

Эффективность иммуносупрессивной терапии у вируснегативных и вирусопозитивных больных с морфологически верифицированным лимфоцитарным миокардитом

О.В. БЛАГОВА, А.В. НЕДОСТУП, Е.А. КОГАН, В.А. СУЛИМОВ

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) у вируснегативных (V-) и вирусопозитивных (V+) больных с лимфоцитарным миокардитом (ЛМ).

Материалы и методы. Обследовали 60 больных (45 мужчин и 15 женщин) с синдромом дилатационной кардиомиопатии, средний возраст $46,7 \pm 11,8$ года, средний конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) $6,7 \pm 0,7$ см, фракция выброса (ФВ) $26,2 \pm 9,1\%$. Диагноз активного/пограничного ЛМ верифицировали с помощью эндомикардиальной биопсии правого желудочка у 38 больных, интраоперационной биопсии ЛЖ у 10, при исследовании explantированного сердца у 3 и при аутопсии у 9. Определяли в крови и миокарде геном парвовируса B19, вирусов герпеса 1, 2 и 6-го типов, Эбштейна—Барр (ЭВБ), zoster, цитомегаловируса, при наличии антител в крови — вирусов гепатитов В и С, а также антитела к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов и их ядер, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы. ИСТ назначали с учетом гистологической, иммунной, вирусной активности. ИСТ проводили 22 больным V+ (1-я группа) и 24 V- (2-я группа), не проводили 10 больным V+ (3-я группа) и 4 больным V- (4-я группа). ИСТ включала метилпреднизолон в средней дозе 24 мг/сут ($n=40$), гидроксихлорохин 200 мг/сут ($n=20$), азатиоприн в средней дозе 150 мг/сут ($n=21$), противовирусная — ацикловир, ганцикловир, внутривенно иммуноглобулин ($n=24$). Срок наблюдения 19 (7,3; 40,3) мес.

Результаты. Вирусный геном выявлен в миокарде у 32 больных, которые составили группу V+. Степень гистологической активности не различалась в зависимости от наличия вирусного генома в миокарде. Степень иммунной активности (титры антикардиальных антител) у больных V+ оказалась столь же высокой, как и у больных V-. По сравнению с больными V- больные V+ по миокарду исходно имели достоверно больший КДР ЛЖ и более низкую ФВ. В целом только при использовании ИСТ получено достоверное увеличение ФВ (с $26,5 \pm 0,9$ до $36,0 \pm 10,8\%$; $p < 0,001$), снижение функционального класса (ФК) по NYHA с III до II ($p < 0,001$), КДР ЛЖ (с $6,7 \pm 0,7$ до $6,4 \pm 0,8$ см; $p < 0,01$), СДЛА (с $48,9 \pm 15,5$ до $39,4 \pm 11,5$ мм рт.ст.; $p < 0,01$); по сравнению с группой без ИСТ была достоверно меньше летальность (23,9 и 64,3%; $p < 0,01$). При этом достоверная динамика отмечена у больных как V-, так и V+. Летальность у больных V+ в целом выше оказалась (46,9 и 17,9%; $p < 0,05$).

Заключение. ИСТ приводит к достоверному улучшению функциональных показателей и ассоциируется с меньшей летальностью у больных ЛМ как V-, так и V+ по миокарду. С хорошим прогнозом ассоциируется повышение ФВ в первые 2 мес более чем на 10%. Наличие вирусного генома в миокарде (в первую очередь герпетических вирусов, но не парвовируса B-19) сопровождается более тяжелой исходной дисфункцией, менее выраженным эффектом ИСТ и более высокой летальностью. Однако положительный эффект ИСТ сохраняется и у больных V+. Лишь у больных без ИСТ V+ положительная динамика отсутствовала (отмечено снижение ФВ).

Ключевые слова: вирусопозитивный миокардит, вируснегативный миокардит, дилатационная кардиомиопатия, антикардиальные антитела, биопсия миокарда, иммуносупрессивная терапия, противовирусная терапия.

Efficiency of immunosuppressive therapy in virus-negative and virus-positive patients with morphologically verified lymphocytic myocarditis

O.V. BLAGOVA, A.V. NEDOSTUP, E.A. KOGAN, V.A. SULIMOV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficiency of immunosuppressive therapy (IST) in virus-negative (V-) and virus-positive (V+) patients with lymphocytic myocarditis (LM).

Subjects and methods. 60 patients (45 males) (mean age 46.7 ± 11.8 years) with dilated cardiomyopathy (mean left ventricular (LV) end diastolic size (EDS) 6.7 ± 0.7 cm; ejection fraction (EF) $26.2 \pm 9.1\%$) were examined. The diagnosis of active/borderline LM was verified by right ventricular endomyocardial biopsy in 38 patients, by intraoperative LV biopsy in 10, in the study of explanted hearts from 3 patients and at autopsy in 9. The investigators determined the genomes of parvovirus B19, herpes viruses types 1, 2 and 6, Epstein—Barr (EBV), zoster, and cytomegalovirus in the blood and myocardium and, if antibodies were present in the blood, hepatitis B and C viruses, as well as antibodies against antigens in the endothelium, cardiomyocytes and their nuclei, smooth muscles, fibers of the conducting system. IST was used in terms of histological, immune, and viral activities. IST was performed in 22 V+ patients (Group 1) and in 24 V- patients (Group 2); this was not done in 10 V+ patients (Group 3) and V- patients (Group 4). IST comprised methylprednisolone at a mean dose of 24 mg/day ($n=40$), hydroxychloroquine 200 mg/day ($n=20$), azathioprine at a mean dose of 150 mg/day ($n=21$); antiviral therapy included acyclovir, ganciclovir, intravenous immunoglobulin ($n=24$). The follow-up period was 19 (7.3—40.3) months.

Results. The viral genome was detected in the myocardium of 32 patients who made up a V+ group. The degree of histological activity did not differ in relation to the presence of viral genome in the myocardium. The degree of immune activity (anticardiolipin antibody titers) in the V+ patients was as high as that in V- ones. At baseline, the V+ patients had a significantly higher LV EDS and a lower EF than the V- patients. Overall, IST only could lead to a significant increase in EF (from 26.5 ± 0.9 to $36.0 \pm 10.8\%$;

$p < 0.001$) and reductions in NYHA functional class from III to II ($p < 0.001$), LV EDS (from 6.7 ± 0.7 to 6.4 ± 0.8 cm; $p < 0.01$), pulmonary artery systolic pressure (from 48.9 ± 15.5 to 39.4 ± 11.5 mm Hg ($p < 0.01$); the IST group had significantly lower mortality rates than the non-IST group (23.9 and 64.3%; $p < 0.01$). At the same time, a significant trend was seen in both V- and V+ patients. The mortality rate in the V+ patients, as a whole, was higher (46.9 and 17.9%; $p < 0.05$).

Conclusion. IST leads to a significant improvement of functional indices and it is associated with lower mortality rates in both myocardial V- and V+ patients with LM. A more than 10% EF increase in the first 2 months is associated with a good prognosis. The presence of viral genome in the myocardium (primarily herpesviruses rather than parvovirus-19) is accompanied by more severe initial dysfunction, a less pronounced effect of IST, and higher mortality rates. However, the positive effect of IST also persists in V+ patients. No positive changes (a decrease in EF was observed) were absent only in IST-naïve V+ patients.

Keywords: virus-positive myocarditis, virus-negative myocarditis, dilated cardiomyopathy, anticardiolipin antibodies, myocardial biopsy, immunosuppressive therapy, antiviral therapy.

АКАТ — антикардиальные антитела
АНФ — антинуклеарный фактор
БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса
ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6-го типа
ВПГ — вирус простого герпеса
ВПГ-1, 2 — ВПГ 1-го и 2-го типов
ВЭБ — вирус Эбштейна—Барр
ГКС — глюкокортикостероиды
ДИ — доверительный интервал
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
ИСТ — иммуносупрессивная терапия
КДО — конечный диастолический объем
КДР — конечный диастолический размер
КМЦ — кардиомиоциты
КСО — конечный систолический объем
ЛЖ — левый желудочек

ЛМ — лимфоцитарный миокардит
ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса
ОР — относительный риск
парвоВ-19 — парвовирус В-19
ПВТ — противовирусная терапия
ПЖ — правый желудочек
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
ФВ — фракция выброса
ФК — функциональный класс
ЦМВ — цитомегаловирус
ЭМБ — эндомикардиальная биопсия
HBV — вирус гепатита В
HCV — вирус гепатита С
V- — вируснегативный
V+ — вирусопозитивный

Проблема диагностики, особенно лечения различных форм миокардита, остается одной из наиболее сложных в клинике внутренних болезней. Это наиболее заметно при сравнении с другими иммунными заболеваниями (гломерулонефритом, системной красной волчанкой, васкулитами), для которых разработаны детальные рекомендации по лечению. Миокардит встречается чаще, чем большинство этих болезней и остается одним из главных показаний к трансплантации сердца. Но, несмотря на большой опыт иммуносупрессивной терапии (ИСТ) миокардита, отсутствуют четкие представления о показаниях, схемах и длительности лечения при разных формах болезни; это во многом связано со сложностью эндомикардиальной биопсии (ЭМБ), без которой диагноз не считают достоверным [1].

Наиболее частый вариант миокардита — инфекционно-иммунный [2], в патогенезе которого неразделимы воздействие инфекционного агента (обычно вирусов) и каскад аутоиммунных реакций. Авторы европейских рекомендаций 2013 г. по диагностике и лечению миокардита разделяют миокардиты на инфекционный и иммуноопосредованный, считая обязательным условием последнего отсутствие вирусов в миокарде [1]; такой миокардит рассматривается как идиопатический, что представляется не совсем верным: отсутствие вирусного агента на момент исследования не исключает его участия в запуске болезни.

Сведения об авторах:

Недоступ Александр Викторович — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета

Коган Евгения Александровна — д.м.н., проф., зав. каф. патологической анатомии им. А.И.Струкова лечебного факультета

Сулимов Виталий Андреевич — д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета, директор Факультетской терапевтической клиники им. В.Н.Виноградова

Однако в том же документе упоминаются и смешанные формы миокардита.

Вопрос об этиологии и патогенезе хронического миокардита является ключевым при разработке подходов к его лечению. Персистенция вируса (реже иного инфекционного агента) в миокарде предполагает проведение этиотропной терапии. Показаниями к проведению ИСТ европейские эксперты считают гигантоклеточный миокардит; миокардит в рамках саркоидоза и аутоиммунных заболеваний; вируснегативный (V-) эозинофильный или токсический миокардит с сердечной недостаточностью и/или аритмиями, а также рефрактерный к стандартной терапии лимфоцитарный миокардит (ЛМ) V- в отсутствие противопоказаний [1].

Однако необходимо вернуться к тем основаниям, на которых строятся эти рекомендации. До начала XXI века оценка эффективности ИСТ при миокардите проводилась, как правило, без учета персистенции вирусов в миокарде и была неоднозначной. В 2003 г. опубликовано исследование эффективности ИСТ у 41 больного с ЛМ, показавшее хороший ответ на лечение у 21 больного без вирусов в миокарде (за исключением вируса гепатита С — HCV), в 90% имевших антикардиальные антитела (АКАТ) в крови, и плохой ответ у 20 вирусопозитивных (V+) больных без антител [3]. Те же авторы в 2009 г. в рандомизированном исследовании TIMIC подтвердили эффективность ИСТ у 43 больных с хроническим ЛМ [4]. С тех пор уровню АКАТ в крови не придается значения, единственной детерминантой лечения признается наличие вируса.

Контактная информация:

Благова Ольга Владимировна — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета; e-mail: blagovao@mail.ru

Основные противоречия такой позиции и полного запрета на проведение ИСТ у больных V+ состоят в следующем: 1) персистенция вируса в миокарде не только не исключает высокую иммунную активность болезни, но часто определяет ее; 2) персистенция вируса (особенно парвовируса В-19 — парвоВ-19) не всегда приводит к развитию миокардита [5]; 3) иммуноопосредованный миокардит не всегда является V-, в том числе у больных с системными иммунными заболеваниями [6]; 4) противовирусная терапия не всегда возможна и не всегда эффективна; 5) эффективность ИСТ у больных V+ с высокими титрами АКАТ в специальных исследованиях не изучалась; 6) у больных с миокардитом вирус может как появляться в миокарде (в том числе в процессе ИСТ), так и спонтанно элиминироваться из него, что свидетельствует о разных фазах одного процесса и обуславливает необходимость более тонких подходов к лечению. Сравнение эффективности ИСТ у больных миокардитом V+ и V- с высокой иммунной активностью представляется, таким образом, высоко актуальной задачей.

Целью исследования явилась оценка эффективности ИСТ у больных V+ и V- с морфологически верифицированным подострым или хроническим ЛМ.

Материалы и методы

В исследование включили 60 больных (средний возраст $46,7 \pm 11,8$ года, от 19 до 75 лет, 45 мужчин и 15 женщин) с синдромом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Диагноз активного/пограничного ЛМ (согласно Далласским критериям) верифицирован у всех пациентов, в том числе с помощью ЭМБ правого желудочка (ПЖ) у 38 больных, интраоперационной биопсии левого желудочка (ЛЖ) в ходе операции обратного ремоделирования — у 10, при исследовании эксплантационного сердца после трансплантации сердца у 3 и при аутопсии у 9. ЭМБ проводили по стандартной методике доступом через бедренную вену биопсийными щипцами Cordis Standard 5.5 F 104 Femoral с забором 3–5 участков. Использовали окраски препаратов гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону.

Критериями явились признаки дилатации как минимум ЛЖ (конечный диастолический размер — КДР $>5,5$ см) и фракция выброса (ФВ) $<50\%$. Средний КДР составил $6,7 \pm 0,7$ см, конечный диастолический/ систолический объемы (КДО/КСО) ЛЖ $205,3 \pm 82,2$ и $153,6 \pm 73,2$ мл, ФВ $26,2 \pm 9,1\%$, dp/dt $560,6 \pm 232,2$ мм рт.ст., левое предсердие $102,8 \pm 36,0$ мл, правое предсердие $89,4 \pm 37,5$ мл, ПЖ $3,4 \pm 0,7$ см, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) $49,6 \pm 14,9$ мм рт.ст., степень митральной регургитации 2 (1; 3), степень трикуспидальной регургитации — 1,5 (1; 2,5), E/A $2,35$ (0,9; 2,9).

Критериями исключения служили инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, а также инфекционный эндокардит давностью менее 6 мес; врожденные и ревматические пороки сердца; тиреотоксическое, гипертоническое сердце, гипертрофия ЛЖ более 14 мм; диффузные болезни соединительной ткани; саркоидоз, амилоидоз, болезни накопления, системные васкулиты; аритмогенная дисплазия ПЖ, другие верифицированные кардиомиопатии; лимфопролиферативные заболевания; состояние после химиотерапии антрациклиновыми препаратами; операция на сердце давностью менее 2 мес (включая коронарное стентирование и радиочастотную абляцию), отказ от участия в исследовании.

У всех пациентов имелась застойная сердечная недостаточность: ПА стадии у 19 (31,7%), ПБ стадии у 39 (65%), III стадии у 2 (3,3%), II функционального класса (ФК) по классификации NYHA у 7 (11,7%), III ФК у 38 (63,3%), IV ФК у 15 (25%) больных. Средняя давность развития симптомов составила $15,5$ (6,0; 48,0) мес, что позволяет констатировать подострое/хроническое течение миокардита; пациентов с давностью симптомов менее 2 мес в

исследование не включали. Острое развитие симптомов отмечали 53,3% больных, четкую связь заболевания с перенесенной инфекцией — 46,7%.

Помимо общего клинического обследования определяли ДНК кардиолипных вирусов в миокарде и крови (вирус простого герпеса — ВПГ 1-го и 2-го типов, вирус герпеса человека 6-го типа — ВГЧ-6, вирус Эпштейна—Барр — ВЭБ, цитомегаловирус — ЦМВ, парвоВ-19) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в лаборатории «ДНК-технология», при наличии HBsAg или HCVAb в крови — ДНК/РНК вирусов гепатита В (HBV)/HCV. В лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова определяли титры антииндуцированного фактора (АНФ) в реакции с антигеном сердца быка, антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов (КМЦ), гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца, методом иммуноферментного анализа с применением антител против IgG человека, меченых ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом) или его аналогами («Алекса 480»), а также люминисцирующих сывороток против IgG человека производства НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалея.

Исследование коронарных артерий выполнено у 92% больных (за исключением самых молодых): коронарография у 32, компьютерная томография у 43, в том числе оба исследования у 20 из них. При этом гемодинамически значимые стенозы (более 50%) выявлены у 7 (12,7%) обследованных, при необходимости выполняли реваскуляризацию. Различные режимы ИСТ назначали индивидуально с учетом гистологической, иммунной, вирусной активности. Показания к ИСТ имелись у абсолютного большинства больных V+, различные противопоказания к лечению — у отдельных больных V-.

Распределение по группам, сопоставление групп по исходным клиническим данным и параметрам эхокардиографии (ЭхоКГ), а также показания к различным видам терапии и объем ИСТ в каждой группе представлены в разделе «Результаты». Контроль параметров ЭхоКГ проводили через 2 мес от начала наблюдения (лечения), через 6 мес и затем каждые полгода. Средний срок последнего контроля параметров ЭхоКГ составил 12 (6; 30) мес, общий срок наблюдения — 19 (7,3; 40,3) мес. В качестве основных критериев эффективности лечения оценивали летальность, потребность в хирургическом лечении, суммарный показатель (летальность + потребность в хирургическом лечении), летальность оперированных больных; в роли дополнительных критериев эффективности лечения выступали структурно-функциональные параметры.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Обработку данных проводили с помощью программы SPSS 21 для Windows. Количественные признаки представлены как $M \pm d$ (среднее \pm стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью теста Колмогорова—Смирнова. Для оценки достоверности различий использовали критерии Стьюдента, Манна—Уитни, Вилкоксона, для сравнения выживаемости — построение кривых Каплана—Мейера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Данные морфологического исследования миокарда. Активный миокардит (согласно Далласским критериям) диагностирован у 43 (71,7%) больных, пограничный — у 17 (28,3%). Признаками активности помимо некроза КМЦ служили выраженный отек интерстициальной ткани, продуктивный васкулит с облитерацией просвета мелких сосудов, примесь эозинофилов в лимфогистиоцитарных инфильтратах, сопутствующий эндокардит. Глубокая дистрофия сохранных КМЦ сопровождалась перинуклеарным лизисом цитоплазмы. Мелкоочаговый склероз (перимускулярный, периваскулярный) различной степени выраженности имелся у всех больных, у некоторых из

Таблица 1. Спектр вирусов, выявленных в миокарде и крови у больных V+

Число больных	Парво-В-19	ВГЧ-6	ВЭБ	ЦМВ	ВПГ-1, 2	НСВ	Кровь
17	X						1 (ВГЧ-6)/-4 (ВЭБ)
4			X				2 (ВЭБ)
1	X		X				1 (ВЭБ)
1	X		X	X			1 (ВЭБ)
1		X	X	X			
1	X	X				X	1 (ВЭБ)
1	X	X				X	
2	X	X	X	X			1 (ВЭБ)
1		X	X	X	X		
1					X		
1						X	1 (НСВ)
4							2 (НВУ)/2 (ВЭБ)

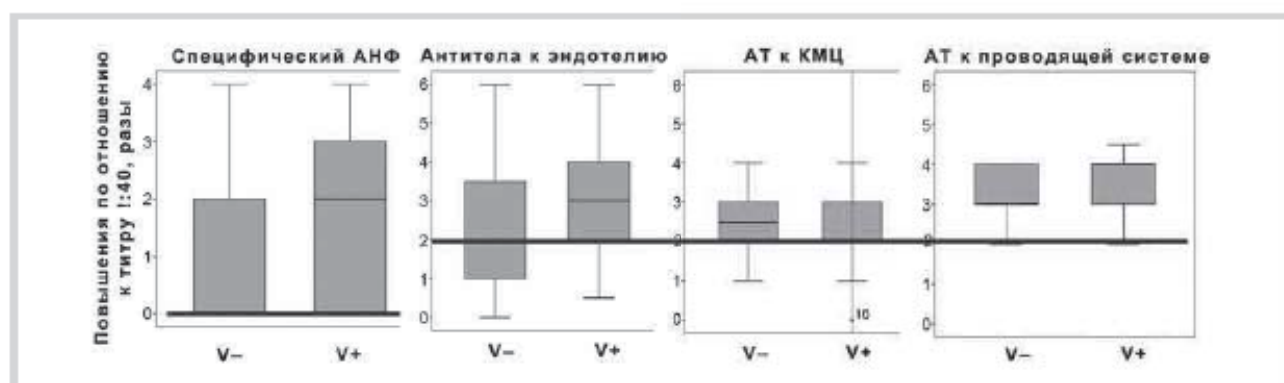


Рис. 1. Иммуная активность у больных ЛМ V+ и V-.
Объяснения в тексте.

них определялись участки крупноочагового кардиосклероза, а также очаговый субэндокардиальный липоматоз.

Данные вирусологического исследования миокарда. Пациенты разделились на группу V+ (n=32; парвоВ-19 у 23, ВЭБ у 10, ВГЧ-6 у 6, ВПГ 1-го и 2-го типов у 4, ЦМВ у 6) и группу больных V- (n=32). У 8 пациентов V+ выявлена смешанная инфекция (табл. 1). В одном случае в миокарде и крови выявлена РНК НСВ.

Вирусный геном в крови обнаружен у 15 больных — у 4 V- по миокарду (ВЭБ у 2 и НВУ у 2), в остальных случаях при одновременном наличии вируса в миокарде. Однако одновременное обнаружение одних и тех же вирусов в крови и миокарде отмечено лишь у 6 больных (ВЭБ во всех случаях, кроме НСВ). Пациенты, у которых вирусный геном выявлялся только в крови, получали противовирусную терапию (ПВТ) (энтекавиром и ацикловиром), но к группе больных V+ (по миокарду) не относились.

Состояние пациентов, у которых выявлен вирусный геном в миокарде, исходно расценивалось как несколько более тяжелое, чем у V- (табл. 2): они имели достоверно больший КДР ЛЖ (6,8±0,7 и 6,4±0,7 см; p<0,05) и более низкую ФВ (24,2±9,1 и 29,5±8,3%; p>0,05), характеризовались несколько более выраженной сердечной недостаточностью (группа включала 10 больных с IV ФК по сравнению с 5 пациентами без вирусов в миокарде). Однако в целом группы оказались вполне сопоставимы по демографическим и структурно-функциональным параметрам.

Повышение уровня АКАТ (хотя бы 2 вида из 5) выявлено у 83,3% больных, в том числе специфический АНФ в титре 1:40—1:80 — у 13, в титре 1:160—1:320 — у 15 (всего у 46,7%). По соотношению иммунной активности и наличия вирусного генома можно констатировать изолированный вирусный миокардит у 8% больных, изолированный иммунный миокардит у 35%, отсутствие вирусной и иммунной активности у 8%; у 49% пациентов имелись оба механизма, что позволило отнести такой миокардит к вирусно-иммунному варианту.

При сравнении степени иммунной активности (титры различных АКАТ) у больных V+ и V- статистически значимых различий не выявлено (рис. 1): наличие вируса в миокарде сопровождалось даже несколько большими титрами антител к антигенам эндотелия и специфического АНФ. При этом не отмечено прямой корреляции степени гистологической активности с наличием вирусного генома и/или уровнем АКАТ: каждый из этих факторов влиял на выбор базисной терапии миокардита.

ПВТ проводилась при наличии вирусного генома в крови/миокарде, в отдельных случаях у больных V- — при обнаружении IgM или более чем 10-кратного повышения концентрации IgG к кардиотропным вирусам (особенно к ЦМВ), при наличии активной вирусной инфекции в анамнезе и необходимости агрессивной ИСТ. ПВТ включала внутривенные введения ганцикловира 500 мг/сут и/или прием валганцикловира 450—900 мг/сут (при ЦМВ инфекции; n=4), ацикловир внутривенно 750 мг/сут и/или

Таблица 2. Исходные клинические и эхокардиографические параметры у больных V+ и V–

Параметр	V–	V+
Число больных	28	32
ФК по NYHA	III (III; III)	III (III; IV)
КДР ЛЖ, см	6,5±0,7	6,9±0,8
КДО ЛЖ, мл	177,1±55,3	228,3±93,5*
КСО ЛЖ, мл	125,6±48,6	176,2±82,2**
ФВ ЛЖ, %	28,5±8,9	24,2±8,9
Объем левого предсердия, мл	106,5±39,5	99,5±33,0
Объем правого предсердия, мл	88,3±31,5	90,4±42,8
Переднезадний размер ПЖ, см	3,3±0,7	3,5±0,7
СДЛА, мм рт.ст.	49,2±15,0	50,0±15,1

Примечание. Здесь и в табл. 4: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

внутри 1,6–2 г/сут (при обнаружении ВЭБ, ВПГ 1, 2, 6; $n=18$), внутривенно иммуноглобулин 5–20 г на курс (при парвовирусной инфекции; $n=6$), а также энтекавир у пациентов с инфекцией НВВ. Элиминация вирусов из крови достигнута в 80% случаев (включая НВВ и ВПГ-6). ПВТ не проведена пациенту с инфекцией НСВ (в связи с наличием противопоказаний), а также большинству пациентов с моноинфекцией парвоВ-19 (в связи с недоступностью лечения). Контроль наличия вирусного генома в миокарде не проводили по этическим соображениям.

В качестве основных показаний к ИСТ рассматривали резистентность к стандартной кардиотропной терапии в течение 2 мес и повышение в 3–4 раза титров АКАТ, особенно АНФ. При выборе режима терапии учитывали так-

же тяжесть течения болезни и ее давность; гистологическую активность миокардита; эффективность подавления вирусной инфекции в крови (у больных V+); наличие системных иммунных проявлений (бронхиальной астмы, аутоиммунного тиреоидита, дерматита, повышенных титров антител к кардиолипину, ДНК, ревматоидному фактору и пр.), необратимых структурных изменений; необходимость выполнения хирургических вмешательств на сердце и других органах; наличие противопоказаний к ИСТ.

В результате ИСТ проводилась 22 больным V+ (1-я группа) и 24 V– (2-я группа), не проводилась 10 больным V+ (3-я группа) и 4 V– (4-я группа). Глюкокортикостероиды – ГКС (метилпреднизолон) назначали 21 больному V+ в средней дозе 24 (20; 32) мг/сут и 20 больным V– в средней дозе 24 (16; 28) мг/сут, гидроксихлорохин в дозе 200 мг/сут получали по 9 пациентов каждой группы, азатиоприн – 8 больных V+ и 13 пациентов V– в средней дозе 150 (75; 150) мг/сут.

Четверым больным (1 и 3 соответственно) проводилась монотерапия гидроксихлорохином, одной пациентке V– – монотерапия азатиоприном с учетом противопоказаний к назначению ГКС, в остальных случаях ИСТ включала ГКС (монотерапия, комбинация с гидроксихлорохином или азатиоприном). Длительность приема начальной дозы метилпреднизолона составляла 1–2 мес, затем начиналось ее снижение со скоростью 2 мг в 10–14 дней до поддерживающей (4–8 мг), прием которой продолжался в течение всего периода наблюдения. Дозы препаратов корректировали в зависимости от клинических признаков активности болезни и уровня АКАТ в динамике (временно повышали при обострениях).

Побочные эффекты терапии ГКС четко зависели от дозы и отмечались в той или иной степени у большинства пациентов. Клинически значимые побочные эффекты

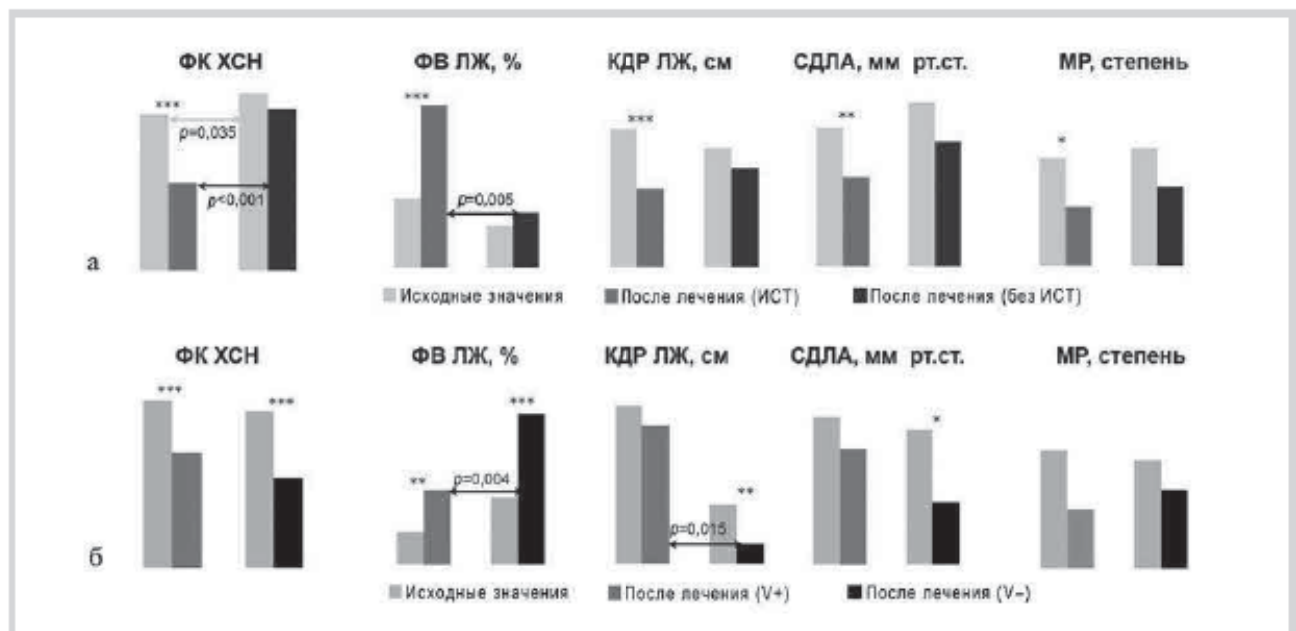


Рис. 2. Динамика структурно-функциональных параметров у больных ЛМ в зависимости от проведения ИСТ (а) и наличия вирусного генома в миокарде (б).

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; МР – митральная регургитация. Здесь и на рис. 4: различия показателей до и после лечения статистически значимы (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$). Остальные объяснения в тексте.

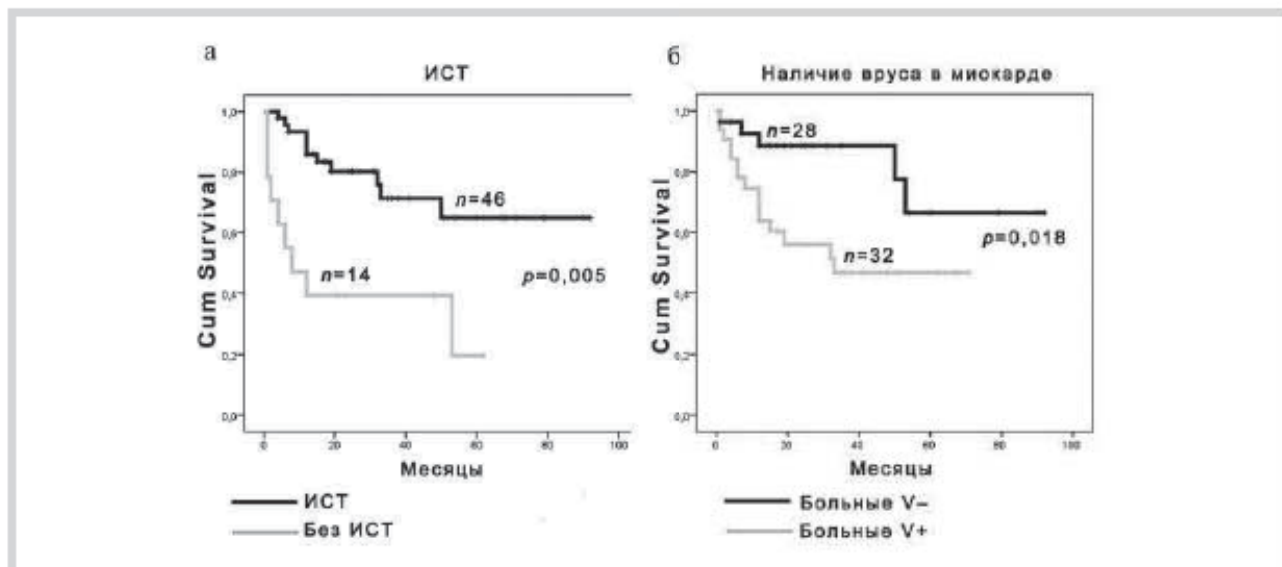


Рис. 3. Влияние ИСТ (а) и наличия вирусного генома в миокарде (б) на выживаемость больных ЛМ. Объяснения в тексте.

(впервые выявленный сахарный диабет, периферическая миопатия, инфекции, включая пневмонию, активацию инфекции HBV, ЦМВ), которые потребовали преждевременного снижения дозы и соответствующей терапии, развились у 6 (13%) пролеченных больных.

В первую очередь проведена оценка эффективности ИСТ в целом, вне зависимости от наличия вирусного генома в миокарде (рис. 2, а). Только при использовании ИСТ ($n=46$) получены статистически значимое увеличение ФВ ($26,5 \pm 9,3$ до $36,0 \pm 10,8\%$; $p < 0,001$), снижение ФК по NYHA с III (III; II) до I (I; III; $p < 0,001$), КДР ЛЖ ($6,7 \pm 0,7$ до $6,4 \pm 0,8$ см; $p < 0,01$), СДЛА ($48,9 \pm 15,5$ до $39,4 \pm 11,5$ мм рт.ст.; $p < 0,01$), степени митральной регургитации с 2 (1; 3) до 1,5 (1; 2; $p = 0,05$). В небольшой группе пациентов, не получавших ИСТ ($n = 14$), достоверной динамики ни одного из показателей не получено, тенденция к их улучшению была слабой, а по ФВ полностью отсутствовала (выявлено недостоверное снижение ФВ). Исходно пациенты без ИСТ отличались несколько более высоким ФК, у 71,4% из них выявлен вирус в миокарде (по сравнению с 47,8% в группе ИСТ).

Смерть в обеих группах связана с прогрессированием сердечной и полиорганной недостаточности (8 и 5 случаев), в том числе после трансплантации (0 и 1 случай), реже развивалась внезапно (1 и 2), вследствие эмболии (2 и 0) или после экстренных хирургических вмешательств на других органах (0 и 1). Летальность в группе ИСТ оказалась достоверно меньше, чем в группе без ИСТ (23,9 и 64,3%; $p < 0,01$; относительный риск — ОР 0,37 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,19 до 0,71; рис. 3). Выявлена также тенденция к увеличению потребности в хирургическом лечении в отсутствие ИСТ (52,2 и 64,3%; $p > 0,05$), суммарного показателя летальность + потребность в хирургическом лечении (65,2 и 85,7%; $p > 0,05$). К основным видам хирургических вмешательств в группах больных, получавших и не получавших ИСТ, относились трансплантация сердца (1 и 2 случая), операция обратного ремоделирования с протезированием митрально-

го клапана (9 и 3 случая), имплантация ЭКС (2 и 1), ИКД (10 и 2), CRT-D (8 и 2), коронарное шунтирование (1 и 1 соответственно), стентирование (0 и 1), радиочастотная абляция (3 и 0). Летальность оперированных больных также оказалась достоверно ниже в группе ИСТ (16,7 и 66,7%; $p < 0,05$; ОР 0,36 при 95% ДИ от 0,14 до 0,88).

Оценка влияния вирусного генома в миокарде на результаты лечения независимо от ИСТ (см. рис. 2, б). В отсутствие вируса результаты комплексного лечения лучше, однако и у больных V+ получено достоверное снижение ФК с III (III; IV) до II ($p < 0,001$) и возрастание ФВ с $24,1 \pm 8,9$ до $29,2 \pm 10,9\%$ ($p < 0,01$). При этом необходимо учитывать исходно большую тяжесть состояния больных V+ (большой КДР ЛЖ и более низкую ФВ), а также больший процент больных V+, не получавших ИСТ, по сравнению с пациентами V-.

В группе больных V+ по сравнению с группой V- оказалась достоверно выше летальность (46,9 и 17,9%; $p < 0,01$; ОР 2,63 при 95% ДИ от 1,09 до 6,30; см. рис. 3). Потребность в хирургическом лечении была примерно одинаковой (53,1 и 57,1%; $p > 0,05$), однако показатель летальность + потребность в хирургическом лечении был недостоверно выше при наличии вирусов в миокарде (78,1 и 64,3%; $p > 0,05$), как и летальность оперированных больных (47,1 и 18,8%; $p = 0,056$). Среди причин смерти у больных V- фигурировали прогрессирование сердечной недостаточности, эмболия, внезапная смерть и экстренная операция (10, 2, 2 и 1 случая соответственно), у пациентов V- это соотношение составило 4, 0, 1 и 0 соответственно, т.е. существенные различия по структуре летальности отсутствуют.

Раздельный анализ эффективности ИСТ у больных V+ и V-. Анализ проведен с учетом разнонаправленного влияния ИСТ и наличия вирусного генома в миокарде на результаты комплексного лечения и прогноз. Больные 4-й группы (V- без ИСТ) в этом сравнении не участвовали в связи с ее объяснимой малочисленностью — в отсутствие вируса мы стремились к назначению ИСТ в большинстве

Таблица 3. Итоги лечения в подгруппах больных V+ и V-, получавших и не получавших ИСТ

Параметр	1 (ИСТ+ V+)	2 (ИСТ+ V-)	3 (ИСТ- V+)	4 (ИСТ- V-)
Потребность в хирургическом лечении, %	45,5	37,5	70	50
Летальность, %	36,4	12,5	70	50
Число больных	22	24	10	4

случаев. При сравнении непосредственных результатов лечения в 1, 2 и 3-й группах установлена достоверная положительная динамика структурно-функциональных показателей не только у больных V-, но и у V+, получавших ИСТ, в отсутствие такой динамики у больных V+ без ИСТ (рис. 4).

Наилучший результат закономерно получен во 2-й группе (ИСТ без вирусов): ФВ выросла с $28,2 \pm 9,2$ до $40,7 \pm 9,8\%$ ($p < 0,001$). Однако и в 1-й группе (вирус + ИСТ) ФК снизился с III (III; III) до II (I; II; $p < 0,001$), ФВ увеличилась с $24,7 \pm 9$ до $31 \pm 9,8\%$ ($p < 0,01$). Лишь в 3-й группе (вирусы без ИСТ) достоверной динамики не отмечено, имелась тенденция к уменьшению ФВ. Летальность и потребность в хирургическом лечении были максимальными у больных V+, не получавших ИСТ (табл. 3). Тенденция к снижению летальности под действием ИСТ сохранялась больных у как V-, так и V+ (рис. 5); аналогично негативное влияние вирусного генома на прогноз прослеживалось как при проведении ИСТ, так и без нее (рис. 6).

С плохим непосредственным ответом на комплексное лечение и неблагоприятным исходом ассоциировались также низкая ФВ и dp/dt , высокий ФК, $E/A > 2$, наличие

полной БЛНПГ или блокады ее передней ветви. Плохой ответ на лечение (увеличение ФВ в течение 2 мес менее чем на 5%) явился предиктором смерти, что должно определять показания к трансплантации сердца у таких больных в достаточно ранние сроки. Летальность за время наблюдения (в среднем 19 мес) составила 33,3%, показатель смерть + трансплантация — 36,7%. В табл. 4 представлены средние значения перечисленных параметров у умерших и выживших пациентов, а также сведения о наличии у них вирусного генома в миокарде и проведении ИСТ.

Следует отметить, что с неблагоприятным исходом достоверно ассоциировалось наличие в миокарде генома герпеса человека 6-го типа или ВЭБ, но не парвоВ-19. При сравнении результатов ИСТ у пациентов с моноинфекцией парвоВ-19 и остальных больных V+ (с герпетическими вирусами в миокарде в сочетании с парвоВ-19 или без него) не выявлено различий по непосредственному ответу на лечение, однако летальность при наличии герпетических вирусов оказалась достоверно выше (66,7 и 15,4%; $p < 0,05$). С улучшением прогноза ассоциировались проведение ИСТ и отличный непосредственный ответ на лечение (увеличение ФВ более чем на 10% за 2 мес).

Обсуждение

С момента публикации результатов рандомизированного исследования TIMIC [4] практически отсутствовали работы, в которых оценивалась бы эффективность ИСТ у больных с ЛМ. Однако этот вопрос нельзя считать решенным с учетом как малого числа больных в исследовании (лечение получали 43 пациента), так и жесткого их отбора (только больные V-, с неизвестной степенью иммунной активности). За прошедшие годы опубликован лишь один метаанализ 9 исследований ИСТ у 342 боль-

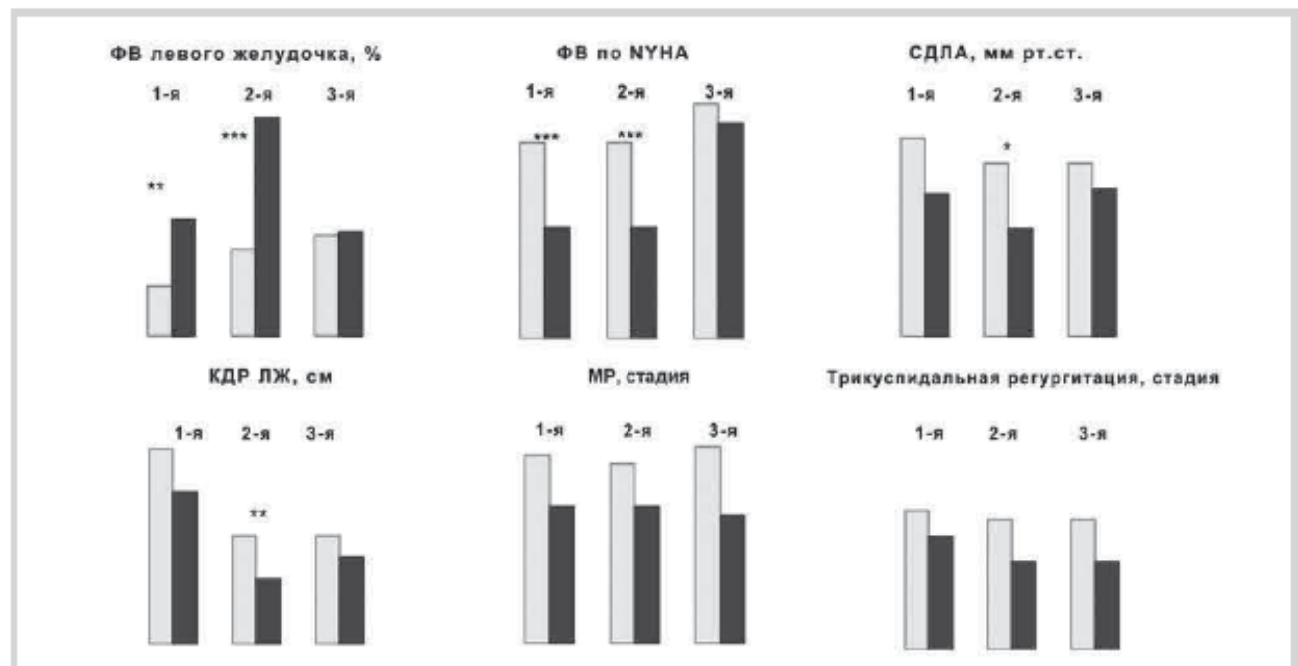


Рис. 4. Динамика структурно-функциональных параметров у больных ЛМ в подгруппах V+ и V-, получавших и не получавших ИСТ.

Объяснения в тексте.

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов, умерших и выживших в процессе наблюдения (факторы, ассоциируемые с неблагоприятным прогнозом)

Параметр	Выжившие	Умершие
Число больных	40	20
ФК по NYHA	III (III; III)	III (III; IV)*
Плохой непосредственный ответ на лечение, %	12,5	65***
Отличный непосредственный ответ на лечение, %	57,5	15***
ФВ ЛЖ, %	27,8±8,7	22,8±9,1*
dp/dt, мм рт.ст.	651,4±178,2	447,1±248,3*
Признаки рестрикции (Е/А более 2), %	25	45*
Полная БЛНПГ, %	20	35
Блокада передней ветви ЛНПГ, %	12,5	35*
Вирусный геном в миокарде, %	42,5	75*
ПарвоВ-19 в миокарде, %	32,5	50
ВГЧ-6 в миокарде, %	0	30***
ВЭБ в миокарде, %	7,5	35**
Проведение ИСТ, %	87,5	55**

Примечание. *** — $p < 0,001$, первая производная систолического давления ЛЖ по времени, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса; ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса.

ных с миокардитом, отобранных с 1966 по 2013 г.: в сопоставлении с 267 больными контрольной группы ИСТ привела к достоверному возрастанию ФВ как в ранние сроки (до 3 мес), так и при дальнейшем наблюдении, к кратковременному уменьшению КДР и недостоверному снижению летальности [7].

Остаются неясными возможности лечения миокардита V+: эффективность ПВТ у больных этой категории нельзя считать настолько доказанной и высокой, чтобы отказываться от поиска иных возможностей лечения. Наибольший интерес к роли вирусов в прогрессировании воспалительной кардиомиопатии и опыт проведения ПВТ при вирусном миокардите имеют, по-видимому, немецкие авторы. Группа экспертов из клиники Шарите установила эффективность интерферона- β_{1a} при адено- и энтеровирусной ДКМП с небольшим снижением ФВ [8], интерферона типа I при хронической парвовирусной инфекции [9]. В то же время при лечении больных V+ с ДКМП интерфероном- β_{1b} за 3 года наблюдения существенного улучшения по сравнению с контролем не отмечено [10].

Столь же неоднозначны сведения относительно эффективности иммуноглобулина. Он является единственным препаратом, эффективным в отношении парвоВ-19 [11], однако даже разрешение признаков воспаления не обязательно сопровождается эрадикацией вируса из миокарда [12]. Метаанализ исследований с применением монотерапии острого вирусного миокардита иммуноглобулином (без ИСТ) показал его достаточную эффективность только у детей; у 62 взрослых даже применение высокой дозы (1 г/кг) не дало преимуществ по сравнению со стан-

дартной терапией [13]. При хроническом миокардите этот вид лечения тоже пока не рекомендован европейскими экспертами [1].

В одном из последних обзоров на тему ИСТ при миокардите, написанном ведущими экспертами по проблеме и авторами исследования ТМИС, вопрос ИСТ у больных V+ по-прежнему не затрагивается [14]. Эксперты из клиники Шарите рассматривают возможность назначения ИСТ при хроническом парвовирусном миокардите, в том числе в случаях реактивации вируса, в связи с отсутствием специфического противовирусного лечения [15], однако прямых доказательств эффективности такого лечения пока, по-видимому, нет.

В нашей работе такие доказательства получены: среди больных, которым с эффектом проводилась ИСТ, парвоВ-19 выявлен в миокарде у 72,7%; еще у 27,3% — ВЭБ и у 18,2% — ВГЧ-6. Опасения того, что назначение ИСТ приведет к активации вирусной инфекции и утяжелению течения заболевания, не получили подтверждения. Мы не оценивали персистенцию вируса и степень гистологической активности миокардита повторно, однако положительный клинический эффект, полученный у больных V+ от ИСТ, не вызывает сомнений.

Немаловажно, что наличие ДНК парвоВ-19 в миокарде достоверно не влияло на исходы заболевания, в то время как наличие герпетических вирусов ассоциировалось с худшим прогнозом. Поскольку персистенция вируса в миокарде при ДКМП сопровождается ухудшением функции ЛЖ [16], отсутствие такого ухудшения (напротив, улучшение) без лечения иммуноглобулином у большинства позитивных по парвовирусу больных в нашей работе должно расцениваться как несомненное следствие ИСТ.

У относительно небольшого числа больных V+, получавших ИСТ ($n=22$), мы не получили различий по непосредственному ответу на лечение, но выявили достоверно меньшую летальность у пациентов с моноинфекцией парвоВ-19 по сравнению с больными, имевшими герпетические вирусы (в сочетании с парвовирусом или без его). Объяснением факта могут служить обоснованные предположения, что парвоВ-19 не всегда играет патогенетическую роль в развитии миокардита и может быть лишь «свидетелем», поскольку достаточно часто обнаруживается и у больных без миокардита [17, 18]. Эти данные нуждаются в дополнительной проверке на большем числе больных и могут стать основой для дифференцированного подхода к назначению ИСТ у больных V+ в зависимости от типа обнаруженного вируса.

Следует отметить, что в литературе неоднократно описаны как отдельные пациенты с миокардитом, так и небольшие серии случаев, в которых успешно применялась ИСТ у больных V+: у детей с хроническим миокардитом и синдромом ДКМП, при котором выраженный эффект ИСТ получен независимо от персистенции вирусов в миокарде [19]; у взрослых с тяжелым вирусным миокардитом [20]. Европейские эксперты рекомендуют обсуждать лечение вирусного миокардита с инфекционистами [1], однако именно инфекционисты нередко сочетают ПВТ с ИСТ, в том числе при тяжелой инфекции ВЭБ, HCV и HBV с системными проявлениями [21–23].

В отдельных работах, предшествовавших появлению исследования ТМИС, уделяется внимание варианту миокардита, который у наших больных встречался наиболее

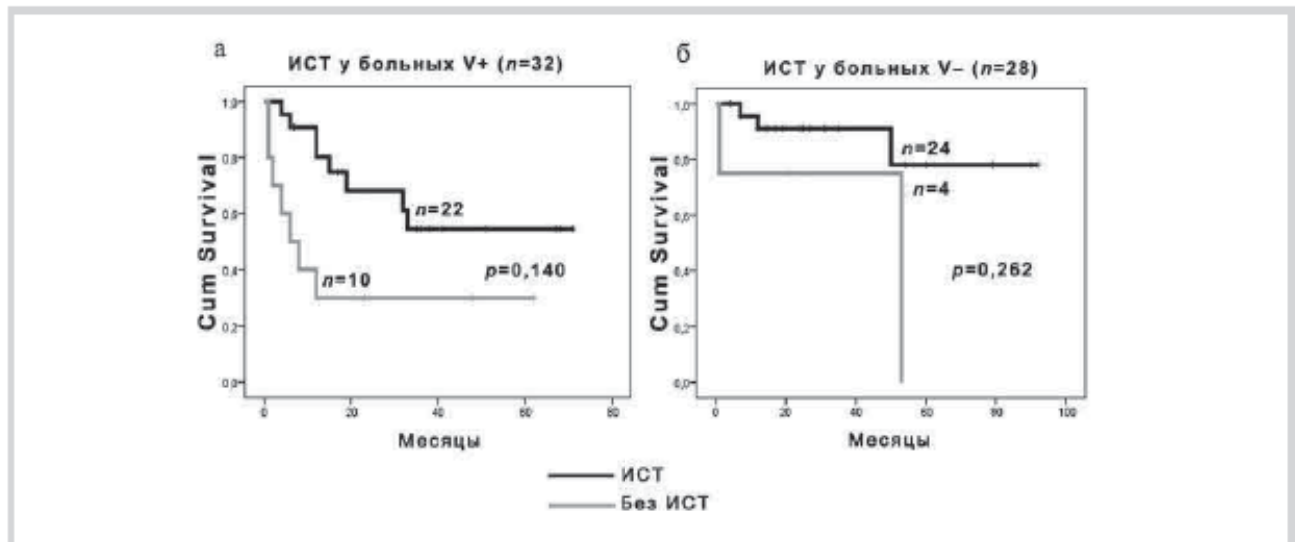


Рис. 5. Влияние ИСТ на выживаемость больных ЛМ V+ (а) и V- (б).

Объяснения в тексте.

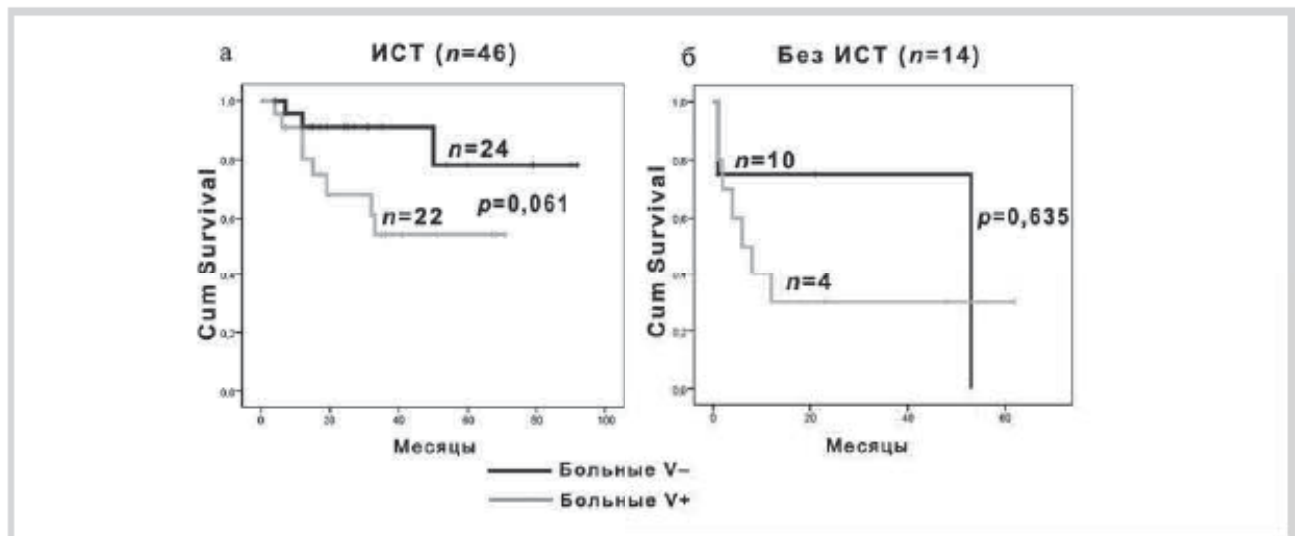


Рис. 6. Влияние наличия вирусного генома на выживаемость у больных ЛМ, получавших (а) и не получавших (б) ИСТ.

Объяснения в тексте.

часто, — вирусно-иммунному. В частности, группа авторов из Маастрихта предлагает при одновременном выявлении вирусного генома в миокарде и АКАТ проводить ПВТ до элиминации вируса с последующим назначением ИСТ [24]; аналогичных принципов придерживается группа L. Andréoletti из Реймса [25]. Причиной недооценки вирусно-иммунного варианта миокардита авторами европейских рекомендаций нам представляется отсутствие общепринятого метода определения АКАТ, диагностическая значимость которого была бы верифицирована в сопоставлении с биопсией.

Наши данные показывают, что набор антител к различным антигенам сердца, который разработан в ФНЦ трансплантологии и с успехом применяется в течение нескольких десятков лет, обладает максимальной диагностической значимостью среди неинвазивных маркеров миокардита и позволяет судить о его активности [17].

В европейских рекомендациях от 2013 г. лишь упоминается возможность использования теста на АКАТ при наличии валидизированного метода их определения. Можно ожидать, что с появлением такого метода в Палуде (о чем сообщалось на ежегодной встрече Рабочей группы ESC по болезням миокарда и перикарда в 2015 г.) позиция европейских экспертов станет более определенной.

Возвращаясь к результатам, полученным в настоящем исследовании, отметим, что оно не только полностью подтвердило полученные ранее у небольшого числа больных данные относительно эффективности ИСТ при хроническом ЛМ в отсутствие вирусного генома в миокарде, но и установило ряд новых положений:

- эффективность ИСТ при подостром/хроническом, активном/пограничном миокардите;
- достоверное влияние ИСТ на прогноз (летальность, в том числе оперированных больных), тенденцию к

снижению потребности в хирургическом лечении в группе ИСТ;

- сохранение достоверного влияния ИСТ на функциональные показатели и тенденцию к снижению смертности в группе больных V+;

- зависимость результатов ИСТ от типа вируса в миокарде;

- эффективность применения средних и малых доз ГКС в сочетании с гидроксихлорохином или азатиоприном.

Вопрос о необходимой и достаточной агрессивности ИСТ у больных с миокардитом заслуживает специального изучения. В европейской литературе последних лет речь идет практически исключительно о назначении высоких доз ГКС (1 мг/кг) в сочетании с азатиоприном 1–2 мг/кг, которые заимствованы, вероятно из ревматологии (лечение системной красной волчанки и пр.). Оценка эффективности менее агрессивных режимов лечения не проводилась, хотя отечественными авторами накоплен большой опыт применения малых и средних доз ГКС при ревматическом и неревматическом миокардите.

По нашим данным, назначение высоких доз ГКС существенно чаще сопровождается развитием клинически значимых побочных эффектов, что может быть связано с изначальной генетической неполноценностью мышечной ткани (высокая частота развития стероидной миопатии), полиорганной недостаточностью у больных с тяжелой систолической дисфункцией, сохраняющими активность латентными очагами хронической инфекции, а также риском реактивации кардиотропных вирусов, включая ЦМВ. Использование сниженных доз дало результаты, абсолютно сопоставимые с результатами исследования TIMIC, и существенно повысило безопасность лечения, что делает оправданным использование предложенных режимов ИСТ и их дальнейшее изучение.

Ограничения исследования. Определенным ограничением данного исследования стало отсутствие рандомизации, однако ее проведение представлялось нам неэтичным: отказ от назначения ИСТ больным V– с ЛМ не оправдано при доказанной ее эффективности и достоверно худшем жизненном прогнозе в отсутствие лечения, показания к ИСТ у тяжелых больных V+ зависели от многих перечисленных выше факторов, которые не могли не приниматься в расчет в каждом конкретном случае.

Отдельным пациентам в процессе наблюдения выполнены различные хирургические вмешательства (имплантация устройств, реконструктивные операции на открытом сердце, а также 3 трансплантации сердца), что, безусловно, повлияло на результаты комплексного лечения. Однако сама возможность и в то же время необходи-

мость хирургического лечения зависели от результатов медикаментозной терапии. Мы не сочли целесообразным исключать таких больных из исследования.

Заключение

У пациентов с морфологически верифицированным подострым/хроническим ЛМ, протекающим с развитием синдрома ДКМП («воспалительная кардиомиопатия»), вирусный геном в миокарде выявлен в 53,3%: у 38,3% парвоВ-19, у 16,7% ВЭБ, у 10% ВГЧ-6, у 10% ЦМВ, у 6,7% ВПГ-1, 2. При этом смешанная инфекция диагностирована у 25% больных V+. Степень гистологической активности не различалась в зависимости от наличия вирусного генома в миокарде. Степень иммунной активности у больных V+ такая же высокая, как и у V–: нет достоверных различий по уровню АКАТ, имелась тенденция к большему титрам антител к антигенам ядер КМЦ и эндотелия. Изолированный вирусный миокардит диагностирован у 8%, вирусно-иммунный — у 49%, иммунный — у 35% больных; лишь у 8% не выявлено признаков вирусной и иммунной активности.

ИСТ в средних дозах оказала достоверное положительное влияние как на структурно-функциональные параметры, так и на прогноз у больных с ЛМ независимо от наличия вирусов в миокарде. В отсутствие ИСТ такой динамики не отмечено. При общем сроке наблюдения 19 (7,3; 40,3) мес летальность в группе ИСТ достоверно меньше, чем без ИСТ (23,9 и 64,3%; $p < 0,01$; ОР 0,37 при 95% ДИ от 0,19 до 0,71).

Наличие вирусного генома ассоциируется с худшими результатами лечения: при худших исходных параметрах в группе больных V+ по сравнению с группой V– достоверно выше летальность (46,9 и 17,9%; $p < 0,01$; ОР 2,63 при 95% ДИ от 1,09 до 6,30). Однако положительный эффект ИСТ сохранялся и у больных V+: достоверно снизился ФК с III (III; IV) до II ($p < 0,001$) и выросла ФВ с $24,1 \pm 8,9$ до $29,2 \pm 10,9\%$ ($p < 0,01$). Лишь без ИСТ у больных V+ положительная динамика отсутствовала (отмечено снижение ФВ).

С худшим прогнозом у больных с ЛМ ассоциируются наряду с наличием вирусного генома в миокарде (в первую очередь герпетических вирусов, но не парвоВ-19), высокий ФК сердечной недостаточности, низкие ФВ и dp/dt , признаки рестрикции ($E/A > 2$), наличие БЛНПГ (полной или ее передней ветви). С хорошим прогнозом ассоциируются проведение ИСТ и выраженный непосредственный ответ на лечение (увеличение ФВ в первые 2 мес более чем на 10%).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö 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 Work-

ing Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648,2648a–2648d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd210>.

2. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Классификация некоронарогенных заболеваний миокарда. *Кардиология*. 2008;48(9):53–58. [Paleev NR, Paleev FN. Classification of noncoronarogenic diseases of the myocardium. *Kardiologiya*. 2008;48(9):53–8 (In Russ.)].

3. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*. 2003;107(6):857-863.
4. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp249>
5. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Дзёмешкевич С.Л., Фролова Ю.В., Седов В.П., Гагарина Н.В., Сулимов В.А., Абугов С.А., Заклязьминская Е.В., Донников А.Е., Кадочникова В.В., Куприянова А.Г., Зайденев В.А., Белецкая Л.В. ДКМП как клинический синдром: опыт нозологической диагностики с применением биопсии и подходы к лечению. *Терапевтический архив*. 2011;83(9):41-48. [Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, Dzemeshevich SL, Frolova IuV, Sedov VP, Gagarina NV, Sulimov VA, Abugov SA, Zakliaz'minskaia EV, Donnikov AE, Kadochnikova VV, Kupriyanova AG, Zaidenov VA, Beletskaia LV. Dilated cardiomyopathy as clinical syndrome: experience with nosological diagnostics with biopsy and treatment approaches. *Ter Arkh*. 2011;83(9):41-48. (In Russ.)].
6. Chen DY, Chen YM, Tzang BS, Lan JL, Hsu TC. Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus patients with dilated cardiomyopathies: a possible linkage to parvovirus B19 infection. *PLoS One*. 2014;9(12):e113889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113889>
7. Lu C, Qin F, Yan Y, Liu T, Li J, Chen H. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000134>
8. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003;107(22):2793-2798.
9. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2616-2625. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr165>
10. Zimmermann O, Rodewald C, Radermacher M, Vetter M, Wiehe JM, Bienek-Ziolkowski M, Hombach V, Torzewski J. Interferon beta-1b therapy in chronic viral dilated cardiomyopathy--is there a role for specific therapy? *J Card Fail*. 2010;16(4):348-356. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.12.016>
11. Dennert R, Velthuis S, Schalla S, Eurlings L, van Suylen RJ, van Paassen P, Tervaert JW, Wolffs P, Goossens VJ, Bruggeman C, Waltenberger J, Crijns HJ, Heymans S. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther*. 2010;15(2):193-201. <https://doi.org/10.3851/IMP1516>
12. Maisch B, Pankuweit S. Standard and etiology-directed evidence-based therapies in myocarditis: state of the art and future perspectives. *Heart Fail Rev*. 2013;18(6):761-795. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9362-7>
13. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD004370. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004370.pub3>
14. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circ J*. 2015;79(1):4-7. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1192>
15. Kühl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14010. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.14010>
16. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;112(13):1965-1970.
17. Осипова Ю.В., Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А., Фролова Ю.В., Дзёмешкевич С.Л., Донников А.Е., Кадочникова В.В., Куприянова А.Г., Зайденев В.А. Значимость различных неинвазивных маркеров в диагностике латентного миокардита в сопоставлении с данными биопсии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(1):40-56. [Osipova YV, Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, Sulimov VA, Frolova YV, Dzemeshevich SL, Donnikov AE, Kadochnikova VV, Kupriyanova AG, Zaidenov VA. Significance of different non-invasive markers in diagnosis of latent myocarditis in comparison with biopsy data. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*. 2015;8(1):40-56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/kardio20158140-56>
18. Koeppell SA, Anderson DR, Radio SJ. Parvovirus B19 is a bystander in adult myocarditis. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(6):476-481. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.02.002>
19. Camargo PR, Okay TS, Yamamoto L, Del Negro GM, Lopes AA. Myocarditis in children and detection of viruses in myocardial tissue: implications for immunosuppressive therapy. *Int J Cardiol*. 2011;148(2):204-208. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.11.002>
20. Baumgratz JF, Vila JH, Silva JP, Fonseca Ld, Rodrigues EA, Knobel E. Cardiogenic shock due to cytomegalovirus myocarditis: successful clinical treatment. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25(2):149-153.
21. Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol*. 2010;49(3):151-157. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.07.008>
22. Morales JM1, Kamar N, Rostaing L. Hepatitis C and renal disease: epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Contrib Nephrol*. 2012;176:10-23. <https://doi.org/10.1159/000333772>
23. Naniwa T, Maeda T, Shimizu S, Ito R. Hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa presenting with multiple lung nodules and cavitory lesions. *Chest*. 2010;138(1):195-197. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2579>
24. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2073-2082. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn296>
25. Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, Brasselet C, Fornes P. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(6-7):559-568. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2009.04.010>

Поступила 26.06.16