

В.Н. Коваленко
Е.Г. Несукай
С.В. Чернюк

Национальный научный
 центр «Институт кардиологии
 им. Н.Д. Стражеско»

МИОКАРДИТ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ АКТУАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ

Резюме. В обзоре освещены вопросы этиологии и патогенеза актуальной проблемы кардиологии — миокардита. В последнее время получены неоспоримые доказательства ведущей роли иммунопатологических реакций как патогенетической основы формирования воспалительного процесса в миокарде и связанных с ним осложнений. Особое внимание уделено современным подходам к диагностике миокардита, включая эндомиокардиальную биопсию в сочетании с биохимическими, иммуногистохимическими методами исследования. Дискуссионными остаются вопросы лечения. В настоящее время проводятся многоцентровые исследования по применению противовирусной и иммуномодулирующей терапии у пациентов с миокардитом.

Ключевые слова: миокардит, патогенез, диагностика, лечение.

Миокардит — поражение сердечной мышцы преимущественно воспалительного характера, обусловленное непосредственным действием инфекционного агента либо непрямым (путем предварительной аллергизации или аутоиммунизации сердечной мышцы) влиянием инфекционного или неинфекционного агента, способного вызывать воспалительные реакции (Коваленко В.Н., 2004; Dennert R. et al., 2008).

В последние годы во многих странах мира отмечается высокая заболеваемость миокардитом. Так, по данным некоторых зарубежных исследователей миокардиты составляют 20–30% всех некоронарогенных заболеваний сердца (Kawai C., 1999; Mason J.W., 2003). Во время патологоанатомических исследований воспалительные изменения в миокарде выявляются в 3–5% случаев (Feldman A.M., McNamara D., 2000). Отмечено, что у лиц, умерших в возрасте младше 35 лет с неустановленной причиной смерти признаки миокардита при аутопсии выявляют приблизительно в 42% случаев (Basso C. et al., 2001; Doolan A. et al., 2004).

При острых вирусных инфекциях вовлечение миокарда в патологический процесс происходит в 10% случаев (Dennert R. et al., 2008). Следует отметить, что в мировой практике до сих пор не получены объективные данные о точной частоте выявляемости миокардитов. Это в первую очередь связано с недостаточной чувствительностью диагностических методов и относительно недавним применением эндомиокардиальной биопсии в сочетании с иммуногистохимическим анализом и полимеразной цепной реакцией (Maisch V. et al., 2000; Коваленко В.Н., 2008).

Этиология. Особенное внимание в последние годы уделяется выяснению точной этиологии миокардита, поскольку от этого во многом зависит дальнейшее ведение пациента и успешность лечебных мероприятий (Dennert R. et al., 2008).

Наиболее частой причиной острого миокардита (около 50%) являются вирусы (Kuhl U. et al., 2005a, b). Природа вирусов, способных вызывать

поражение миокарда, многообразна. В настоящее время доказана этиологическая роль вирусов Коксаки семейства энтеровирусов в развитии миокардита: в кардиомиоцитах идентифицированы специфические рецепторы — Coxsackie adenovirus receptor (CAR), являющиеся мишенью для вирусов Коксаки группы В и аденовирусов серотипов 2 и 5 (Badorf C., Knowlton K.U., 2004).

В последнее время частой причиной миокардита являются парвовирус В19 (15–60%) и герпес-вирус 6 (8–30%) (Pankuweit S., 2003; Mahrholdt H., 2006). Присутствие в миокарде обоих вирусов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при остром миокардите (Kuhl U. et al., 2005a). Есть данные о способности к репликации в миокарде человека вируса гепатита С (Okabe M. et al., 1997; Kuhl U. et al., 2005a), гепатита D, вируса гриппа, вируса простого герпеса 2-го типа, вируса иммунодефицита человека 1-го типа, цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр, а также вирусов кори, краснухи и некоторых других вирусов (Feldman A.M., McNamara D., 2000; Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2003; Коваленко В.Н., 2008; Dennert R. et al., 2008).

К невирусным инфекциям и инвазиям, при которых возможен миокардит, относят дифтерию, бруцеллез, лептоспироз, сальмонеллез, болезнь Чагаса (трипаносомоз), стрептококковые и стафилококковые инфекции, скарлатину, сыпной тиф, кандидоз, актиномикоз, аспергиллез и др. (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2003; Dennert R. et al., 2008).

Известны случаи возникновения миокардита при отравлении токсическими веществами, в частности, мышьяком, свинцом, кобальтом, кадмием и др. (Linna A. et al., 2004; Prozialeck M. et al., 2007).

Роль этиологического фактора в развитии токсического или аутоиммунного миокардита могут играть и лекарственные вещества. В литературе описаны случаи заболевания миокардитом после приема доксорубина, стрептомицина, цикло-

фосфамида, пенициллина, левомицетина, сульфаниламидов, ацетаминофена, катехоламинов, метилдопа, спиринолактона (Feldman A.M., McNamara D., 2000).

Системные воспалительные заболевания: саркоидоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, тиреотоксикоз, системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит также могут ассоциироваться с воспалительным процессом в миокарде (Коваленко В.М. и соавт., 2001). Воспалительные изменения миокарда иногда возникают и после трансплантации сердца (Dennert R. et al., 2008).

Патогенез. В настоящее время известно, что после проникновения вируса в миокард происходит его репликация с нарушением антигенной структуры сердечной мышцы.

Большинство вирусов фагоцитируются и выводятся из организма в течение 10–14 дней (Коваленко В.Н., 2004). Активация клеточного и гуморального иммунитета сопровождается синтезом антител классов IgG, IgA, IgM, которые препятствуют репликации вирусов, способствуют их элиминации (Saforio A.L. et al., 2002; Коваленко В.Н., Рябенко Д.В., 2005; Saforio A.L. et al., 2007). Тем не менее, в поврежденных кардиомиоцитах сохраняются нарушения нуклеинового обмена, что инициирует выработку антител класса G, которые вступают в реакцию с интактными клетками миокарда, запуская аутоиммунные процессы (Saforio A.L. et al., 2002).

Повреждающее действие различных этиологических факторов, вызывающих развитие воспаления в сердечной мышце, реализуется с помощью следующих механизмов (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2003; Коваленко В.Н., 2008):

1. Прямое цитопатическое действие осуществляется путем миокардиальной инвазии (токсоплазмы, бактерии) или репликации возбудителя (вирусы), продолжающейся от нескольких дней до 2 нед от начала инфекции. Прямым повреждающим действием обладают также токсические вещества (свинец, мышьяк) и некоторые лекарственные препараты.

2. Повреждение кардиомиоцитов и других клеток циркулирующими токсинами при системной инфекции (миокардит при дифтерии, скарлатине).

3. Неспецифическое повреждение клеток вследствие распространенных системных иммунопатологических реакций (при системных заболеваниях соединительной ткани, сывороточной болезни).

4. Специфическое повреждение кардиомиоцитов факторами клеточного и гуморального иммунитета, которые вырабатываются в ответ на относительно кратковременное внедрение возбудителя (вирусы Коксаки В, гриппа) или реактивированы первичной инфекцией, длительное время персистировавшей в различных органах (цитомегаловирус, вирусы гепатита).

5. Индукция апоптоза кардиомиоцитов в результате интеграции вирусного генома в генетический аппарат клетки и активации механизмов запрограммированной клеточной смерти.

Поражение миокарда при инфекционном миокардите может быть следствием как прямой инфильтрации инфекционного агента в миокард, воздействия токсинов, поражения мелких венечных артерий с развитием коронарита, вызывающего коронарогенные изменения миокарда, так и результатом возникновения иммунопатологических реакций (Коваленко В.М. и соавт., 2001; Dennert R. et al., 2008).

По данным недавних исследований определяющими для развития вирусного миокардита являются кардиотропность и кардиовирулентность (способность вызывать воспаление миокарда) штамма вируса, поэтому заболевание возникает лишь в том случае, когда в миокард попадает кардиовирулентный штамм вируса (Коваленко В.Н., 2004; Takeda N., 2003). В настоящее время известно, что кардиовирулентность является кодируемым признаком, картированы участки нуклеиновых кислот, мутации или удаление которых резко ослабляет кардиовирулентность вируса (Dennert R. et al., 2008; Elliott P. et al., 2008).

В результате многочисленных клинических исследований была выдвинута концепция стадийности развития миокардита (Коваленко В.М. и соавт., 2001; Mason J.W., 2003; Dennert R. et al., 2008). На первой стадии повреждение кардиомиоцитов происходит преимущественно за счет прямого цитопатического действия вирусов, а также за счет инфильтрации миокарда клетками иммунной системы. Эта стадия или завершается элиминацией вируса из организма, или в результате нарушений иммунной регуляции, вызванных первичным повреждением миокарда, переходит во вторую — аутоиммунную, когда происходит нарушение структуры заново синтезированных полипептидов, как следствие вирусзависимых изменений в генетическом аппарате клетки (Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., 2001). По существующим представлениям реакции клеточного и гуморального иммунитета способны улучшить прогноз и дальнейшее течение воспалительного процесса в I стадии, однако они же могут играть ведущую роль в развитии патологического процесса во II стадию заболевания. Определенное значение в патогенезе заболевания на II стадии имеет феномен молекулярной мимикрии (Davies J.M., 1997; Lawson S.M., 2000; Rose N.R., 2000), обусловлен сходством антигенных эпитопов вирусов и кардиомиоцитов. В течение первых 7 дней заболевания специфические Т-лимфоциты инфильтрируют миокард, Т-клетки распознают деградированные фрагменты вируса, представленные HLA-1 на мембране кардиомиоцита (Pauschinger M. et al., 2004). Контакт клеток, необходимый для эффективного лизиса, обеспечивается участием фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ в экспрессии молекул межклеточной адгезии (Noutsias M. et al., 2002). Освобождение кардиомиоцитов от вирусов также происходит при участии специфических противовирусных антител. Известно, что при лечении миокардита преднизолоном, подавляющим гуморальный иммунитет, элиминация вируса происходит позже (Noutsias M.

et al., 2002; Frustaci A. et al., 2003). В дальнейшем (после 3 мес) патологический процесс переходит в III (хроническую) стадию, когда признаки воспаления в миокарде могут не выявляться (Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., 2001), при этом первичное вирусное повреждение кардиомиоцитов и последующий вялотекущий воспалительный процесс приводят к фибротическим изменениям миокарда: кроме того, иммунокомпетентные клетки выделяют протеазы, разрушающие клеточный матрикс — все это приводит к развитию левожелудочковой дилатации и кардиальной дисфункции (Dennert R. et al., 2008). В 20% случаев острый миокардит может прогрессировать с развитием дилатационной кардиомиопатии как результат персистенции вирусного генома и постоянного поддержания иммунного воспаления в кардиомиоцитах (Noutsias M. et al., 2002).

Несмотря на проведенные исследования, остается неясным, почему пациенты с исходно тяжелым молниеносным миокардитом, требующие интенсивной гемодинамической поддержки, нередко полностью выздоравливают в течение нескольких дней и имеют лучший долговременный прогноз в сравнении с пациентами с острым (подострым) миокардитом, при котором прогноз в отношении развития дисфункции сердца менее благоприятный. Существует мнение, что вследствие молниеносной воспалительной реакции организм полностью освобождается от вирусов и возникает лишь временная дисфункция миокарда, у этих пациентов воспалительный процесс не переходит во вторую аутоиммунную фазу, в то же время у больных с острым (подострым) миокардитом и недостаточно активным иммунным ответом возникает хронизация аутоиммунного воспаления в миокарде (Dennert R. et al., 2008).

Остается также неясным, почему развивается миокардит, поскольку многие кардиотропные вирусы, являющиеся причиной миокардита (в том числе аденовирусы, энтеровирусы, вирус Эпштейна — Барр, герпесвирус 6, парвовирус В19, цитомегаловирус) у >90% населения вызывают обычное острое респираторное заболевание, однако вовлечения сердечной мышцы в патологический процесс не происходит. Предполагается, что для развития миокардита и прогрессирования дисфункции сердца необходима определенная генетическая предрасположенность к нарушениям иммунной регуляции на фоне повреждающего действия вирусов. Одним из патогенетических механизмов повреждения миокарда может быть деградация дистрофина и саркогликанового комплекса под воздействием вирусных протеаз, что приводит к изменению архитектоники клеток миокарда, нарушению координации сократительной функции сердца, некрозу или индукции апоптоза в клетках, развитию иммунных и аутоиммунных реакций (Badorf C., Knowlton K.U., 2004; Pauschinger M. et al., 2004; Heymans S. et al., 2006;).

Диагностика миокардита представляет собой одну из наиболее сложных задач современной

практической медицины (Dennert R. et al., 2008). Недавние исследования показали, что определение тропонина I и тропонина Т является более чувствительным методом для диагностики миокардиального повреждения у больных миокардитом по сравнению с выявлением в крови специфических ферментов, в первую очередь МВ-КФК и ЛДГ1, а также КФК, АсАТ, АлАТ (Smith S.C. et al., 1997; Okazaki T. et al., 2003). Выявлена корреляция повышенных уровней сердечных тропонинов с результатами иммуногистохимических методов: у 93% пациентов с воспалительным процессом в миокарде определяется повышенный уровень тропонина Т в плазме крови (Lauer V. et al., 1997).

На сегодняшний день одним из наиболее информативных и точных лабораторных методов в диагностике миокардита является эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Своевременное проведение ЭМБ является необходимым, поскольку «имеются веские причины предполагать, что ее результаты могут оказать значимое влияние на эффективность последующей тактики лечения» (Cooper L.T. и соавт., 2007).

Мнение об опасности этого исследования скорее является ошибочным, поскольку различные осложнения при проведении ЭМБ отмечают лишь в 0,06–2,6% случаев (Коваленко В.Н., 2004). До настоящего времени дискутируется оптимальный временной промежуток, отведенный на взятие ЭМБ. Общепринятым является консервативный подход, когда клиницисты выжидают не менее 2 дней; это связано с высокой частотой спонтанного выздоровления (D'Ambrosio A. et al., 2001; Mason J.W., 2003). При этом в случае прогрессирующей дисфункции сердца необходимо безотлагательное проведение ЭМБ сразу после коронароангиографии, если последняя не выявила гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (Cooper L.T. et al., 2007).

В настоящее время золотым стандартом для установления диагноза «миокардит» является ЭМБ, анализ которой должен включать световую микроскопию в сочетании с иммуногистохимическим исследованием биоптата и применением молекулярно-биологических технологий: полимеразной цепной реакции (ПЦР), гибридизации *in-situ* (Vaughan K.L., 2006; Dennert R. et al., 2008). С помощью ПЦР возможна идентификация вирусного генома в эндомиокардиальных биоптатах, что дает возможность дифференцировать вирусный и аутоиммунный миокардит (Elliott P. et al., 2008).

В соответствии с объединенными рекомендациями Американской ассоциации сердца, Американского колледжа кардиологов и Европейского общества кардиологов ЭМБ в настоящее время показана у всех пациентов с невыясненной, спонтанно возникшей сердечной недостаточностью при следующих клинических ситуациях (Коваленко В.Н., 2008; Cooper L.T. et al., 2007):

- необъяснимая вновь возникшая сердечная недостаточность <2 нед при нормальном или дилатированном левом желудочке с нарушениями гемодинамики (может определяться лимфо-

цитарный миокардит, гигантоклеточный миокардит и некротизирующий эозинофильный миокардит);

- необъяснимая вновь возникшая сердечная недостаточность в течение от 2 нед до 3 мес при дилатированном левом желудочке и вновь возникшими желудочковыми аритмиями, блокадой типа Мобитц II 2–3 степени или недостаточной эффективностью обычной терапии в течение 1–2 нед (может определяться гигантоклеточный миокардит);

- необъяснимая сердечная недостаточность в течение >3 мес при дилатированном левом желудочке и с вновь возникшими желудочковыми аритмиями, блокадой типа Мобитц II 2–3 степени или недостаточной эффективностью обычной терапии в течение 1–2 нед (может определяться идиопатический грануломатозный миокардит);

- необъяснимая сердечная недостаточность, связанная с дилатационной кардиомиопатией любой продолжительности, которая ассоциируется с подозрением на аллергическую реакцию с эозинофилией (может определяться гиперсенситивный миокардит, некротизирующий эозинофильный миокардит);

- в исключительных случаях при необъяснимой желудочковой аритмии (может определяться лимфоцитарный миокардит, грануломатозный миокардит).

На основании результатов ЭМБ миокардит можно классифицировать на различные типы в зависимости от основного патогенетического механизма заболевания (Kuhl U. et al., 2005a; Dennert R. et al., 2008):

I. Вирусный миокардит: наличие вируса и воспаления, отсутствие аутоантител к миокарду.

II. Вирусный и аутоиммунный миокардит: наличие вируса и воспаления, а также аутоантител к миокарду.

III. Аутоиммунный миокардит: вирус –/+, наличие воспаления и аутоантител к миокарду.

IV. Воспалительная кардиомиопатия: отсутствие вируса и аутоантител к миокарду, наличие воспаления.

V. «Идиопатическая» кардиомиопатия: отсутствие вируса, воспаления, аутоантител к миокарду.

VI. Персистенция вируса в миокарде: наличие вируса при отсутствии воспаления и аутоантител к миокарду.

Вирусный миокардит характеризуется интракардиальным наличием вируса с признаками воспаления. Основным гистологическим признаком миокардита является инфильтрация миокарда с дистрофическими изменениями кардиомиоцитов. Выявляют также васкулит, нарушение тинкториальных свойств кардиомиоцитов, базофилию, изменение размеров и формы ядер, периваскулярные и очаговые инфильтраты в строме из лимфоидных и гистиоцитарных элементов (Амосова Е.Н., 2000; Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2003).

Хронический миокардит и воспалительная кардиомиопатия подтверждаются иммунологически активным воспалением, однако вирус в молекуляр-

ных биологических средах при воспалительной кардиомиопатии не определяется (аутоиммунный тип). Критериями излеченного миокардита либо перехода его в дилатационную кардиомиопатию является исчезновение признаков воспаления в миокарде, а также отрицательные результаты ПЦР и гибридизации *in situ* (Kuhl U. et al. 2005b).

Среди инструментальных методов диагностики важное значение имеют эхокардиография (эхоКГ), радиоизотопное сканирование и контрастная магнитно-резонансная томография (МРТ).

При эхоКГ при миокардите могут быть выявлены признаки систолической и диастолической дисфункции левого и правого желудочков (Feldman A.M., McNamara D., 2000). Диастолическая дисфункция правого желудочка наступает позже (Galderisi M., Mondillo S., 2007). Характерно отсутствие признаков гипертрофии миокарда (O'Connell J.B., 2003). Могут регистрироваться нарушения сегментарной сократимости стенок сердца, иногда — внутрижелудочковые тромбы (Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., 2003; Galderisi M., 2007).

Для диагностики миокардита в аутоиммунной фазе имеют значение такие методы исследования, как сцинтиграфия миокарда с ⁶⁷Ga, ⁹⁹Tc (Dennert R. et al., 2008). Сцинтиграфия с антимиокардиальными антителами, мечеными индием-111 (¹¹¹In), способна выявить признаки миокардиального воспаления даже при отрицательных или сомнительных результатах ЭМБ (Kuhl U. et al., 1998). Недостатком этого метода является относительно низкая чувствительность при высокой специфичности (Lauer B. et al., 1997).

В последние годы за рубежом большую роль в диагностике миокардита отводят контрастной МРТ сердца, специфичность и чувствительность которой приближаются к 100% (Abdel-Aty H. et al., 2005). Метод обладает высокой информативностью при проведении дифференциальной диагностики между поражениями сердца коронарного и некоронарного характера (McCrohon J.A. et al., 2003). Использование МРТ при проведении ЭМБ помогает осуществить прицельное взятие биоптатов и значительно повысить ее диагностическую ценность.

Следует отметить, что данные лабораторных и инструментальных методов исследований не всегда соответствуют клинической картине заболевания, потому дифференциальная диагностика миокардитов с другими заболеваниями сердечной мышцы нередко затруднена.

Лечение. Физическую активность пациентов с миокардитом необходимо ограничивать в активный период заболевания, поскольку есть данные о том, что физические нагрузки провоцируют увеличение вирусной репликации в сердечной мышце и снижают показатели выживаемости (Dennert R. et al., 2008). Миокардит часто сопровождается развитием сердечной недостаточности, что требует применения стандартной симптоматической терапии, включающей диуретики, β-блокаторы, инги-

биторы АПФ, блокаторы ангиотензина II (Коваленко В.М. и соавт., 2007; Dennert R. et al., 2008). Также необходим мониторинг и лечение нарушений ритма. Обычно симптоматическая терапия обеспечивает полный или частичный регресс клинических проявлений острого миокардита. Однако она далеко не всегда способна предотвратить переход острого миокардита в аутоиммунную, а затем и в хроническую стадию (D'Ambrosio A. et al., 2001).

Для предотвращения прогрессирования заболевания терапия при миокардите должна быть направлена на ведущие патогенетические механизмы миокардита: вирусопосредованная деструкция и аутоиммунная альтерация кардиомиоцитов. Для воздействия на эти первичные механизмы повреждения сердечной мышцы необходимо достаточное количество данных об этиологии и патогенезе заболевания. В последние годы активно ведутся исследования с применением противовирусной терапии для лечения миокардитов и кардиомиопатий на разных стадиях заболевания (Liu P. et al., 2006; Elliott P. et al., 2008).

Наиболее перспективным подходом к лечению острого миокардита в настоящее время является иммуномодулирующая терапия, однако целесообразность ее применения доказана только в случае преобладания аутоиммунных механизмов повреждения миокарда (Dennert R. et al., 2008). При вирусном миокардите иммуносупрессия, наоборот, увеличивает репликацию вирусов в миокарде, усугубляя повреждение сердечной мышцы (Elliott P. et al., 2008). Чаще всего назначают комбинацию азатиоприна и преднизолона, эффективность которой доказана у пациентов с активным воспалением в миокарде (Wojnicz R. et al., 2001; Frustaci A., 2003).

Отдельно следует остановиться на иммуномодулирующей терапии с применением интерферона бета-1b. Целесообразность ее использования показана в нескольких зарубежных исследованиях. Так, выявлено улучшение показателей функции левого желудочка и повышение показателей выживаемости в группе пациентов с миокардитом, получавшей интерферон бета-1b, по сравнению с пациентами другой группы, не получавшими иммуномодулирующей терапии (Kuhl U. et al., 2003). В 2002 г. стартовало проспективное плацебо-контролируемое рандомизированное мультицентровое исследование по изучению влияния интерферона бета-1b у больных с хронической вирусной кардиомиопатией (Dennert R. et al., 2008).

Таким образом, как следует из представленных данных, для лечения миокардита на современном этапе используют симптоматическую, иммуносупрессивную, иммуномодулирующую и противовирусную терапию. В Украине стандарты лечения миокардита предусматривают назначение системной энзимотерапии и метаболической терапии. Эффективность лечебных мероприятий, в первую очередь, зависит от сроков установления диагноза и выяснения этиопатогенетических особенностей заболевания у каждого конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА:

- Амосова Е.Н.** (2000) Миокардиты. *Международ. мед. журн.*, 1: 22–25.
- Коваленко В.М., Ілляш М.Г., Базика О.Є.** (2001) Міокардит: сучасні аспекти патогенезу та діагностики. *Укр. ревматол. журн.*, 1: 56–61.
- Коваленко В.Н., Несукай Е.Г.** (2001) Некоронарогенные болезни сердца. МОРИОН, Киев, 151–194 с.
- Коваленко В.Н.** (2004) Миокардит и дилатационная кардиомиопатия: проблемы диагностики и лечения. *Укр. кардиол. журн.*, 1: 34–38.
- Коваленко В.Н., Рябенко Д.В.** (2005) Современные представления о миокардите. *Мистецтво лікування*, 9: 12–20.
- Коваленко В.М., Лугай М.І., Сіренко Ю.М.** (2007) Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ, 77–78 с.
- Коваленко В.Н. (ред.)** (2008) Руководство по кардиологии. МОРИОН, Киев, 971–981 с.
- Ройтберг Г.Е., Стругинский А.В. (ред.)** (2003) Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Москва, 739–751 с., 767–784 с.
- Abdel-Aty H., Boye P., Zagrosek A. et al.** (2005) Diagnostic performance of cardiovascular magnetic-resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45: 1815–1822.
- Badorff C., Knowlton K.U.** (2004) Dystrophin disruption in enterovirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy: from bench to bedside. *Med. Microbiol. Immunol.*, 193: 121–126.
- Basso C., Calabrese F., Corrado D., Thiene G.** (2001) Post-mortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc. Res.*, 50: 290–300.
- Baughman K.L.** (2006) Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*, 113: 593–595.
- Caforio A.L., Mahon N.J., Tona F., McKenna W.J.** (2002) Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenic and clinical significance. *Eur. J. Heart Fail.*, 4: 411–417.
- Caforio A.L., Mahon N.J., Baig M.K. et al.** (2007) Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation*, 115: 76–83.
- Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M.** (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. *Eur. Heart J.*, 28: 3076–3093.
- D'Ambrosio A., Patti G., Manzoli A.** (2001) The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*, 85: 499–504.
- Davies J.M.** (1997) Molecular mimicry: can epitope mimicry induce autoimmune disease? *Immunol. Cell Biol.*, 83: 93–102.
- Dennert R., Crijns H.L., Heymans S.** (2008) Acute viral myocarditis. *Eur. Heart J.*, 29: 2073–2082.
- Doolan A., Langlois N., Semsarian C.** (2004) Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med. J. Aust.*, 180: 110–112.
- Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al.** (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial end pericardial diseases. *Eur. Heart J.*, 29(2): 270–276.
- Feldman A.M., McNamara D.** (2000) Myocarditis. *N. Engl. J. Med.*, 343: 1388–1398.
- Frustaci A., Chimenti C., Calabrese F., Pieroni M., Thiene G., Maseri A.** (2003) Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*, 107: 857–863.
- Galderisi M., Mondillo S.** (2007) Echocardiography in clinical practice. *One Way S.r.l.*, 120 p.
- Heymans S., Pauschinger M., De Palma A. et al.** (2006) Inhibition of urokinase-type plasminogen activator or matrix metalloproteinases prevents cardiac injury and dysfunction during viral myocarditis. *Circulation*, 114: 565–573.
- Kawai C.** (1999) From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death. *Circulation*, 99: 1091–1100.

Kuhl U., Lauer B., Souvatzoglu M., Vosberg H., Schultheiss H.P. (1998) Antimyosin scintigraphy and immunohistologic analysis of endomyocardial biopsy in patients with clinically suspected myocarditis – evidence of myocardial cell damage and inflammation in the absence of histologic signs of myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 32: 1371–1376.

Kuhl U., Pauschinger M., Schwimmbeck P.L. et al. (2003) Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*, 107: 2793–2798.

Kuhl U., Pauschinger M., Noutsias M. et al. (2005a) High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction. *Circulation*, 111: 887–893.

Kuhl U., Pauschinger M., Seeberg B. et al. (2005b) Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*, 112: 1965–1970.

Lauer B., Niederau C., Kuhl U. (1997) Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J. Amer. Coll. Cardiology*, 30(5): 45–54.

Lawson C.M. (2000) Evidence for mimicry by viral antigens in animal models of autoimmune disease including myocarditis. *Cell. Moll. Life*, 57: 552–560.

Linna A., Oksa P., Groundstream K. et al. (2004) Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart. *Occup. Environ. Med.*, 61: 877–885.

Liu P., Fuse K., Chu G., Liu Y., Opavsky A. (2006) Recent insights into the role of host innate and acquired immunity responses. *Ernst. Schering Res. Found Workshop*, 123–139.

Mahrholdt H., Wagner A., Deluigi C.C. et al. (2006) Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*, 114: 1250–1258.

Maisch B., Portig I., Ristic A., Hufnagel G., Pankuweit S. (2000) Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. *Herz*, 25: 200–209.

Mason J.W. (2003) Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc. Res.*, 60: 5–10.

McCrohon J.A., Moon J.C., Prasad S.K. et al. (2003) Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, 108: 54–59.

Noutsias M., Pauschinger M., Kuhl U. et al. (2002) Myocarditis and dilated cardiomyopathy. *New methods in diagnosis and therapy. MMW Fortscher Med.*, 144: 36–40.

O'Connell J.B. (2003) Diagnosis and medical treatment of inflammatory cardiomyopathy. *Card. Vasc. Dis.*, 3: 132–143.

Okabe M., Fukuda K., Arakawa K., Kikuchi M. (1997) Chronic variation of myocarditis associated with hepatitis C virus infection. *Circulation*: 96: 22–24.

Okazaki T., Tanaka Y., Nishio R. et al. (2003) Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat. Med.*, 9: 1477–1483.

Pankuweit S., Moll R., Baandrup U. et al. (2003) Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum. Pathol.*, 34: 497–503.

Pauschinger M., Chandrasekharan K., Schultheiss H.P. (2004) Myocardial remodeling in viral heart disease: possible interactions between inflammatory mediators and MMP-TIMP system. *Heart. Fail. Rev.*, 9: 21–31.

Prozialeck W.C., Edwards J.R., Nebert D.W. et al. (2007) The vascular system as a target of metal toxicity. *Toxicological Sciences*, 102: 207–218.

Rose N.R. (2000) Viral damage or «molecular mimicry» – placing the blame in myocarditis. *Nat. Med.*, 6: 631–632.

Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W., Jaffe A.S. (1997) Elevations of cardiac Troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. *Circulation*, 95: 163–168.

Takeda N. (2003) Cardiomyopathy: molecular and immunological aspects. *Int. J. Mol. Med.*, 11: 13–16.

Wojnicz R., Nowalany-Kozielska E., Wojciechowska C. et al. (2001) Randomized placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two year follow-up results. *Circulation*, 104: 39–45.

МІОКАРДИТ: НОВІ ПІДХОДИ ДО ВИРІШЕННЯ АКТУАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк

Резюме. В огляді висвітлені питання етіології та патогенезу актуальної проблеми кардіології – міокардиту. В останній час отримані беззаперечні докази провідної ролі імунопатологічних реакцій як патогенетичної основи формування запального процесу в міокарді й пов'язаних з ним ускладнень. Особливу увагу приділено сучасним підходам до діагностики міокардиту, включаючи ендоміокардіальну біопсію в поєднанні з біохімічними, імуногістохімічними методами дослідження. Дискусійними залишаються питання лікування. Зараз проводяться мультицентрові дослідження щодо затосування протівірусної та імуномодельюючої терапії у пацієнтів із міокардитом.

Ключові слова: міокардит, патогенез, діагностика, лікування.

MYOCARDITIS: NEW APPROACHES TO RESOLVE THE ACTUAL PROBLEM

V.N. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk

Summary. The aspects of etiology and pathogenesis of myocarditis – actual problem of cardiology were discussed in this review. Recently the new arguments that can prove the leading role of immunopathological reactions as a pathogenic basis of inflammatory process in myocardium were obtained. Some extra attention must be focused on the new approaches in diagnosis of myocarditis, including endomyocardial biopsy in combination with biochemical and immunohistochemical methods. The aspects of treatment are still discussible. Multicentral studies for usage of antiviral and immunosuppressive therapy in patients with myocarditis are performed now.

Key words: myocarditis, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Адрес для переписки:

Коваленко Владимир Николаевич
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5
Национальный научный центр
«Институт кардиологии
им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины