора биоптата из левого или правого желудочков определяется по данным МРТ, представляющей врачу более точную информацию о локализации патологического процесса, чем решение, основанное на анализе клинической картины, позволяющее предполагать преимущественную локализацию воспалительного процесса по выраженности застоя в кругах кровообращения. Помимо окраски гистологических срезов гематоксилин-эозином и анализа структуры ткани в световом микроскопе, обязательно выполнение иммуногистохимического исследования биоптатов миокарда с использованием антител к маркерам Т-лимфоцитов (CD3), клеткам моноцитарного происхождения (CD68), к HLA-DR и др. Такой подход позволяет осуществить полноценное определение характеристики воспалительного инфильтрата. Обнаружение экспрессии HLA-DR является маркером отсутствия инфекционного генеза развития миокардита и позволяет рассматривать аутоиммунный генез как основной. Эти данные позволяют рекомендовать начать иммуносупрессивную терапию [24, 81]. Выявление отложений фракций комплемента C3d и C4d в биоптатах миокарда используется для идентификации реакции отторжения при трансплантации сердца. В настоящее время это используется для верификации активации иммунной системы у пациентов с воспалительной кардиопатией [55, 112].

Диагностическая ценность ЭМБ ранее основывалась только на морфологических критериях. Далласские морфологические критерии основываются на трех патоморфологических изменениях в ткани миокарда: инфильтрации, миоцитоллизе и отеке. В инфильтрате идентифицируются Т-лимфоциты и Т-лимфоциты-хелперы (≥ 7 CD3+ на 1 мм^2 или 2 в поле зрения, CD4+), Т-супрессоры (CD8+), активированные Т-лимфоциты (CD45RO), моноциты и макрофаги (CD68+).

Наличие более 14 лимфоцитов и моноцитов/макрофагов на 1 мм^2 свидетельствует об активном воспалительном процессе в миокарде. Миокардит считается исключенным, если количество инфильтрирующих миокард клеток < 14 на 1 мм^2 . Острый миокардит считается верифицированным при наличии ≥ 14 клеток инфильтрата на 1 мм^2 биоптата миокарда в сочетании с признаками некроза и дистрофии кардиомиоцитов; хронический миокардит верифицируется при наличии ≥ 14 клеток инфильтрата на 1 мм^2 биоптата, наличии фиброза, но отсутствии признаков некроза и дистрофии кардиомиоцитов (147, 148). Принято выделять

4 степени выраженности фиброза (склероза) миокарда: 0 – отсутствие фиброза, 1 степень – незначительный, 2 степень – умеренный, 3 степень – выраженный фиброз [147]. Выраженность фиброза – прогностический критерий развития недостаточности кровообращения.

Далласские критерии не требовали проведения иммуногистохимического исследования и определения генома вируса. В настоящее время проведение молекулярного анализа (с извлечением ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) – РНК и ПЦР-амплификацией вирусного генома, количественным определением вирусной нагрузки и темпов репликации вируса), позволяющего определить этиологию миокардита, обязательно [2, 5, 24, 55, 112].

Ранее при проведении ЭМБ в 6% случаев возникали осложнения, из них в 0,1-0,5% случаев – перфорация и тампонада сердца [113, 114]. Выполнение процедуры опытными специалистами в настоящее время позволяет снизить этот показатель до уровня 0-0,8% [2, 3, 110, 115].

Определение клинического фенотипа пациента позволяет врачу определиться с показаниями к проведению эндомикардиальной биопсии.

Таблица 11. Показания к проведению эндомикардиальной биопсии

Клинические ситуации	ЕОК	УУР	УДД
Гемодинамически нестабильные пациенты с клиникой сердечной недостаточности менее 2 недель с нормальным или дилатированным левым желудочком	нет	A	2
Пациенты с клиникой впервые возникшей сердечной недостаточности продолжительностью от 2 недель до 3 месяцев с дилатированным левым желудочком, рецидивирующими желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами II-III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 недель	нет	A	2
Пациенты с клиникой впервые возникшей сердечной недостаточности продолжительностью более 3 месяцев с дилатированным левым желудочком, рецидивирующими желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами II-III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 недель	нет	B	5
Клиника сердечной недостаточности у пациентов с дилатацией полостей сердца, ассоциированная с аллергическими реакциями и/или эозинофилией	нет	B	5

Клиника сердечной недостаточности у пациентов с указанием в анамнезе на терапию антрациклиновыми препаратами	нет	В	5
Сердечная недостаточность, ассоциированная с неустановленными причинами развития рестриктивной кардиомиопатии	нет	В	5
Подозрение на опухоль сердца	нет	В	5
Неустановленные причины кардиомиопатии у детей	нет	В	5
Пациенты с клиникой впервые возникшей сердечной недостаточности продолжительностью от 2 недель до 3 месяцев с дилатированным левым желудочком, без желудочковых аритмий, без АВ-блокад II-III степени и имеющие положительную динамику в ответ на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 недель	нет	С	3
Пациенты с клиникой впервые возникшей сердечной недостаточности продолжительностью более 3 месяцев с дилатированным левым желудочком, без желудочковых аритмий, без АВ-блокад II-III степени и имеющие положительную динамику в ответ на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 недель	нет	В	5
Недостаточность кровообращения, ассоциированная с неустановленными причинами развития гипертрофической кардиомиопатии	нет	В	5
Клинически обоснованное предположение о возможной аритмогенной правожелудочковой дисплазии/кардиопатии	нет	В	5
Неустановленные причины желудочковых аритмий	нет	В	5
Неустановленные причины фибрилляции предсердий	нет	А	5

Повторные эндомикардиальные биопсии не являются рутинной практикой. Их целесообразность должна обсуждаться, если возникли обоснованные предположения о несоблюдении требований к забору биоптата, отсутствии единого мнения у патологоанатомов, отсутствии эффекта от проводимой этиотропной терапии или отсутствия эффекта от лечения у пациента с прогрессирующей сердечной недостаточностью

неизвестной этиологии.

Рекомендовано при наличии показаний (таблица 11) проводить эндомиокардиальную биопсию с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала с обязательным применением иммуногистохимических методов и проведением реакции ПЦР (при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования.) [2, 5, 24, 55, 112].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Рекомендовано строить диагностическое заключение на основании исследования эндомиокардиальной биопсии только при наличии не менее 3 образцов размером 1-2 мм [116].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Рекомендовано проведение реакции ПЦР как в образцах ткани миокарда, так и в образцах периферической крови, с целью выявления ДНК вируса. Для проведения ПЦР необходимо обработать образцы ткани жидким азотом и хранить при температуре минус 80° С [24, 116].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3. Лечение

Перспективные, контролируемые полномасштабные исследования по оценке эффективности лечения миокардитов и влиянию на прогноз не проводились. Существующие рекомендации основаны только на мнении экспертов [43, 117]. Современный основополагающий принцип в лечении миокардитов: "лечение миокардитов должно проводиться в соответствии с текущими рекомендациями по лечению острой и хронической СН" [117]. Лечение миокардитов направлено на:

- неотложную коррекцию жизнеугрожающих состояний (рефрактерная недостаточность кровообращения, нарушения ритма и проводимости сердца);
- коррекцию хронических проявлений недостаточности кровообращения, обусловленной дисфункцией миокарда и нейрогуморальной активацией;
- специфическое этиопатогенетическое воздействие на вирусную инфекцию и иммунное воспаление.

Консервативное лечение миокардитов

Лечение миокардита у пациентов с нестабильной гемодинамикой

Госпитализация таких пациентов должна осуществляться в крупные стационары, где есть возможность наблюдения за пациентом в условиях реанимационного отделения, оснащенного аппаратами для сердечно-легочной реанимации и проведения ИВЛ. В дебюте миокардита нестабильная гемодинамика может развиваться при любой его форме, но чаще всего резкое ухудшение гемодинамических показателей, развитие кардиогенного шока, несмотря на проводимую симптоматическую медикаментозную терапию, сопровождается молниеносный (фульминантный) миокардит. Правильность принятия решения о месте наблюдения такого пациента (в первую очередь, с учетом оснащенности отделения) приобретает жизненно спасающий характер, так как подключение аппарата вспомогательного кровообращения или проведение процедуры ЭКМО (экстракорпоральная мембранная оксигенация) позволяет спасти жизнь или выиграть время, необходимое для решения

вопросов, связанных с трансплантацией сердца [118, 119].

Смертность при молниеносных миокардитах в различных клинических группах составляет 20-40%. У большинства пациентов, оставшихся в живых после острой фазы молниеносного миокардита, наблюдается восстановление сократительной функции желудочков. Следовательно, комбинация симптоматической медикаментозной терапии и использования устройств для механической поддержки гемодинамики (при неэффективности только медикаментозной терапии) является базовым принципом лечения пациентов в дебюте острого миокардита с нестабильной гемодинамикой или кардиогенным шоком [118, 119].

Организация оказания медицинской помощи пациентам с молниеносным (фульминантным) острым миокардитом и нестабильными гемодинамическими показателями – см. раздел 6.

При верификации признаков кардиогенного шока/дыхательной недостаточности рекомендовано немедленно начать мероприятия по гемодинамической или респираторной поддержке [120, 121].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Дальнейшая тактика лечения и выбор препаратов основывается на определении гемодинамического профиля пациента (классификация J.S. Forrester и L.W. Stevenson) "влажный – холодный"/"сухой – теплый" (Приложение Б) [120, 121].

Катетеризация магистральных сосудов и инвазивный контроль параметров гемодинамики рекомендована только при кардиогенном шоке или рефрактерной к терапии недостаточности кровообращения и невозможности устранения симптомов [120, 121].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Определение уровня натрийуретических пептидов и анализ последующей динамики обязательны. При уровне NT-proBNP < 300 пг/мл недостаточность кровообращения, обусловленная острым миокардитом, практически невероятна. Однако следует помнить, что низкий уровень NT-proBNP может свидетельствовать о крайне тяжелом (терминальном) состоянии пациента с острым миокардитом либо присоединении правожелудочковой недостаточности, например после тромбоэмболии легочной артерии.

Рекомендована пульсоксиметрия (чрескожное мониторирование насыщения крови кислородом) для контроля состояния пациента [122, 123].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Рекомендовано ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапия) только при $SpO_2 < 90\%$ или $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. с целью коррекции гипоксемии [122, 123].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Не рекомендовано проведение оксигенотерапии всем пациентам рутинно, так как приводит к развитию вазоконстрикции и снижению сердечного выброса при отсутствии гипоксемии [122, 123].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Рекомендовано у пациентов с развившимся респираторным дистресс-синдромом (частота дыхательных движений > 25 в минуту, $SpO_2 < 90\%$) неинвазивную вентиляцию с положительным давлением (CPAP-терапия и BiPAP-терапия) начать в обязательном порядке

в максимально ранние сроки от момента госпитализации с целью уменьшения выраженности респираторного дистресса [124, 125]. На фоне проводимой неинвазивной вентиляции возрастает риск развития гипотонии.

ЕОК нет (УУР А, УДД 1)

Интубация и перевод на ИВЛ рекомендованы при дыхательной недостаточности с гипоксемией ($\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст.), гиперкапнией ($\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт.ст.) и ацидозом ($\text{pH} < 7,35$) [124, 125].

ЕОК нет (УУР А, УДД 5)

Рекомендовано начать диуретическую терапию только при очевидных признаках гипергидратации: наличии периферических отеков или отеке легких [131], [132], [133].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Диуретическая терапия подразумевает выбор одной из двух тактик введения петлевого диуретика: болюсного или непрерывного внутривенного капельного введения. В исследовании DOSE [126] сравнивалась эффективность двух тактик при использовании высоких (200 мг) и низких (80 мг) доз петлевых диуретиков. Высокие дозы фуросемида** в сравнении с низкими дозами были более эффективны и позволяли быстрее добиваться увеличения диуреза и уменьшения дыхательной недостаточности, но достоверно чаще вызывали транзиторное повреждение почек. Не найдено клинического различия между тактиками болюсного или непрерывного внутривенного капельного введения петлевого диуретика. В исследовании ROSE-AHF (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure) [127] анализ динамики маркеров повреждения канальцев почек (*N*-ацетил- β -d-глюкозаминидаза; липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой и молекулы повреждения почек 1-го типа) у 283 пациентов с декомпенсацией кровообращения в течение 72 часов на фоне высоких доз фуросемида** (медиана доз 560 мг в/в, индивидуальные колебания от 300 до 815 мг) не выявил ухудшения канальцевой фильтрации, хотя ухудшение функции почек произошло у 21,2% пациентов. Это исследование показало, что короткая и агрессивная мочегонная терапия не приводит к необратимым изменениям в канальцах.

Применение торасемида предпочтительней применения фуросемида** у пациентов с декомпенсацией ХСН [128], [129, 130], так как на фоне применения торасемида повышение уровня креатинина и снижение фильтрационной функции почек регистрировались достоверно реже. Анализ отдаленных результатов показал, что терапия торасемидом, но не фуросемидом** приводила к снижению риска повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [128], [129, 130]. Клинический опыт, полученный в ходе анализа тактик мочегонной терапии [131], данные субанализа исследования ASCEND-HF [132] и оценка долгосрочного прогноза [131] показывают, что "плавная и продолжительная" тактика мочегонной терапии по сравнению с тактикой "интенсивная и короткая" в отдаленном периоде приводит к снижению повторных госпитализаций [133] и меньшему повреждению функции почек.

Развитие рефрактерности к петлевым диуретикам – нередкое явление при старте мочегонной терапии.

Рекомендовано для преодоления рефрактерности к петлевым диуретикам следует использовать следующие тактики [135, 136]:

а) Комбинированное назначение петлевого диуретика и ингибитора карбоангидразы (ацетазоламида**)

Применение ацетазоламида** приводит к:

- смещению рН мочи в кислую сторону. Снижение рН мочи усиливает мочегонный эффект петлевых диуретиков [134];

- снижает реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах; следовательно, увеличивает концентрацию катионов Na^+ в восходящей зоне петли Генле, что позволяет петлевым диуретикам усилить натрийурез и, соответственно, объем выводимой жидкости [134].

Важно помнить, что увеличение концентрации катионов Na^+ в первичной моче приведет к влиянию на macula densa и активации канальцево-клубочкового механизма обратной связи, то есть уменьшит внутриклубочковую гипертензию и гиперфльтрацию клубочков. Этот механизм защиты почек важен в период нестабильной гемодинамики пациента.

б) Комбинированное назначение петлевого диуретика и АМКР.

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Рекомендовано применять высокие дозы АМКР 150-300 мг для преодоления рефрактерности к мочегонным, хотя это и сопряжено с высоким риском развития гиперкалиемии и требует постоянного мониторинга электролитов крови и уровня креатинина [135], [134, 136, 137].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

в) Рекомендовано при неэффективности медикаментозных методов применять ультрафильтрацию [138].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

Венодилатация снижает преднагрузку и давление в малом круге кровообращения, купируя симптомы отека легких. Дилатация артериол снижает постнагрузку. Вазодилататоры для лечения заболеваний сердца (C01D) (далее – вазодилататоры) позволяют осуществить одномоментное воздействие на вены и артериолы, улучшая сократительную функцию пораженного воспалением миокарда.

Следует придерживаться следующих доз и схем введения препаратов:

- Нитроглицерин**: стартовая доза 10-20 мкг/мин с последующим увеличением до 200 мкг/мин

- Изосорбида динитрат**: стартовая доза 1 мг/час с последующим увеличением до 10 мг/час

- Нитропруссид натрия дигидрат: стартовая доза 0,3 мкг/кг/мин с последующим увеличением до 5 мкг/кг/мин.

Рекомендовано прибегать к терапии вазодилататорами (нитроглицерин**, изосорбида динитрат**, нитропруссид натрия дигидрат) только при диагностированном застое в малом круге кровообращения, отеках легких и исходном уровне систолического АД более 90 мм рт. ст. [139, 139, 140].

ЕОК нет УУР А, УДД 3

В реальной клинической практике при нестабильной гемодинамике применяются: адренергические и дофаминергические средства (катехоламины) (C01CA) (допамин** (C01CA04), добутамин** (C01CA07)); инотропные препараты с вазодилатирующим эффектом (левосимендан** (C01CX08), сердечные гликозиды.

Рекомендовано начинать инотропную терапию при верифицированном низком сердечном выбросе, стойкой гипотонии, явлениях застоя, рефрактерных к терапии вазодилататорами или диуретиками, очевидных признаках гипоперфузии периферических тканей и органов, не купируемых препаратами других классов. Исключение гиповолемии – обязательное условие начала терапии [141], [142, 143].

ЕОК нет УУР С, УДД 5

Продолжительность применения препаратов с положительным инотропным эффектом строго ограничена периодом гипоперфузии и стойкой гипотонии (исключением из правила является препарат дигоксин**), так как длительное применение препаратов с положительным инотропным эффектом ухудшает прогноз пациента с недостаточностью кровообращения [144, 145].

Внутривенное введение негликозидных инотропных препаратов (Адренергические и дофаминергические средства С01СА04) рекомендовано начинать с низких доз, постепенно повышая дозу под контролем ЧСС, ЭКГ и АД [146], так как развитие тахикардии, аритмий и ишемии миокарда – частое осложнение этой терапии (ЕОК нет УУР С, УДД 5).

В отечественной практике чаще других назначаются допамин** и эпинефрин** (Адренергические и дофаминергические средства С01СА03). Стратегия выбора доз допамина** основана на следующем: допамин** в малых дозах (1-3 мкг/кг/мин) оказывает допаминергический эффект и стимулирует диурез, допамин** в больших дозах (более 5 мкг/кг/мин) стимулирует бета- и альфа-рецепторы, что приводит к развитию тахикардии и вазоконстрикции. Добутамин** имеет те же показания и используется в следующих дозировках: 2-20 мкг/кг/мин. Эпинефрин** имеет те же показания и используется в следующих дозировках: 0,2-1,0 мкг/кг/мин. Назначение эпинефрина** в дозе 1 мг целесообразно в случае реанимационных мероприятий. Повторные инъекции возможны через 3-5 минут. В обычных ситуациях препарат вводится в дозе 0,05-0,5 мкг/кг/мин.

Анализ отдаленных исходов у пациентов, находившихся на длительной терапии допамином** из-за рефрактерной к терапии гипотонии и гиперволемии, показал, что применение низких доз допамина** не сопряжено с улучшением функции почек, но не ухудшает отдаленный прогноз у выживших в остром периоде пациентов [147], [148, 149].

В остром периоде вирусного миокардита применение дигоксина** не рекомендуется [53], так как терапия дигоксином** увеличивает синтез провоспалительных цитокинов в миокарде и способствует усилению воспаления миокарда (данные получены в эксперименте на мышах) [150].

Терапия инотропным препаратом с вазодилатирующим эффектом левосименданом** в исследовании SURVIVE [151] не выявила преимуществ по сравнению с добутамином**, а в серии исследований REVIVE I и II клинический эффект препарата, оцененный по влиянию на риск развития летального исхода, не отличался от плацебо. Кроме этого, результаты субанализа выявили рост риска смерти на терапии левосименданом** у пациентов с исходно низким систолическим давлением (ниже 100 мм рт. ст.). Эти данные требуют особо тщательного подхода к выбору препарата для коррекции гипоперфузии у пациента с нестабильной гемодинамикой [152].

В реальной клинической практике ошибочное назначение ГКС-терапии (Глюкокортикоиды Н02АВ) пациентам с нестабильной гемодинамикой происходит часто и может представлять угрозу их жизни.

Следует различать 2 клинических фенотипа пациентов с острым миокардитом:

- вирус-негативный – вирус-негативная воспалительная кардиомиопатия (эозинофильный, гранулематозный, гигантоклеточный миокардит и лимфоцитарный миокардит, ассоциирующийся с системными заболеваниями соединительной ткани, миокардит при реакции отторжения трансплантированного сердца);
- вирус-позитивный – вирус-ассоциированная воспалительная кардиомиопатия.

Назначение ГКС (H02AB) пациентам с острым миокардитом не показано, за исключением аутоиммунного, эозинофильного, гранулематозного и гигантоклеточного миокардитов.

В рандомизированном проспективном двойном слепом одноцентровом исследовании TIMIC [153] применение преднизолона** и азатиоприна** у пациентов с вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией привело к увеличению ФВ ЛЖ и уменьшению конечно-диастолического размера и конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ у 88% пациентов (38 из 43 леченных) по сравнению с ухудшением сократительной функции сердца у 83% пациентов, получавших плацебо (35 из 42 получавших плацебо). Отсутствие эффекта в 100% случаев можно объяснить либо наличием невыявленных вирусов, либо присутствием механизмов повреждения и воспаления, нечувствительных к иммуносупрессии.

Эти данные подтверждаются результатами системного обзора (Cochrane Database of Systematic Reviews 2013) [154]. Применение ГКС у 719 пациентов с вирусным миокардитом (только у 38% верифицировалось наличие вирусной инфекции) не привело к достоверному снижению смертности по сравнению с пациентами, не получавшими это лечение (RR = 0,93, 95% CI 0,70-1,24); однако уровень МВ КФК был ниже на 10 U/L (MD = 10,35 U/L, 95% CI 8,92-11,78). Через 3 месяца ФВ ЛЖ была на 7% выше у получавших лечение ГКС (MD = 7,36%, 95% CI 4,94-9,79). Функциональный класс недостаточности кровообращения и КСР ЛЖ не различались у пациентов, получавших и не получавших лечение ГКС (H02AB). Наибольший эффект от лечения отмечался в детском возрасте.

Приведенные данные показывают трудность принятия решения о начале терапии ГКС (H02AB) в период дебюта болезни, когда этиология миокардита неясна.

ГКС (H02AB) пациенту в остром периоде миокардита с нестабильной гемодинамикой могут быть назначены при наличии морфологически подтвержденного гигантоклеточного, эозинофильного и гранулематозного миокардита, а также критерияльно доказанного аутоиммунного миокардита при смешанном заболевании соединительной ткани.

Во все остальных случаях решение о назначении иммуносупрессивной терапии должно приниматься при неэффективности стандартной терапии у пациентов с умеренной или тяжелой СН, жизнеопасными нарушениями ритма и/или проводимости только при наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного заболевания миокарда, а также при отсутствии вирусного генома в биоптатах миокарда.

Абсолютными данными могут быть только результаты гистохимического анализа биоптатного материала.

В отсутствие этих данных только консилиум может учесть анамнестические или иные данные (количество эозинофилов, молниеносность развития симптомов и т.д.) для принятия решения о начале ГКС-терапии (H02AB).

Неблагоприятный прогноз у пациентов с миокардитом как в остром, так и в отдаленном периоде болезни во многом обусловлен развитием рефрактерных, злокачественных желудочковых тахикардий (градации III и выше по классификации Lown-Wolf).

Каких-либо специальных исследований по лечению жизнеугрожающих аритмий при миокардитах нет. Мнение экспертов по этой проблеме сформировано на основании экспериментальных работ.

В повседневной клинической практике целесообразно руководствоваться текущими рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по лечению аритмий и профилактике внезапной смерти [155]. Опыт, полученный в реальной клинической практике, позволил выделить следующие прогностически неблагоприятные ситуации, характерные для дебюта миокардита и предшествующие возникновению угрожающих аритмий:

- синусовая брадикардия,
- увеличение продолжительности комплекса QRS,
- увеличение площади зон гипокинеза левого желудочка,
- постоянно повышенный или колеблющийся уровень тропонина [155].

Важно помнить, что улучшение параметров гемодинамики не исключает высокой вероятности развития опасных аритмий из-за сформировавшихся и необратимых зон фиброза в миокарде. Риск развития аритмий у пациента с миокардитом как в остром периоде болезни, так и в последующие периоды остается очень высоким и требует специального лечения.

Рекомендовано применение антиаритмической терапии только у пациентов с опасными для жизни и симптомными желудочковыми нарушениями ритма сердца (ЕОК нет УУР С, УДД 5) [117, 157], [158] и рекомендовано избегать у пациентов с сердечной недостаточностью назначения антиаритмических препаратов I класса (блокаторов натриевых каналов) (Антиаритмические препараты, класс IC, C01BC) и антиаритмических средств IV класса (блокаторов "медленных" кальциевых каналов, C08) (ЕОК нет УУР С, УДД 5) [158]

Назначение антиаритмической терапии у пациентов с острым миокардитом имеет ряд существенных отличий и рекомендуется, в первую очередь, пациентам с симптомной неустойчивой желудочковой тахикардией в острой фазе миокардита [94, 155].

Назначение бета-адреноблокаторов, которые являются средством выбора в лечении пациентов с ХСН, пациентам в дебюте острого миокардита с желудочковыми нарушениями сердечного ритма, ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [3], [160], [161].

Не рекомендуется применение бета-адреноблокаторов (C07AB) для лечения пациентов в раннюю фазу фульминантного миокардита [3], [160], [161].
(ЕОК нет УУР С, УДД 5)

Рекомендуется для антиаритмического лечения рассмотреть возможность применения амиодарона** (ЕОК нет УУР С, УДД 4) [157, 162], а при его противопоказанности – соталола**.

Известно, что амиодарон** – препарат первой линии в лечении жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, приводящий к снижению риска внезапной смерти, в постинфарктном периоде у пациентов с очевидными симптомами недостаточности

кровообращения. Анализ эффективности амиодарона** у пациентов в период декомпенсации кровообращения показал, что риск внезапной смерти у пациентов со стойкими желудочковыми аритмиями снизился на 28,4%, а риск сердечно-сосудистой смертности – на 18,2%, при этом амиодарон** не оказал влияния на общую смертность [162]. В аспекте лечения пациентов с острым миокардитом важно помнить, что амиодарон** продемонстрировал свое влияние на снижение риска внезапной смерти только в сочетании с бета-блокаторами [163]. При длительной терапии поддерживающая доза амиодарона** составляет 100-200 мг/сут., а контроль длины интервала QT и функции щитовидной железы обязательны. В остром периоде миокардита индивидуальная оценка соотношения "польза/риск" должна предшествовать началу терапии:

- назначение препарата пациенту без жизнеугрожающей аритмии с целью первичной профилактики внезапной смерти бессмысленно;

- при прогрессировании симптомов недостаточности кровообращения амиодарон** может увеличить риск развития летального исхода, что требует непрерывного мониторинга ЭКГ пациента, то есть наблюдения в условиях реанимационного отделения [157].

При непереносимости амиодарона** или невозможности его назначения в качестве альтернативы рассматривается соталол**. Соталол** – антиаритмический препарат III класса (Антиаритмические препараты, классы III C01BD), имеющий свойства бета-адреноблокаторов (помнить при начале лечения миокардита) [164], который практически идентичен по клинической эффективности амиодарону**, но обладает большим проаритмогенным эффектом у пациентов со сниженной сократительной функцией миокарда [165]. Старт терапии соталолом** требует знания скорости клубочковой фильтрации, так как препарат противопоказан при клиренсе креатинина < 40 мл/мин. Стартовая доза соталола** – 20 мг 2 раза в сутки. Максимальная доза – 160 мг 2 раза в сутки. С увеличением дозы препарата и тяжести недостаточности кровообращения возрастает проаритмогенный риск [165]. В настоящее время нет контролируемых проспективных клинических исследований по оценке безопасности и эффективности соталола** у пациентов с ХСН, что приравнивает рекомендации к уровню "мнение экспертов".

При молниеносных миокардитах использование постоянных электрокардиостимуляторов***, кардиовертеров-дефибрилляторов*** и проведение сердечной ресинхронизирующей терапии не рекомендуется до разрешения острой ситуации и повторной оценки необходимости этих манипуляций и их применения [155].

Рекомендуется использование временной электрокардиостимуляции*** и носимых дефибрилляторов*** [155].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Использование носимых дефибрилляторов рекомендуется сохранять либо до полного исчезновения аритмий и восстановления сократительной функции миокарда, либо до имплантации постоянного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)*** в период через 1-3 месяца после завершения острого периода миокардита [155].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Установка постоянного ИКД*** целесообразна только в том случае, когда сохраняются нарушения гемодинамики и устойчивые желудочковые жизнеугрожающие нарушения ритма, а ожидаемая продолжительность жизни пациента больше одного года. Важно учесть, что процедура должна сохранить или улучшить качество жизни пациента [155].

Постановка ИКД*** или электрокардиостимулятора (ЭКС)*** у пациентов с

воспалительной кардиомиопатией рекомендуется после разрешения острой стадии миокардита [156].

ЕОК нет (УУР В, УДД 5)

Прогноз относительно жизни у пациентов с гигантоклеточным миокардитом и саркоидозом сердца из-за высокой вероятности развития рефрактерного электрического шторма с устойчивой желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков всегда тяжелый. Этот факт требует проведения постоянной агрессивной антиаритмической терапии и установки ИКД*** в максимально ранние сроки [166].

Пациентам с гигантоклеточным миокардитом и саркоидозом, у которых зафиксированы гемодинамически значимые устойчивые желудочковые нарушения ритма сердца или успешная реанимация по поводу остановки кровообращения, установка ИКД*** рекомендуется в более ранние сроки, если ожидаемая продолжительность жизни пациента больше одного года.

При принятии решения об имплантации постоянного ИКД*** важно учесть, что у пациента, перенесшего острую фазу миокардита, наличие персистирующих воспалительных инфильтратов в миокарде, выявленных при исследовании эндомиокардиального биоптата, наличие больших зон фиброза, "аномально" расположенных полей фиброза в зонах проводящих путей, выявленных при проведении МРТ, риск развития внезапной смерти остается высоким [167].

Имплантация устройства для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора показана при недостаточности кровообращения > II ФК NYHA с ФВ ЛЖ <= 35% в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса и должна проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН [168].

Каких-либо специальных исследований по применению НПВС (Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС)) в лечении миокардитов нет. Мнение экспертов по этой проблеме сформировано на основании экспериментальных работ [169]. Вопрос о применении НПВС становится актуальным только при присоединении перикардита, сопровождающегося болевым симптомом. В такой ситуации, при отсутствии выраженных нарушений сократительной способности миокарда, возможно рассмотреть вопрос о применении минимальных доз максимально коротким курсом.

Не рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных средств (S01BC) пациентам с миокардитом [169].

ЕОК нет УУР С, УДД 5

При остром миокардите из-за дилатации желудочков, вынужденного резкого ограничения объема нагрузок, обязательного постельного режима, интенсивной дегидратационной терапии развивается стаза крови в полостях сердца, периферических венах и возрастает риск как периферического венозного, так и внутрисердечного тромбоза. Сформировавшиеся тромбы становятся источником многочисленных венозных и артериальных тромбоэмболий [170-174]. Специальных исследований по изучению частоты развития тромбозов у пациентов с острым миокардитом не проводилось, но известно, что примерно у трети пациентов с выраженной симптоматикой недостаточности кровообращения имеются признаки тромбоза глубоких вен голени, а у каждого двадцатого была эмболия легочной артерии. Опыт повседневной практики позволяет считать справедливым следующее утверждение: чем ниже ФВ и тяжелее недостаточность

кровообращения, тем более вероятен тромбоз и эмболии. Следовательно, острый миокардит с нестабильной гемодинамикой должен рассматриваться как состояние, при котором возрастает риск тромбозов и тромбоэмболий, а применение антикоагулянтов должно являться обязательным компонентом лечения пациента [175, 176].

Данные исследования MEDINOX позволяют считать, что у пациентов, находящихся на постельном режиме, риск развития тромбозов и эмболий достоверно снижается на фоне терапии низкомолекулярным гепарином – Эноксапарином натрия** (Группа гепарина B01AB, син. антикоагулянты прямые (гепарин и его производные)) в дозе 40 мг в сутки в течение 2 недель [177, 178]. Наблюдение за пациентами в течение 4 месяцев показало, что риск тромбозов и эмболий у них был на 60% ниже по сравнению с группой пациентов, не получавших лечение. Положительный эффект, но менее выраженный, чем у Эноксапарина натрия** (B01AB05), описан у далтепарина натрия [177, 179].

Пациентам с острым миокардитом, осложненным недостаточностью кровообращения, требующей соблюдения постельного режима в течение не менее 3 суток, и развитием низкой ФВ ЛЖ (< 35%), получающие интенсивную диуретическую терапию, рекомендована терапия группой гепарина (низкомолекулярными гепаринами) (B01AB) в течение 1-2 недель [177, 179].

ЕОК нет УУР С, УДД 5

Пациентам с тромбозом глубоких вен голени, развившимся в остром периоде миокардита, рекомендован перевод на терапию варфарином** на срок до 3 месяцев, а при повторных венозных тромбозах – осуществлять такую терапию неограниченно долго [180].

ЕОК нет УУР С, УДД 5

Из-за высокого риска развития кровотечения в современной клинике вместо схемы "низкомолекулярный гепарин с последующим переводом на варфарин**" используются альтернативные схемы, исключаящие как низкомолекулярный гепарин, так и варфарин**. Это терапия одним из ингибиторов Ха фактора (прямые ингибиторы фактора Ха B01AF): либо ривароксабаном** (15 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня с переводом на 20 мг 1 раз в сутки до 3 месяцев), либо апиксабаном** (10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с переводом на 5 мг 2 раза в сутки до 3 месяцев).

Описанная тактика позволяет достигать такой же клинической эффективности в лечении тромбозов при достоверно меньшем риске развития кровотечения [181, 182], [183].

Каждый пятый пациент с выраженными клиническими проявлениями сердечной недостаточности имеет тромбы в полости ЛЖ. Количество пациентов с наличием тромбов в полостях желудочков сердца достоверно возрастает (примерно в 2 раза) при снижении ФВ ЛЖ менее 40% [180]. Таким пациентам показано применение варфарина**. Хотя эти исследования и выполнены у пациентов с синусовым ритмом, наличием постинфарктного кардиосклероза и аневризмы ЛЖ, они могут быть транслированы на пациентов с острым миокардитом и сформировавшимся тромбом в полости желудочков сердца.

Рекомендовано применение варфарина** у пациентов с острым миокардитом и сформировавшимся тромбом в полости желудочков сердца [180].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Позволит ли снизить риски развития тромба в полостях сердца назначение варфарина** с профилактической целью у пациентов с синусовым ритмом, симптомами недостаточности

кровообращения и низкой ФВ ЛЖ без признаков наличия тромбов в полости сердца – это трудный вопрос, не имеющий однозначного ответа. В исследовании WARCEF [184] варфарин** не имел преимуществ в снижении риска смерти у пациентов с ХСН и синусовым ритмом по сравнению с ацетилсалициловой кислотой**, но приводил к снижению риска развития инсульта на 48% и к такому же росту риска развития тяжелого кровотечения. Анализ эффективности варфарина** в различных возрастных группах показал, что эффект от лечения варфарином** зависит от возраста пациента. В возрастной группе моложе 60 лет варфарин** в сравнении с ацетилсалициловой кислотой** достоверно на 37% снижал риск развития комбинированной первичной точки: риск летального исхода или ишемического инсульта. Эти данные могут быть учтены при принятии решения о целесообразности начала терапии варфарином** у пациентов с острым миокардитом моложе 60 лет с выраженной симптоматикой недостаточности кровообращения и высоким риском образования тромба в полости желудочков [184].

Не рекомендовано применение варфарина** у пациентов с синусовым ритмом без признаков наличия тромбов в полости сердца, так как он увеличивает риск кровотечений при отсутствии влияния на смертность [184].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Развитие любой формы фибрилляции предсердий у пациента с острым миокардитом – постоянной, персистирующей или пароксизмальной – подразумевает расчет риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и при уровне риска ≥ 2 баллов автоматическое начало терапии ПОАК.

Лечение пациента с острым миокардитом и стабильной гемодинамикой

Пациентам со стабильной недостаточностью кровообращения, в остром периоде миокардита, рекомендовано проведение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН [168].

Базовыми, обязательными препаратами являются: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); антагонисты ангиотензина II (АРА) (лозартан**, валсартан, кандесартан) при непереносимости ингибиторов АПФ; антагонист рецепторов ангиотензина II в комбинации с другими средствами – (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор) (АРНИ) может рассматриваться как стартовый препарат начальной терапии ХСН, как препарат выбора при переводе с ингибиторов АПФ при стабилизации состояния пациента с ХСН II-III ФК с систолическим АД более 100 мм рт. ст., как препарат, превосходящий клиническую эффективность ингибиторов АПФ в снижении риска смерти пациента с ХСН; бета-адреноблокаторы сразу же по нормализации маркеров воспаления под контролем уровня ЧСС; ивабрадин** при непереносимости бета-адреноблокаторов или синусовом ритме с ЧСС более 70 в 1 минуту у пациента с оттитрованными, максимально переносимыми дозами бета-адреноблокаторов; антагонисты минералокортикоидных рецепторов (антагонисты альдостерона, АМКР).

Рекомендовано пациентам с острым миокардитом и стабильной гемодинамикой регулярное применение:

- ингибиторов АПФ (С09А) [168] (ЕОК 1А);
- антагонистов ангиотензина II (АРА) (С09С) [168] (ЕОК 1В) при непереносимости ингибиторов АПФ;
- АРНИ (V30) [168] (ЕОК нет) – перевод с ингибиторов АПФ при стабильной ХСН II-III

ФК с систолическим АД более 100 мм рт. ст. или в качестве начальной терапии ХСН [168] (ЕОК Па С);

- бета-адреноблокаторы (C07A) [168] (ЕОК 1А);
- ивабрадин** [168] (ЕОК Па С) при непереносимости бета-адреноблокаторов и синусовом ритме с ЧСС более 70 в 1 минуту;
- АМКР (C03DA) [168] (ЕОК 1А) с целью уменьшения вероятности прогрессирования заболевания (УУР С, УДД 5).

Объем физической нагрузки у пациента с острым миокардитом

Физическая активность в остром периоде миокардита радикально ограничена. Ограничения действуют до полного излечения или нормализации уровня маркеров воспаления [185, 186]. Увеличение объема нагрузок должно происходить постепенно в течение длительного времени. Верифицированный миокардит требует категорического отстранения спортсменов от любого вида соревнований как минимум на 6 месяцев с последующим постепенным увеличением объема нагрузок. Вопрос о возобновлении нагрузок решается на основании результатов холтеровского мониторинга (исключение аритмий высоких градаций), анализа динамики размеров камер сердца и состояния сократительной функции миокарда [185, 186].

У пациентов со стабильной ХСН, после ранее перенесенного миокардита, возобновление физических нагрузок в режиме умеренных нагрузок, не требующих чрезмерного напряжения, следует рекомендовать в рамках рутинной реабилитационной программы пациента с ХСН.

Рекомендовано ограничивать физические нагрузки во время острой фазы миокардита, по крайней мере 6 месяцев, у спортсменов и лиц, не занимающихся спортом [185, 186].

ЕОК нет УУР А, УДД 3

Противовирусная терапия в лечении острого миокардита

В настоящий момент нет больших проспективных клинических исследований по оценке влияния противовирусной терапии на жесткие конечные точки. Наше представление о проблеме сформировано небольшими по численности исследованиями.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ВСС (Betaferon in patients with chronic viral cardiomyopathy; ClinicalTrials.gov identifier: NCT001185250) [187] 143 пациента с выраженной клиникой недостаточности кровообращения и верифицированным ПЦР-реакцией в биоптатах миокарда наличием геномов энтеровирусов, аденовирусов и/или парвовируса В19 были рандомизированы в 3 группы: плацебо – 24 недели (n = 48); терапии интерфероном бета-1b 4×10^6 IU – 24 недели (n = 49); терапии интерфероном бета-1b 8×10^6 IU – 24 недели (n = 46). Обе дозы интерферона бета-1b приводили либо к снижению вирусной нагрузки, либо полной элиминации вирусного генома в сравнении с группой плацебо (OR = 2,33, p = 0,048), однако добиться элиминации вирусного генома в 100% случаев не удалось. В основном продолжалась персистенция парвовируса В19. На фоне терапии интерфероном бета-1b произошло снижение ФК недостаточности кровообращения в течение 12 недель наблюдения (p = 0,013), улучшение качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни у пациентов с ХСН в течение 24 недель наблюдения (p = 0,032) и улучшение глобальной самооценки (p = 0,039). Таким образом, терапия интерферона бета-1b** оказала

положительное влияние на течение вирусного миокардита.

Персистенция вируса рассматривается как самостоятельный негативный прогностический фактор, повышающий риск летального исхода. 5-летнее наблюдение [188] за пациентами с персистенцией вируса в миокарде (подтвержденной ПЦР-реакцией эндомиокардиального биоптата) и пациентами со 100-процентной элиминацией вируса из ткани миокарда после острого вирусного миокардита показало, что:

- через 60 месяцев наблюдения 92% пациентов со 100-процентной элиминацией вируса были живы, а их ФВ ЛЖ за 5 лет достоверно возросла (исходный уровень 53 +/- 16%, через 60 месяцев 58 +/- 1%, $p = 0,001$);

- через 60 месяцев наблюдения только 69% пациентов с персистенцией вируса были живы, а их ФВ ЛЖ достоверно не изменилась (исходный уровень 39 +/- 18%, через 60 месяцев у оставшихся в живых 41 +/- 16%, $p = 0,37$).

Оценка эффективности длительной терапии интерфероном бета-1b в элиминации вируса из ткани миокарда была проведена в длительном (120 месяцев наблюдения) исследовании. Результаты лечения сравнивали с выживаемостью в группе со 100-процентной элиминацией вируса сразу же после острого периода миокардита. Всего в исследование включено 96 пациентов с верифицированной вирусной инвазией и симптомами недостаточности кровообращения. Через 9,5 +/- 7,6 месяцев после повторной биопсии миокарда персистенция вируса была верифицирована у 49 пациентов. У 28 из них через 4 месяца после повторной биопсии была начата терапия интерфероном бета-1b 8×10^6 IU/через день в течение 6 месяцев на фоне базовой терапии недостаточности кровообращения. Через 95,8 +/- 36 месяцев 52,5% пациентов с персистенцией вируса в группе контроля, не получавших лечения интерфероном бета-1b, умерли, в то время как в группе получивших лечение интерфероном бета-1b смертность была идентичной смертности в группе со 100-процентной элиминацией вируса. Таким образом, длительная терапия интерфероном бета-1b достоверно улучшает долгосрочные исходы острого миокардита.

В реальной практике, где получение данных о наличии вирусного генома в миокарде маловероятно, консилиум с инфекционистами позволит оптимизировать принятие диагностического решения и определиться с целесообразностью начала противовирусной терапии.

Рекомендовано использование интерферона бета-1b** у пациентов с миокардитом в случае доказанного наличия энтеровирусов в миокарде пациента [188].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Применение иммуноглобулинов и метода иммуноабсорбции в лечении острого миокардита

Внутривенное применение высоких доз иммуноглобулинов

Вводимые внутривенно иммуноглобулины (J06) обладают антивирусным и иммуномоделирующим действием, что позволило предположить положительный эффект в лечении острого миокардита при применении иммуноглобулинов [189]. В единственном плацебо-контролируемом исследовании по оценке влияния иммуноглобулинов на течение ХСН 40 пациентам с ДКМП или ишемическим генезом развития ХСН и ФВ ЛЖ менее 40% в течение 26 недель осуществляли внутривенное введение иммуноглобулинов [190]. В группе лечения отмечено достоверное повышение уровня IL-10, растворимых рецепторов IL-1 и

растворимых рецепторов $TNF-\alpha$. На фоне выраженного противовоспалительного эффекта в группе лечения отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ с $26 \pm 2\%$ до $31 \pm 3\%$ и снижение уровня NT-proBNP. Эти данные позволяли надеяться на успех в лечении миокардитов, однако результаты, полученные в клинических исследованиях, были противоречивы.

Так, применение иммуноглобулинов для лечения миокардита у детей в рамках нерандомизированного исследования привело к улучшению сократительной способности миокарда и снижению смертности в течение 12 месяцев наблюдения [191]. Напротив, результаты применения иммуноглобулинов в дозе 2 г/кг веса внутривенно для лечения недостаточности кровообращения у 62 пациентов с ДКМП в возрасте 43 ± 12 лет и ФВ ЛЖ менее 40% (по данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) не подтвердили предположение о влиянии иммуноглобулинов на исход болезни. Необходимо отметить, что всем пациентам проводили эндомикардиальную биопсию, но только у 16% из них была выявлена воспалительная инфильтрация миокарда. Сократительная способность левого желудочка в группе активного лечения и группе плацебо не различались. За 12 месяцев ФВ ЛЖ возросла в группе лечения на $16 \pm 12\%$, а в группе плацебо – на $15 \pm 0,16\%$. Через 2 года наблюдения не было показаний для трансплантации сердца в группе лечения у 92% и в группе плацебо у 88% пациентов [192].

Не рекомендовано введение высоких доз иммуноглобулинов для лечения острого миокардита у взрослых [192].

ЕОК нет (УУР С, УДД 2)

Применение метода иммуноабсорбции

Метод основан на удалении антикардиальных антител, титр которых повышен у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и острым аутоиммунным миокардитом. В настоящее время нет ни одного большого проспективного клинического исследования по оценке влияния этого метода на жесткие конечные точки. В небольших по численности контролируемых исследованиях иммуноабсорбция приводила к улучшению гемодинамических показателей и выраженности воспалительной реакции у пациентов с ДКМП [193, 194].

60 пациентов с ДКМП, II-III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ менее 45% были включены в одноцентровое исследование, построенное по дизайну "случай – контроль" [193]. 30 пациентам проводили иммуноабсорбцию с последующей заменой IgG и оценивали влияние этой процедуры на объем выполняемой физической нагрузки на стресс-системе с газоанализом и результаты эхокардиографического исследования исходно и через 3 месяца, сравнивая полученные данные с результатами группы без иммуноабсорбции. В группе лечения ФВ ЛЖ возросла с $33,0\% \pm 1,2\%$ до $40,1\% \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$). Продолжительность выполнения нагрузки возросла с 812 ± 29 до 919 ± 30 секунд ($p < 0,05$), пиковое потребление кислорода возросло с $17,3 \pm 0,9$ до $21,8 \pm 1,0$ мл/(мин \times кг) ($p < 0,01$).

Влияние иммуноабсорбции кардиотоксичных антител на гемодинамические параметры и активацию Т-клеток исследовали у 10 пациентов с ДКМП, выраженной воспалительной реакцией в миокарде по данным эндомикардиальной биопсии и ФВ ЛЖ менее 35% в течение 6 месяцев наблюдения [194]. Через 6 месяцев после иммуноабсорбции кардиотоксичных антител ФВ ЛЖ возросла с $25,6 \pm 4,9$ до $37,3 \pm 10,1\%$ ($p < 0,05$), конечно-диастолический размер уменьшился с $63,3 \pm 3,1$ до $57,1 \pm 4,1$ мм ($p < 0,05$) и

возросла активность Т-клеток CD4(+), CD25(+) и CD127.

Влияние иммуноабсорбции с последующей заменой IgG (0,5 г/кг поликлонального IgG) на гемодинамические параметры, определяемые инвазивно катетером Swan-Ganz, было оценено в небольшом по численности исследовании у 9 пациентов с ДКМП ФК III-IV по NYHA с ФВ ЛЖ < 30% [195]. После первой процедуры иммуноабсорбции и на протяжении 3 месяцев отмечено, что сердечный индекс возрос с 2,1 +/- 0,1 до 2,8 +/- 0,1 л/мин/м² (p < 0,01); индекс ударного объема возрос с 27,8 +/- 2,3 до 36,2 +/- 2,5 мл/м² (p < 0,01); общее сосудистое сопротивление снизилось с 1,428 +/- 74 до 997 +/- 55 дин x сек x см⁻⁵ (p < 0,01).

Иммуноабсорбция антител к β_1 -рецепторам у 22 пациентов с ДКМП III-IV по NYHA и ФВ ЛЖ < 30% [196] не продемонстрировала влияния на гемодинамические параметры. ФВ после проведения иммуноабсорбции у пациентов с повышенным титром антител к β_1 -рецепторам не отличалась от ФВ ЛЖ у пациентов, исходно не имевших повышенного титра антител к β_1 -рецепторам.

В реальной практике определение циркулирующих аутоантител – трудновыполнимая задача, что предопределяет использование этой технологии только в крупных центрах, имеющих возможность идентифицировать аутоантитела и динамику их уровня. Современный уровень знаний, сформированный в отсутствие крупных проспективных исследований, не позволяет рекомендовать метод иммуноабсорбции как базовый метод в лечении острого миокардита.

Не рекомендовано использование иммуноабсорбции для лечения острого миокардита в качестве обязательного базового метода лечения в настоящий период [5].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Иммуносупрессивная терапия острого миокардита

Известный в настоящее время клинический опыт иммуносупрессивной терапии пациентов с острым миокардитом основан на применении препаратов: преднизолона** в монорежиме или в комбинации с #азатиоприном**/#циклоспорином**. В настоящих рекомендациях сделан акцент на исследования, использовавшие иммуногистохимические методы исследования эндомиокардиальных биоптатов в верификации этиологии миокардита. Отсутствие методов иммуногистохимической и молекулярно-генетической верификации биоптатного материала или дизайн исследования, не предполагающий группу контроля (высокая вероятность спонтанного выздоровления пациента с миокардитом), делает интерпретацию результатов неприемлемой для нужд практического здравоохранения. Так, в исследовании Myocarditis Treatment Trial – МТТ (111 пациентов с неустановленной этиологией миокардита) оценивалась эффективность влияния иммуносупрессивной терапии (преднизолоном** в комбинации с #азатиоприном** или #циклоспорином** vs плацебо) на смертность пациентов и сократительную функцию миокарда. Добавление иммуносупрессивной терапии к стандартному лечению через 1 год наблюдения не привело к снижению смертности или улучшению сократительной функции сердца, что объясняется, по-видимому, разнородностью включенных пациентов. Эффект от иммуносупрессивной терапии следовало ожидать только при аутоиммунных миокардитах, а у пациентов с возможным исходным вирусным поражением миокарда на фоне иммуносупрессивной терапии произошло усиление репликации вирусов, что привело к большему повреждению миокарда и ухудшению прогноза.

Эти недостатки в планировании исследования удалось избежать в исследовании TIMIC (Immunosuppressive Therapy in Patients With Virus Negative Inflammatory Cardiomyopathy) [197], спланированном как рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. При включении пациента (включено 85 пациентов) в исследование проводили забор эндомикардиального биоптата с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием ткани миокарда. Такой подход позволил исключить вирусные миокардиты и сформировать однородную группу пациентов с вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией. Все 85 пациентов имели выраженные признаки недостаточности кровообращения в течение 6 месяцев, которые не удавалось купировать базовой терапией ХСН. Исследуемых пациентов рандомизировали в 2 группы:

- 1-я группа (43 пациента):

Лечение преднизолоном** в дозе 1 мг/кг/сутки в течение 4 недель с последующей поддерживающей дозой 0,33 мг/кг/сутки в течение 5 месяцев и азатиоприном** в дозе 2 мг/кг/сутки в течение 6 месяцев (важно помнить, что двойная терапия требует еженедельного в течение 1 месяца контроля за количеством лейкоцитов и печеночными ферментами. Снижение количества лейкоцитов до уровня менее 3000 кл/мл или лимфоцитов менее 1000 кл/мл служит показанием для отмены терапии);

- 2-я группа лечение (плацебо) в дополнение к базовой терапии ХСН:

Гистологически и иммуногистохимически были обнаружены диффузные воспалительные инфильтраты, содержащие активированные Т-лимфоциты (CD45RO+, CD3+), умеренное количество цитотоксичных Т-лимфоцитов (CD8+) и моноциты/макрофаги (CD68+), локальные некрозы кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз миокарда левого и правого желудочков. Исходные морфометрические характеристики биоптатов в 2 группах не различались. Исследование повторных биоптатов миокарда через 6 месяцев лечения показало, что у 38 пациентов из первой группы с явным клиническим улучшением на фоне иммуносупрессивного лечения исчезли воспалительные инфильтраты. В зонах воспаления сформировался диффузный интерстициальный и локальный фиброз. У 5 пациентов лечение не привело к значимому клиническому улучшению. В биоптатах миокарда этих пациентов отмечались достоверное уменьшение выраженности воспаления и дистрофические изменения кардиомиоцитов. Отсутствие положительного ответа на проведенную иммуносупрессивную терапию у 5 пациентов не имеет однозначного объяснения; можно предполагать, что у пациентов с вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией существуют механизмы поражения миокарда, нечувствительные к терапии преднизолоном** и азатиоприном**. Именно такие пациенты представляют большой интерес для последующих исследований.

Повторные биоптаты пациентов 2-й группы достоверно не отличались от исходных. Сохранялась картина воспаления и увеличивались поля фиброза.

Через 6 месяцев лечения было установлено достоверное влияние иммуносупрессивной терапии на гемодинамические параметры:

ФВ ЛЖ в группе лечения возросла с 26 +/- 6,7% до 45,6 +/- 9,6% по сравнению с группой плацебо, где произошло снижение величины ФВ с 27,7 +/- 5,6% до 21,3 +/- 5,3%; конечно-диастолический объем в группе лечения уменьшился с 257 +/- 50,1 до 140,7 +/- 50,6 по сравнению с группой плацебо, где произошло увеличение конечно-диастолического объема с 245 +/- 46,3 до 280,6 +/- 48,9; количество пациентов с III-IV ФК по NYHA в группе лечения сократилось с 49% до 21% по сравнению с группой плацебо, где произошло

увеличение количества с 38% до 67%. Таким образом, комбинированная иммуносупрессивная терапия преднизолоном** и азатиоприном** у пациентов в исследовании TIMIC с вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией была высокоэффективна [153].

В исследовании ESETCID (European Study of Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease (мультицентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное) были сформированы 3 ветви: лечение преднизолоном** и азатиоприном** вирус-негативной воспалительной кардиомиопатии у пациентов с ФВ ЛЖ менее 45%; лечение интерфероном альфа-2b энтеровирусных миокардитов; лечение внутривенно иммуноглобулинами цитомегаловирусного, аденовирусного и парвовирусного B19 миокардитов. Эффект лечения в каждой группе сравнивался с плацебо и оценивался по способности препарата увеличить исходную ФВ ЛЖ на 5% и повлиять на выраженность воспаления в миокарде. Всего в исследовании проанализировано 3055 эндомикардиальных биоптатов. Иммуносупрессивная терапия привела к исчезновению через 6 месяцев признаков воспаления у 59% пациентов против 40% в группе плацебо. Данные по изменению ФВ ЛЖ не приведены [198]. Эти данные также подтверждают эффективность адресной иммуносупрессивной терапии.

Персонафицированный подход к лечению миокардитов позволяет выделить особую группу пациентов с доказанными аутоиммунными формами миокардита, где применение иммуносупрессии обязательно:

1. Гигантоклеточный миокардит – использование комбинированной иммуносупрессивной терапии (двойной – #метилпреднизолон** и #циклоsporин**, или тройной – #метилпреднизолон**, #циклоsporин** и #азатиоприн**) имеет доказанное положительное влияние на прогноз относительно жизни [166, 199]. Доза #метилпреднизолон** составляет 1 мг/кг/сутки (при тяжелом состоянии пациента возможно введение до 1000 мг/сутки), с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг) через несколько месяцев терапии на неопределенно долгий временной интервал; доза #азатиоприна** – 2 мг/кг/сутки; доза #циклоспорина** определяется по его концентрации в крови, длительность терапии не определена, но составляет не менее 1 года. Вопрос отмены иммуносупрессивной терапии – сложный вопрос, требующий коллегиального решения. Отмена терапии может привести к рецидиву миокардита, довольно часто в более тяжелой форме и с более тяжелым прогнозом относительно жизни.

2. Саркоидоз сердца – применение высоких доз глюкокортикостероидов сопровождается улучшением сократительной функции сердца. Прогноз относительно жизни всегда тяжелый в течение 5 лет, летальный исход отмечается у каждого 6-го пациента. Стартовая доза преднизолон** варьирует от 30-60 мг/сутки, рекомендуется постепенное ее снижение в течение 8-12 недель до дозы 10-20 мг/сутки, которую пациент принимает не менее 6-12 месяцев. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств преимущества больших доз глюкокортикоидов перед умеренными, важным фактором прогноза, несомненно, является длительность иммуносупрессивной терапии. Поэтому для минимизации риска, связанного с назначением кортикостероидов, используются стероид-сберегающие режимы. Эозинофильный миокардит – чаще всего развивается в возрасте 30-40 лет и в 34,1% случаев ассоциируется с реакцией гиперчувствительности, эозинофильным гранулематозом и полиангиитом. В 65% случаев удается выявить сочетанные состояния. Идиопатический эозинофильный миокардит развивается в 35,7% случаев. В 77,7% случаев

лечение начинается со глюкокортикоидов (H02AB) [200]. Эозинофилез всегда требует проведения диагностического поиска в рамках паранеопластического синдрома. Прогноз эозинофильного миокардита из-за угрожающих желудочковых нарушений ритма и прогрессирующей недостаточности кровообращения всегда тяжелый, риск летального исхода в остром периоде миокардита высокий [200, 201].

Эозинофильный миокардит может быть проявлением гетерогенной группы гематологических заболеваний, объединенной под названием "идиопатический гиперэозинофильный синдром". Это редкое состояние следует подозревать при необъясненном эозинофилезе в периферической крови, превышающем 1500 в 1 мм³ как минимум 6 месяцев. У каждого 5-го пациента с таким состоянием разовьется эозинофильный миокардит, который в абсолютном большинстве случаев будет сочетаться с поражением кожи, легких и кишечника [202, 203].

Лечение эозинофильного миокардита зависит от этиологической причины. При гиперчувствительности следует в первую очередь исключить вызвавшую ее причину, при подозрении на наличие паразитарной инвазии – начать специфическую терапию (консультация инфекциониста обязательна); при миелопролиферативных заболеваниях специфическая терапия (ингибиторы тирозинкиназы (Противоопухолевые препараты L01XE27)) определяется гематологом; у пациентов с синдромом Чарга-Стросса требуется терапия с применением глюкокортикоидов. Абсолютное большинство пациентов с эозинофильным миокардитом получает иммуносупрессивную терапию. Наше мнение о способах применения такой терапии и ее сроках основано на результатах малых по численности исследований или отдельных клинических наблюдений [203]. Стартовая доза преднизолона** – 1 мг/кг/сутки в течение 4 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг) через несколько месяцев терапии [204]. Длительность терапии составляет 6-9 месяцев. В случаях тяжелого течения заболевания целесообразно применять комбинированную терапию "преднизолон** плюс #циклоsporин**/#азатиоприн**". Такая терапия приводит к достоверному снижению риска прогрессии сердечной недостаточности [197, 204-206]. Наибольшие перспективы в лечении эозинофильного миокардита связывают с применением препарата #меполизумаба**, являющегося моноклональным антителом ингибитора рецептора IL-5 на эозинофилах [207].

3. Миокардиты, ассоциированные с экстракардиальными аутоиммунными заболеваниями – показана комбинированная иммуносупрессивная терапия по схемам, принятым для лечения основного заболевания.

Рекомендовано иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоидами (H02AB) и/или иммунодепрессантами (LA04)) начинать только после исключения вирусной инфекции в миокарде путем выявления вирусного генома с помощью ПЦР-диагностики эндомиокардиальной биопсии [43].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоидами (H02AB) и/или иммунодепрессантами (LA04)) рекомендуется при доказанных аутоиммунных (вирус-негативных) формах миокардита, включая гигантоклеточный, эозинофильный и токсический миокардиты, саркоидоз сердца и миокардиты, ассоциированные с экстракардиальными аутоиммунными заболеваниями, при отсутствии противопоказаний к иммуносупрессии [43], [166, 199-205, 207].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Иммуносупрессивная терапия может рассматриваться у пациентов с умеренной или тяжелой сердечной недостаточностью, жизнеопасными нарушениями ритма и/или проводимости при неэффективности стандартной терапии только при наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного заболевания миокарда, а также при отсутствии вирусного генома в биоптатах миокарда.

Для определения интенсивности и длительности иммуносупрессивной терапии рекомендуется проведение повторной ЭМБ [43].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Лечение пациента со стабильной недостаточностью кровообращения, развившейся в результате миокардита

В настоящее время проспективных контролируемых исследований по лечению ХСН именно у пациентов, перенесших миокардит, нет. Известно, что в эксперименте на мышах с моделью аутоиммунного или вирусного миокардита применение ингибитора АПФ каптоприла**, АРА лозартана**, кандесартана и олмесартана медоксомила приводило к уменьшению выраженности воспаления, некроза, фиброза, в целом замедляя ремоделирование сердца [208-211].

Пациентам со стабильной недостаточностью кровообращения, развившейся в результате перенесенного миокардита, рекомендовано проведение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН [168]. Настоящие рекомендации не ставят целью анализ лечения пациентов с сохраненной, промежуточной и сниженной ФВ после перенесенного миокардита. Экспертная группа подчеркивает, что назначение основных препаратов, доказавших способность снижать риски развития летального исхода, повторных госпитализаций и заболеваемости именно при ХСН, обязательно пациентам, перенесшим миокардит и имеющим признаки ХСН.

Рекомендовано пациентам со стабильной недостаточностью кровообращения, развившейся в результате миокардита, с целью уменьшения вероятности прогрессирования заболевания регулярное применение:

- ингибиторов АПФ [168] ЕОК 1А;
- антагонистов ангиотензина II (АРА) [168] (ЕОК 1В) при непереносимости ингибиторов АПФ;
- АРНИ (V30) [168] (ЕОК нет) – перевод с ингибиторов АПФ при стабильной ХСН II-III ФК с систолическим АД более 100 мм рт. ст. или в качестве начальной терапии ХСН [168] (ЕОК IIа С);
- бета-адреноблокаторов (C07A) [168] (ЕОК 1А);
- ивабрадина** [168] (ЕОК IIа С) при непереносимости бета-адреноблокаторов и синусовом ритме с ЧСС более 70 в 1 минуту;
- АМКР (C03DA) [168] (ЕОК 1А). (УУР С, УДД 5).

Хирургическое лечение

Вопрос о трансплантации сердца в остром периоде миокардита у пациента с подключенным оборудованием для механической поддержки гемодинамики или экстракорпоральной мембранной оксигенации может быть рассмотрен только в той ситуации, когда, несмотря на оптимальную фармакологическую терапию и механическую поддержку, не удастся стабилизировать гемодинамические параметры [43].

Важно помнить, что у большинства пациентов, вышедших из острой фазы миокардита, произойдет спонтанное восстановление сократительной функции сердца.

Рекомендовано: вопрос о необходимости трансплантации сердца рассматривать только после разрешения острой фазы дебюта миокардита [43].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Обезболивание

Пациентам с миокардитом специального обезболивания не требуется.

Диетотерапия

Пациентам с миокардитом специальной диетотерапии не требуется.

4. Реабилитация

Методы физической реабилитации у пациентов с миокардитом не разработаны. Острый миокардит является абсолютным противопоказанием для проведения физических тренировок. По-видимому, речь может вестись только о реабилитации пациентов со стабильной недостаточностью кровообращения, развившейся в результате миокардита. В основу реабилитационных мероприятий положены принципы физической реабилитации пациентов с ХСН.

При манифесте ХСН в поперечно-полосатых мышцах и диафрагме развиваются морфологические и функциональные нарушения, увеличивается количество мышечных волокон II типа, снижается толерантность к физической нагрузке, что делает проведение физических нагрузок трудной задачей в повседневной практике [212]. Особую роль в прогрессии заболевания играет дыхательная мускулатура, что усугубляет быструю утомляемость и одышку [213]. У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ аэробные физические тренировки умеренной интенсивности повышают качество жизни и достоверно снижают риск повторных госпитализаций, у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ приводят к уменьшению симптоматики и улучшению ФК ХСН [214, 215].

Рекомендованы аэробные физические тренировки умеренной интенсивности у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [214, 215].

ЕОК нет (УУР А, УДД 1)

Рекомендовано в условиях клиники проведение кардиопульмонального нагрузочного тестирования, в рамках персонализированного подхода к проведению реабилитации, для определения исходной толерантности к физической нагрузке – обязательная процедура. При пиковом потреблении кислорода VO_2 менее 10 мл/кг/мин пациент расценивается как пациент высокого риска, что требует от врача либо отложить начало проведения тренировок, либо выбрать только упражнения для дыхательной мускулатуры [216]. В условиях поликлиники целесообразно проведение теста с многократной физической нагрузкой неменяющейся интенсивности (6-минутного теста), позволяющего врачу оценить исходный статус пациента перед началом реабилитации [217].

ЕОК нет (УУР А, УДД 3)

Расстояние менее 150 метров за 6 минут исключает любые нагрузки кроме упражнений для дыхательной мускулатуры [218], расстояние более 300 метров за 6 минут позволяет

рекомендовать ходьбу. Регулярные физические нагрузки в форме дыхательных упражнений с затрудненным выдохом приводят к системному влиянию на организм, увеличивая толерантность к физическим нагрузкам и улучшая качество жизни [219].

Методики назначения тренировок, пути улучшения приверженности пациентов, назначение физических тренировок в различных клинических ситуациях и другие аспекты физической реабилитации пациентов с ХСН подробно описаны в документе "Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью" [13]. На сегодняшний день наиболее изученными видами нагрузок у пациентов с ХСН являются ходьба и дыхательные упражнения; поиск новых видов (плавание) пока не привел к включению их в рекомендации [220]. Обеспечение безопасного начала тренировок требует от врача знания:

- относительных противопоказаний (увеличение веса > 1,8 кг в предыдущие 1-3 дня; снижение систолического АД во время тренировок; IV ФК СН; желудочковые аритмии в покое или появляющиеся во время физических нагрузок; тяжелые сопутствующие заболевания);

- абсолютных противопоказаний (прогрессивное ухудшение переносимости физических нагрузок или одышка в покое в предыдущие несколько дней; ишемия при физической нагрузке низкой интенсивности (< 2 МЕТ); неконтролируемый сахарный диабет; острое системное заболевание или лихорадка; недавние тромбозы/эмболии; тромбофлебит; острый перикардит или миокардит; аортальный стеноз средней или умеренной степени тяжести; другие пороки, требующие хирургического вмешательства; инфаркт миокарда в предыдущие 3 недели; недавно возникшая фибрилляция предсердий).

Приведенные выше данные относятся к пациентам, не занимавшимся спортом. Возобновление занятий спортом возможно только через 6 месяцев, при условии нормализации объема полости ЛЖ и отсутствии угрожающих аритмий при холтеровском мониторинге.

Рекомендовано в острую фазу миокардита избегать аэробных физических нагрузок. В период стабилизации состояния пациента (с исчезновением лабораторных признаков воспаления или воспалительных инфильтратов при ЭМБ) рекомендуется физическая активность от низкой до умеренной интенсивности [216].

ЕОК нет (УУР А, УДД 5)

5. Профилактика

Наблюдение за пациентом, перенесшим острый миокардит. Общие положения.

- Острый миокардит может закончиться либо полным выздоровлением и исчезновением симптомов недостаточности кровообращения, либо формированием стабильной недостаточности кровообращения различных ФК по NYHA, либо прогрессией выраженности недостаточности кровообращения и переходом в ДКМП.

- Удовлетворительное самочувствие и отсутствие симптомов недостаточности кровообращения не исключают возникновения рецидивов.

- Сохраняющийся повышенный уровень тропонина Т в течение недель/месяцев после нормализации симптомов острого миокардита требует исключения лабораторной ошибки (возможно взаимодействие кардиальных аутоантител с лабораторными наборами; в этой ситуации необходимо определение уровня тропонина I), повторного исследования коронарных артерий и в случае окончательного исключения коронарной болезни решения

вопроса о ЭМБ.

- Все пациенты, перенесшие острый миокардит, должны находиться на диспансерном наблюдении. Длительность наблюдения и частота визитов зависят от исхода миокардита. Полное выздоровление после острого миокардита также требует диспансерного наблюдения не менее 1 года.

- Объем обследования в ходе диспансерного визита включает в себя ЭКГ, ЭХО-КГ, холтеровское мониторирование, тест с многократной физической нагрузкой неменяющейся интенсивности (6-минутный тест), клинический анализ крови, уровень СРБ, уровень NT-proBNP. Проведенное обследование должно оценить динамику недостаточности кровообращения и выраженность процесса ремоделирования сердца.

- В случае рецидива пациент должен госпитализироваться. Объем проводимого лечения – как при первом эпизоде острого миокардита. Всегда обсуждается вопрос о проведении эндомикардиальной биопсии.

- Вакцинация против кори, краснухи, паротита, гриппа и полиомиелита обязательна.

- Вакцинация против пневмококка (с использованием вакцины для профилактики пневмококковых инфекций) обязательна.

Организация оказания медицинской помощи

Состояние пациента, страдающего миокардитом в дебюте болезни, независимо от выраженности симптомов, должно оцениваться как тяжелое и нестабильное.

В реальной практике, даже при исходно сохранной систолической функции ЛЖ, может наступить молниеносное и непредсказуемое ухудшение состояния из-за развития жизнеугрожающих аритмий и АВ-блокад.

Следовательно, во всех случаях подозрения на острый миокардит вопрос о госпитализации должен решаться положительно. Следует предпочесть многопрофильные стационары, обладающие полноценным реанимационным отделением.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию

Абсолютные показания для госпитализации:

- подозрение на миокардит у гемодинамически нестабильного пациента с [43].
- подозрение на миокардит у гемодинамически стабильного пациента, имеющего клинические проявления сердечной недостаточности на уровне II-IV ФК и документированную систолическую дисфункцию ЛЖ по ЭХО-КГ [43].

Показания для госпитализации в отделение реанимации включают: жизнеугрожающую аритмию, тромбоэмболический синдром, признаки гипоперфузии периферических органов, кардиогенный шок и отек легких.

Пациенты с молниеносным (фульминантным) острым миокардитом и нестабильными гемодинамическими показателями должны наблюдаться в реанимационных отделениях, оснащенных необходимым оборудованием для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), вспомогательного кровообращения и забора биоптатов миокарда [43]. Оборудование для механической поддержки гемодинамики или ЭКМО необходимо использовать либо до момента стабилизации состояния пациента, либо до момента трансплантации сердца [118, 119]. Подключение аппарата вспомогательного кровообращения или проведение процедуры ЭКМО позволяет спасти жизнь или выиграть время, необходимое для решения вопросов,

связанных с трансплантацией сердца [118, 119].

Врачу первичного звена при выявлении пациента с подозрением на наличие миокардита, независимо от выраженности симптоматики, в том числе и при отсутствии симптомов миокардита, рекомендуется направлять пациента на госпитализацию в стационар для динамического наблюдения, мониторингирования гемодинамических параметров и проведения диагностических процедур [43].

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Прогноз пациента всегда зависит от ряда факторов: этиологической причины развития миокардита, гистологической картины ЭМБ, результатов гистохимического исследования ткани биоптата, уровня кардиальных аутоантител, выраженности недостаточности кровообращения, наличия или отсутствия персистенции вируса в ткани миокарда и ряда других параметров.

Как правило, прогноз благоприятен у госпитализированных пациентов при остром молниеносном миокардите.

Прогноз миокардитов, развившихся в рамках инфекционных заболеваний, зависит от ранней диагностики и времени начала патогенетической терапии и мониторинга нарушений ритма и проводимости, особенно при дифтерийном миокардите. При соблюдении этих условий прогноз благоприятный.

Прогноз крайне неблагоприятен при гигантоклеточном миокардите.

Продолжительность жизни при гигантоклеточном миокардите составляет примерно 5,5 мес. с момента появления первых симптомов.

Прогноз всегда тяжелый при эозинофильном миокардите и саркоидозе сердца.

Хронизация воспалительного процесса, персистенция вируса в миокарде делает прогноз неблагоприятным, так как у каждого пятого пациента разовьется ДКМП и возрастет риск потребности в трансплантации сердца.

Значимые факторы неблагоприятного прогноза – стойкие угрожающие нарушения ритма, расширение комплекса QRS более 120 мс и синкопальные состояния. Синкопальные состояния должны рассматриваться у пациентов с острым миокардитом как предвестники тяжелого прогноза и, в первую очередь, как фактор риска внезапной смерти. Своевременное выявление этих факторов риска и их коррекция, в том числе имплантацией ИКД*** или устройств для ресинхронизирующей терапии, позволяют радикально улучшить прогноз.

В период диспансерного наблюдения за пациентом к факторам неблагоприятного прогноза следует отнести прогрессию симптомов недостаточности кровообращения, стойкое снижение систолического артериального давления, прогрессирующую легочную гипертензию. Эти состояния требуют коррекции базового лечения. Подбор новых доз целесообразно выполнять только в стационаре, и необходимо коллегиальное обсуждение вопроса о целесообразности проведения эндомиокардиальной биопсии, так как одной из возможных причин быстрой прогрессии недостаточности кровообращения может быть персистенция вируса в миокарде. У пациентов с неблагоприятным прогнозом всегда высокий

риск потребности в трансплантации сердца. Следует помнить, что риск отторжения донорского сердца всегда высокий у пациентов с исходным гигантоклеточным миокардитом. У пациентов со стабильной недостаточностью кровообращения прогноз зависит от приверженности к назначенной полноценной базовой терапии ХСН.

Критерии оценки качества медицинской помощи

N	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности и доказательств	ЕОК
	Проведена госпитализация пациента с острым/фульминантным миокардитом в реанимационное отделение	A	5	нет
	Выполнено определение скорости оседания эритроцитов	A	5	нет
	Выполнено определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	A	5	нет
	Выполнено определение уровня тропонина Т, I в крови	A	5	нет
	Определение концентрации натрийуретических пептидов	A	5	нет
	Выполнена эхокардиография	A	5	нет
	Выполнена рентгенография органов грудной клетки	A	5	нет
	Выполнена электрокардиограмма в 12 отведениях	A	5	нет
	Выполнено 24-часовое мониторирование ЭКГ	A	5	нет
	Выполнена коронарография; при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования.	A	5	нет
	Выполнена магнитно-резонансная томография сердца с контрастным	A	5	нет

усилением; при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования.			
Выполнена эндомикардиальная биопсия с патолого-анатомическое исследованием биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов и вирусологического методов при наличии показаний и отсутствии противопоказаний; при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования.	A	5	нет
Проведена иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами и/или цитостатиками при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.	A	5	нет

Список литературы

1. Maisch B., Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy//Herz. 2012. Vol. 37, N 6. P. 644-656.
2. Caforio A.L.P. et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis//Eur. Heart J. 2007. Vol. 28, N 11. P. 1326-1333.
3. Kindermann I. et al. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis//Circulation. 2008. Vol. 118, N 6. P. 639-648.
4. Mahrholdt H. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis: A Comparison to Histology and Molecular Pathology//Circulation. 2004. Vol. 109, N 10. P. 1250-1258.
5. Crişan S, Tint D, Petrescu L. Therapeutic Advances in Emergency Cardiology: A Focus on Acute Myocarditis.//Am J Ther. 2019; 26(2): e294-e300.
6. Schultheiss H.-P., Kuhl U., Cooper L.T. The management of myocarditis//Eur. Heart J. 2011. Vol. 32, N 21. P. 2616-2625.
7. Kühl U. et al. Viral Persistence in the Myocardium Is Associated With Progressive Cardiac Dysfunction//Circulation. 2005. Vol. 112, N 13. P. 1965-1970.
8. Bowles N.E. et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction//J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42, N 3. P. 466-472.
9. Magnani J.W. et al. Survival in biopsy-proven myocarditis: A long-term retrospective

analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors//Am. Heart J. 2006. Vol. 151, N 2. P. 463-470.

10. Curigliano G. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines//Ann. Oncol. 2012. Vol. 23, N suppl 7. P. vii155-vii166.

11. Haas S.J. et al. Clozapine-Associated Myocarditis: A Review of 116 Cases of Suspected Myocarditis Associated with the Use of Clozapine in Australia During 1993-2003//Drug Saf. 2007. Vol. 30, N 1. P. 47-57.

12. Cook S.C. et al. Clozapine-Induced Myocarditis: Prevention and Considerations in Rechallenge//Psychosomatics. 2015. Vol. 56, N 6. P. 685-690.

13. FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION, "et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society//Russ. Heart Fail. J. 2017. Vol. 18, N 1. P. 41-66.

14. Cardiovascular Toxicity Induced by Chemotherapy, Targeted Agents and Radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO [Electronic resource]. URL: <https://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care/Cardiovascular-Toxicity-Induced-Chemotherapy-Targeted-Agents-and-Radiotherapy> (accessed: 17.11.2019).

15. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials//Cancer. 2003. Vol. 97, N 11. P. 2869-2879.

16. Zawadowski G. et al. A contemporary case series of lupus myocarditis//Lupus. 2012. Vol. 21, N 13. P. 1378-1384.

17. Mason J. Myocarditis and dilated cardiomyopathy An inflammatory link//Cardiovasc. Res. 2003. Vol. 60, N 1. P. 5-10.

18. Gauntt C. Coxsackievirus experimental heart diseases//Front. Biosci. 2003. Vol. 8, N 5. P. e23-35.

19. Engler R.J.M. et al. A Prospective Study of the Incidence of Myocarditis/Pericarditis and New Onset Cardiac Symptoms following Smallpox and Influenza Vaccination//PLOS ONE/ed. Horwitz M.S. 2015. Vol. 10, N 3. P. e0118283.

20. Pankuweit S., Ruppert V., Maisch B. Inflammation in dilated cardiomyopathy//Herz. 2004. Vol. 29, N 8. P. 788-793.

21. Pankuweit S., Portig I., Maisch B. Pathophysiology of Cardiac Inflammation: Molecular Mechanisms//Herz. 2002. Vol. 27, N 7. P. 669-676.

22. Maisch B. et al. Pathophysiology of viral myocarditis//Cardiovasc. Pathol. 2002. Vol. 11, N 2. P. 112-122.

23. D'Ambrosio A. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review//Heart. 2001. Vol. 85, N 5. P. 499-504.

24. Leone O. et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology//Cardiovasc. Pathol. 2012. Vol. 21, N 4. P. 245-274.

25. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies//Circulation. 1996. Vol. 93, N 5. P. 841-842.

26. Mason J.W. et al. A Clinical Trial of Immunosuppressive Therapy for Myocarditis//N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333, N 5. P. 269-275.

27. Felker G.M. et al. The Spectrum of Dilated Cardiomyopathy: The Johns Hopkins Experience with 1,278 Patients//Medicine (Baltimore). 1999. Vol. 78, N 4. P. 270-283.

28. Towbin J.A. et al. Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children//JAMA. 2006. Vol. 296, N 15. P. 1867.

29. Cooper L.T. Myocarditis//N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360, N 15. P. 1526-1538.

30. Vos T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with

disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013//The Lancet. 2015. Vol. 386, N 9995. P. 743-800.

31. Maron B.J. et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology//Circulation. 2015. Vol. 132, N 22.

32. Karjalainen J., Heikkilä J. Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience//Eur. Heart J. 1999. Vol. 20, N 15. P. 1120-1125.

33. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов [Electronic resource]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25276296> (accessed: 09.12.2019).

34. Wakafuji S., Okada R. Twenty year autopsy statistics of myocarditis incidence in Japan//Jpn. Circ. J. 1986. Vol. 50, N 12. P. 1288-1293.

35. Gore I., Saphir O. Myocarditis//Am. Heart J. 1947. Vol. 34, N 6. P. 827-830.

36. Basso C. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings//Cardiovasc. Res. 2001. Vol. 50, N 2. P. 290-300.

37. Passarino G. et al. Prevalence of myocarditis at autopsy in Turin, Italy//Arch. Pathol. Lab. Med. 1997. Vol. 121, N 6. P. 619-622.

38. Hufnagel G. et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID)//Herz. 2000. Vol. 25, N 3. P. 279-285.

39. Kytö V., Sipilä J., Rautava P. Gender differences in myocarditis: a nationwide study in Finland//Eur. Heart J. 2013. Vol. 34, N suppl_1.

40. Kytö V., Sipilä J., Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood//Heart. 2013. Vol. 99, N 22. P. 1681-1684.

41. Fairweather D., Cooper L.T., Blauwet L.A. Sex and Gender Differences in Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy//Curr. Probl. Cardiol. 2013. Vol. 38, N 1. P. 7-46.

42. Saji T. et al. Comparison of the Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Fulminant and Acute Myocarditis in Children//Circ. J. 2012. Vol. 76, N 5. P. 1222-1228.

43. Caforio A.L.P. et al. 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. Vol. 34, N 33. P. 2636-2648.

44. Schultz J.C. et al. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis//Mayo Clin. Proc. 2009. Vol. 84, N 11. P. 1001-1009.

45. Adams O. et al. Frequency and quantity of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction//Z. F. Kardiologie. 2004. Vol. 93, N 4. P. 300-309.

46. Kühl U. et al. High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With "Idiopathic" Left Ventricular Dysfunction//Circulation. 2005. Vol. 111, N 7. P. 887-893.

47. Kuethe F. et al. 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. Vol. 49, N 11. P. 1660-1666.

48. Stewart G.C. et al. Myocardial Parvovirus B19 Persistence: Lack of Association With Clinicopathologic Phenotype in Adults With Heart Failure//Circ. Heart Fail. 2011. Vol. 4, N 1. P. 71-78.

49. Lassner D. et al. Myocarditis – Personalized Medicine by Expanded Endomyocardial Biopsy Diagnostics//World J. Cardiovasc. Dis. 2014. Vol. 04, N 06. P. 325-340.
50. Pankuweit S. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens//Hum. Pathol. 2003. Vol. 34, N 5. P. 497-503.
51. Sabatine M.S. et al. Case 36-2007: A 31-Year-Old Woman with Rash, Fever, and Hypotension//N. Engl. J. Med./ed. Cabot R.C. et al. 2007. Vol. 357, N 21. P. 2167-2178.
52. Cooper L.T. 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 Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology//Eur. Heart J. 2007. Vol. 28, N 24. P. 3076-3093.
53. Kindermann I. et al. Update on Myocarditis//J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 59, N 9. P. 779-792.
54. Sagar S., Liu P.P., Cooper L.T. Myocarditis//Lancet Lond. Engl. 2012. Vol. 379, N 9817. P. 738-747.
55. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis//Eur. Heart J. 2008. Vol. 29, N 17. P. 2073-2082.
56. McCarthy R.E. et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis//N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342, N 10. P. 690-695.
57. William Dec G. Introduction to Clinical Myocarditis//Myocarditis: From Bench to Bedside/ed. Cooper L.T. Totowa, NJ: Humana Press, 2003. P. 257-281.
58. Baccouche H. et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease//Eur. Heart J. 2009. Vol. 30, N 23. P. 2869-2879.
59. Frustaci A. et al. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration//Eur. Heart J. 2007. Vol. 28, N 6. P. 733-740.
60. Dec G.W. et al. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction//J. Am. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 20, N 1. P. 85-89.
61. Ferreira V.M. et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging//JACC Cardiovasc. Imaging. 2013. Vol. 6, N 10. P. 1048-1058.
62. Abdel-Aty H. et al. Diagnostic Performance of Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Suspected Acute Myocarditis//J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45, N 11. P. 1815-1822.
63. van Nierop J., Limburg A., van Ofwegen-Hanekamp C.E.E. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction//Neth. Heart J. 2015. Vol. 23, N 10. P. 502-504.
64. Basman C. et al. Diagnostic Approach to Myocarditis Mimicking Myocardial Infarction at Initial Presentation//Cardiol. Res. 2016. Vol. 7, N 6. P. 209-213.
65. Kühl U. et al. Parvovirus B19 Infection Mimicking Acute Myocardial Infarction//Circulation. 2003. Vol. 108, N 8. P. 945-950.
66. Basic D., Gupta S., Kwong R.Y. Parvovirus B19-Induced Myocarditis Mimicking Acute Myocardial Infarction: Clarification of Diagnosis by Cardiac Magnetic Resonance Imaging//Circulation. 2010. Vol. 121, N 7.
67. Collier R.J. Diphtheria toxin: mode of action and structure//Bacteriol. Rev. 1975. Vol. 39, N 1. P. 54-85.
68. Stockins B.A. et al. Prognosis in patients with diphtheric myocarditis and bradyarrhythmias: assessment of results of ventricular pacing//Br. Heart J. 1994. Vol. 72, N 2. P. 190-191.
69. Bethell D.B. et al. Prognostic value of electrocardiographic monitoring of patients with

severe diphtheria//Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 1995. Vol. 20, N 5. P. 1259-1265.

70. Mestroni L. et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy//Eur. Heart J. 1999. Vol. 20, N 2. P. 93-102.

71. Brady W.J. et al. Myocarditis: emergency department recognition and management//Emerg. Med. Clin. North Am. 2004. Vol. 22, N 4. P. 865-885.

72. Brown C.A., O'Connell J.B. Implications of the Myocarditis Treatment Trial for clinical practice//Curr. Opin. Cardiol. 1996. Vol. 11, N 3. P. 332-336.

73. Deswal A. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST)//Circulation. 2001. Vol. 103, N 16. P. 2055-2059.

74. Lauer B. et al. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis//J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 35, N 1. P. 11-18.

75. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools//Eur. Heart J. 2007. Vol. 28, N 11. P. 1279-1280.

76. deFilippi C.R. et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults//JAMA. 2010. Vol. 304, N 22. P. 2494-2502.

77. Deardorff R., Spinale F.G. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure//Biomark. Med. 2009. Vol. 3, N 5. P. 513-523.

78. Emdin M. et al. Old and new biomarkers of heart failure//Eur. J. Heart Fail. 2009. Vol. 11, N 4. P. 331-335.

79. Caforio A.L.P. et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives//Circulation. 2007. Vol. 115, N 1. P. 76-83.

80. Zhang L. et al. Autoantibodies against the myocardial beta1-adrenergic and M2-muscarinic receptors in patients with congestive heart failure//Chin. Med. J. (Engl.). 2002. Vol. 115, N 8. P. 1127-1131.

81. Maisch B. et al. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI)//Herz. 2005. Vol. 30, N 6. P. 535-544.

82. Frustaci Andrea et al. Immunosuppressive Therapy for Active Lymphocytic Myocarditis//Circulation. 2003. Vol. 107, N 6. P. 857-863.

83. Staudt A. et al. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy//J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 44, N 4. P. 829-836.

84. Störk S. et al. Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy//Am. Heart J. 2006. Vol. 152, N 4. P. 697-704.

85. Warraich R.S. et al. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates//Am. Heart J. 2002. Vol. 143, N 6. P. 1076-1084.

86. Deubner N. et al. Cardiac beta1-adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETiCS) Study//Eur. J. Heart Fail. 2010. Vol. 12, N 7. P. 753-762.

87. Mahfoud F. et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility?//Eur. Heart J. 2011. Vol. 32, N 7. P. 897-903.

88. Liu P. et al. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response//Can. J. Cardiol. 1996. Vol. 12, N 10. P. 935-943.

89. Klingel K. et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation.//Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1992. Vol. 89, N 1. P. 314-318.
90. Baboonian C., Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease//Heart Br. Card. Soc. 1997. Vol. 78, N 6. P. 539-543.
91. Mahrholdt H. et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis//Circulation. 2006. Vol. 114, N 15. P. 1581-1590.
92. Grün S. et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery//J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 59, N 18. P. 1604-1615.
93. Ukena C. et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis//Eur. J. Heart Fail. 2011. Vol. 13, N 4. P. 398-405.
94. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version//Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc. 2011. Vol. 75, N 3. P. 734-743.
95. Yilmaz A. et al. Imaging in inflammatory heart disease: from the past to current clinical practice//Hell. J. Cardiol. HJC Hell. Kardiologike Epitheorese. 2009. Vol. 50, N 6. P. 449-460.
96. Felker G.M. et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis//J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 36, N 1. P. 227-232.
97. Fields C.L. et al. Thallium-201 scintigraphy in the diagnosis and management of myocardial sarcoidosis//South. Med. J. 1990. Vol. 83, N 3. P. 339-342.
98. Le Guludec D. et al. Myocardial sarcoidosis. Clinical value of technetium-99m sestamibi tomoscintigraphy//Chest. 1994. Vol. 106, N 6. P. 1675-1682.
99. O'Connell J.B. et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis//Circulation. 1984. Vol. 70, N 1. P. 58-62.
100. Ohira H., Tsujino I., Yoshinaga K. ¹⁸F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis//Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2011. Vol. 38, N 9. P. 1773-1783.
101. Сафиуллина А.А. et al. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии сердца у больных с воспалительной кардиомиопатией: сопоставление результатов с данными эндомикардиальной биопсии и клинической картиной//Терапевтический Архив. 2013. Vol. 85, N 4. P. 22-28.
102. Puntmann V.O. et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy//JACC Cardiovasc. Imaging. 2013. Vol. 6, N 4. P. 475-484.
103. Voigt A. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults--towards identification of myocardial inflammation//Eur. Radiol. 2011. Vol. 21, N 5. P. 925-935.
104. Friedrich M.G. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper//J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53, N 17. P. 1475-1487.
105. Kellman P. et al. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method//J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2012. Vol. 14, N 1. P. 63.
106. Сафиуллина А.А. et al. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда//Кардиологический Вестник. 2012. Vol. 7, N 1 (19). P. 41-46.
107. Röttgen R. et al. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters//Eur. Radiol. 2011. Vol. 21, N 6. P. 1259-1266.
108. Luetkens J.A. et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis//J. Am. Heart Assoc. 2016. Vol. 5, N 7.
109. Gutberlet M. et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence//Radiology. 2008. Vol. 246, N 2. P. 401-409.

110. Yilmaz A. et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance//Circulation. 2010. Vol. 122, N 9. P. 900-909.

111. Chow L.H. et al. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis//J. Am. Coll. Cardiol. 1989. Vol. 14, N 4. P. 915-920.

112. She R.C., Hammond E.H. Utility of immunofluorescence and electron microscopy in endomyocardial biopsies from patients with unexplained heart failure//Cardiovasc. Pathol. Off. J. Soc. Cardiovasc. Pathol. 2010. Vol. 19, N 4. P. e99-105.

113. Deckers J.W., Hare J.M., Baughman K.L. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center//J. Am. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 19, N 1. P. 43-47.

114. Shirani J., Freant L.J., Roberts W.C. Gross and semiquantitative histologic findings in mononuclear cell myocarditis causing sudden death, and implications for endomyocardial biopsy//Am. J. Cardiol. 1993. Vol. 72, N 12. P. 952-957.

115. Holzmann M. et al. 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//Circulation. 2008. Vol. 118, N 17. P. 1722-1728.

116. Parrillo J.E. et al. The 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//Circulation. 1984. Vol. 69, N 1. P. 93-101.

117. Ponikowski P. 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. Vol. 37, N 27. P. 2129-2200.

118. Mirabel M. et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support//Crit. Care Med. 2011. Vol. 39, N 5. P. 1029-1035.

119. Hsu K.-H. et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience//Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg. 2011. Vol. 40, N 3. P. 682-688.

120. Nohria A., Mielniczuk L.M., Stevenson L.W. Evaluation and Monitoring of Patients with Acute Heart Failure Syndromes//Am. J. Cardiol. 2005. Vol. 96, N 6. P. 32-40.

121. Forrester J.S., Diamond G.A., Swan H.J. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction//Am. J. Cardiol. 1977. Vol. 39, N 2. P. 137-145.

122. Park J.H. et al. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction//Heart Br. Card. Soc. 2010. Vol. 96, N 7. P. 533-538.

123. Baronia AK, Azim A, Narula G, et al. Should early venous oximetry be indicated in suspected cases of fulminant myocarditis?//BMJ. 1976. Vol. 1, N 6018. P. 1121-1123.

124. Vital F.M.R., Ladeira M.T., Atallah A.N. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema//Am J Emerg Med. 2007; 25(1): 122-123.

125. Park M. et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema//Crit. Care Med. 2004. Vol. 32, N 12. P. 2407-2415.

126. Felker G.M. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure//N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364, N 9. P. 797-805.

127. Ahmad T. et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure

Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury//Circulation. 2018. Vol. 137, N 19. P. 2016-2028.

128. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер(R)) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН)//Журнал Сердечная Недостаточность. 2011. Vol. 12, N 1 (63). P. 3-10.

129. DiNicolantonio J.J. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure?//Future Cardiol. 2012. Vol. 8, N 5. P. 707-728.

130. Murray M.D. et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure//Am. J. Med. 2001. Vol. 111, N 7. P. 513-520.

131. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар [Electronic resource]: Text.Serial.Journal//Кардиология. 2017. URL: <https://lib.ossn.ru/jour/article/view/299> (accessed: 17.11.2019).

132. Eapen Z.J. et al. Do countries or hospitals with longer hospital stays for acute heart failure have lower readmission rates?: Findings from ASCEND-HF//Circ. Heart Fail. 2013. Vol. 6, N 4. P. 727-732.

133. Hernandez A.F. et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure//JAMA. 2010. Vol. 303, N 17. P. 1716-1722.

134. Knauf H., Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states//J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997. Vol. 29, N 3. P. 367-372.

135. Martens P., Nijst P., Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure//Curr. Heart Fail. Rep. 2015. Vol. 12, N 6. P. 367-378.

136. van Vliet A.A. et al. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor//Am. J. Cardiol. 1993. Vol. 71, N 3. P. 21A-28A.

137. Butler J. et al. Rationale and Design of the ATHENA-HF Trial: Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined With Natriuresis Therapy in Heart Failure//JACC Heart Fail. 2016. Vol. 4, N 9. P. 726-735.

138. Bart B.A. et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome//N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367, N 24. P. 2296-2304.

139. Wakai A. et al. Nitrates for acute heart failure syndromes//Cochrane Database Syst. Rev. 2013. N 8. P. CD005151.

140. Cotter G. et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema//Lancet Lond. Engl. 1998. Vol. 351, N 9100. P. 389-393.

141. Belletti A. et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials//Br. J. Anaesth. 2015. Vol. 115, N 5. P. 656-675.

142. Mebazaa A. et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods//Intensive Care Med. 2011. Vol. 37, N 2. P. 290-301.

143. Elkayam U. et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure//Am. Heart J. 2007. Vol. 153, N 1. P. 98-104.

144. Cohn J.N. et al. A Dose-Dependent Increase in Mortality with Vesnarinone among Patients with Severe Heart Failure//N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339, N 25. P. 1810-1816.

145. Packer M. et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group//N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 325, N 21. P. 1468-1475.

146. De Backer D. et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock//N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362, N 9. P. 779-789.

147. Giamouzis G. et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart

failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial//J. Card. Fail. 2010. Vol. 16, N 12. P. 922-930.

148. Triposkiadis F.K. et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial//Int. J. Cardiol. 2014. Vol. 172, N 1. P. 115-121.

149. Chen H.H. et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial//JAMA. 2013. Vol. 310, N 23. P. 2533-2543.

150. Matsumori A. et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity//Jpn. Circ. J. 1999. Vol. 63, N 12. P. 934-940.

151. Kivikko M. et al. Effect of baseline characteristics on mortality in the SURVIVE trial on the effect of levosimendan vs dobutamine in acute heart failure: Sub-analysis of the Finnish patients//Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 215. P. 26-31.

152. Packer M. et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure//JACC Heart Fail. 2013. Vol. 1, N 2. P. 103-111.

153. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study//Eur. Heart J. 2009. Vol. 30, N 16. P. 1995-2002.

154. Chen H.S. et al. Corticosteroids for viral myocarditis//Cochrane Database Syst. Rev. / ed. Cochrane Heart Group. 2013.

155. Priori S.G. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)//Eur. Heart J. 2015. Vol. 36, N 41. P. 2793-2867.

156. V. Pavlicek, J. Wintrich, F. Mah-foud, et al. 650. Implanted cardioverter defibril-lator (ICD) therapy in patients with suspected myocarditis: time of implantation and oc-currence of ventricular ar-rhythmias//EP Europace, Volume 19, Issue suppl_3, 1 June 2017, Page iii128.

157. Chiale P. A. et al. Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis//American heart journal. – 1984. – T. 107. – N. 4. – C. 656-665.

158. Heart Failure Society Of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline//J. Card. Fail. 2006. Vol. 12, N 1. P. 10-38.

159. Milton Packer, What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction?//European Heart Journal, Volume 41, Issue 18, 7 May 2020, Pages 1757-1763

160. Rezkalla S. et al. Effect of metoprolol in acute coxsackievirus B3 murine myocarditis//J. Am. Coll. Cardiol. 1988. Vol. 12, N 2. P. 412-414.

161. Yuan Z. et al. Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: anti-inflammatory effects associated with antioxidant property//Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. Vol. 286, N 1. P. H83-90.

162. Steinbeck, G., Bach, P., & Haberl, R. (1986). Electrophysiologic and antiarrhythmic efficacy of oral sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias: Evaluation by programmed stimulation and ambulatory electrocardiogram.//Journal of the American College of Cardiology, 8(4), 949-958.

163. Boutitie F. et al. Amiodarone Interaction With β -Blockers: Analysis of the Merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) Databases//Circulation. 1999. Vol. 99, N 17. P. 2268-2275.

164. Kovoov P. et al. Comparison of sotalol with amiodarone for long-term treatment of spontaneous sustained ventricular tachyarrhythmia based on coronary artery disease//Eur. Heart J. 1999. Vol. 20, N 5. P. 364-374.
165. MacNeil D.J., Davies R.O., Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias//Am. J. Cardiol. 1993. Vol. 72, N 4. P. 44A-50A.
166. Kandolin R. et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression//Circ. Heart Fail. 2013. Vol. 6, N 1. P. 15-22.
167. Schumm J. et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis//J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson. 2014. Vol. 16. P. 14.
168. Мареєв В.Ю. et al. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) И острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение [Electronic resource]: Text.Serial.Journal//Кардиология. 2018. URL: <https://lib.ossn.ru/jour/article/view/243> (accessed: 17.11.2019).
169. Guglin, M., Nallamshetty, L. My-ocarditis: Diagnosis and Treat-ment.//Curr Treat Options Cardio Med 14, 637-651 (2012).
170. Katz S.D. Left ventricular thrombus and the incidence of thromboembolism in patients with congestive heart failure: can clinical factors identify patients at increased risk?//J. Cardiovasc. Risk. 1995. Vol. 2, N 2. P. 97-102.
171. Cioffi G. et al. Systemic thromboembolism in chronic heart failureA prospective study in 406 patients//Eur. Heart J. 1996. Vol. 17, N 9. P. 1381-1389.
172. Fuster V. et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy//Am. J. Cardiol. 1981. Vol. 47, N 3. P. 525-531.
173. Stratton J R et al. Fate of left ventricular thrombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy.//Circulation. 1988. Vol. 78, N 6. P. 1388-1393.
174. Howell M.D., Geraci J.M., Knowlton A.A. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study//J. Clin. Epidemiol. 2001. Vol. 54, N 8. P. 810-816.
175. Carson P.E. et al. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group//Circulation. 1993. Vol. 87, N 6 Suppl. P. VI102-110.
176. Lip G.Y.H. et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm: an executive summary of a joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis//Thromb. Haemost. 2012. Vol. 108, N 6. P. 1009-1022.
177. Samama M.M. et al. A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients//N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341, N 11. P. 793-800.
178. Turpie A.G. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial//Am. J. Cardiol. 2000. Vol. 86, N 12B. P. 48M-52M.
179. Ageno W., Turpie A.G.G. Clinical trials of deep vein thrombosis prophylaxis in medical patients//Clin. Cornerstone. 2005. Vol. 7, N 4. P. 16-22.
180. Konstantinides S.V. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism/The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)//Eur. Heart J. 2014. Vol. 35, N 43. P. 3033-3080.
181. Agnelli G. et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism//N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368, N 8. P. 699-708.
182. Agnelli G. et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous

Thromboembolism//N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369, N 9. P. 799-808.

183. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism//N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366, N 14. P. 1287-1297.

184. Homma S. et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm//N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366, N 20. P. 1859-1869.

185. Pelliccia A. et al. 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//Eur. Heart J. 2005. Vol. 26, N 14. P. 1422-1445.

186. Basso C. et al. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity//Cardiol. Clin. 2007. Vol. 25, N 3. P. 423-429, vi.

187. Schultheiss H.-P. et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy//Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc. 2016. Vol. 105, N 9. P. 763-773.

188. Kühl U. et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy//J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 60, N 14. P. 1295-1296.

189. Orange J.S. et al. 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. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117, N 4 Suppl. P. S525-553.

190. Gullestad L. et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure//Circulation. 2001. Vol. 103, N 2. P. 220-225.

191. Drucker N.A. et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population//Circulation. 1994. Vol. 89, N 1. P. 252-257.

192. McNamara Dennis M. et al. Controlled Trial of Intravenous Immune Globulin in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy//Circulation. 2001. Vol. 103, N 18. P. 2254-2259.

193. Herda L.R. et al. Effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin G substitution on cardiopulmonary exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy//Am. Heart J. 2010. Vol. 159, N 5. P. 809-816.

194. Bulut D. et al. Effect of protein A immunoabsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy//Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc. 2010. Vol. 99, N 10. P. 633-638.

195. Felix S.B. et al. Hemodynamic effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study//J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 35, N 6. P. 1590-1598.

196. Mobini R. et al. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoabsorption therapy in dilated cardiomyopathy//J. Autoimmun. 2003. Vol. 20, N 4. P. 345-350.

197. Legrand F., Klion A. Biologic Therapies Targeting Eosinophils: Current Status and Future Prospects//J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2015. Vol. 3, N 2. P. 167-174.

198. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options//Front. Cardiovasc. Med. 2019. Vol. 6. P. 48.

199. Cooper L.T. et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis//Am. J. Cardiol. 2008. Vol. 102, N 11. P. 1535-1539.

200. Brambatti M. et al. Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes//J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 70, N 19. P. 2363-2375.

201. Ammirati E. et al. Eosinophilic myocarditis: a paraneoplastic event//The Lancet. 2015.

Vol. 385, N 9986. P. 2546.

202. Akuthota P., Weller P.F. Spectrum of Eosinophilic End-Organ Manifestations//Immunol. Allergy Clin. North Am. 2015. Vol. 35, N 3. P. 403-411.

203. Ogbogu P.U. et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy//J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124, N 6. P. 1319-1325.e3.

204. Masi A.T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)//Arthritis Rheum. 1990. Vol. 33, N 8. P. 1094-1100.

205. Miszalski-Jamka T. et al. Noncorticosteroid Immunosuppression Limits Myocardial Damage and Contractile Dysfunction in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome)//J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65, N 1. P. 103-105.

206. Yanagisawa T. et al. Clinical significance of corticosteroid therapy for eosinophilic myocarditis//Int. Heart. J. 2011. Vol. 52, N 2. P. 110-113.

207. Rothenberg M.E. et al. Treatment of Patients with the Hypereosinophilic Syndrome with Mepolizumab//N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, N 12. P. 1215-1228.

208. Godsel L.M. et al. Captopril prevents experimental autoimmune myocarditis//J. Immunol. Baltim. Md 1950. 2003. Vol. 171, N 1. P. 346-352.

209. Zhang Y.-Y. et al. Protective effects of losartan in mice with chronic viral myocarditis induced by coxsackievirus B3//Life Sci. 2013. Vol. 92, N 24-26. P. 1186-1194.

210. Saegusa S. et al. Oral administration of candesartan improves the survival of mice with viral myocarditis through modification of cardiac adiponectin expression//Cardiovasc. Drugs Ther. 2007. Vol. 21, N 3. P. 155-160.

211. Sukumaran V. et al. Beneficial effects of olmesartan, an angiotensin II receptor type 1 antagonist, in rats with dilated cardiomyopathy//Exp. Biol. Med. Maywood NJ. 2010. Vol. 235, N 11. P. 1338-1346.

212. Piepoli M.F., Crisafulli A. Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes//Exp. Physiol. 2014. Vol. 99, N 4. P. 609-615.

213. Ribeiro J.P., Chiappa G.R., Callegaro C.C. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms//Rev. Bras. Fisioter. Sao Carlos Sao Paulo Braz. 2012. Vol. 16, N 4. P. 261-267.

214. Davies E.J. et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis//Eur. J. Heart Fail. 2010. Vol. 12, N 7. P. 706-715.

215. Pandey A. et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials//Circ. Heart Fail. 2015. Vol. 8, N 1. P. 33-40.

216. Corrà U. et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology//Eur. J. Heart Fail. 2018. Vol. 20, N 1. P. 3-15.

217. Bellet R.N., Adams L., Morris N.R. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness--a systematic review//Physiotherapy. 2012. Vol. 98, N 4. P. 277-286.

218. Арутюнов Г.П. Вопросы немедикаментозного лечения пациентов, страдающих сердечной недостаточностью//Журнал сердечная недостаточность. 2001. Vol. 2, N 1. P. 35.

219. Callegaro C.C. et al. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness//Respir. Physiol. Neurobiol. 2010. Vol. 171, N 1. P. 31-35.

220. Shah P. et al. Is Swimming Safe in Heart Failure? A Systematic Review//Cardiol. Rev. 2017. Vol. 25, N 6. P. 321-325.

221. Zamora E. et al. Estimated creatinine clearance: a determinant prognostic factor in heart

failure//Med Clin (Barc). 2008. Vol. 131, N 2. P. 47-51.

222. Colwell L., Quinn L. Glycemic control and heart disease//Nurs Clin North Am. 2001. Vol. 36, N 2. P. 321-331, vii-viii.

223. Ewid M. et al. AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction//BMC Res Notes. 2020. Vol. 13, N 1. P. 178.

224. Nishimura M., Nakayama K., Ishikawa Y. [Cardiac arrhythmias caused by electrolyte imbalance]//Nihon Rinsho. 1996. Vol. 54, N 8. P. 2207-2212.

225. Avanzas P. et al. Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-reactive protein levels in patients with chronic stable angina//Atherosclerosis. 2004. Vol. 175, N 1. P. 151-157.

226. Morici N. et al. [Relevance of complete blood count parameters in the assessment of acute coronary syndromes: a combined hematological and cardiological perspective]//G Ital Cardiol (Rome). 2019. Vol. 20, N 12. P. 694-705.

227. Núñez J. et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases//Curr Med Chem. 2011. Vol. 18, N 21. P. 3226-3233.

228. Bonaque J.C. et al. Red blood cell distribution width adds prognostic value for outpatients with chronic heart failure//Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012. Vol. 65, N 7. P. 606-612.

229. Suh S. et al. Relationship between serum bilirubin levels and cardiovascular disease//PLoS One. 2018. Vol. 13, N 2. P. e0193041.

Приложение А1

Состав рабочей группы

1. Арутюнов Г.П. – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный терапевт ДЗМ, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова,

2. Палеев Ф.Н. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,

3. Моисеева О.М. – д.м.н., заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова",

4. Драгунов Д.О. – к.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

5. Соколова А.В. – к.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

6. Арутюнов А.Г. – д.м.н., профессор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

7. Жиров И.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,

8. Благова О.В. – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии N 1 лечебного факультета, Привалова Е.В. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии N 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,

9. Габрусенко С.А. – д.м.н, старший научный сотрудник Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава РФ,

10. Гарганеева А.А. – д.м.н., профессор, заведующая отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии,

11. Гендлин Г.Е. – д.м.н., профессор, профессор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова Минздрава России,

12. Гиляревский С.Р. – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО МЗ РФ,

13. Дупляков Д.В. – д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического кардиологического диспансера, главный кардиолог Самарской области, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО СамГМУ,

14. Зайратьянц О.В. – профессор, д.м.н, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России,

15. Каратеев Д.Е. – заместитель директора по научной работе, заведующий отделом ранних артритов ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой,

16. Козилова Н.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней N 2 ФГБУЗ ВО "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" МЗ РФ,

17. Космачева Е.Д. – зав. кафедрой терапии, доктор медицинских наук, главный кардиолог Южного федерального округа, главный кардиолог Краснодарского края, заслуженный врач Российской Федерации,

18. Кочетов А.Г. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики РУДН,

19. Лопатин Ю.М. – д.м.н., профессор заведующий кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ Волгоградского Государственного Медицинского Университета,

20. Мелехов А.В. – д.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

21. Митрофанова Л.Б. – д.м.н., зав НИЛ патоморфологии ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова",

22. Нарусов О.Ю. – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,

23. Насонова С.Н. – к.м.н. старший научный сотрудник НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,

24. Недоступ А.В. – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии N 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,

25. Никулина С.Ю. – д.м.н., профессор, проректор КрасГМУ,

26. Орлова Я.А. – д.м.н., профессор, заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний МГУ имени М.В. Ломоносова Медицинский научно-образовательный центр,

27. Потешкина Н.Г. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,

28. Ребров А.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского, заслуженный врач РФ,

29. Саидова М.А. – д.м.н., профессор, руководитель отдела, заведующая отделением НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,

30. Седов В.П. – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,

31. Сеницын В.Е. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии Факультета Фундаментальной Медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий отделом лучевой диагностики МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, президент Российского Общества Рентгенологов и Радиологов,

32. Ситникова М.Ю. – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель НИО сердечной недостаточности, профессор кафедры терапии ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова",

33. Скворцов А.А. – д.м.н. ведущий научный сотрудник НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,
34. Скибицкий В.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
35. Стукалова О.В. – к.м.н. старший научный сотрудник НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,
36. Тарловская Е.И. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней НижГМА,
37. Терещенко С.Н. – д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по научной работе Генеральный директор ФГБУ "НМИЦ Кардиологии" Минздрава России,
38. Усов В.Ю. – д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики Томского НИМЦ НИИ кардиологии,
39. Фамин И.В. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии, главный специалист по терапии приволжского окружного медицинского центра,
40. Чесникова А.И. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней N 1 ФГБОУ ВО "Ростовский ГМУ",
41. Шапошник И.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета, главный кардиолог г. Челябинска,
42. Шостак Н.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог
2. Врач-терапевт
3. Врач общей практики (семейный врач)
4. Врач-терапевт участковый

В ходе разработки КР использованы международные шкалы уровня убедительности рекомендаций и уровня достоверности доказательств (Таблицы П1 и П2), а также новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (Таблицы П3, П4 и П5), введенная в 2018 г. ФГБУ ЦЭКМП Минздрава РФ. Формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций, одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций.

Таблица П1. Классы показаний согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (ЕОК).

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнанно, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/не эффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Таблица П2. Уровни достоверности доказательств согласно рекомендациям Европейского 2023 Общества Кардиологов (ЕОК).

Уровни достоверности доказательств, ЕОК

A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица П3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровни достоверности доказательств (УДД)

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их

пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации"	
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица П5. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендации (УРР)	
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации"	
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, – а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3

Связанные документы

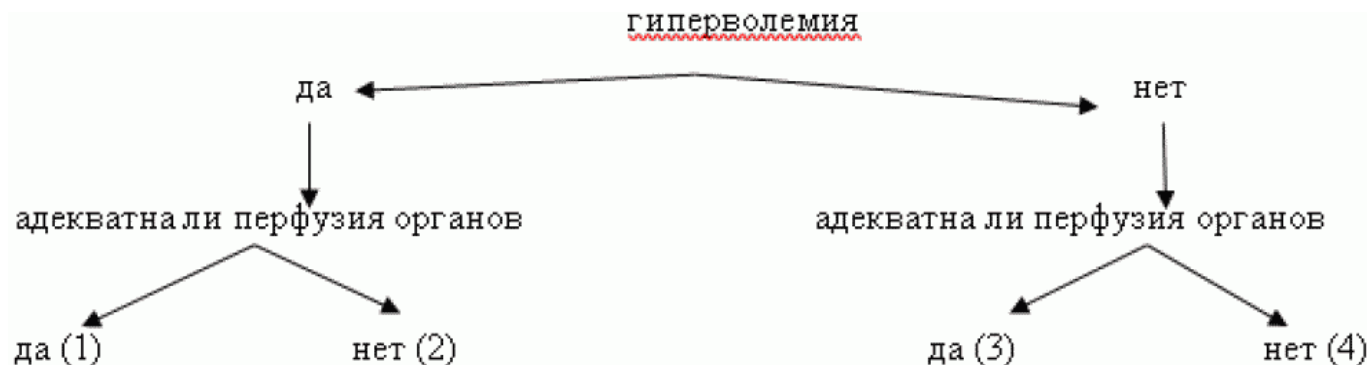
- Приказ Минздрава РФ от 15 ноября 2012 г. N 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями".
- Приказ Минздрава РФ от 10 мая 2017 г. N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".
- Приказ Минздрава РФ от 24 декабря 2012 г. N 1554н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности".
- Приказ Минздравсоцразвития РФ от 28 февраля 2006 г. N 129 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным миокардитом неуточненным".
- Приказ Минздрава РФ от 28.02.2019 N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой

в клинические рекомендации информации".

Приложение Б

Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм выбора тактики лечения пациента с острым миокардитом на основании исходного гемодинамического профиля



Ситуация (1) У пациента очевидна гиперволеми́я, но перфузия органов адекватна, такой фенотип по классификации J.S. Forrester и L.W. Stevenson характеризуется как "влажный – теплый". Показано назначение диуретиков, вазодилататоров и при их неэффективности – ультрафильтрации.

Ситуация (2) У пациента очевидна гиперволеми́я, но перфузия органов неадекватна, такой фенотип по классификации J.S. Forrester и L.W. Stevenson характеризуется как "влажный – холодный". При уровне систолического давления менее 90 мм рт. ст. показаны: препараты с положительным инотропным эффектом – адренергические и дофаминергические средства (C01CA), вазопрессоры, диуретики, и при неэффективности – методы механической поддержки кровообращения.

При уровне систолического давления более 90 мм рт. ст. показаны: вазодилататоры, диуретики, и при неэффективности мочегонной терапии – препараты с положительным инотропным эффектом – адренергические и дофаминергические средства (C01CA).

Ситуация (3) У пациента нет гиперволеми́и и перфузия органов неадекватна, такой фенотип по классификации J.S. Forrester и L.W. Stevenson характеризуется как "сухой – холодный". В этой ситуации показаны препараты с положительным инотропным эффектом – адренергические и дофаминергические средства (C01CA).

Ситуация (4) У пациента нет гиперволеми́и и перфузия органов адекватна, такой фенотип по классификации J.S. Forrester и L.W. Stevenson характеризуется как "сухой – теплый". В этой ситуации показана обычная терапия.

Приложение В

Информация для пациентов

Миокардит – это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

Советы пациенту и его семье

Удовлетворительное самочувствие и отсутствие симптомов недостаточности кровообращения не исключают возникновения рецидивов. В связи с этим необходимо регулярное диспансерное наблюдение у врача (не менее 1 года).

Необходима регулярная профилактика инфекционных заболеваний.

- Вакцинация против кори, краснухи, паротита, гриппа и полиомиелита
- Вакцинация против пневмококка (с использованием вакцины для профилактики пневмококковых инфекций)

В остром периоде миокардита необходимо избегать интенсивных физических нагрузок.

В период реабилитации рекомендуется физическая активность от низкой до умеренной интенсивности, под наблюдением врача-специалиста.

Приложение Г

Приложение Г1

Клинико-морфологическая классификация миокардита Е.В. Lieberman ET Al. (1991)

Клиническая характеристика	Клиническая форма миокардита			
	молниеносные	подострые	хронически активные	хронически персистирующие
Начало заболевания	Четко очерченное начало заболевания в течение 2 недель	Менее отчетливое начало заболевания по сравнению с молниеносной формой миокардита	Нечетко очерченное начало заболевания	Нечетко очерченное начало заболевания
Данные	Множественны	У большинства	Активный или	Длительное

эндомиокардиальной биопсии	е очаги активного воспаления	пациентов слабовыраженное воспаление. Активный и пограничный миокардит у 80% и 20% пациентов соответственно	пограничный миокардит	сохранение воспалительной инфильтрации в миокарде в сочетании с некрозом миоцитов
Выраженность дисфункции ЛЖ	Снижение ФВ ЛЖ в отсутствие дилатации ЛЖ	Снижение ФВ ЛЖ и дилатация ЛЖ	Умеренное снижение функции ЛЖ	Отсутствие дисфункции желудочков
Исход	В течение 2 недель 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

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, КМП – кардиомиопатия.

Приложение Г2

Клинические варианты дебюта миокардита (классификация клиники Mayo)

Миокардит		
Низкий риск	Промежуточный риск ("серая зона")	Высокий риск
Боль в грудной клетке Суправентрикулярные нарушения ритма	Умеренно выраженные сохраняющиеся структурные и функциональные изменения миокарда	Стойкая декомпенсация кровообращения Выраженная стойкая дисфункция ЛЖ

AV-блокады	Нестойкие желудочковые аритмии	Жизнеугрожающие аритмии
Сохраненная сократительная функция сердца	Позднее накопление гадолиния в миокарде в отсутствие ремоделирования камер сердца	Стойкие AV-блокады на фоне выраженной дисфункции ЛЖ
Быстрый ответ на проводимую терапию (1-4 недели)	Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости не регистрируются Синкопальных состояний нет	Рецидивирующие синкопальные состояния
Прогноз благоприятный	Прогноз неопределенный	Прогноз неблагоприятный

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, AV-блокада – атриовентрикулярная блокада

Новые, изданные в 2020-2021 гг. и официально утверждённые Минздравом РФ, клинические рекомендации (руководства, протоколы лечения) – на нашем сайте.

Интернет-ссылка:

http://disuria.ru/load/zakonodatelstvo/klinicheskie_rekomendacii_protokoly_lechenija/54.



Если где-то кем-то данный документ был ранее распечатан, данное изображение QR-кода поможет вам быстро перейти по ссылке с бумажной копии – в нём находится эта ссылка.