

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО
НОЗОЛОГИИ «МИОКАРДИТЫ»**

ТАШКЕНТ 2025

"СОГЛАСОВАНО"

**Директор Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра кардиологии**

Х.Г. Фозилов



(Handwritten signature in blue ink)

_____ **2025** год

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО НОЗОЛОГИИ «МИОКАРДИТЫ»

ТАШКЕНТ – 2025

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«МИОКАРДИТЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Введение

1) Код(ы) МКБ-10:

I40	Острый миокардит
I40.0	Инфекционный миокардит Септический миокардит При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95-B97).
I40.1	Изолированный миокардит
I40.8	Другие виды острого миокардита
I40.9	Острый миокардит неуточненный
I41	Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках
I41.0*	Миокардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках Миокардит: дифтерийный (A36.8+). Гонококковый (A54.8+). Менингококковый (A39.5+). сифилитический (A52.0+). Туберкулезный (A18.8+).
I41.1*	Миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках Гриппозный миокардит (острый): вирус идентифицирован (J10.8+) вирус не идентифицирован (J11.8+) Паротитный миокардит (B26.8+)
I41.2*	Миокардит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках Миокардит при: болезни Шагаса (хронический) (B57.2+) . острой (B57.0+) . токсоплазмозе (B58.8+)
I41.8*	Миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках Ревматоидный миокардит (M05.3+) Саркоидный миокардит (D86.8+)
I51.4	Миокардит неуточненный Фиброз миокарда Миокардит: БДУ хронический (интерстициальный)

Код(ы) МКБ-11:

BC42.Z	Миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках
BC42.1	Инфекционный миокардит
BC42.1&XN3BH	Вирусный миокардит
BC42.1&XN74M	Бактериальный миокардит
BC42.3	Ревматический миокардит
BC42.Y	Миокардит другой уточнённый
BC42.1&XN8AY	Грибковый миокардит
1A62.1/BC42.1	Сифилитический миокардит
BC42.1&XN9S1	Паразитарный миокардит
1A72.Y/BC42.1	Гонококковый миокардит
BC42.2	Эозинофильный миокардит
BC42.0	Гигантоклеточный миокардит
1C1C.Y/BC42.1	Менингококковый миокардит
4B20.Y	Саркоидный миокардит
1C17.Y/BC42.1	Дифтерийный миокардит

BC42.1&XN0WC	Аспергилёзный миокардит
BC42.1&XT8W&XN74M	Хронический бактериальный миокардит
BC42.1&XT5R&XN74M	Острый бактериальный миокардит
1D80.Y/BC42.1	Паротитный миокардит
1F57.Y/BC42.1	Токсоплазмозный миокардит
1A07.Y/BC42.1	Брюшнотифозный миокардит
BC42.1&XN4YH	Риккетсиозный миокардит
1B41.2	Острый ревматический миокардит
1D85.4	Миокардит, обусловленный вирусом Коксаки
1B12.0/BC42.1	Туберкулёзный миокардит
1F53.2/BC42.1	Миокардит, обусловленный болезнью Чагаса
1E32/BC42.1	Гриппозный миокардит, вирус не идентифицирован
1E30/BC42.1	Другой гриппозный миокардит

2) Дата разработки и пересмотра протокола;

01.05.2025г. и 2029г.

3) Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов (Ф.И.О., Место работы, звание/должность);

1. Срождинова Н.З. – доктор медицинских наук, ученый секретарь Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.
2. Низамов У.И. – PhD, главный врач Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.
3. Толипова Ю.Ш. – доктор медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и геронтологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников

4) Рецензенты (2 внешних, на уровне республики и из зарубежной страны) (Ф.И.О., Место работы, звание и должность);

1. Асымбекова Э.У. – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник КДО ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева
2. Абдуллаев А.Х. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории реабилитации РСНПМЦТМР

5) Когда были проведены обсуждения (даты и номер выписки из протоколов обсуждения Ученых Советов медицинских учреждений);

Заседание Ученого Совета РСНПМЦК, протокол №13 от 25 сентября 2023г.

Заседание правления Ассоциации кардиологов Узбекистана, протокол №5 от 27 сентября 2023г.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.Э., начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного

специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

б) Сокращения, используемые в протоколе;

ААБ– альфа-адреноблокаторы

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

ИАПФ– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

АД– артериальное давление

СМАД – суточный мониторинг артериального давления

ДМАД – домашний мониторинг артериального давления

АГ– артериальная гипертензия

АГП– антигипертензивный препарат

АГТ– антигипертензивная терапия

АКС–ассоциированное клиническое состояние

АЛТ– аланинаминотрансфераза

АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II

АСК– ацетилсалициловая кислота

АСТ– аспаратаминотрансфераза

БАБ– β -адреноблокаторы

ОНМК– острое нарушение мозгового кровообращения

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь

ОПП– острое поражение почек

ФП – фибрилляция предсердий

ОТ – объём талии

ГК– гипертонический криз

ПОМ– поражение органов мишеней

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДГП– дигидропиридин

ДЛП– дислипидемия

ЕАК – Европейская ассоциация кардиологов

ВОЗ– Всемирная организация здравоохранения

УД – уровень достоверности

ИМ – инфаркт миокарда

ТИМ– толщина интима-медии

ИСАГ– изолированная систолическая артериальная гипертензия

АК– антагонисты кальция

КТ– компьютерная томография

СКФ– скорость клубочковой фильтрации

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

МКБ-10 – международная классификация болезней-10

СД – сахарный диабет

МАУ– микроальбуминурия

АМР– антагонисты минералокортикоидных рецепторов

МРТ– магнитно-резонансная томография

МС_ метаболический синдром

МТ– медикаментозная терапия

НТГ– нарушение толерантности к глюкозе

ФВ – фракция выброса
ОХС– общий холестерин
ПГТТ– пероральный глюкозотолерантный тест
ЛПНП– липопротеины низкой плотности
ПИКС– постинфарктный кардиосклероз
СРПВ– скорость распространения пульсовой волны
РААС– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ– рандомизированное контролируемое исследование
САД– систолическое артериальное давление
ХБП– хроническая болезнь почек
Ож– ожирение
ХОБЛ– хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН– хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ИМТ– индекс массы тела
ТГ– триглицериды
ЛПИ– лодыжечно-плечевой индекс
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ЧКВ– чрезкожное коронарное вмешательство
ППТ – площадь поверхности тела
ОКС– острый коронарный синдром
ОПСС– общее периферическое сопротивление сосудов
УЗИ– ультразвуковое исследование
СМП – средний медицинский персонал
ФР– фактор риска
ХС– холестерин
ЦВЗ– цереброваскулярное заболевание
ЛЖ– левый желудочек
ГЛЖ– гипертрофия левого желудочка
ИММЛЖ– индекс массы миокарда левого желудочка
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ЭКГ– электрокардиография
ЭхоКГ– эхокардиография
СН– сердечная недостаточность
СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса
ЛПВН–липопротеины высокой плотности
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЧСС– частота сердечных сокращений
ССО– сердечно-сосудистые осложнения
ССЗ– сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистый риск
EASD – Европейская Ассоциация по изучению Диабета
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – диагностика хронической болезни почек по эпидемиологическим особенностям
ESC – Европейское Общество Кардиологов

ESH – Европейское Общество по Артериальной гипертензии

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

HbA1c – гликированный гемоглобин

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease – шкала по оценке функции почек

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation (системная оценка коронарного риска)

CHA2DS2VASc – Шкала по оценке риска возникновения инсульта у больных с фибрилляцией предсердий.

7) Пользователи протокола по данной нозологии;

Врачи скорой неотложной помощи, врачи общей практики, терапевты, кардиологи, эндокринологи, неврологи, студенты медицинских ВУЗов, клинические ординаторы, магистры.

8) Категория пациентов в данной нозологии;

Больные с миокардитами.

9) Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины.

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «МИОКАРДИТЫ»	4
НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «МИОКАРДИТЫ»	26
НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЛОЗИОЛОГИИ «МИОКАРДИТЫ»	33

Шкала оценки классов рекомендаций Европейского общества кардиологов

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется/ показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/ эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Шкала оценки уровней достоверности доказательств Европейского общества кардиологов

A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований

2. Основная часть.

1) Ведение (краткая аннотация до 0,5 страниц);

Под миокардитом понимают совокупность клинических и морфологических изменений тканей сердца (кардиомиоциты, клетки проводящей системы, соединительнотканной структуры и т.д.) в случаях, когда доказано или обосновано предполагается наличие воспалительных изменений миокарда инфекционной или аутоиммунной природы. Воспалительный процесс может быть как острым, так и хроническим и является следствием воздействия различных этиологических факторов, поражающих миокард непосредственно и/или опосредовано через аллергические и иммунные механизмы.

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

Из-за значительной вариабельности клинических проявлений, точные данные об эпидемиологии миокардитов неизвестны. Наиболее репрезентативные данные можно получить на основании материалов аутопсий. Известно, что при вскрытии молодых пациентов, погибших от внезапной сердечной смерти, миокардит выявлялся в 8,6-12% случаев. При изучении причин внезапной смерти у 1,5 млн. новобранцев военно-воздушных сил США, показано, что миокардит явился причиной гибели 5 из 19 человек, то есть более чем в 25% случаев. Вместе с тем, при аутопсии ВИЧ-инфицированных больных, этот показатель составлял уже 50%. По результатам специальных исследований с использованием различных диагностических критериев заболевания, частота фатального миокардита варьировала от 0,15 до 0,46 на 100000 человеко-лет наблюдений. Распространенность наиболее тяжелой формы, гигантоклеточного миокардита, невелика и составляет 0,0002-0,007%.

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

2) Определение (необходимо указать ссылку на использованный источник);

Миокардит — это воспалительное заболевание мышцы сердца, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических и физических факторов, а также возникающее при аллергических, аутоиммунных заболеваниях и трансплантации сердца [1-11].

Начало исследования воспаления сердечной мышцы можно отнести к первой четверти XIX века, впервые об этом упоминает J.N. Corvisart. Термин «миокардит»

и концепцию миокардита, как воспалительного поражения миокарда впервые предложил I.F. Soberheim в 1837 году. В 1900 году А. Fiedler, опираясь на клинические данные и результаты аутопсии, дал описание тяжёлого идиопатического поражения миокарда и обосновал концепцию первичного миокардита [7, 16]. Исследования, проведённые разными учёными до 1918 года, показали возможность возникновения миокардита в связи с инфекционными заболеваниями, в частности с гриппом и другими респираторными инфекциями. Постепенно диагноз миокардита приобрёл весьма широкое распространение, и до 1930-х годов его использовали для обозначения патологических процессов в миокарде, отмечаемых при большей части заболеваний сердца [2]. В качестве хронического миокардита рассматривались даже изменения в миокарде у лиц, страдавших ИБС и артериальной гипертензией. В 1930-е годы появляется ряд исследований, в том числе и работы Г. Ф. Ланга, в которых указывалось, что при многих сердечных заболеваниях воспаление в миокарде отсутствует, а преобладающими являются дегенеративные изменения. Благодаря этим работам неоправданно популярный диагноз миокардита исчезает и заменяется термином «дистрофия миокарда» [45, 49]. До 1950-х годов к термину миокардит обращались только в связи с ревматизмом и дифтерией. Диагноз миокардита вновь завоевал себе право на жизнь после второй мировой войны после опубликования I. Gore и O. Saphir результатов патологоанатомических исследований, где авторы обнаружили на вскрытии в 4—9 % случаев воспалительные изменения миокарда, причём выяснилось, что значительная часть умерших в своё время перенесла вирусные или риккетсиозные заболевания. Наиболее активное изучение воспалительных заболеваний сердца началось в 1980-х годах с введением в широкую клиническую практику диагностической трансвенозной биопсии миокарда [1-3, 9-14].

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

3) Классификация (по этиологии, стадиям).

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

Основываясь на морфологической картине заболевания, все миокардиты, согласно Далласским критериям, можно разделить на **активные миокардиты**, при которых выявляется воспалительная инфильтрация миокарда с некротическими или дегенеративными изменениями, не характерными для ИБС, и **пограничные миокардиты**, характеризующиеся малым количеством воспалительных инфильтратов или отсутствием признаков повреждения кардиомиоцитов [5, 22, 30-35, 48].

В настоящее время в международной классификации МКБ-10, принятой в 1999 году, заболевания миокарда разделены на миокардиты и кардиомиопатии. К

сожалению, рубрика «Миокардиты» предполагает лишь острое течение заболевания, в то время как хронические миокардиты могут быть отнесены к рубрикам I 41.0 – миокардиты при бактериальных болезнях; I 41.2 – миокардиты при инфекционных и паразитарных инфекциях; I 41.8 - миокардиты при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

В нашей стране Н.Р. Палеевым была предложена классификация, предусматривающая деление миокардитов по этиологическому фактору, патогенезу патологического процесса, морфологии, распространенности, а также по клинической картине заболевания [20, 46-50].

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

1. Молниеносный (фульминантный) миокардит

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

2. Острый миокардит

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

3. Хронический активный миокардит

Начало заболевания настолько размытое, что пациент обычно не может точно сказать о сроках болезни. Характерно умеренное снижение сократительной способности миокарда, что приводит к ХСН средней тяжести. При гистологическом исследовании, наряду с воспалительными инфильтративными изменениями различной степени выраженности, отмечается выраженный фиброз. Также как и острый миокардит, хронический активный миокардит часто приводит к формированию дилатационной кардиомиопатии.

4. Хронический персистирующий миокардит

Как и хронический активный миокардит, данный вид миокардита начинается постепенно. Гистологически отмечаются длительно существующие воспалительные инфильтративные очаги с некротическими и фиброзными изменениями. Значимой дилатации полостей сердца, снижения ФВ ЛЖ не отмечается, что и определяет благоприятный исход заболевания.

5. Гигантоклеточный миокардит

Этот вид миокардитов характеризуется наличием гигантских многоядерных клеток (видоизмененных макрофагов, внутри которых можно обнаружить сократительные белки – остатки фагоцитированных фрагментов разрушенных кардиомиоцитов) с признаками активного воспаления и, возможно, рубцовой тканью. В клинической картине данного вида миокардита отмечается прогрессирующая рефрактерная сердечная недостаточность, а также устойчивые нарушения ритма и проводимости сердца. В анамнезе у таких пациентов могут быть указания на различные аутоиммунные заболевания. Прогноз при данном виде крайне неблагоприятный.

6. Эозинофильный миокардит

Еще одна форма миокардитов – эозинофильный миокардит. В клинической картине заболевания, кроме явлений сердечной недостаточности при незначительном снижении сократительной способности сердца, характерно образование тромбов в полостях сердца, приводящих к тромбоэмболическим осложнениям. В анамнезе у таких пациентов существуют указания на прием каких-либо лекарственных препаратов. В общем анализе крови может быть выявлена эозинофилия. В образцах биопсийного материала, наряду с очагами некроза кардиомиоцитов, можно выявить эозинофильное преобладание в воспалительном клеточном инфильтрате [1-3, 20, 26, 54].

3. Методы, подходы и процедуры диагностики

1) диагностические критерии (описание достоверных признаков заболевания в зависимости от степени тяжести процесса, по возможности с указанием уровня доказательности):

жалобы и анамнез (эпид. анамнез, анамнез жизни, анамнез болезни, характер возникновения и проявления синдрома по жалобам);

клиническое течение болезни, объективные и физикальные обследования пациентов по данной нозологии;

Клиническая картина

Первыми клиническими проявлениями миокардита, которые, как правило, проявляются на фоне или через несколько дней после начала острой респираторной вирусной инфекции, могут быть: повышение температуры, слабость, быстрая утомляемость, боли в различных группах мышц (миалгии). Мышечные симптомы являются следствием миозитов, вызванных миотропными вирусами (например, Коксаки группы А). Эти симптомы являются системным проявлением инфекционно-воспалительного процесса и часто маскируют начальную стадию заболевания, которое в дальнейшем может протекать без каких-либо кардиальных симптомов [1-6, 16-18, 47].

Однако, в большинстве случаев, через 3-5 дней после начала ОРВИ больные начинают предъявлять жалобы на ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца, одышку при небольшой физической нагрузке и даже в покое. Практически у всех больных появляются боли в области сердца тупого, ноющего, колющего характера, практически постоянные, не связанные с физической нагрузкой и не купирующиеся приемом нитратов. Боли в сердце могут быть обусловлены сопутствующим перикардитом, реже – истинной ишемией миокарда при его очаговом поражении, а также эндотелиальной дисфункцией [26-28, 66].

Первым проявлением миокардита может быть внезапная смерть, обусловленная желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков вследствие очагового

поражения миокарда, локализованного в области проводящей системы сердца. У больных с идиопатической желудочковой тахикардией миокардит диагностируется в 33% случаев [68]. Довольно часто заболевание начинается с тромбоэмболических осложнений по малому и, реже, большому кругу кровообращения. Тяжелые формы диффузного миокардита при быстром прогрессировании могут привести к острой сердечной недостаточности со смертельным исходом [20-22].

Следует отметить, что в ряде случаев, клиническая симптоматика на начальных стадиях заболевания может полностью отсутствовать. Первые субъективные симптомы миокардита по данным различных авторов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Первые субъективные симптомы заболевания у больных миокардитом

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

Развернутая клиническая картина миокардитов характеризуется в первую очередь сердечной недостаточностью. При преобладании вовлечения в процесс левого желудочка у больных имеются симптомы венозного застоя в легких: влажные хрипы, ортопноэ, одышка, приступы удушья. Симптомы правожелудочковой недостаточности проявляются набуханием шейных вен, гепатомегалией, периферическими отеками нижних конечностей. Симптомы сердечной недостаточности сочетаются с нарушениями ритма и проводимости, как правило, на фоне синусовой тахикардии. Довольно часто больных беспокоит кашель, эпизоды кровохарканья, обусловленные тромбоэмболиями в систему легочной артерии с развитием инфаркта легкого и периинфарктной пневмонии [70-74].

Клиническое течение миокардитов зависит от вовлечения в процесс левого, правого или обоих желудочков сердца, характера поражения сердца (очаговое или диффузное) и тяжести воспалительного процесса. Заболевание может протекать в легкой форме, в том числе латентной, и заканчиваться полным выздоровлением [2, 5]. Как правило, это очаговые миокардиты. При миокардитах средней тяжести адекватное лечение сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца также может приводить к выздоровлению через 3-6 месяцев от начала заболевания [18]. Тяжелые формы миокардитов, обусловленные диффузным воспалительным

поражением всех отделов сердца, протекают с явлениями прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушениями ритма и проводимости, а также тромбоэмболическими осложнениями. Частым исходом таких форм является развитие дилатационной кардиомиопатии или смерть, несмотря на проводимую терапию [43].

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

основные и дополнительные лабораторные исследования (например, повышение уровня лейкоцитов в крови с указанием цифровых показателей нормы и (или) показателей патологического состояния, по возможности необходимо указать уровни доказанности);

основные и дополнительные инструментальные исследования (например основные - рентгенологическое исследование, с интерпретацией результатов и с указанием признаков присущих данной нозологии; дополнительные - эзофагогастродуоденоскопия, с описанием и интерпретацией возможных признаков влияющих/или начинающихся развиваться в данной нозологии, по возможности необходимо указать уровни доказанности);

показания для консультации специалистов (профильного специалиста с указанием цели консультации);

Рутинные лабораторные исследования

Значимость проведения рутинных лабораторных исследований при миокардитах не очень велика. В общем анализе крови могут отмечаться лейкоцитоз, повышение СОЭ. При эозинофильных поражениях увеличивается количество эозинофилов, активность которых можно определить с помощью исследования уровня эозинофильного катионного протеина (значимость данного теста еще только предстоит установить в ходе проспективных исследований) [1-5].

Выявление **маркеров воспалительного ответа** (С-реактивный белок, фибриноген, цитокины и т.д.) может помочь врачу заподозрить наличие воспалительного процесса у пациента, при этом необходимо исключать другие причины повышения данных параметров (острые воспалительные заболевания, обострения хронических состояний) [5, 44, 79]. Таким образом, периферические маркеры воспаления неспецифичны для миокардита и могут рассматриваться лишь как дополнительный аргумент при постановке диагноза.

Биомаркеры некроза, такие как сердечные тропонины и креатинфосфокиназа (КФК), имеют невысокую специфичность, но могут использоваться для диагностики миокардита. У пациентов с острым миокардитом, концентрации в сыворотке тропонинов I и T повышаются чаще, чем МВ-фракция КФК, а высокие уровни тропонина T имеют также и прогностическое значение [2-6]. Тропонин I имеет высокую специфичность (89%), но низкую чувствительность (34%), для диагностики миокардита, тогда как повышение уровней МВ-изоэнзима КФК встречается в данной группе больных нечасто [26, 83].

Иммунологические методы диагностики миокардита

Исследование параметров клеточного иммунного статуса неспецифично, дает ограниченную информацию и не может использоваться для диагностики воспалительного процесса в миокарде [1-3].

Выявление серологических или молекулярно-генетических маркеров бактериальных или вирусных инфекций в периферической крови не может использоваться для окончательной верификации этиологического характера воспалительного процесса в миокарде. Доказательством значимости того или иного возбудителя в формировании миокардита может быть его выявление в материале биопсии [5, 28-33].

Важным элементом диагностики служит **выявление антимиеокардиальных антител**, свидетельствующих об аутоиммунном характере процесса. При этом отсутствие повышения данного параметра не исключает наличие миокардита, так как наличие воспалительного процесса в миокарде может развиваться без формирования аутоантител, выявляемых в данном тесте [44, 82-84].

Иммуногистохимическое исследование с выявлением специфических маркеров, таких как Т-лимфоциты (CD3), макрофаги (CD68) и другие лейкоцитарные антигены, увеличивает чувствительность выявления миокардита до 50%, то есть значительно больше, чем обычные гистологические методы [58-63]. Важным элементом этиологической диагностики миокардитов является выявление в образцах эндомиокардиальных биопсий инфекционных агентов (в первую очередь, вирусных) при помощи молекулярно-генетических методик [2, 3].

Дополнительные тесты для определения этиологического характера воспалительного процесса

Выполнение дополнительных серологических или молекулярно-генетических исследований образцов периферической крови, направленных на установление возможного этиологического характера процесса в миокарде, целесообразно при наличии соответствующей данному возбудителю клинической картины [1]. Необходимо учитывать, что обнаружение свидетельств наличия того или иного патогена в организме по биообразцам периферической крови не является строгим доказательством наличия воспалительного процесса в миокарде соответствующей этиологии. Серологические методы не следует использовать в качестве рутинных при дифференциальной диагностике миокардитов. Это может быть связано с тем, что пациенты попадают под внимание врача с выраженной задержкой после начала инфекции (недели-месяцы), то есть когда острая фаза миокардита уже завершилась [1-3, 55]. Кроме того, диагностическая значимость серологических методов лимитирована высокой распространенностью в популяции вирусов, вызывающих миокардит. Интерпретация таких результатов также затруднена другими факторами, такими как реактивация или ре-инфекция (например, при герпес-вирусной инфекции), или перекрёстными реакциями с вирусом Эпштейна-Барра или энтеровирусами [68, 69].

Электрокардиография

Несмотря на свою низкую чувствительность, электрокардиография (ЭКГ) широко используется в качестве скринингового метода. Изменения на ЭКГ у пациентов с миокардитом варьируют от неспецифических изменений зубца Т и изменений сегмента ST до инфаркто-подобных элеваций ST. Выявляются также нарушения предсердного или желудочкового проведения, различные аритмии. Известно, что наличие патологического зубца Q или свежая блокада левой ножки пучка Гиса

ассоциированы с большой частотой смертельных исходов и необходимостью в трансплантации сердца [1-5, 64, 65].

Прогностическая значимость ЭКГ изменений изучалась также и у пациентов с подозрением на миокардит. Показано, что с клиническими исходами в долгосрочном периоде ассоциировались следующие изменения на ЭКГ, зарегистрированные во время ЭМБ: длительность интервала QT с более 440 мс, отклонение электрической оси сердца, желудочковая экстрасистолия. Независимым предиктором сердечной смерти или потребности к пересадке сердца являлось расширение QRS более 120 мс. Таким образом, ЭКГ является быстрым и легким способом стратификации риска пациентов с подозрением на миокардит [2]. На ЭКГ при острых миокардитах чаще всего фиксируют синусовую тахикардию с неспецифическими изменениями сегмента ST и зубца T. Иногда определяется картина, напоминающая инфаркт миокарда с развитием элевации/депрессии сегмента ST и появлением патологического зубца Q. При наличии специфических нарушений, характерных для перикардита, можно думать о сочетании миокардита и перикардита, хотя это встречается достаточно редко. Чувствительность ЭКГ для диагностики миокардита низкая. Появление патологического зубца Q и блокады левой ножки пучка Гиса свидетельствует о плохом прогнозе и необходимости начала более агрессивной терапии [1-5, 64, 65].

Эхокардиография

Несмотря на отсутствие специфических изменений, которые можно выявить с помощью ЭхоКГ, проведение данного исследования, тем не менее, целесообразно у всех больных с миокардитом [1-5, 65, 67].

ЭхоКГ дает возможность, в первую очередь, исключить другие причины, приведшие к развитию сердечной недостаточности (гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатии, пороки сердца) [1, 3, 65].

Оценка размеров камер сердца, толщины его стенок, а также основных показателей, отражающих систолическую и диастолическую функцию желудочков (ФВ ЛЖ, импульсно-волновая и тканевая доплерография), позволяет в динамике отслеживать эффективность проводимой терапии.

Пациенты с молниеносной формой миокардита часто имеют резко выраженное снижение фракции выброса, нормальные размеры камер сердца и утолщение МЖП, обусловленное миокардиальным отеком, тогда как у пациентов с острым миокардитом отмечается расширение левого желудочка и нормальная толщина его стенок [2].

Для больных с подострыми и хроническими формами миокардита более характерно наличие значительной дилатации камер сердца со снижением общей сократительной способности различной степени [65].

У больных с миокардитом нередко удается обнаружить наличие зон нарушенной локальной сократимости (гипокинез, акинез), однако подобные изменения не позволяют провести дифференциальный диагноз с ишемической болезнью сердца [67].

Проведение ЭхоКГ также необходимо перед процедурой эндомикардиальной биопсии с целью исключения наличия выпота в полости перикарда и внутрисполостного тромбоза, которые определяются приблизительно у 25% больных [3].

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца в настоящее время является наиболее высокоинформативным неинвазивным инструментальным методом диагностики миокардита, позволяющим за одно исследование выявить и оценить как морфологические, так и функциональные нарушения [75]. В арсенале МРТ имеется ряд импульсных последовательностей и методик, позволяющих выявить и оценить процесс воспаления на различных его фазах [3]. В частности, для выявления отека миокарда в острой фазе воспаления обязательным является использование T2-взвешенных изображений. Наряду с ними протокол исследования пациентов с острым миокардитом должен включать T1-взвешенные изображения до и после контрастирования препаратами гадолиния (GD-DTPA). Исследование проводится сразу после введения контрастного препарата, для оценки так называемого раннего накопления. Соотношение интенсивности сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц, 4 или более, указывает на гиперемиию и отек в острый период воспаления. Наконец, обязательным является проведение отсроченного контрастирования с применением T1-взвешенных градиентных последовательностей. Отсроченное контрастирование позволяет визуализировать необратимые повреждения миокарда. Через 10 мин после введения контраста высокоинтенсивные области отражают фиброз и некроз в миокарде, нормальный (здоровый) миокард визуализируется низкоинтенсивным. Отсроченное контрастирование не позволяет дифференцировать острую и хроническую фазу воспаления, то есть интерпретация в значительной степени зависит от клинического контекста [75]. Сравнительные исследования данных магнитно-резонансной томографии и эндомиокардиальной биопсии, показали, что МРТ в настоящее время является самым адекватным и точным методом визуализации при воспалительных заболеваниях миокарда, ассоциированным с высокой чувствительностью и специфичностью [3, 75].

Эндомиокардиальная биопсия

Биопсия сердечной мышцы стала применяться в 50-х годах прошлого века, однако была ограничена торакотомией или трансторакальной игольчатой биопсией с большим (более 10%) количеством осложнений, включающих пневмоторакс, тампонаду сердца, повреждение коронарных артерий. В 1962 году Sakikibara и Kopno разработали катетерную, трансвазкулярную методику забора биопсийного материала, после чего метод стал значительно безопаснее: по установленному в полости желудочка направляющему катетеру (7-8 F) вводится специальное устройство с щипцами – биотом, биопсийные щипцы придвигают к стенке желудочка, раскрывают и, немного углубившись в эндокард, выкусывают кусочек (примерно 1x0.5 мм) эндомиокарда [1-3]. В среднем берется 3-6 образцов, желательно из разных мест: для правого желудочка - это межжелудочковая перегородка как наиболее толстая стенка камеры сердца, для левого желудочка выбор места биопсии не имеет особого значения (чаще задне-базальная стенка и верхушка). Образцы биопсийного материала далее передаются патоморфологам для световой и электронной микроскопии [3, 76]. Сосудистые доступы используются следующие: для правожелудочковой биопсии – югулярная, подключичная и бедренная вены, для левожелудочковой биопсии – бедренная артерия. Контакт с миокардом подтверждается ощущением упора в стенку желудочка и экстрасистолами на ЭКГ экрана монитора. Следует тщательно проверять (особенно при биопсии из левого желудочка) систему катетер-биотом на

предмет пузырьков воздуха и тромбов, поэтому направляющий катетер постоянно промывают гепаринизированным физиологическим раствором. Процедура проводится в рентгеноперационной под контролем ЭКГ, флюороскопии и регистрации давления с кончика катетера (по кривой давления это позволяет удостовериться, что направляющий катетер находится в желудочке) [18, 76].

2) диагностический алгоритм (все вышеперечисленные диагностические критерии показать в виде алгоритма);

Алгоритм каскадной («ступенчатой») диагностики миокардитов

- Ступень I: клинические симптомы: признаки сердечной недостаточности, слабость, лихорадка, утомляемость, одышка при нагрузке, боль в груди, сердцебиение, синкопальные и пресинкопальные состояния, нарушения ритма и проводимости
- Ступень II: структурные/функциональные изменения в сердце: ЭхоКГ (гипокинез, дилатация, региональная гипертрофия), тропонин, позитивная сцинтиграфия с In111-антимииозином + отсутствие изменений на коронароангиограмме или перфузионной сцинтиграфии миокарда
- Ступень III: специфические изменения на МРТ (отек и/или ранее контрастное усиление, позднее контрастное усиление)
- Ступень IV: ЭМБ: иммуногистохимические критерии воспаления, вирусный геном

3) дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований (четко прописывать с каким диагнозом дифференциальная диагностика и какие критерии):

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
ИБС	Боли в области сердца	ЭКГ, тест с физической нагрузкой, коронароангиография	Отсутствие признаков ишемии миокарда

4. Тактика лечения на амбулаторном уровне:

Все больные с миокардитом независимо от выраженности симптоматики лечатся в стационарных условиях

5. Показания для госпитализации с учетом видов оказания медицинской помощи:

1) показания для плановой госпитализации;

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, мониторингования гемодинамических параметров и проведения диагностических процедур.

2) показания для экстренной госпитализации.

- жизнеугрожающую аритмию
- тромбоэмболический синдром
- признаки гипоперфузии периферических органов

- кардиогенный шок и отек легких

6. Тактика лечения на стационарном уровне:

Несмотря на то, что, теоретически, лечение миокардита должно быть направлено на устранение его причины, эффективность такой специфической терапии была подтверждена только в ходе выполнения ограниченного числа исследований, включавших больных с такими воспалительными заболеваниями миокарда, как саркоидоз и гигантоклеточный миокардит. Следует отметить, что клинические исследования по оценке эффективности лечения сердечной недостаточности (СН) у больных с миокардитом никогда не проводились, в связи с чем приходится учитывать результаты экспериментальных исследований на животных [3-5, 45, 62-70].

Специфическая терапия

При миокардитах определенного типа, в основе развития которых лежат аутоиммунные процессы, применяют иммуносупрессивную терапию, например, у больных с гигантоклеточным миокардитом или саркоидозом. В случае гигантоклеточного миокардита сочетанное применение иммуносупрессантов (циклоsporина и кортикостероидов как в сочетании с азатиоприном или муруномабом-CDs, так и в отсутствие их применения) может улучшить в целом неблагоприятный прогноз, увеличивая медиану выживаемости до 12 мес. по сравнению с 3 мес. у нелеченых больных. При этом лишь у небольшого числа больных в течение года требуется применение устройств для механической поддержки гемодинамики. Прекращение применения иммуносупрессантов может приводить к развитию рецидива гигантоклеточного миокардита, а некоторых случаях к развитию смертельного исхода [58-60].

При саркоидозе сердца раннее применение иммуносупрессивной терапии, включающей высокие дозы кортикостероидов, сопровождается улучшением функции сердца. Имеется большая вариабельность данных с диапазоном 5-летней выживаемости от 60 до 90%. Специфическая терапия вирусных миокардитов пока не разработана [80-81].

Особенности лечения сердечной недостаточности у больных с миокардитом

Учитывая отсутствие специфического лечения вирусных миокардитов, для которого имелись данные об улучшении выживаемости без развития сердечной недостаточности (СН) терапия в настоящее время считается симптоматической и выбор ее основывается на клинических проявлениях заболевания. Начальная лекарственная терапия должна соответствовать современным рекомендациям по лечению больных с СН. Стандартный режим терапии больных с СН, который включает применение β -блокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), должна начинаться и подбираться в зависимости от функционального состояния больного по результатам оценки функционального класса по классификации NYHA (New York Heart Association). Более подробно базисные принципы, схемы, показания и противопоказания изложены в Рекомендациях по ведению пациентов с ХСН [51-53].

Особенности применения отдельных групп лекарственных препаратов

Ингибиторы АПФ и БРА

За счет рано начатого приема препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, возможно уменьшение выраженности дезадаптивного ремоделирования сердца, а также уменьшение вероятности прогрессирования заболевания до дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [2-4]. В экспериментальных моделях аутоиммунного или вирусного миокардита на мышах применение ингибитора АПФ каптоприла, а также БРА лозартана и олмесартана приводило к статистически значимому уменьшению выраженности воспаления, некроза и фиброза. У крыс с ДКМП, обусловленной экспериментальным аутоиммунным миокардитом, терапия олмесартаном приводила к улучшению функции левого желудочка (ЛЖ) и уменьшению прогрессирования ремоделирования сердца [5]. Кроме того, данные, полученные в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных, позволяют предположить, что применение ингибиторов АПФ и БРА позволяет снизить регуляцию возможных аутоиммунных компонентов заболевания в отсутствие увеличения концентрации инфекционных агентов, за счет которых возможно начало развития миокардита [3-6, 51].

Диуретики

Диуретики используют для предупреждения перегрузки жидкостью. Имеются данные о том, что применение торасемида в экспериментальной модели воспалительной кардиомиопатии у крыс приводит к замедлению прогрессирования миокардита до ДКМП за счет уменьшения выраженности фиброза, размера миоцитов и уровня миокардиальных белков, трансформирующих фактор роста $\beta 1$, а также уровней коллагена III типа, альдостеронсинтазы, которые не связаны с действием препарата на почки [2-4].

β -блокаторы

В острой фазе декомпенсации СН следует избегать применения β -блокаторов, так же как и в очень раннем периоде лечения больных с фульминантным миокардитом. Известно, что терапия β -блокаторами приводит к улучшению функции желудочков сердца, уменьшению частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, а также к увеличению выживаемости. Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что выбор β -блокатора определенного типа влияет на эффективность терапии при воспалительной кардиомиопатии. Были получены данные о том, что применение карведилола оказывает защитное действие на сердце крыс с аутоиммунным миокардитом за счет подавления воспалительных цитокинов, а также реализации антиоксидантных свойств, в то время как применение метопролола и пропранолола не приводило к подобным эффектам. Более того при использовании метопролола по сравнению с плацебо у мышей с экспериментальным миокардитом, вызванным вирусом Коксаки В3, отмечалось статистически значимое увеличение выраженности воспаления и некроза, а также увеличение смертности животных. Следует отметить, что установить механизм, которым можно было бы объяснить такие результаты, не удалось. У больных с предполагаемым миокардитом были получены данные, которые позволяют предположить о том, что отсутствие применения β -блокаторов сопровождается плохим прогнозом [2-4].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов рекомендуют больным с систолической дисфункцией ЛЖ и стойкой СН, тяжесть которой соответствует II-IV функциональному классу по классификации NYHA. Установлено, что

добавление антагонистов альдостерона к стандартной терапии СН у таких больных приводит к снижению потребности в госпитализациях и улучшению выживаемости. У мышей с экспериментальным вирусным миокардитом были подтверждены противовоспалительные эффекты применения эплеренона, которые проявлялись в подавлении протеиназ, выделяемых тучными клетками, что приводило к уменьшению выраженности ремоделирования сердца за счет подавления образования фиброза [2-5].

Отношение к использованию сердечных гликозидов

Известно, что применение сердечных гликозидов у больных с СН систолической дисфункцией ЛЖ, соответствующей II-IV функциональному классу по классификации NYHA, приводит к снижению частоты развития осложнений [3]. Следует помнить о том, что применение высоких доз дигоксина приводит к образованию провоспалительных цитокинов и усилению выраженности повреждения миокарда у мышей, зараженных вирусом. Кроме того, прием дигоксина может ограничивать применение максимальной дозы β -блокатора вследствие развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады. Следовательно, следует избегать применения дигоксина у больных с остро развившейся СН, которая обусловлена вирусным миокардитом [1-5].

Антагонисты кальция

В целом применение антагонистов кальция при лечении больных с остро развившейся СН не рекомендуется. Следует, однако, отметить, что в экспериментальной модели СН, вызванной вирусным миокардитом, были получены данные, которые позволяют предположить, что применение амлодипина оказывает защитное действие от повреждения миокарда у мышей за счет подавления чрезмерного образования оксида азота [2-5]. У крыс с СН, вызванной аутоиммунным миокардитом, изучали эффективность применения пранидипина по сравнению с амлодипином [16]. Результаты исследования свидетельствовали о том, что как при использовании пранидипина, так и амлодипина, отмечалось уменьшение прогрессирования дисфункции ЛЖ и ремоделирования сердца [19].

Мнение по поводу обоснованности применения нестероидных противовоспалительных средств и колхицина

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и колхицин применяют в качестве противовоспалительных средств при лечении перикардитов в качестве «неспецифической» противовоспалительной терапии, но отсутствуют показания для использования таких препаратов для лечения больных с миокардитом. В экспериментальных моделях острого вирусного миокардита у мышей применение индометацина и других НПВС приводило к увеличению выраженности воспаления в миокарде и увеличению смертности животных. Следовательно, применение НПВС в минимально необходимых дозах можно рассматривать только при лечении больных с перимиокардитом, у которых отсутствуют какие-либо нарушения функции ЛЖ и имеются выраженные боли в грудной клетке, обусловленные перикардитом [1-5, 25-28-63-66].

Этиотропная терапия

Следует уделить внимание этиотропной терапии. Необходимо отметить, что этиотропная терапия вирусных миокардитов не имеет сейчас достаточной доказательной базы и основана исключительно на эмпирическом опыте и мнении экспертов. Ещё раз следует отметить важность ограничения физической нагрузки

у пациентов с миокардитами, вызванными вирусами полиомиелита, Коксаки А и В, ЕСНО [55-58].

Поражение сердца при ВИЧ-инфекции развивается в 25—50% случаев, источник инфекции — саркома Капоши или оппортунистическая инфекция, определенная эффективность имеется при курсовом применении специфических лекарственных средств, например, зидовудина [3-5, 52-55].

В случае микоплазменной инфекции имеются единичные описания эффективности антибиотиков из класса макролидов, хламидийной или риккетсиозной инфекции — доксициклина [2, 5, 66].

В случае развития нарушений ритма сердца курс антибиотикотерапии при лаймской болезни (клещевом боррелиозе) составляет 20—30 сут и проводится по стандартной схеме. В связи с частыми нарушениями проводимости такие больные нуждаются в постоянном мониторинге ЭКГ; при возникновении АВ-блокад высокой степени может потребоваться временная электрокардиостимуляция [2-4, 56-58].

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

Основным лечебным мероприятием при дифтерии служит как можно более раннее введение противодифтерийной сыворотки (так как инактивация дифтерийного токсина возможна только до момента его фиксации в тканях) [1-3, 15, 66-8, 82].

Одновременно назначают антибиотики, к которым чувствителен возбудитель. Применение глюкокортикоидных средств (ГКС) не снижает риск развития неврологических и кардиологических осложнений дифтерии и не улучшают прогноз при миокардите, поэтому их назначение не рекомендовано [2-4]. Больным могут потребоваться интубация трахеи и искусственная вентиляция легких. В связи с частым развитием аритмий и нарушений проводимости больные дифтерией нуждаются в постоянном мониторинге ЭКГ и симптоматическом лечении нарушений ритма; при возникновении АВ-блокад высокой степени может потребоваться временная электрокардиостимуляция (ЭКС) [2, 5, 19-23].

При криптококковых грибковых миокардитах, вызванных *Cryptococcus neoformans*, обычно применяют комбинированную терапию, включающую антимикробные ЛС (амфотерицин В и фторцитозин). Точная продолжительность лечения не установлена [80-83].

Этиологическое лечение миокардитов при болезни Чагаса не разработано. В случае развития осложнений — нарушений проводимости (двухпучковые блокады), предсердных и желудочковых аритмий и ТЭ — проводится их симптоматическое лечение [2-4, 15-20].

Следует отметить, что при трихинеллезном миокардите эффективность применения мебендазола и тиабендазола не доказана [2-4].

В острую фазу болезни Kawasaki применяют гамма-глобулин и большие дозы ацетилсалициловой кислоты [2-4, 25, 63-66]. К сожалению, отсутствуют данные о частоте тяжелых побочных эффектов такого лечения [2-4].

При миокардитах, вызванных курсами лучевой терапии, лечение не разработано. В тяжелых случаях назначают глюкокортикоиды. По достижении эффекта дозы относительно быстро снижают (скорость снижения зависит от продолжительности

приема преднизолона) до полной отмены. Эффективность такой терапии достоверно не установлена [1, 5, 15, 79].

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

Следует отметить возможные осложнения лекарственной терапии миокардитов [79]. При миокардитах применение сердечных гликозидов для лечения СН сопряжено с высоким риском развития побочных эффектов, прежде всего желудочковых аритмий. Эти аритмии обычно рефрактерны к антиаритмической терапии [2, 79]. У больных тяжело текущим миокардитом, сопровождающимся выраженной СН, возможно значительное снижение функции почек в результате застоя крови в большом круге кровообращения. Назначение антибактериальных и тем более противовирусных препаратов без учета уровней креатинина и азота мочевины в сыворотке крови может привести к появлению токсических эффектов [2, 26, 79]. Применение антиаритмических средств при миокардите сопряжено с повышенным риском их аритмогенного действия и оправдано только при наличии у больных аритмий, опасных для жизни или нарушающих гемодинамику [79].

Таблица-1

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения): необходимо указать уровни доказанности

(<https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Subspecialty/Working%20Groups/Myocardial%20and%20Pericardial%20Diseases/y.%20Documents/d7860-Booklet-WG21-Myocarditis.pdf>)

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
иАПФ	Эналаприл Лизиноприл Рамиприл Периндоприл	2.5-5 мг 2 раза 2.5-5 мг 2 раза 2.5-5мг 1 раз 2.5-5 мг 1 раз	1А
БРА	Лозартан Валсартан	25-50мг 1 раз 80 мг 1 раз	1В
Бета-адреноблокаторы	Карведилол Метопролол Бисопролол Небиволол	6.25-12.5 мг 2 раза 25-50мг 2 раза 2.5-5 мг 1 раз 2.5-5мг 1 раз	1А
Диуретики	Торасемид Фуросемид	5-10мг 1 раз 20-40 мг 1 раз	5С
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Спиринолактон Эплеренон	25-50мг 1 раз	1А

Таблица-2

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения): необходимо указать уровни доказанности (<https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Subspecialty/Working%20Groups/Myocardial%20and%20Pericardial%20Diseases/y.%20Documents/d7860-Booklet-WG21-Myocarditis.pdf>)

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Сердечные гликозиды	Дигоксин	0.25мг 1 раз	5С
Глюкокортикоиды	Преднизолон	30-60мг/сут	4С
Цитокины	Интерферон бета-1b	8 млн.МЕ/1 мл	

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ МЕДИЦИНСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«МИОКАРДИТЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

2. Основная часть

2.1. Введение

Хирургическое вмешательство (если в данной патологии оперативное вмешательство имеет показаний, то необходимо описание его обоснования и показаний к операции: например, при неэффективности медикаментозного лечения в течение определенного периода, при отсутствии положительной динамики основных индикаторов эффективности лечения);

Имплантация электрокардиостимулятора и дефибриллятора

Установка временного электрокардиостимулятора (ЭКС) показана больным с острым миокардитом, у которых развивается атриовентрикулярная блокада II или III степени с клиническими проявлениями. При миокардите, обусловленном болезнью Лайма, может отмечаться переменность степени нарушения атриовентрикулярной проводимости. В любом случае при стойкой атриовентрикулярной блокаде III степени, частота развития которой в целом низкая, требуется имплантация постоянного ЭКС [1-5, 25-, 63-69]. При болезни Чагаса характерно развитие нарушений проводимости, которые прогрессируют вплоть до развития полной атриовентрикулярной блокады; при этом заболевании часто развиваются и угрожающие жизни желудочковые аритмии [5]. Следует напомнить, что десинхронизирующий эффект ЭКС из правого желудочка должен становиться основанием для отказа от использования такого типа ЭКС у больных с нарушенной функцией ЛЖ, и в таких случаях следует имплантировать бивентрикулярный ЭКС [2-5]. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД) больным с миокардитом показана после остановки кровообращения, обусловленной фибрилляцией желудочков или в случае развития желудочковой тахикардии с клиническими проявлениями [7, 9, 20]. Имплантация устройства для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора показана больным с СН, соответствующей II-IV функциональному классу по классификации NYHA при нарушенной функции ЛЖ (при фракции выброса ЛЖ 35% и менее) в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса [2-4]. Следует избегать преждевременной имплантации КВД или устройств для ресинхронизирующей терапии с функцией КВД у больных с воспалительной кардиомиопатией, так как функция ЛЖ может существенно улучшиться при использовании терапии СН, основанной на современных клинических рекомендациях. Учитывая в целом менее благоприятный прогноз, ранняя имплантация ЭКС или КВД может учитываться у больных с саркоидозом или гигантоклеточным миокардитом в случае развития у них подтвержденной атриовентрикулярной блокады II или III степени, или желудочковых аритмий [2, 4].

Показания к применению устройств для механической поддержки гемодинамики и трансплантации сердца

При развитии кардиогенного шока, обусловленного острым фульминантным миокардитом, несмотря на применение оптимальной лекарственной терапии, может потребоваться применение устройств для механической поддержки гемодинамики или экстракорпоральной мембранной оксигенации в качестве временного вмешательства до выздоровления больного или выполнения трансплантации сердца. Несмотря на исходную тяжесть состояния, прогноз таких больных достаточно благоприятный: выживаемость превышает 60-80% при высокой частоте восстановления функции желудочков сердца. Применение активной терапии с использованием устройств для механической поддержки гемодинамики крайне желательно и использование таких подходов к лечению следует учитывать в ранние сроки у больных с острым фульминантным миокардитом в случае неэффективности лекарственной терапии, применяемой в полном объеме [80-83].

4) дальнейшее ведение (послеоперационное, реабилитация, сопровождение пациента на амбулаторном уровне. Конкретно указать, длительность наблюдения, кто будет осуществлять, какие мероприятия необходимо проводить, кратко и четко необходимо описать);

Физическая активность у больных с миокардитом

При остром миокардите однозначно следует избегать аэробной физической активности. В экспериментальной модели миокардита, вызванного вирусом Коксаки В3, непрерывная физическая активность сопровождалась увеличением смертности и приводила к подавлению функции Т-лимфоцитов [2, 25, 26].

Следует напомнить, что нераспознанный миокардит нередко становится причиной смерти молодых спортсменов [3]. В 2005 г. в соответствующих рекомендациях было отражено мнение экспертов о том, что спортсмены с возможным или определенным миокардитом должны исключаться из всех спортивных соревнований не менее чем на 6 мес., и они могут возобновлять участие в спортивных состязаниях только в случае восстановления нормальной функции и размеров ЛЖ в отсутствие клинически значимых аритмий. Продолжительность периода, в течение которого следует воздерживаться от участия в соревнованиях после выздоровления больных с острым миокардитом, продолжает оставаться предметом обсуждения. В то же время при наличии стабильных симптомов СН после раннее перенесенного миокардита физические нагрузки рекомендуются [2-4].

Эндомиокардиальная биопсия

Биопсия сердечной мышцы стала применяться в 50-х годах прошлого века, однако была ограничена торакотомией или трансторакальной игольчатой биопсией с большим (более 10%) количеством осложнений, включающих пневмоторакс, тампонаду сердца, повреждение коронарных артерий. В 1962 году Sakikibara и Konno разработали катетерную, трансвазкулярную методику забора биопсийного материала, после чего метод стал значительно безопаснее: по установленному в полости желудочка направляющему катетеру (7-8 F) вводится специальное устройство с щипцами – биотом, биопсийные щипцы придвигают к стенке желудочка, раскрывают и, немного углубившись в эндокард, выкусывают кусочек (примерно 1x0.5 мм) эндомиокарда [1-3]. В среднем берется 3-6 образцов, желательно из разных мест: для правого желудочка - это межжелудочковая перегородка как наиболее толстая стенка камеры сердца, для левого желудочка

выбор места биопсии не имеет особого значения (чаще задне-базальная стенка и верхушка). Образцы биопсийного материала далее передаются патоморфологам для световой и электронной микроскопии [3, 76]. Сосудистые доступы используются следующие: для правожелудочковой биопсии – югулярная, подключичная и бедренная вены, для левожелудочковой биопсии – бедренная артерия. Контакт с миокардом подтверждается ощущением упора в стенку желудочка и экстрасистолами на ЭКГ экрана монитора. Следует тщательно проверять (особенно при биопсии из левого желудочка) систему катетер-биотом на предмет пузырьков воздуха и тромбов, поэтому направляющий катетер постоянно промывают гепаринизированным физиологическим раствором. Процедура проводится в рентгеноперационной под контролем ЭКГ, флюороскопии и регистрации давления с кончика катетера (по кривой давления это позволяет удостовериться, что направляющий катетер находится в желудочке) [18, 76].

Осложнения эндомиокардиальной биопсии

В крупных клиниках смертность при эндомиокардиальной биопсии составляет не более 0,05%. Основным осложнением является перфорация сердца (0,3-0,5%), которая быстро ведет к тампонаде сердца и циркуляторному коллапсу. Этот риск можно минимизировать тщательным позиционированием направляющего катетера, мониторингом давления с его кончика и ЭКГ [3, 79]. Другие осложнения – эмболизация и преходящие аритмии и блокады ножек пучка Гиса. Эти осложнения чаще бывают при левожелудочковой биопсии. Меры борьбы с эмболизацией – достаточная гепаринизация; с другой стороны, в случае перфорации сердца она может навредить. Следует отметить, что только в половине случаев при перфорации необходима хирургическая помощь (ушивание дефекта), чаще достаточно консервативной терапии или перикардиоцентеза с возвращением крови из перикарда в центральное сосудистое русло [3]. Биопсию из левого желудочка нельзя делать у лиц с блокадой правой ножки пучка Гиса из-за потенциальной возможности присоединения блокады левой ножки с полным атриовентрикулярным блоком. Следует избегать проведения биопсии у больных с нарушением свертывания крови и известным ранее наличием тромба в левом желудочке [3, 79].

Показания к проведению эндомиокардиальной биопсии

В настоящее время ЭМБ является «золотым стандартом» в диагностике миокардита. Однако, учитывая возможные осложнения (в первую очередь, гемотампонада, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, тромбоэмболии), ее использование показано лишь в тех случаях, когда результаты ЭМБ могут повлиять на лечение пациента [1-5].

Таким образом, ЭМБ следует проводить в следующих клинических ситуациях:

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

ЭМБ в этих случаях может выявить такие тяжелые виды миокардитов, как гигантоклеточный и некротизирующий эозинофильный [3].

Также проведение ЭМБ является **обоснованной** при:

1. СН длительностью более 3 месяцев с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами 2-3 степеней или отсутствии ответа на стандартное лечение в течение 1-2 недель.
2. СН, ассоциированная с ДКМП любой длительности, с наличием аллергической реакции и/или эозинофилией.
3. СН с подозрением на антрациклиновую кардиомиопатию.
4. СН с рестриктивной кардиомиопатией неясного генеза.
5. Подозрение на опухоль сердца (за исключением типичной миксомы).
6. Кардиомиопатия неизвестного генеза у детей [2, 3].

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

1. Сердечная недостаточность длительностью более 2 недель с дилатацией ЛЖ без новых желудочковых аритмий, АВ-блокад 2-3 степеней и хорошим ответом на стандартное лечение в течение 1-2 недель.
2. СН, связанная с изменениями сердца по типу ГКМП неясного генеза, для исключения инфильтративных заболеваний миокарда.
3. Подозрение на аритмогенную дисплазию ПЖ.
4. Желудочковая аритмия неизвестного генеза.

В других ситуациях (например, для уточнения причины фибрилляции предсердий) проведение ЭМБ нецелесообразно, т.к. риск процедуры превышает возможную пользу [1-3].

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ПРОФИЛАКТИКИ И
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЛОЗИОЛОГИИ
«МИОКАРДИТЫ»**

ТАШКЕНТ – 2025

3. Основная часть

3.1. Введение

1) Введение (краткая аннотация до 0,5 страниц);

Под миокардитом понимают совокупность клинических и морфологических изменений тканей сердца (кардиомиоциты, клетки проводящей системы, соединительнотканной структуры и т.д.) в случаях, когда доказано или обосновано предполагается наличие воспалительных изменений миокарда инфекционной или аутоиммунной природы. Воспалительный процесс может быть как острым, так и хроническим и является следствием воздействия различных этиологических факторов, поражающих миокард непосредственно и/или опосредовано через аллергические и иммунные механизмы.

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

Из-за значительной вариабельности клинических проявлений, точные данные об эпидемиологии миокардитов неизвестны. Наиболее репрезентативные данные можно получить на основании материалов аутопсий. Известно, что при вскрытии молодых пациентов, погибших от внезапной сердечной смерти, миокардит выявлялся в 8,6-12% случаев. При изучении причин внезапной смерти у 1,5 млн. новобранцев военно-воздушных сил США, показано, что миокардит явился причиной гибели 5 из 19 человек, то есть более чем в 25% случаев. Вместе с тем, при аутопсии ВИЧ-инфицированных больных, этот показатель составлял уже 50%. По результатам специальных исследований с использованием различных диагностических критериев заболевания, частота фатального миокардита варьировала от 0,15 до 0,46 на 100000 человеко-лет наблюдений. Распространенность наиболее тяжелой формы, гигантоклеточного миокардита, невелика и составляет 0,0002-0,007%.

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

2) Определение – профилактики или реабилитации (необходимо указать ссылку на источник);

3) виды профилактики или реабилитации;

4) принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики;

3.1. Методы и процедуры профилактики:

1) цель профилактики (указываются цели профилактики):

2) **1-я профилактика** – здоровый образ жизни

3) **скрининг** - не проводится

4) **2-я профилактика** - 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, ЭхоКГ, 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.

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

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

5) **3-я профилактика** – предотвращение развития хронической сердечной недостаточности

3.2. Методы и процедуры реабилитации:

Методы физической реабилитации у пациентов с миокардитом не разработаны. Острый миокардит является абсолютным противопоказанием для проведения физических тренировок.

В период стабилизации состояния пациента (с исчезновением лабораторных признаков воспаления или воспалительных инфильтратов при ЭМБ) рекомендуется физическая активность от низкой до умеренной интенсивности.

4. Показания к проведению 3-х видов профилактики и к реабилитации (конкретизируются соответственно профилю). Не разработаны

5.1. Критерии для определения проведения видов профилактики (согласно международным стандартам, данным основанных доказательной медицины); Не разработаны

5.2. Критерии для определения этапа и объема реабилитационных процедур (международные шкалы согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья). Не разработаны

6. Этапы и объемы реабилитации (указываются этапы и объемы медицинской реабилитации, а также медицинские организации, их осуществляющие, в соответствии с профилем). Не разработаны

7. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации: Не разработаны

1) основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности;

2) дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности.

8. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня: Не разработаны

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности;

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности.

9. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий (результаты реабилитации в соответствие с международными шкалами согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья). Не разработаны

10. Организационные аспекты протокола:

1) указание на отсутствие конфликта интересов;

Конфликт интересов отсутствует

2) данные экспертов (специалистов с республики и зарубежных стран);

3) указание условий пересмотра протокола (пересмотр протокола через 3 или 5 лет после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности);

Следующий пересмотр запланирован на 2025 или при появлении новых доказательств в результате РКИ.

4) список использованной литературы (необходимы ссылки на перечисленные источники в тексте протокола).

1. Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа-Сфера, 2008. – 324 с.

2. Жиров И.В., Терещенко С.Н. Миокардиты. В кн.: Руководство по кардиологии. Под редакцией Чазова Е.И. - М.: «Практика», 2014 - Т.4. – С.309-344

3. Масенко В.П., Терещенко С.Н., Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Зыков К.А., Белявский Е.А., Щедрина А.Ю. Воспалительная кардиомиопатия: современное состояние проблемы. Терапевтический архив, 2010.-N 8.-С.62-71.

4. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 350 с

5. Палеев Н.Р. Миокардиты. В кн.: Руководство по внутренним болезням. Болезни органов кровообращения. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1997; 543—61.

6. Сторожаков Г.И., Гендлин Г. Е., Тронина О. А. Миокардиты. Сердечная недостаточность 2009; 10 (1): 46-52.

7. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., Мареев Ю.В., Затейщиков Д.А., Осмоловская Ю.Ф., Овчинников А.Г., Самко А.Н., Насонова С.Н., Стукалова О.В., Саидова М.А., Скворцов А.А., Шария М.А., Явелов И.С. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Кардиологический вестник, 2016.-N 2.-С.3-33

8. Терещенко С.Н., Скворцов А.А., Щедрина А.Ю., Нарусов О.Ю., Зыков К.А., Сафиуллина А.А., Сычев А.В., Жиров И.В. Диагностическая значимость иммунологических маркеров у больных воспалительной кардиомиопатией. Российский кардиологический журнал. – 2017. – №2. – С. 22-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-22-29>

9. Ющук Н.Д., Терещенко С.Н., Сафиуллина Н.Х., Жиров И.В., Васюк Ю.А. HCV-инфекция и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Терапевтический архив*. – 2007. - №9. – С.84-87.
10. Abdel-Aty H, Simonetti O, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26:452–459.
11. Ali, M.A. and Abdel-Dayem, T.M.K. (2003) Myocarditis: an expected health hazard associated with water resources contaminated with Coxsackie viruses type B. *International Journal of Environmental Health Research*, 13(3), 261–270.
12. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al: Myocarditis: A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3.
13. Baandrup U, Florio RA, Olsen EG. Do endomyocardial biopsies represent the morphology of the rest of the myocardium? A quantitative light microscopic study of single v. multiple biopsies with the King's biptome. *Eur Heart J* 1982;3:171–8.
14. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart*. 1997;78:539 –543.
15. Basso C., Calabrese F., Corrado D., Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc. Res.*, 2001;50: 290–300.
16. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006;113:593-5.
17. Billingham ME. Acute myocarditis: is sampling error a contraindication
18. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med*. 2010;362:1248-9.
19. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al: Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003 42:466-72.
20. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:739–46.
21. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–2648, 2648a–2648d.
22. Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA* 1973;225:288 –91.
23. Chen C, Li R, Ross RS, Manso AM. Integrins and integrin-related proteins in cardiac fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2016;93:162–174.
24. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 915–920.
25. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526–38.
26. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the

American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *J of the American College of Cardiology* 2007; 50 (19): 1914–1931.

27. den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, Dos Reis Miranda D, Brughts JJ, Constantinescu AA, Kappetein AP, Caliskan K. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;52:14–25.

28. Dennert R., Crijns H.L., Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur. Heart J.*, 2008;29: 2073–2082.

29. Donoso-Mantke O, Meyer R, Prösch S, et al. High prevalence of cardiotropic viruses in myocardial tissue from explanted hearts of heart transplant recipients and heart donors: a 3-year retrospective study from a German patients' pool. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1632-1638/

30. Doolan A., Langlois N., Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med. J. Aust.*, 2004;180: 110–112.

31. Dunn J J, Chapman N M, Tracy S et al. Genomic determinants of cardiovirulence in coxsackievirus B3 clinical isolates: localization to the 5' nontranslated region. *J Virol* 2000; 74: 4787–94.

32. for diagnostic biopsies? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:921–2.

33. Freimuth P, Philipson L, Carson SD. The coxsackievirus and adenovirus receptor. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;323:67–87.

34. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. 2009; 53 (17): 1475–1487.

35. Griffiths P D, Hannington G, Booth J C. Coxsackie B virus infections and myocardial infarction. Results from a prospective, epidemiologically controlled study. *Lancet* 1980; 1: 1387–9.

36. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2348–2364.

37. Hillingso, J. G., I. P. Jensen, and L. Tom-Petersen. Parvovirus B19 and acute hepatitis in adults. *Lancet* 1998;351:955-956.

38. Hrobon P, Kuntz M, Hare JM. Should endomyocardial biopsy be performed for detection of myocarditis? A decision analytic approach. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 479-486.

39. Kaufmann, B. The structure of human parvovirus B19 / B. Kaufmann, A.A. Simpson, M.G. Rossmann // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* –2004. –V. 101. –P. 11628–11633.

40. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999;99:1091–100.

41. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99: 1091-1100.

42. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118:639-48.

43. Kindermann I., Barth Ch., Mahfoud F. et al. Update on Myocarditis. *JACC* 2012;9:779-792.

44. Kishimoto C, Hiraoka Y. Clinical and experimental studies in myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 349–356.

45. Kuethe F, Lindner J, Matschke K, Wenzel JJ, Norja P, Ploetze K, Schaal S, Kamvissi V, Bornstein SR, Schwanebeck U, Modrow S. Prevalence of parvovirus B19 and human

- bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009;49(11):1660-6.
46. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111(7):887–93.
 47. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354–9.
 48. Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation* 1995;91:2717–2720.
 49. Lie JT. Myocarditis and endomyocardial biopsy in unexplained heart failure: a diagnosis in search of a disease. *Ann Intern Med* 1988; 109:5258.
 50. Lima J.A., Judd R., Bazille A. et al. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI: potential mechanisms. *Circulation*. 1995;92:1117-1125.
 51. Lindner D, Zietsch C, Tank J, Sossalla S, Fluschnik N, Hinrichs S, Maier L, Poller W, Blankenberg S, Schultheiss HP, Tschope C, Westermann D. Cardiac fibroblasts support cardiac inflammation in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2014;109:428.
 52. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001;104:1076–82.
 53. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011;32:897–903.
 54. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006; 114: 1581-90.
 55. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc. Res.*, 2003; 60: 5–10.
 56. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333(5):269-275.
 57. Matsumori A, Shimada T, Chapman NM, Tracy SM, Mason JW. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection. *J Card Fail* 2006;12:293-8.
 58. Miller LW, Labovitz AJ, McBride LA, Pennington DG, Kanter K. Echocardiography-guided endomyocardial biopsy: a 5-year experience. *Circulation* 1988;78:99 –102.
 59. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992;124:455–67.
 60. Muir P, Nicholson F, Jhetam M, Neogi S, Banatvala JE. Rapid diagnosis of enterovirus infection by magnetic bead extraction and polymerase chain reaction detection of enterovirus RNA in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1993;31: 31–8.
 61. Muller I, Vogl T, Pappritz K, Miteva K, Savvatis K, Rohde D, Most P, Lassner D, Pieske B, Kuhl U, Van Linthout S, Tschope C. Pathogenic role of the damage associated molecular patterns S100A8 and S100A9 in coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Circ Heart Fail* 2017;10:e004125.
 62. Nakashima H, Katayama T, Ishizaki M, Takeno M, Honda Y, Yano K. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn Heart J* 1998;39:763–74.

63. Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, et al. Human coxsackieadenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. *Circulation* 2001;104:275–80.
64. Perry P, David E, Atkins B, Raff G. Novel application of a percutaneous left ventricular assist device as a bridge to transplant in a paediatric patient with severe heart failure due to viral myocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;24:474–476.
65. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
66. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–2.
67. Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC. MRI changes in myocarditis—evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clin Radiol* 2000; 55: 752–758.
68. Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect* 2008; 136:1564–75.
69. Savvatis K, Schultheiss HP, Tschope C. Endomyocardial biopsy and ultrastructural changes in dilated cardiomyopathy: taking a ‘deeper’ look into patients’ prognosis. *Eur Heart J* 2015;36:708–710.
70. Schenk T, Enders M, Pollak S, Hahn R, Huzly D. High prevalence of human parvovirus B19 DNA in myocardial autopsy samples from subjects without myocarditis or dilative cardiomyopathy. *J Clin Microbiol.* 2009;47:106 –110.
71. Schowengerdt KO, Ni J, Denfield SW, et al. Association of parvovirus B19 genome in children with myocarditis and cardiac allograft rejection: diagnosis using the polymerase chain reaction. *Circulation.* 1997;96:3549 –3554.
72. Shanes JG, Ghali J, Billingham ME et al. Interobserver variability in the pathologic interpretation of endomyocardial biopsy results. *Circulation* 1987; 75: 401- 405.
73. Shi Y, Chen C, Lisewski U, et al. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1219–26.
74. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163–8.
75. Soderlund-Venermo M, Hokynar K, Nieminen J, Rautakorpi H, Hedman K. Persistence of human parvovirus B19 in human tissues. *Pathol Biol (Paris)* 2002; 50:307–16.
76. Tschope C, Muller I, Xia Y, Savvatis K, Pappritz K, Pinkert S, Lassner D, Heimesaat MM, Spillmann F, Miteva K, Bereswill S, Schultheiss HP, Fechner H, Pieske B, Kuhl U, Van Linthout S. NOD2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2) is a major pathogenic mediator of coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003870.
77. Tschope C, Van Linthout S, Klein O, Mairinger T, Krackhardt F, Potapov E, Schmidt G, Burkhoff D, Pieske B, Spillmann F. Mechanical unloading by fulminant myocarditis:

LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA and PROPELLA concepts. *J Cardiovasc Transl Res* 2018. doi: 10.1007/s12265-018-9820-2.

78. Tschope C., Bock C.T., Kasner M. et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 7: 879—886.

79. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:398–405.

80. Van Linthout S, Tschope C. Inflammation—cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:251–265

81. Veinot JP. Diagnostic endomyocardial biopsy pathology—general biopsy considerations, and its use for myocarditis and cardiomyopathy: a review. *Can J Cardiol* 2002;18:55–65.

82. Vogel-Claussen J., Rochitte C.E., Wu K.C., Kameri.R., Foo T.K., Lima J.A., Bluemke D.A. Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment//*Radiographics*. 2006;26:795-810.

83. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010;122:900–9.

84. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350: 586–597.