

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

Ю.Л. Горбич Н.В. Климович

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2021

УДК 616.12-002-02-022(075.9)

ББК 54.101я73

Г 67

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.12.2020 (протокол № 8)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение» от 22 марта 2021 года (протокол № 1)

Авторы:

Горбич Ю.Л., заведующий кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент;

Климович Н.В., доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент.

Рецензенты:

Данилов Д.Е., профессор кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

Кафедра инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Горбич, Ю.Л.

Г 67

Воспалительные заболевания сердца инфекционного генеза:
учеб.-метод. пособие /Ю.Л. Горбич, Н.В. Климович. – Минск:
БелМАПО, 2021. – 45 с.

ISBN 978-985-584-606-3

Учебно-методическое пособие посвящено актуальной проблеме современной медицины – инфекционному эндокардиту, миокардитам: этиологии, патогенезу, диагностике и лечению.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Инфекционные болезни», «Кардиология», «Терапия», «Педиатрия» «Общая врачебная практика»; повышения квалификации врачей-инфекционистов, врачей-терапевтов, врачей-кардиологов, врачей общей практики, врачей-педиатров, врачей-педиатров-неонатологов.

УДК 616.12-002-02-022(075.9)

ББК 54.101я73

ISBN 978-985-584-606-3

© Горбич Ю.Л., Н.В. Климович, 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ	5
Клиническая картина и диагностика	6
Лечение	11
Профилактика	18
МИОКАРДИТЫ	19
Классификации миокардитов	25
Особенности миокардита, вызванного вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19)	28
Клиническая картина	28
Диагностика	30
Подходы к терапии	34
Консервативная терапия	34
Лечение миокардита у пациентов с нестабильной гемодинамикой.	34
Лечение пациента с острым миокардитом и стабильной гемодинамикой.	37
Хирургическое лечение.	39
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	40

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИЭ – инфекционный эндокардит;

ТТЭ – трансторакальная эхокардиография;

ЭХО-КГ – эхокардиография;

ЧПЭ – чреспищеводная эхокардиография;

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография;

КТ – компьютерная томография;

МСКТ – многослойная компьютерная томография с ангиографией;

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия;

HHV-6 – вируса герпеса человека 6-го типа;

СН – сердечная недостаточность;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

КДО – конечно-диастолический объем;

КСО – конечно-систолический объем;

ЛЖ – левый желудочек;

ЛП – левое предсердие;

ЛВ – легочные вены;

ФВ – фракция выброса;

ДД – диастолическая дисфункция;

ЭКГ – электрокардиография

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является тяжелым, потенциально смертельным заболеванием, летальность от которого даже в настоящее время достигает 15–20% как за счет тяжести самого заболевания, так и за счет сложностей диагностики, несвоевременного или, в ряде случаев, неадекватного лечения [1, 2].

Лидирующими микроорганизмами, вызывающими данное заболевание, являются грамположительные бактерии, однако произошло заметное увеличение роли стафилококков среди возбудителей инфекционного эндокардита. Наиболее часто встречающимися возбудителями инфекционного эндокардита были стафилококки (42%), стрептококки (29%) и энтерококки (10%). Чаще всего среди установленных возбудителей инфекционного эндокардита встречался *Staphylococcus aureus* – в 31% случаев, затем зеленящие стрептококки – в 17%, коагулаза-негативные стафилококки – в 11%, энтерококки – в 10%, *Streptococcus bovis* и другие стрептококки – по 6% случаев, микроорганизмы группы НАСЕК и грибы – по 2% случаев [3]. Обращает на себя внимание факт сохраняющегося низкого удельного веса грамотрицательных микроорганизмов в этиологии инфекционного эндокардита, который составляет 3,5% [2]. Среди них значительную роль играют микроорганизмы, входящие в так называемую группу НАСЕК, которая объединяет грамотрицательные палочки (*Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus influenza*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *Kingella denitrificans*), характеризующиеся медленным ростом и высокими требованиями к питательным средам [1,3]. Остальная часть грамотрицательного инфекционного эндокардита преимущественно связана с оказанием медицинской помощи, в том числе послеоперационный эндокардит, эндокардит после инвазивных процедур на органах, традиционно колонизированных грамотрицательной флорой, а также эндокардитом на фоне потребления синтетических наркотических веществ. Также за счет совершенствования методов диагностики отмечается появление среди наиболее часто встречающихся возбудителей *Coxiella burnetii* (0,8%) – микроорганизма, который ранее достаточно часто подозревался в качестве причины инфекционного эндокардита клинически, но крайне редко подтверждался микробиологическими методами при жизни пациента [2].

При этом необходимо отметить, что даже в рамках проведения многоцентровых исследований положительная гемокультура при инфекционном эндокардите наблюдается в 79–89% случаев [2, 3]. В реальной клинической практике за счет приема пациентом антибиотиков на догоспитальном этапе, поздней и/или некачественной доставки биоматериала в микробиологическую лабораторию, использования нестандартизированных питательных сред и т.д. вероятность положительной гемокультуры при инфекционном эндокардите может быть еще ниже.

Клиническая картина и диагностика

Клиническая диагностика инфекционного эндокардита значительно затрудняется большим количеством и низкой специфичностью встречающихся при данном заболевании симптомов. Так, наиболее часто встречающимися клиническими симптомами инфекционного эндокардита, признанными классическими, являются лихорадка (77,7–90%) и шум в сердце при аускультации (64,5–85%), однако даже они наблюдаются далеко не у всех пациентов. Относительно частыми проявлениями инфекционного эндокардита являются появление признаков застойной сердечной недостаточности (27,2%), кашля (17%), головокружения (10,8%) В связи со снижением числа инфекционных эндокардитов стрептококковой этиологии значительно реже стали встречаться такие ранее считавшиеся классическими проявления заболевания, как узелки Ослера (1,9%), пятна Рота (1,4%) [2, 4].

С учетом неспецифичности клинической картины инструментальные исследования и прежде всего эхокардиография играют ключевую роль в диагностике инфекционного эндокардита. Трансторакальная эхокардиография должна быть выполнена всем пациентам с клиническим подозрением на инфекционный эндокардит. При этом разрешающая способность данного метода исследования особенно при левостороннем эндокардите, инфекционном эндокардите искусственных клапанов или эндокардите, связанном с имплантируемыми внутрисердечными устройствами, является недостаточной. Поэтому в случае инфекционного эндокардита протезированного клапана или связанного с имплантируемыми устройствами при наличии технической возможности вместо трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) следует сразу выполнять чреспищеводную эхокардиографию (ЧПЭ). Кроме того, чреспищеводная эхокардиография должна быть выполнена в обязательном порядке всем пациентам с подтвержденным на ТТЭ инфекционным эндокардитом с целью исключения осложнений заболевания (за исключением правостороннего инфекционного эндокардита естественных клапанов, подтвержденного на

оборудовании высокого класса), а также всем пациентам с отрицательными результатами ТТЭ, но сохраняющимся клиническим подозрением на инфекционный эндокардит [1, 4, 5].

Необходимо отметить, что в случае отрицательных результатов ТТЭ и ЧПЭ, но при наличии клинических признаков и результатов микробиологических исследований, указывающих на высокую вероятность инфекционного эндокардита, диагноз не должен сниматься. В этом случае необходимо повторное выполнение ЧПЭ (при невозможности – ТТЭ) через 5-7 дней от первоначального исследования [4]. В клинической практике для обоснования необходимости дальнейшего продолжения диагностических исследований, направленных на верификацию инфекционного эндокардита, возможно использование разработанной шведскими авторами шкалы HANDOC:

- шум в сердце или патология клапана;
- этиология: *Streptococcus mutans*, *S. bovis*, *S. sanguinis*, *S. anginosus*;
- число положительных гемокультур: 2 и более;
- продолжительность симптоматики: 7 дней и более;
- один микроорганизм в гемокультуре;
- внебольничная инфекция.

При наличии 3 и более из вышеприведенных критериев вероятность наличия у пациента инфекционного эндокардита является очень высокой с чувствительностью в 100% и специфичностью в 76% [6].

Эхокардиография (предпочтительно ЧПЭ) должна быть повторно выполнена пациенту с установленным диагнозом инфекционного эндокардита при появлении любых новых симптомов со стороны сердца и/или клинических проявлений осложнений, а также для мониторинга состояния вегетаций в процессе лечения (особенно при отсутствии быстрого клинического эффекта на антимикробную терапию). ТТЭ рекомендуется выполнить после окончания курса антибактериальной терапии и излечения пациента для оценки структуры и функции заинтересованных клапанов сердца [4].

Помимо эхокардиографии в настоящее время в диагностике инфекционного эндокардита активно используются позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с радиофармпрепаратом на основе ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (ПЭТ/КТ) и многослойная компьютерная томография с ангиографией (МСКТ). Точкой приложения ПЭТ/КТ в диагностике инфекционного эндокардита является сохраняющееся обоснованное подозрение на инфекционный эндокардит искусственного клапана при многократных отрицательных результатах

эхокардиографии. В этой клинической ситуации ПЭТ/КТ позволяет практически с абсолютной вероятностью подтвердить или исключить диагноз эндокардита [1, 2, 4]. Ограничением данного метода являются заболевания или состояния, при которых может происходить накопление радиофармпрепарата в зоне протезированного клапана (первые 3 месяца после кардиохирургического вмешательства, васкулиты, неорганизовавшиеся тромбы, мягкие атеросклеротические бляшки, первичные опухоли сердца, метастазы в сердечную ткань опухолей иной локализации, реакция на инородное тело) [4]. МСКТ при инфекционном эндокардите используется для верификации околоклапанных поражений (абсцессы, псевдоаневризмы, фистулы) так как имеет большую разрешающую способность по сравнению с эхокардиографией в их диагностике [1, 4].

Определение этиологического агента, вызвавшего инфекционный эндокардит, в большинстве случаев осуществляется при микробиологическом исследовании образцов крови пациента (инфекционный эндокардит с положительной гемокультурой). Дополнительным положительным аспектом данной методики является возможность определения чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам. Инфекционный эндокардит с отрицательной гемокультурой может быть связан как с предшествующим назначением antimicrobных препаратов, некачественной микробиологической диагностикой, так и с особенностями роста возбудителя на используемых питательных средах. В этом случае для установления этиологии инфекционного эндокардита используются серологические, молекулярно-биологические, гистологические, иммунологические и иные методы (таблица 1).

Таблица 1. Возможности диагностики инфекционного эндокардита с отрицательной гемокультурой (адаптировано из [7])

Метод	Микроорганизмы	Ограничения
Серология	<i>C. burnetii</i> , <i>Bartonella spp.</i> , <i>Chlamydophila spp.</i> , <i>Brucella spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Legionella</i> <i>pneumophila</i>	ИЭ, вызванный микоплазмами или легионеллами, встречается крайне редко. Ложноположительные реакции ограничивают ценность метода при ИЭ, вызванном <i>Bartonella spp.</i> , <i>Chlamydophila spp.</i>
Гистопатология	<i>Streptococci</i> , <i>staphylococci</i> , <i>Bartonella spp</i> , <i>T. whipplei</i> , <i>C. burnetii</i> и грибы	Высокие требования к квалификации и опыту микробиолога
Полимеразная цепная реакция	<i>Streptococci</i> , <i>staphylococci</i> , <i>Bartonella spp</i> , <i>T. whipplei</i> и <i>C. burnetii</i>	Низкая чувствительность в образцах из крови Требуется образец ткани клапана
Иммуногистология	<i>Bartonella spp</i> , <i>T. whipplei</i> и <i>C. burnetii</i>	Неизвестная чувствительность и специфичность.

Метод	Микроорганизмы	Ограничения
		Использование ограничено специализированными лабораториями
Аутоиммуногистохимия	<i>Bartonella spp</i> , <i>T. whipplei</i> и <i>C. burnetii</i>	Использование ограничено специализированными лабораториями
Метагеномный анализ	<i>E. faecalis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. sanguinis</i> ; в теории возможна идентификация широкого спектра бактерий, грибов, вирусов	Описан только в нескольких исследованиях; Может быть использован пока только в научных целях

В случае отрицательных результатов гемокультуры и вышеприведенных тестов на первый план в дифференциальной диагностике должны выходить неинфекционные причины поражения клапанов сердца (например, эндокардит Либмана-Сакса и т.д.).

С учетом неспецифичности клинических проявлений инфекционного эндокардита в основе клинической диагностики инфекционного эндокардита лежат модифицированные критерии Дьюка (modified Duke criteria) в интерпретации Европейского кардиологического общества, которые объединяют в себе наиболее часто встречающиеся клинические, микробиологические и инструментальные признаки заболевания (таблица 2).

Таблица 2. Модифицированные критерии Дьюка в интерпретации Европейского кардиологического общества (адаптировано из [4, 7])

Большие критерии	Малые критерии
<p>1. Положительная гемокультура: - типичный патоген как минимум в 2 пробах; - стойкая бактериемия типичным патогеном: 2 пробы с интервалом как минимум в 12 часов ИЛИ все 3 пробы или большинство из ≥ 4 проб взятых с интервалом ≥ 1 часа между первой и последней пробой); - однократно положительная гемокультура на <i>C.burnetii</i> или титр антител IgG (antiphase 1) $> 1:800$.</p> <p>2. Признаки поражения эндокарда: - эхокардиографические признаки ИЭ (вегетации, абсцесс, перфорация клапана, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула, появление нового парапротезного шунта); - накопление радиофармпрепарата в области протезированного клапана на ПЭТ/КТ; - обнаружение околочлапанных</p>	<p>1. Предрасполагающие факторы (употребление парентеральных наркотиков, патология клапанов и/или сердца).</p> <p>2. Лихорадка свыше 38 °С.</p> <p>3. Сосудистые проявления (включая «тихие» эмболы): артериальная эмболизация, септические эмболы в легких, инфекционная (микотическая) аневризма, интракраниальные кровоизлияния, субконъюнктивальные кровоизлияния, пятна Джейнвея.</p> <p>4. Иммунологические проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, положительный ревматоидный фактор.</p> <p>5. Микробиологические данные: наличие положительной гемокультуры, но не удовлетворяющей «большому критерию», ИЛИ серологическая картина острой (обострения) инфекции, вызванной</p>

поражений на МСКТ.	микроорганизмом, который может быть потенциальной причиной инфекционного эндокардита.
--------------------	---

Диагноз инфекционного эндокардита считается установленным при наличии 2 больших критериев, 1 большого и 3 малых критериев, 5 малых критериев. В случае наличия 1 большого и 1 малого критерия или 3 малых критериев диагноз инфекционного эндокардита возможен с высокой степенью вероятности и требуется продолжение обследования пациента [4, 7, 8]. Необходимо отметить, что диагноз инфекционного эндокардита исключается в любом из следующих случаев: 1) установление иного диагноза; 2) исчезновение симптомов ИЭ на фоне антибактериальной терапии ≤ 4 дня; 3) отсутствие морфологических проявлений ИЭ на операции/ аутопсии при антибактериальной терапии ≤ 4 дня; 4) не соответствие вышеуказанным критериям возможного ИЭ [7].

С практической точки зрения необходимо четко представлять себе ситуации, когда у пациента в рамках дифференциальной диагностики его состояния должен быть заподозрен инфекционный эндокардит и проведена оценка соответствия его состояния вышеприведенным критериям с последующей верификацией или исключением этого диагноза. К ним относятся:

- появление нового шума в сердце;
- эмболия, источник которой неизвестен;
- криптогенный сепсис;
- лихорадка у пациента с наличием: инородного материала в сердце или ИЭ в анамнезе, или иммуносупрессии, или наличием порока клапана(ов), или инвазивным вмешательством в анамнезе с возможной бактериемией, или положительной гемокультурой, или наличием нечеткой или неспецифической неврологической симптоматики [8].

Наиболее частым осложнением инфекционного эндокардита как правого, так и левого сердца является эмболизация. По данным последнего крупного международного исследования она наблюдается фактически у каждого четвертого-второго пациента (25,3–50%) [2, 9]. При этом чаще всего «отстрел» эмболов происходит в головной мозг (44,4%), легкие (24,7%) и селезенку (22,3%) [2]. При этом необходимо отметить, что эмболизация в легкие характерна для правостороннего эндокардита и в большинстве случаев сопровождается клинической симптоматикой со стороны легких. При левостороннем эндокардите больше трети (36%) эмболизаций представляют собой так называемые «тихие» эмболы (до 11% в центральную нервную систему и до 28% в селезенку), которые клинически либо не проявляются совсем, либо проявляются легкой и абсолютно

неспецифической симптоматикой (увеличение селезенки, легкое нарушение координации движений и т.д.), и могут быть выявлены только при выполнении визуализационных исследований (например, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) [9]. По данным исследования

А.

Yang

[et al.], включавшем 11 215 пациентов с инфекционным эндокардитом, независимыми предикторами эмболизации, увеличивающими ее вероятность в 1,64–1,87 раза были: употребление парентеральных наркотических веществ, выделение *S. aureus* из крови, размер вегетаций на клапанах более 10 мм (в том числе для последующего эпизода эмболизации после начала антимикробной терапии). Риск эмболизации также увеличивается при наличии у пациента ВИЧ-инфекции, хронических заболеваний печени, повышенного

C-реактивного белка, инфекции, вызванной *Staphylococcus spp.*, наличии вегетаций любого размера (особенно множественных подвижных вегетаций или вегетаций на механическом клапане). Более низкий риск эмболизации наблюдается при ИЭ, вызванном *Streptococcus spp.* [10].

Лечение

В основе лечения инфекционного эндокардита лежит эрадикация микроорганизма из пораженных тканей сердца за счет назначения антимикробных препаратов и, при необходимости, хирургического вмешательства в рамках которого удаляются инфицированные ткани и выполняется дренирование абсцессов. Необходимо учитывать, что при инфекционном эндокардите собственная иммунная система пациента оказывает лишь незначительное влияние на течение заболевания, что требует назначения бактерицидных антибиотиков и достаточно длительных режимов антимикробной терапии. Так, в случае инфекционного эндокардита естественных клапанов продолжительность антимикробной терапии может составлять от 2 до 6 недель, а в случае искусственных клапанов – не менее 6 недель. Продолжительность антимикробной терапии отсчитывается от первого дня эффективной терапии (отрицательной гемокультуры, при условии, что она изначально была положительной). В случае необходимости протезирования естественного клапана на фоне эффективной антимикробной терапии общая продолжительность приема антимикробных препаратов должна быть аналогичной продолжительности терапии ИЭ соответствующего естественного клапана вне зависимости от времени выполнения хирургического вмешательства. Новый курс антибактериальной терапии после выполнения хирургического вмешательства должен

назначаться лишь в том случае, если при микробиологическом исследовании удаленного клапана выделяется этиологически значимый микроорганизм [1, 4].

Режимы эмпирической и этиотропной антимикробной терапии инфекционного эндокардита приведены в таблице 3.

Таблица 3. Антимикробная терапия инфекционного эндокардита [4, 11–14]

Возбудитель	Антимикробная терапия	Продолжительность (недели)
Эмпирическая терапия	<i>Естественные клапаны</i>	
	Ампициллин + Цефазолин + Гентамицин Ванкомицин или Тейкопланин+ Гентамицин Ванкомицин или Тейкопланин+ Цефтриаксон	4 – 6 (гентамицин – 2 недели)
	<i>Искусственные клапаны</i>	
	Ванкомицин или Тейкопланин + Рифампицин + Гентамицин	≥6 (гентамицин – 2 недели)
<i>Streptococcus spp.</i> (пенициллин-чувствительные)	Амоксициллин или Ампициллин или Пенициллин или Цефтриаксон Ванкомицин или Тейкопланин (при аллергии на β-лактамы)	4 (искусственные клапаны – 6 недель)
	Амоксициллин или Ампициллин или Пенициллин или Цефтриаксон + Гентамицин или Нетилмицин Ванкомицин или Тейкопланин (при аллергии на β-лактамы)	только естественные клапаны 2 4
	Амоксициллин или Ампициллин или Пенициллин или Цефтриаксон+Гентамицин Ванкомицин или Тейкопланин + Гентамицин (при аллергии на β-лактамы)	4 (искусственные клапаны – 6 недель) (гентамицин – 2 недели)
<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-чувствительные – MSSA)	<i>Естественные клапаны</i>	
	Цефазолин или Оксациллин	4 – 6
	Ванкомицин или Тейкопланин или Даптомицин (при аллергии на β-лактамы) Ко-тримоксазол + клиндамицин	4 – 6 6
	<i>Искусственные клапаны</i>	
	Цефазолин или Оксациллин + Рифампицин + Гентамицин Ванкомицин или Тейкопланин + Рифампицин + Гентамицин (при аллергии на β-лактамы)	≥6 (гентамицин – 2 недели)

Возбудитель	Антимикробная терапия	Продолжительность (недели)
<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-резистентные – MRSA)	Естественные клапаны	
	Ванкомицин или Тейкопланин или Даптомицин + Цефазолин или Фосфомицин натрия	4 – 6
	Искусственные клапаны	
	Ванкомицин или Тейкопланин или Даптомицин + Рифампицин + Гентамицин	≥6 (гентамицин – 2 недели)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ампициллин + Гентамицин Ампициллин + Цефтриаксон Ванкомицин или Тейкопланин + Гентамицин Даптомицин (высокие дозы)	≥6 (гентамицин – 2 недели)
<i>Enterococcus faecium</i>	Ванкомицин или Тейкопланин + Гентамицин Даптомицин (высокие дозы)	≥6 (гентамицин – 2 недели)
НАСЕК	Цефтриаксон или Цефотаксим Ампициллин/сульбактам Ампициллин + гентамицин Ципрофлоксацин	4 (искусственные клапаны – 6 недель) (гентамицин – 2 недели)
Грам-отрицательные не-НАСЕК	Подбор антибактериального препарата зависит от конкретного возбудителя Раннее хирургическое вмешательство	≥6
<i>Brucella spp.</i>	Доксициклин + Ко-тримоксазол + Рифампицин	≥12-24
<i>Coxiella burnetii</i>	Доксициклин + Левофлоксацин или Ципрофлоксацин или Офлоксацин или Моксифлоксацин	144
	Доксициклин + Гидроксихлорохин	> 72
<i>Bartonella spp.</i>	Доксициклин + Гентамицин Доксициклин + Рифампицин	6 (гентамицин и рифампицин – 2 недели)
<i>Legionella spp.</i>	Левофлоксацин или Кларитромицин + Рифампицин	≥6 (оптимальная продолжительность неизвестна)
<i>Mycoplasma spp.</i>	Левофлоксацин или Моксифлоксацин	≥24 (оптимальная продолжительность)

Возбудитель	Антимикробная терапия	Продолжительность (недели)
		неизвестна)
<i>Tropheryma whipplei</i>	Доксициклин +Гидроксихлорохин (первые 48 недель), затем доксициклин Ко-тримоксазол Цефтриаксон (первые 2 недели), затем Ко-тримоксазол	Оптимальная продолжительность неизвестна 48-96 48-96
Грибковая инфекция	Амфотерицин В (липосомальный, липидный комплекс, деоксихолат) или Эхинокандин (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) ± флуконазол ОПЕРАТИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО!	≥ 6

С учетом длительности лечения, сложности создания адекватной концентрации лекарственного средства в области клапанов сердца и особенностей фармакокинетики препаратов при назначении антимикробной терапии инфекционного эндокардита необходимо учитывать ряд нюансов. Так, например, цефазолин – антибиотик, который для многих ассоциируется только с периоперационной профилактикой и воспринимается как устаревший препарат – является самым активным и безопасным лекарственным средством в отношении метициллин-чувствительных стафилококков [15]. Использование же ванкомицина в терапии ИЭ, вызванного метициллин-чувствительными стафилококками, по данным некоторых авторов является субоптимальным [16].

Рифампицин в составе комбинированной антимикробной терапии при ИЭ искусственных клапанов, вызванном стафилококками, следует назначать не с первого дня, а через 3-5 дней от начала лечения при условии исчезновения бактериемии, так как за счет низкого генетического порога формирования устойчивости при наличии большого количества активно делящихся микроорганизмов резистентность к рифампицину может развиваться непосредственно на терапии. С другой стороны, необходимость назначения рифампицина связана с хорошим проникновением в биопленку, формирующуюся на поверхности искусственного материала, и активностью в том числе в отношении клеток нижнего (метаболически и репликативно мало активного) слоя биопленки, в отношении которых не действуют гликопептиды, аминогликозиды и β-лактамы, составляющие основу терапии стафилококкового эндокардита [4].

Гликопептид тейкопланин, в сравнении с более широко применяемым представителем этой группы – ванкомицином, обладает сходной клинической эффективностью, но меньшей нефротоксичностью, что делает его более предпочтительным лекарственным средством для лечения пациентов с базально нарушенной функцией почек [17]. В то же время за счет высокой степени связывания с белками плазмы крови для достижения целевой концентрации антибиотика в крови – 15-30 мг/л – режим дозирования тейкопланина должен быть значительно выше в рамках первых трех дней терапии и составлять 10-12 мг/кг через 12 часов, с последующим переходом на поддерживающую дозу – 6 мг/кг через 24 часа [18].

С целью снижения нефротоксичности аминогликозидов данные препараты необходимо назначать в виде однократной суточной дозы. Кроме того, с учетом кумулятивной токсичности продолжительность их назначения в рамках терапии инфекционного эндокардита ограничивается 2 неделями [4].

Использование даптомицина допустимо как при правостороннем, так и при левостороннем эндокардите. Однако необходимо учитывать, что при терапии стафилококкового инфекционного эндокардита даптомицин должен назначаться в высоких дозировках (≥ 10 мг/кг через 24 часа) и в сочетании либо с цефазолином либо с внутривенным фосфомицином натрия. В лечении энтерококкового инфекционного эндокардита даптомицин может использоваться только при отсутствии иных альтернатив, ввиду достаточно противоречивых данных о его эффективности в данной клинической ситуации. Необходимо также отметить, что даптомицин при ИЭ, вызванном *Enterococcus spp.*, должен назначаться в дозе 10–12 мг/кг через 24 часа в сочетании с ампициллином, цефтаролином или карбапенемом (при невозможности – рифампицином или аминогликозидом) [4, 14, 19–21]. При назначении даптомицина следует также учитывать, что препарат разрушается компонентами сурфактанта, что исключает его использование при поражении легких, а также высокую вероятность развития миопатий (вплоть до рабдомиолиза) при одновременном применении со статинами [14, 22].

Вопрос о грибковой этиологии инфекционного эндокардита у пациента следует ставить в случае наличия у него следующих факторов риска: выраженной иммуносупрессии любого генеза, наличия искусственного клапана, употребления парентеральных наркотических веществ, нарушения зрения, наличия рецидивирующего ИЭ, размера вегетаций на эхокардиографии ≥ 10 мм, отрицательной гемокультуры и/или отсутствия эффекта от адекватной антибактериальной терапии [23].

Сочетание вышеуказанных факторов риска значительно повышает вероятность грибкового ИЭ.

Одной из важных проблем лечения инфекционного эндокардита является большая длительность антимикробной терапии, которая в большинстве своем проводится парентерально и требует пребывания пациента в стационаре, что не всегда оправдано с точки зрения качества жизни пациента и экономической составляющей процесса лечения. В 2018 году

К. Iversen [и соавт.] опубликовали результаты крупного многоцентрового исследования, в котором показали, что возможно использование ступенчатой терапии у пациентов с инфекционным эндокардитом без роста числа неблагоприятных исходов, что послужило основанием для начала пересмотра большинства клинических рекомендаций по лечению ИЭ в мире.

В случаях инфекционного эндокардита, вызванного стрептококками, стафилококками или *Enterococcus faecalis*, и проведения адекватной парентеральной антибактериальной терапии в течение как минимум 10 дней (как минимум 7 дней после кардиохирургического вмешательства) возможен перевод пациента на пероральную антибактериальную терапию при соблюдении следующих условий:

1. наличие адекватного клинико-лабораторного ответа на проводимую парентеральную антибактериальную терапию, который определяется как отсутствие лихорадки в течение более чем 48 часов, снижение СРБ ниже 25% от пикового значения или ниже 20 мг/л, уровень лейкоцитов в периферической крови ниже 15×10^9 /л;

2. выполнение эхокардиографии не более 2 дней тому назад и отсутствие по результатам данного исследования абсцессов и иных показаний к операции;

3. отсутствие иных показаний для продолжения парентеральной антибактериальной терапии (проблемы с всасыванием в ЖКТ, индекс массы тела >40);

4. наличие как минимум двух классов антибиотиков, которые можно использовать перорально, к которым чувствителен возбудитель по данным микробиологических исследований [24].

Общая суммарная продолжительность антибактериальной терапии при переходе на пероральный прием препаратов после стартового парентерального применения остается стандартной (см. таблицу 3). Рекомендуемые режимы ступенчатой антибактериальной терапии приведены в таблице 4.

Таблица 4. Пероральные схемы антибактериальной терапии для ступенчатого лечения инфекционного эндокардита (адаптировано из [24])

Возбудитель	Антибактериальная терапия
<i>Staphylococcus aureus</i> и коагулаза-негативные стафилококки (CoNS) (пенициллин- и метициллин-чувствительные)	Амоксициллин + рифампицин Рифампицин + линезолид
<i>Staphylococcus aureus</i> и коагулаза-негативные стафилококки (CoNS) (метициллин-чувствительные)	Рифампицин + линезолид
<i>Staphylococcus aureus</i> и коагулаза-негативные стафилококки (CoNS) (метициллин-резистентные – MRSA)	Рифампицин + линезолид
<i>Enterococcus faecalis</i>	Амоксициллин + моксифлоксацин Амоксициллин + рифампицин Моксифлоксацин + линезолид Рифампицин + линезолид
<i>Streptococcus spp.</i> (с минимальной подавляющей концентрацией пенициллина (МПК) < 1 мг/л)	Амоксициллин + рифампицин Моксифлоксацин + линезолид Рифампицин + линезолид
<i>Streptococcus spp.</i> (с МПК пенициллина ≥ 1 мг/л)	Рифампицин + линезолид Моксифлоксацин + рифампицин Моксифлоксацин + клиндамицин

Кроме вышеописанного исследования, Н. Tissot-Dupont [и соавт.] продемонстрировали эффективность стартовой терапии триметопримом/сульфаметоксазолом в сочетании с клиндамицином (+/- рифампицин и гентамицин) внутривенно с переходом с 7 дня эффективной терапии на пероральный прием триметоприма/сульфаметоксазола и клиндамицина при ИЭ, вызванном *S. aureus*. Рифампицин и гентамицин добавлялись к стартовой терапии только при наличии положительной гемокультуры после 48 часов лечения или подклапанного абсцесса [12]. Также в ряде исследований продемонстрирована высокая клиническая эффективность амбулаторной терапии далбаванцином при грамположительном ИЭ [1, 25, 26].

Основными показаниями для выполнения оперативного вмешательства при инфекционном эндокардите являются: 1) нарастающая сердечная недостаточность; 2) прогрессирующий инфекционный процесс в

эндокарде; 3) предотвращение эмболизации; 4) инфицирование имплантированных внутрисердечных устройств или места их установки; 5) рецидивирующий ИЭ искусственных клапанов [4, 27]. Необходимо отметить, что в настоящее время в случае эмболизации в головной мозг без интракраниального кровоизлияния или выраженной неврологической симптоматики кардиохирургическое вмешательство не откладывается [27, 28].

Профилактика

Профилактика является одним из наиболее противоречивых вопросов инфекционного эндокардита. Несмотря на тот факт, что она проводится по различным показаниям с 1954 года, доказательная база по антибиотикопрофилактике до сих пор сильно ограничена, гетерогенна и имеет низкое качество [29]. Тем не менее, на основании анализа имеющихся в настоящее время научных данных, наиболее оптимальным подходом признается назначение антибиотиков для профилактики инфекционного эндокардита только пациентам группы высокого риска при выполнении инвазивных стоматологических вмешательств (при вмешательствах, требующих манипуляций с десной или в периапикальной области зуба или сопровождающиеся перфорацией слизистой полости рта) [4].

К группе высокого риска относятся пациенты с наличием: 1) искусственного(ых) клапана(ов); 2) инфекционного эндокардита в анамнезе; 3) врожденного порока сердца («синий» порок, оперированный врожденный порок сердца в течение 6 месяцев после операции, сохранение остаточного дефекта после операции в месте нахождения искусственного материала; 4) патологии клапанов после трансплантации сердца [4, 30].

Препараты, используемые для антибиотикопрофилактики (таблица 5) инфекционного эндокардита, назначаются однократно за 30-60 минут до выполнения вмешательства.

Таблица 5. Режимы антибиотикопрофилактики инфекционного эндокардита (адаптировано из [4])

	Антибиотик	Взрослые	Дети
<i>Нет аллергии на β-лактамы</i>	Амоксициллин или ампициллин	2 г per os или внутривенно	50 мг/кг per os или внутривенно
	Цефалексин	2 г внутривенно	50 мг/кг внутривенно
	Цефазолин или цефтриаксон	1 г внутривенно	50 мг/кг внутривенно
<i>Аллергия на β-лактамы</i>	Клиндамицин	600 мг per os или внутривенно	20 мг/кг per os или внутривенно

МИОКАРДИТЫ

Миокардит – очаговое или диффузное воспаление миокарда, вызываемое чаще инфекционными, реже – неинфекционными агентами, причем в воспалительный процесс могут вовлекаться как кардиомиоциты, так и интерстициальная ткань [31]. Миокардит является основной причиной развития острой сердечной недостаточности, синдрома внезапной смерти и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [33]. Доля миокардитов в общей структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет около 4–11%. Несмотря на разрозненность анализируемых групп, главным явлением современного этапа изучения проблемы стал бесспорный рост числа новых случаев заболевания. Частота миокардитов составляет от 20 до 30% всех некоронарогенных заболеваний сердца [52]. В крупном популяционном исследовании, выполненном в период с 1990 года по 2013 год в 188 странах, анализ 301 нозологической единицы позволил определить, что встречаемость миокардита составляет примерно 22 случая на 100 тыс. населения в год [53]. Что позволяет предположить, что в мире в год диагностируется примерно $1,5 \times 10^6$ случаев острого миокардита.

По данным патологоанатомических вскрытий в Европе воспалительное поражение миокарда определяется в 3–5% случаев [42,54], причем у лиц, умерших в возрасте до 35 лет внезапной сердечной смертью, миокардит при вскрытии выявляют примерно в 42% случаев [42,54].

Анализ результатов посмертных исследований позволил выявить значимую клиническую проблему – прижизненную гиподиагностику миокардитов. Из 17162 вскрытий в 91 случае выявлен не диагностированный при жизни миокардит, причем чаще всего в возрастной группе от 20 до 39 лет [42]. Гиподиагностика миокардитов во многом объясняется многогранностью

клинического дебюта и последующих проявлений миокардитов. Анализ клинической картины у 3055 пациентов с подозрением на миокардит, включенных в исследование European Study of Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease, показал, что в 72% случаев доминирующей жалобой была одышка, в 32% случаев – разлитая за грудиной боль, в 18% случаев – перебои в работе сердца. Такой манифест болезни в реальной клинической практике существенно затруднял диагностику миокардитов [42], поскольку врачом, в абсолютном большинстве случаев, клиническая картина объяснялась проявлением ишемической болезни сердца (ИБС). Таким образом, распространенность миокардита серьезно недооценивается из-за неспецифических симптомов его дебюта и часто бессимптомного течения заболевания.

Мужчины молодого возраста заболевают миокардитом чаще, чем женщины, что объясняется влиянием половых гормонов на выраженность иммунного ответа у женщин [42,55].

У детей, в том числе и новорожденных, чаще встречается молниеносная форма миокардита вирусного генеза [42,56].

Наиболее частой причиной развития неревматического миокардита является инфекционный процесс (как вирусные, так и бактериальные агенты). Аутоиммунные заболевания обуславливают развитие миокардита в 10 % случаев, аллергические агенты – примерно в 2 раза чаще. Возможные причины развития заболевания представлены в табл. 1 [31,32,37,38].

Таблица 1. Этиологическая структура миокардитов*

Тип миокардита	Возбудитель, факторы	
	Инфекционные	
	ДНК-вирусы	РНК-вирусы
Вирусный	<i>Parvovirus B19, adenovirus, cytomegalovirus, human herpes virus – 6, Epstein-Barr virus, varicella zoster virus, human herpes simplex virus, variola virus, vaccinia virus</i>	<i>Coxsackie viruses A u B, echoviruses, polioviruses, influenza A u B viruses, respiratory syncytial virus, mumps virus, measles virus, rubella virus, hepatitis C virus, dengue virus, yellow fever virus, rabies virus, human immunodeficiency virus – 1, SARS-CoV-2-virus</i>
Бактериальный	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheria, Haemophilus influenzae, Mycobacterium (tuberculosis), Mycoplasma pneumoniae, Brucella</i>	

Тип миокардита	Возбудитель, факторы
Спирохетозный	<i>Borrelia (Lyme disease), Leptospira (Weil disease)</i>
Грибковый	<i>Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidiodes, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix</i>
Протозойный	<i>Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania</i>
Паразитарный	<i>Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium</i>
Риккетсиозный	<i>Coxiella burnetii (Q fever), R. rickettsii</i>
Иммуноопосредованные	
Аллергические	вакцины (противостолбнячные), сыворотки, лекарственные средства (пенициллин, тетрациклин, амитриптилин, тиазидные диуретики, лидокаин и др.)
Аллоантигенные	реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) после трансплантации сердца
Аутоантигенные	аутоиммунная патология: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Чардж-Стросса, болезнь Кавасаки, гранулематоз Вегенера, саркоидоз, тиреотоксикоз, инсулинозависимый сахарный диабет, ревматическая болезнь сердца; инфекционно-негативный лимфоцитарный, инфекционно-негативный гигантоклеточный.
Токсические	
Лекарственные средства	амфетамины, кокаин, этанол, трастузумаб, катехоламины, интерлейкин-2
Тяжелые металлы	медь, железо, свинец

*Модифицировано из [32]

В Marburg Registry [42,43], крупнейшем анализе биопсийного материала за последнее десятилетие, наиболее частой причиной развития миокардита в Европе и Северной Америке является вирусная инфекция. В эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) идентифицировался геном энтеровирусов, аденовирусов, вирусов гриппа, вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6), вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, вируса гепатита С, парвовируса В19. Частота выявления геномов различных вирусов различна в географических регионах мира. В европейской популяции самым частым вирусным геномом был парвовирус В19 и HHV-6, а частота встречаемости цитомегаловируса, вируса простого герпеса и вируса Эпштейна-Барр как причины развития миокардита снизилась. Важно, что на этом фоне возросла частота выявления геномов двух и более вирусов. Ассоциация вирусов встречалась в 25% случаев [44,45,46,47,48,49,50,51]. Из новых этиологических агентов, повреждающих миокард, на сегодняшний день рассматривается SARS-CoV-2 [36,38].

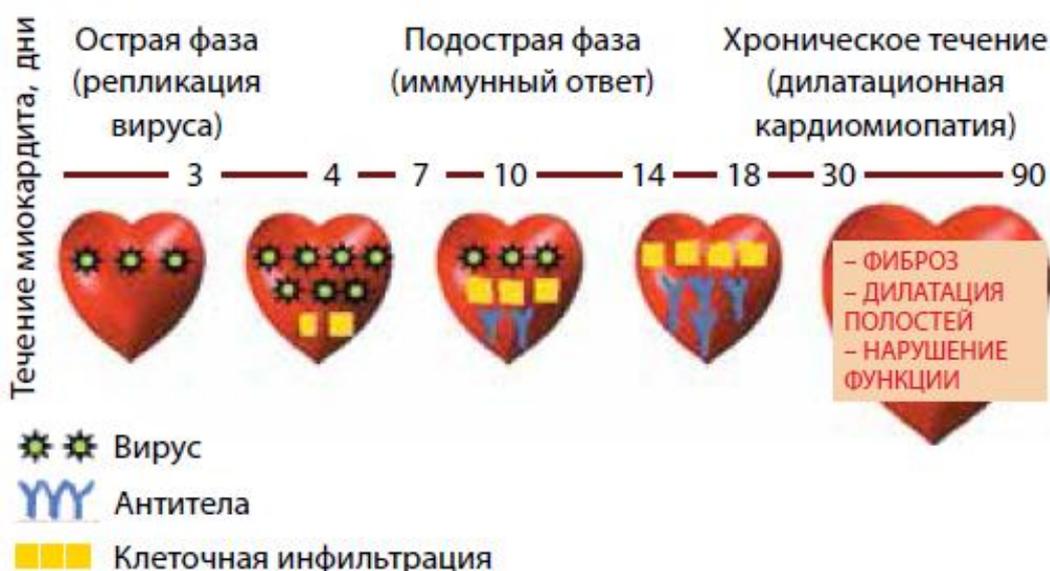
Бактериальная причина развития миокардита в современном мире встречается намного реже, чем в первой половине 20 века. Однако и сегодня любой бактериальный агент может вызвать развитие миокардита. Чаще всего выявляются различные виды *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*,

Haemophilus influenzae, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus* группы А. Особенностью бактериального миокардита является то, что он является только одним из проявлений заболевания, то есть его «вторичность», развитие специфической для миокардита клиники на фоне основного заболевания [42].

К числу редких аутоиммунных и идиопатических миокардитов относятся [32,42]:

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

Патогенез инфекционного повреждения сердечной мышцы представлен на рис.1



Рисунок

1. Патогенез инфекционного повреждения миокарда [37].

Как видно на рис.1, *первая стадия (виремия)* непродолжительная (от нескольких часов до нескольких суток). Попадая в миокард, вирус фиксируется на поверхностных рецепторах миоцитов, затем проникает в середину клетки. При этом активизируются защитные механизмы, увеличивается выделение интерферона. Вырабатываются вируснейтрализующие антитела (Ig M). Стимуляция иммунных реакций происходит путем активации ко-рецепторов киназы тирозина p56M, связанных с DAF (decay-accelerating factor), а также классическим клеточно-опосредованным (активация макрофагов и Т-лимфоцитов) путем. Т-лимфоциты (особенно субпопуляция CD95 – цитолитические Т-лимфоциты) способны находить DAF- и CAR-молекулы (Coxsackie-adenovirus receptor) клеток, инфицированных вирусом, и уничтожать их с помощью вырабатываемых цитокинов или порфирина-опосредованного цитолиза. В крови появляются антикардиальные антитела (IgG), вырабатываемые В-лимфоцитами (CD22), которые в присутствии Т-лимфоцитов или комплемента оказывают выраженное цитолитическое действие. Через 10–14 дней после начала заболевания вирусы в миокарде обычно не обнаруживаются, воспаление постепенно стихает. В некоторых случаях персистенция вирусной ДНК (или РНК) может сохраняться в течение 90 дней после инокуляции.

При длительном присутствии антигена в миокарде или при дефектах иммунной системы включается *вторая, аутоиммунная стадия*. На ней утрачивается специфичность заболевания. Переход острого миокардита в аутоиммунное заболевание сопровождается увеличением выработки антикардиальных антител, усилением клеточной иммунной реакции, появлением циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови и фиксации их в миокарде, что утяжеляет поражение сердечной мышцы. Кроме того, происходит активация медиаторов воспаления, высвобождаются лизосомальные ферменты, молекулы адгезии, простагландины, кинины, серотонин, гистамин, брадикинин, гепарин, ацетилхолин, что приводит к повреждению сосудов микроциркуляторного русла (повышение проницаемости, отек, геморрагии), гипоксии миокарда с образованием микронекрозов. Активизируются процессы апоптоза. Синтез коллагеновых волокон начинается с 5–6-го дня заболевания и достигает своего максимума на 10–14-е сутки. Все перечисленные факторы усугубляют дисфункцию миокарда, повышается конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), повышается давление в левом предсердии (ЛП) и легочных венах (ЛВ), формируются признаки сердечной недостаточности. При благоприятном течении миокардита постепенно наступает *выздоровление*:

уменьшается интерстициальный отек, клеточная инфильтрация, формируются участки фиброзной ткани. При неблагоприятном развитии событий заболевание переходит в *третью стадию – хроническое воспаление* с постепенным формированием кардиосклероза, кардиомегалии, усугублением СН [37,39].

При гистологическом исследовании биоптатов отмечают воспалительную инфильтрацию миокарда, повреждение и/или некроз кардиомиоцитов с развитием в дальнейшем фиброза. Инфильтрат, как правило, представлен различными типами клеток: лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, плазматическими и гигантскими клетками. При вирусном поражении чаще всего преобладают лимфоциты, а при бактериальном – полиморфно-ядерные клетки, эозинофильная инфильтрация характерна для аллергических миокардитов. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ДКМП очаги воспалительных клеточных инфильтратов обнаруживают примерно в 30% случаев, у пациентов с системными заболеваниями – в 10–20%, при этом инфильтрация носит диффузный характер [37,40,41].

В результате этих процессов возникает ряд характерных изменений сердечной мышцы, которые определяют клиническую картину и прогноз заболевания:

1. Воспалительный клеточный инфильтрат, отек стромы, некрозы, дистрофия, развитие фиброзной ткани.
2. Снижение сократимости миокарда, систолической функции ЛЖ, нередко с развитием дилатации камер сердца.
3. Диастолическая дисфункция ЛЖ, возникающая в результате повышенной ригидности сердечной мышцы и угнетения процесса активного расслабления.
4. Застой в венах малого и реже большого круга кровообращения.
5. Формирование электрической нестабильности миокарда желудочков, повышающих риск возникновения желудочковых аритмий.
6. Повреждение проводящей системы сердца с развитием внутривентрикулярных и атриовентрикулярных блокад.

Важную патогенетическую роль играют *экстракардиальные факторы*: гипоксемия вследствие крупа, обструктивного бронхита, пневмонии, респираторного дистресс-синдрома, нейропатических нарушений дыхания; циркуляторная гипоксия как результат гиповолемии и снижения насосной функции сердца, гемическая гипоксия, ДВС-синдром, гистотоксическая гипоксия, надпочечниковая недостаточность, нарушения вегетативной иннервации сердца [39].

Классификации миокардитов

Вопрос единой классификации миокардитов до сих пор остается не решенным. На настоящий момент имеют значение следующие вариации классификаций: на основании морфологических изменений (Далласская классификация, 1986), клинико-морфологических признаков (Lieberman, 1991)

Таблица 2. Морфологическая классификация, разработанная для диагностики миокардитов по ЭМБ (Далласская классификация, 1986)

<p>При первичной эндомикардиальной биопсии выявляется:</p> <ul style="list-style-type: none">-- миокардит с фиброзом или без него;-- пограничный миокардит (в этом случае возможна повторная биопсия);-- отсутствие миокардита. <p>При последующей биопсии можно обнаружить:</p> <ul style="list-style-type: none">-- продолжающийся миокардит с фиброзом или без него;-- разрешающийся миокардит с фиброзом или без него;-- разрешившийся миокардит с фиброзом или без него. <p>Количественные морфометрические критерии заключаются в присутствии более 5 лимфоцитов в поле зрения при увеличении микроскопа в 400 раз.</p>
<p>Согласно Консенсусу по определению миокардита (1999 г.) выделяют:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Острый (активный) миокардит: наличие инфильтрата (диффузного или локального) с определением не менее 14 инфильтрирующих лимфоцитов на 1 мм² (главным образом Т-лимфоциты CD45 или активированные Т-лимфоциты и до 4-х макрофагов). Количественно инфильтрат должен быть подсчитан иммуногистохимическим методом. Определяется некроз или дегенерация, учитывается фиброз, наличие которого не обязательно.2. Хронический миокардит: наличие инфильтрата (≥ 14 лимфоцитов/мм² (Т-лимфоциты CD 45 или активированные Т-лимфоциты и до 4-х макрофагов), некроз и дегенерация обычно не выражены, учитывается фиброз.3. Отсутствие миокардита: не обнаруживаются инфильтрирующие клетки или их количество < 14/мм².
<p>Оценку степени фиброза проводят следующим образом:</p> <ul style="list-style-type: none">0 – отсутствие фиброза;1 – начальный фиброз;2 – умеренный фиброз;3 – выраженный фиброз. <p>В ряде случаев рекомендуют провести ЭМБ повторно, по результатам повторных ЭМБ можно диагностировать:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Продолжающийся (персистирующий) миокардит: критерии 1 или 2.2. Разрешающийся (заживающий) миокардит: критерии 1 или 2, но иммунологический процесс менее выражен, чем при первичной биопсии.3. Разрешившийся (заживший) миокардит: соответствует Далласской классификации. Всем критериям может сопутствовать или не сопутствовать фиброз.

Во всем мире наиболее часто используется клинико-морфологическая классификация миокардитов, изначально предложенная Lieberman, которая в дальнейшем была дополнена (табл. 3) [32,35]

Таблица 3. Клинико-морфологическая классификация миокардитов Е.В. Lieberman [et al]., 1991г.

Характеристика	Клиническая форма миокардита			
	Молниеносные	Подострые	Хронически активные	Хронически персистирующие
Начало заболевания	Четко очерченное начало заболевания в течение 2 недель	Менее отчетливое начало заболевания по сравнению с молниеносной формой	Нечетко очерченное начало заболевания	Нечетко очерченное начало заболевания
Данные ЭМБ	Множественные очаги активного воспаления	У большинства пациентов слабовыраженное воспаление. Активный и пограничный миокардит у 80% и 20% соответственно, снижение ФВ ЛЖ и дилатация ЛЖ	Активный пограничный миокардит	Отсутствие дисфункции желудочков
Выраженность дисфункции ЛЖ	Снижение ФВ ЛЖ и отсутствие дилатации ЛЖ		Умеренное снижение функции ЛЖ	
Исход	В течение 2 недель или наступает смерть, или полное выздоровление с восстановлением структуры и функции миокарда	Высокая частота трансформации в ДКМП	Формирование рестриктивной КМП обычно в течение 2-4 лет от начала заболевания	В целом прогноз благоприятный

1. Молниеносный (фульминантный) миокардит – начинается стремительно, с клиники вирусной инфекции, на фоне которой внезапно развивается тяжелая сердечная недостаточность. Заболевание заканчивается или летальным исходом, или полным выздоровлением в течение 2 недель. Гистологически выявляется активная воспалительная инфильтрация, распространенные некрозы кардиомиоцитов и кровоизлияния.

2. Острый миокардит – менее стремительное начало заболевания, тем не менее, манифестирует данный вид миокардитов с явлениями сердечной недостаточности. Для данной формы заболевания характерно расширение полостей сердца и снижение сократительной способности миокарда. При ЭМБ выявляются активные или умеренно активные воспалительные инфильтраты. Как правило, в дальнейшем острый миокардит переходит в дилатационную кардиомиопатию (ДКМП).
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.
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, снижении ФВ ЛЖ не отмечается, что и определяет благоприятный исход заболевания.
5. Гигантоклеточный миокардит – 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 – 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.

Особенности миокардита, вызванного вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19)

При морфологическом исследовании препаратов (аутопсии) сердца у пациентов с подтвержденной COVID-19-инфекцией выявляется картина лимфоцитарного миокардита, отвечающая далласским критериям диагноза. При микроскопическом исследовании миокарда описывают неравномерно расширенный интерстиций, с наличием лимфомакрофагальных инфильтратов (более 14 лимфоцитов в 10 полях зрения) и фокусами липоматоза, мелкие веточки коронарных артерий в состоянии деструктивно-продуктивного васкулита (коронариит) со свежими тромбами в просветах. Эндотелиальные клетки сосудов крупного и мелкого калибра, микрососудов набухшие, пролиферирующие (выраженный эндотелиит). При иммуногистохимическом исследовании с типированием клеточного инфильтрата подтверждены наличие CD3- позитивных Т-лимфоцитов, повышенная экспрессия рецепторов TLR-4. Во всех случаях выявлена картина коронариита, в том числе с тромбированием микрососудов.

Таким образом, особенностями миокардита при COVID-19-инфекции являются наличие коронариита и возможность сочетания миокардита с лимфоцитарным эндо- и перикардитом [38].

Клиническая картина

К основным клиническим проявлениям миокардита относят [1]:

1. Коронароподобный синдром:

- острая боль в области сердца, особенно через 1-4 недели после острого заболевания органов дыхания или желудочно-кишечного тракта;
- изменение ST/T: подъем или депрессия ST-сегмента и/или инверсия зубца Т по ЭКГ;
- возможны изменения на ЭХО-КГ: изменение глобальной и/или регионарной сократимости миокарда левого желудочка, и/или дисфункции правого желудочка);
- повышение кардиоспецифических маркеров (тропонин Т/И, повышение может носить как транзиторный, так и длительный характер);

2. Острая сердечная недостаточность (развитие новой или обострение имевшей место ранее сердечной недостаточности в отсутствие ишемической болезни сердца (ИБС) и других известных причин СН):

- тахикардия,
- чувство нехватки воздуха,
- одышка,

- ослабление 1 тона,
- систолический шум над верхушкой,
- выраженная общая слабость,
- неспецифические ЭКГ-изменения: блокада ножки пучка Гиса, АВ-блокада и/или желудочковая аритмия, экстрасистолы, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия и фибрилляция желудочков)
- увеличение размеров сердца,
- артериальная гипотония.

3. ХСН (симптомы сердечной недостаточности – с повторяющимися обострениями – продолжительностью более 3 месяцев).

У 24–33% больных миокардит может протекать бессимптомно.

Артериальное давление зависит от степени поражения миокарда и активности периферических компенсаторных механизмов. При тяжелом поражении сердечной мышцы систолическое давление снижается, а диастолическое повышается. Электрокардиографические изменения при миокардите неспецифичны, совпадают с таковыми при многих заболеваниях сердца. Миокардиты сопровождаются ЭКГ-изменениями в большинстве случаев, однако полной корреляции между тяжестью изменений миокарда и электрокардиографическими изменениями нет. Распространенность и глубина изменений миокарда часто бывает значительно большей, чем это можно предполагать на основании ЭКГ.

Стойкое сохранение или прогрессирование на серийных ЭКГ изменений зубца Т и сегмента ST принято расценивать как признаки миокардита. Нарушения возбудимости и проводимости, появившиеся во время инфекционного заболевания, всегда свидетельствуют о присоединившемся миокардите.

При физикальном исследовании обнаруживают тахикардию, не соответствующую тяжести лихорадки, приглушенность I тона, систолический шум на верхушке сердца (диастолические шумы встречаются редко) и артериальную гипотонию. В тяжелых случаях заметны признаки сердечной недостаточности – застойные хрипы в легких, периферические отеки, кардиомегалия, асцит. Хотя при миокардите физикальный осмотр редко позволяет выявить специфические признаки, в отдельных случаях удается заподозрить определенную инфекцию. Например, при инфицировании вирусом Коксаки В нередко выявляют сопутствующие плевродинию (боль при раздражении плевры), лимфаденопатию, спленомегалию и орхит. В то же время, детальное физикальное исследование может оказать помощь в выявлении основного заболевания, на фоне

которого развился миокардит (особенно коллагенозов и кожных проявлений аллергических реакций).

Картину дебюта миокардита дополняют лихорадка, слабость, быстрая утомляемость (выраженность которых не меняется, несмотря на уменьшение объёма нагрузок), артралгии, гастроэнтерит. Данные наблюдательных и эпидемиологических исследований [32] позволили установить, что в дебюте болезни чувство нехватки воздуха испытывает 68,6% пациентов, боли в области сердца – 34,1%, сердцебиение – 32,8%, лихорадку – 29,8%, нарушения ритма – 16,4%, кровохарканье – 11,9%, кашель – 8,9%, приступы удушья – 5,97%, головокружение – 2,9%, синкопальные состояния – 1,5%, артралгии – 1,5% пациентов.

Непосредственными причинами смерти при миокардите являются:

- сердечная недостаточность,
- тромбоэмболический синдром
- нарушения ритма

Миокардит как самостоятельное заболевание обуславливает 8-13% случаев всех случаев сердечной недостаточности.

Диагностика

По Европейским рекомендациям ЭМБ является «золотым стандартом» для диагностики миокардита. В то же время, данное исследование может быть рекомендовано только при наличии определенных критериев, которые включают клинические проявления и результаты диагностических тестов [32].

При **физикальном исследовании** заостряют на себе внимание тахикардия, симптомы декомпенсированной лево-, а затем и правожелудочковой недостаточности (застойные явления в легких, ослабление I тона, ритм галопа, систолический шум на верхушке, набухание шейных вен, отеки, асцит).

Рентгенография грудной клетки выявляет расширение границ сердца и/или признаки застоя в легких, наличия гидроторакса и инфильтрации легочной ткани.

ЭКГ: обычно отмечаются преходящие неспецифические изменения сегмента ST и зубца T. Нередко у больных острым миокардитом регистрируются патологические зубцы Q и уменьшение амплитуды зубцов R в правых грудных отведениях (V1-V4). Так как в острой фазе миокардита активность сердечных изоферментов обычно повышена, это в совокупности с изменениями ЭКГ может повлечь ошибочный диагноз инфаркта миокарда. Часто встречаются желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, реже – нарушения атрио-вентрикулярной (АВ) проводимости. Эпизоды

мерцательной аритмии, а также блокады ножек пучка Гиса (чаще левой), свидетельствующие об обширности поражения миокарда, указывают на неблагоприятный прогноз.

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ). Эхо-КГ проводят с целью определения размеров ЛЖ и левого предсердия (ЛП), динамической оценки систолической и диастолической функций сердца. При малосимптомном миокардите данные Эхо-КГ могут быть нормальными или указывать на небольшое увеличение конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов ЛЖ. В более тяжелых случаях выявляют уменьшение ФВ (меньше 45%), систолического индекса (СИ) и более значительное увеличение КДО, КСО и размеров ЛП. Снижение ФВ ниже 30% считается плохим прогностическим признаком. Помимо снижения систолической функции ЛЖ, примерно у половины пациентов с тяжелым миокардитом определяют локальные нарушения сократимости ЛЖ в виде гипокинезии и акинезии отдельных сегментов. При значительной дилатации ЛЖ и развитии дисфункции клапанного аппарата (папиллярные мышцы, клапанные кольца) обнаруживаются признаки относительной недостаточности митрального клапана, митральной регургитации и увеличение размеров ЛП. В ряде случаев можно выявить диффузное утолщение стенки ЛЖ, обусловленное интерстициальным отеком. Эти изменения обратимы на фоне лечения. В этой ситуации определяются признаки выраженной диастолической дисфункции ЛЖ, обусловленной ригидностью отечной стенки желудочка. Можно обнаружить также признаки нарушения диастолического наполнения, напоминающие рестриктивную кардиомиопатию, а при выраженной застойной сердечной недостаточности – изменения, аналогичные таковым при дилатационной кардиомиопатии. Эти изменения могут сохраняться и даже прогрессировать после исчезновения воспалительной инфильтрации в миокарде. Здесь необходимо отметить, что диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ относится к ранним признакам заболеваний сердца и предшествует развитию систолической сердечной недостаточности. Под ДД понимают «невозможность левого желудочка принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в левом предсердии». По данным ряда исследований, ДД ЛЖ свидетельствует об инфилтративных миокардиальных изменениях, миоцитоллизе, интерстициальном фиброзе, очаговых или сливных рубцах, увеличении миокардиальной жесткости. Примерно у 15% пациентов с тяжелой формой заболевания при ЭхоКГ-исследовании обнаруживают внутрисердечные тромбы, являющиеся источником тромбоэмболий. У 15-20% пациентов развивается дисфункция правого желудочка и его умеренная дилатация [31].

Лабораторная диагностика. Сердечные тропонины I и T более чувствительны в выявлении повреждения миокарда, чем креатинкиназа. Но нормальные показатели сердечных тропонинов не исключают миокардит. Это также относится к другим кардиальным маркерам: мозговому натрийуретическому пептиду (NT-proBNP), pentraxin 3, галектин 3 и др. [32].

Повышение уровня натрийуретического пептида не носит специфического для миокардита характера, но позволяет оценить выраженность изменений внутрисердечной гемодинамики, степень изменения давления заполнения ЛЖ. Повышение уровня натрийуретического пептида свидетельствует о дебюте сердечной недостаточности и позволяет оценить её выраженность у пациентов с миокардитом. Нормальные значения NT-proBNP не исключают наличия миокардита. Динамика уровня NT-proBNP позволяет высказаться об эффективности лечения и прогнозе. Сохранение высокого уровня позволяет предполагать наличие активного воспаления и хронизацию процесса [42].

Магнитно-резонансная томография сердца.

В современной практике метод МРТ с парамагнитным контрастным усилением широко применяется и позволяет оптимизировать диагностику острого миокардита, являясь на сегодня самым информативным методом томографической визуализации очагов воспаления в миокарде, повреждения и некроза миоцитов [42].

МРТ миокарда с парамагнитным контрастным усилением позволяет определить участки миокарда, из которых целесообразно осуществить забор биоптатов [42,57]. Здоровый миокард, не аккумулирующий контраст-парамагнетик, визуализируется низкоинтенсивным сигналом, высокоинтенсивные области аккумуляции контраста отражают фиброз и некроз в миокарде, при этом отсроченное сканирование спустя 12–25 мин после инъекции контраста при использовании парамагнитного контрастирования позволяет визуализировать необратимые повреждения миокарда – участки с необратимо нарушенным гематомиокардиальным барьером [42,58].

Данные, полученные при проведении МРТ, могут быть в практике оценены по т. н. критериям Лейк-Луиз (Lake-Louise Criteria) [42,59]:

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

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

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

При наличии двух и более критериев результаты МРТ свидетельствуют о наличии воспаления, характерного для миокардита (чувствительность и специфичность метода составляют 67% и 91% соответственно).

При наличии только отсроченного контрастирования с ПМКС чувствительность и специфичность метода составляют 59% и 86% соответственно [42,59,60,61].

Чувствительность метода снижается у пациентов с длительным течением заболевания и хроническим миокардитом, в особенности вне обострения [42,62,63].

Отсроченное контрастирование с ПМКС не позволяет дифференцировать острую и хроническую фазы воспаления, т. е. интерпретация в значительной степени зависит от клинического состояния пациента [42,59]. Прямое сравнение результатов эндомиокардиальной биопсии и результатов МРТ у 82 пациентов с положительным тропониновым тестом, но отсутствием изменений в коронарных артериях показало, что позднее накопление гадолиния соответствовало гистологически верифицированному активному миокардиту. ЭМБ была более информативна в случаях стертого течения миокардита. Комбинация 2 методов (ЭМБ и МРТ с ПМКС) диагностически более значима, чем каждый из методов в отдельности. Целесообразность повторной МРТ миокарда не вызывает сомнения в ситуациях, когда клиническая картина соответствует миокардиту, но на первой МРТ патологические изменения либо не выявлены, либо зарегистрирован только один патологический признак. МРТ с ПМКС также целесообразна для оценки эффективности терапии при миокардите, так как позволяет одновременно оценить состояние миокарда, общую и локальную сократимость, и динамику прекардиальной экссудации [42].

Подходы к терапии [32,42]

Консервативная терапия.

Основные принципы ведения пациентов с миокардитом подразумевают тщательный контроль аритмии и сердечной недостаточности, а также этиологическое лечение (при обнаружении этиологического агента).

Пациентов с угрожающими жизни формами миокардита следует направлять в специализированные отделения со средствами гемодинамического мониторинга, сердечной катетеризации и опытом проведения ЭМБ. Смертность при молниеносных миокардитах в различных клинических группах составляет 20–40%. У большинства пациентов, оставшихся в живых после острой фазы молниеносного миокардита, наблюдается восстановление сократительной функции желудочков. Следовательно, комбинация симптоматической медикаментозной терапии и использования устройств для механической поддержки гемодинамики (при неэффективности только медикаментозной терапии) является базовым принципом лечения пациентов в дебюте острого миокардита с нестабильной гемодинамикой или кардиогенным шоком.

Гемодинамически стабильные пациенты при подозрении на миокардит, пациентов без симптомов или с мягкой симптоматикой рекомендуется госпитализировать и осуществлять клинический мониторинг до постановки окончательного диагноза.

Лечение миокардита у пациентов с нестабильной гемодинамикой.

При верификации признаков кардиогенного шока / дыхательной недостаточности рекомендовано немедленно начать мероприятия по гемодинамической или респираторной поддержке: катетеризация магистральных сосудов и инвазивный контроль параметров гемодинамики; при $SpO_2 < 90\%$ или $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. инсуфляция кислорода (оксигенотерапия) с целью коррекции гипоксемии (рутинно применять оксигенотерапию не рекомендуется, так как приводит к развитию вазоконстрикции и снижению сердечного выброса при отсутствии гипоксемии); у пациентов с развившимся респираторным дистресс-синдромом (частота дыхательных движений > 25 в минуту, $SpO_2 < 90\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм. рт. ст.) рекомендовано проводить неинвазивную вентиляцию с положительным давлением (CPAP-терапия и BiPAP-терапия) и начать ее в обязательном порядке в максимально ранние сроки от момента госпитализации с целью уменьшения выраженности респираторного дистресса. На фоне проводимой неинвазивной вентиляции возрастает риск

развития гипотонии. Интубация и перевод на ИВЛ рекомендованы при дыхательной недостаточности с гипоксемией ($SpO_2 < 90\%$, $PaO_2 < 65$ мм рт. ст., $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм. рт. ст.), гиперкапнией ($PaCO_2 55$ мм рт. ст.) и ацидозом ($pH < 7,35$).

Применение диуретиков показано только при наличии убедительных признаков гипергидратации: наличии периферических отеков или отека легких.

Диуретическая терапия подразумевает выбор одной из двух тактик введения петлевого диуретика: болюсного или непрерывного внутривенного капельного введения. Высокие дозы фуросемида в сравнении с низкими дозами более эффективны и позволяют быстрее добиваться увеличения диуреза и уменьшения дыхательной недостаточности, но достоверно чаще вызывают транзиторное повреждение почек. Не найдено клинического различия между тактиками болюсного или непрерывного внутривенного капельного введения петлевого диуретика. Короткая и агрессивная мочегонная терапия не приводит к необратимым изменениям в канальцах. Применение торасемида предпочтительней применения фуросемида у пациентов с декомпенсацией ХСН, так как на фоне применения торасемида повышение уровня креатинина и снижение фильтрационной функции почек регистрировались достоверно реже.

Клинический опыт, полученный в ходе анализа тактик мочегонной терапии, данные субанализа исследования ASCEND-HF и оценка долгосрочного прогноза показывают, что «плавная и продолжительная» тактика мочегонной терапии по сравнению с тактикой «интенсивная и короткая» в отдаленном периоде приводит к снижению повторных госпитализаций и меньшему повреждению функции почек.

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

Вазодилататоры (нитроглицерин, изосорбида динитрат, нитропруссид натрия дигидрат) для лечения заболеваний сердца рекомендованы только при диагностированном застое в малом круге кровообращения, отеках легких и исходном уровне систолического АД более 90 мм рт. ст.

Назначение глюкокортикостероидов (ГКС) пациентам с острым миокардитом не показано, за исключением аутоиммунного, эозинофильного, гранулематозного и гигантоклеточного миокардитов. В рандомизированном проспективном двойном слепом одноцентровом исследовании TIMIC применение преднизолона и азатиоприна у пациентов с вирус-негативной

воспалительной кардиомиопатией привело к увеличению ФВ ЛЖ и уменьшению конечно-диастолического размера и конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ у 88% пациентов (38 из 43 леченных) по сравнению с ухудшением сократительной функции сердца у 83% пациентов, получавших плацебо (35 из 42 получавших плацебо). Отсутствие эффекта в 100% случаев можно объяснить либо наличием невыявленных вирусов, либо присутствием механизмов повреждения и воспаления, нечувствительных к иммуносупрессии.

Эти данные подтверждаются результатами системного обзора (Cochrane Database of Systematic Reviews 2013). Применение ГКС у 719 пациентов с вирусным миокардитом (только у 38% верифицировалось наличие вирусной инфекции) не привело к достоверному снижению смертности по сравнению с пациентами, не получавшими это лечение (RR = 0,93, 95% CI 0,70–1,24); однако уровень МВ КФК был ниже на 10 U/L (MD = 10,35 U/L, 95% CI 8,92–11,78). Через 3 месяца ФВ ЛЖ была на 7% выше у получавших лечение ГКС (MD = 7,36%, 95% CI 4,94–9,79). Функциональный класс недостаточности кровообращения и КСР ЛЖ не различались у пациентов, получавших и не получавших лечение ГКС (N02AB). Наибольший эффект от лечения отмечался в детском возрасте. Приведенные данные показывают трудность принятия решения о начале терапии ГКС в период дебюта болезни, когда этиология миокардита неясна.

Рекомендовано применение антиаритмической терапии только у пациентов с опасными для жизни и симптомными желудочковыми нарушениями ритма сердца и рекомендовано избегать у пациентов с сердечной недостаточностью назначения антиаритмических препаратов I класса (блокаторов натриевых каналов) и антиаритмических средств IV класса (блокаторов «медленных» кальциевых каналов). Назначение антиаритмической терапии у пациентов с острым миокардитом имеет ряд существенных отличий и рекомендуется, в первую очередь, пациентам с симптомной неустойчивой желудочковой тахикардией в острой фазе миокардита. Назначение бета-адреноблокаторов, которые являются средством выбора в лечении пациентов с ХСН, пациентам в дебюте острого миокардита с желудочковыми нарушениями сердечного ритма, ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Не рекомендуется применение бета-адреноблокаторов для лечения пациентов в раннюю фазу фульминантного миокардита. Рекомендуется для антиаритмического лечения рассмотреть возможность применения амиодарона, а при его противопоказанности – соталола.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в частности ацетилсалициловая кислота, являются основой лечения острого перикардита, но приводили к повышению смертности в экспериментальных моделях миокардита. Клинические данные их назначения при миокардите остаются неубедительными, и необходимо проведение контролируемых исследований. 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 пациентов с перимиокардитом, у которых отсутствуют какие-либо нарушения функции ЛЖ и имеются выраженные боли в грудной клетке, обусловленные перикардитом.

Антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины, нефракционный гепарин, варфарин и др.) Острый миокардит с нестабильной гемодинамикой должен рассматриваться как состояние, при котором возрастает риск тромбозов и тромбоэмболий, а применение антикоагулянтов должно являться обязательным компонентом лечения пациента.

Лечение пациента с острым миокардитом и стабильной гемодинамикой.

Пациентам с гемодинамически стабильной СН в остром периоде миокардита, рекомендовано проведение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН.

Пациентам назначают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II и блокаторы бета-адренергических рецепторов. Для пациентов с симптомами сердечной недостаточности, сохраняющимися даже при получении надлежащей терапии, следует рассмотреть дополнительное лечение антагонистами альдостерона.

За счет раннего начала приема препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы АПФ и АРА), возможно уменьшение выраженности дезадаптивного ремоделирования сердца, а также уменьшение вероятности прогрессирования заболевания. В экспериментальных моделях аутоиммунного или вирусного миокардита на мышах применение иАПФ каптоприла, а также АРА лозартана и олмесартана приводило к статистически значимому уменьшению выраженности воспаления, некроза и фиброза. Кроме того, данные, полученные в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных, позволяют предположить,

что применение иАПФ или АРА позволяет снизить регуляцию возможных аутоиммунных компонентов заболевания в отсутствие увеличения концентрации инфекционных агентов, за счет которых возможно начало развития миокардита.

Диуретики используют для предупреждения перегрузки жидкостью.

У пациентов с острым миокардитом и стабильной гемодинамикой β -блокаторы в острой фазе декомпенсации СН следует избегать. Известно, что терапия β -блокаторами приводит к улучшению функции желудочков сердца, уменьшению частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, а также к увеличению выживаемости.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендуют пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ и стойкой СН, тяжесть которой соответствует II–IV ФК по классификации NYHA. Установлено, что добавление антагонистов альдостерона к стандартной терапии СН у таких пациентов приводит к снижению потребности в госпитализациях и улучшению выживаемости.

Применение сердечных гликозидов у пациентов с СН, систолической дисфункцией ЛЖ, соответствующей II–IV ФК по классификации NYHA, приводит к снижению частоты развития осложнений.

Применение антагонистов кальция при лечении пациентов с остро развившейся СН не рекомендуется.

Конкретных рекомендаций по контролю аритмии при миокардите нет, поэтому следует руководствоваться текущим рекомендациям ESC (Camh A.J. [et al.], 2012).

При полной АВ-блокаде может потребоваться имплантация временного электрокардиостимулятора.

Высокие дозы внутривенного иммуноглобулина. Предположение о возможности применения иммуноглобулинов при лечении вирусного миокардита основывается на данных об их противовирусном и иммуномодулирующем эффектах. Однако результаты исследования свидетельствуют о том, что при недавно развившемся миокардите внутривенное введение иммуноглобулина по сравнению с плацебо не приводило к дополнительному улучшению функции ЛЖ. В то же время применение такой терапии у детей с острым миокардитом сопровождалось улучшением функции ЛЖ и выживаемости в течение первого года после лечения.

Результаты применения иммуносупрессивных препаратов (циклоsporина, преднизолона и азатиоприна) у пациентов с острым миокардитом были противоречивыми. У лиц с хронической ДКМП прием азатиоприна и преднизолона приводил к улучшению функции ЛЖ и ФК ХСН по классификации NYHA. Эффективность применения иммуносупрессивной терапии оценивали в ходе выполнения нескольких относительно крупных и большого числа небольших исследований. Однако результаты таких исследований не стали основанием для применения изучаемой в таких исследованиях терапии в качестве стандартной при лечении пациентов с воспалительной кардиомиопатией. В ходе выполнения одного из крупных рандомизированных исследований по оценке эффективности иммуносупрессивной терапии (Myocarditis Treatment Trial – МТТ) не удалось подтвердить гипотезу о преимуществе добавления иммуносупрессивной терапии к стандартной.

Ответ на иммуносупрессивную терапию наблюдался главным образом при хронических вирус-отрицательных формах, гигантоклеточном миокардите, а также при активном течении миокардита, охарактеризованного как аутоиммунный (например, вирус-отрицательная и ААТ-положительная форма).

Хирургическое лечение.

Вопрос о трансплантации сердца в остром периоде миокардита у пациента с подключенным оборудованием для механической поддержки гемодинамики или экстракорпоральной мембранной оксигенации может быть рассмотрен только в той ситуации, когда, несмотря на оптимальную фармакологическую терапию и механическую поддержку, не удастся стабилизировать гемодинамические параметры. Важно помнить, что у большинства пациентов, вышедших из острой фазы миокардита, произойдет спонтанное восстановление сократительной функции сердца. Рекомендуется вопрос о необходимости трансплантации сердца рассматривать только после разрешения острой фазы дебюта миокардита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clinical Practice Update on Infectious Endocarditis / S. El-Dalati, D. Cronin, M. Shea [et al.] // *Am. J. Med.*, 2019. – doi : 10.1016/j.amjmed.2019.08.022.
2. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study / G. Habib, P.A. Erba, B. Iung, E. Donal [et al.] // *Eur. Heart. J.*, 2019. – Vol. 40. – No. 39. – P. 3222–3232.
3. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study / D.R. Murdoch, G.R. Corey, B. Hoen, J.M. Miró [et al.] // *Arch Intern Med.*, 2009. – Vol. 169. – No. 5. – P. 463–473.
4. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) / G. Habib, P. Lancellotti, M.J. Antunes, M.G. Bongiorni [et al.] // *Eur. Heart. J.*, 2015. – Vol. 36. – No. 44. – P. 3075–3128.
5. Guidelines in review: Comparison of ESC and AHA guidance for the diagnosis and management of infective endocarditis in adults / D.J. Murphy, M. Din, F.G. Hage, E. Reyes // *J. Nucl. Cardiol.*, 2019. – Vol. 26. – No. 1. – P. 303–308.
6. HANDOC – a handy score to determine the need for echocardiography in non-beta-hemolytic streptococcal bacteremia / T. Sunnerhagen, A. Törnell, M. Vikbrant, B. Nilson, M. Rasmussen // *Clin. Infect. Dis.*, 2018. – Vol. 66. – No. 5. – P. 693–698.
7. Infective endocarditis / T.L. Holland, L.M. Baddour, A.S. Bayer, B. Hoen, J.M. Miro, V.G. Fowler // *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 2016. – Vol. 2. – P. 16059.
8. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer / G. Habib, B. Hoen, P. Tornos, F. Thuny, [et al.] // *Eur. Heart. J.*, 2009. – Vol. 30. – No. 19. – P. 2369–2413.
9. Asymptomatic and symptomatic embolic events in infective endocarditis: associated factors and clinical impact / T.S. Monteiro, M.G. Correia, W.F. Golebiovski, G.I.F. Barbosa, C. Weksler, C.C. Lamas // *Braz. J. Infect. Dis.*, 2017. – Vol. 21. – No. 3. – P. 240–247.

10. Clinical and echocardiographic predictors of embolism in infective endocarditis: systematic review and meta-analysis / A. Yang, C. Tan, N. Daneman, [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.*, 2019. – Vol. 25. – No. 2. – P. 178–187.

11. Treatment of Chronic Q Fever: Clinical Efficacy and Toxicity of Antibiotic Regimens / S.E. van Roeden, C.P. Bleeker-Rovers, M.J.A. de Regt [et al.] // *Clin. Infect. Dis.*, 2018. – Vol. 66. – No. 5. – P. 719–726.

12. High dose trimethoprim-sulfamethoxazole and clindamycin for Staphylococcus aureus endocarditis / H. Tissot-Dupont, F. Gouriet, L. Oliver [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2019. – Vol. 54. – No. 2. – P. 143–148.

13. Efficacy of teicoplanin monotherapy following initial standard therapy in Enterococcus faecalis infective endocarditis: a retrospective cohort study / T. De Nadaï, M. François, A. Sommet [et al.] // *Infection*, 2019. – Vol. 47. – No. 3. – P. 463–469.

14. The Sanford guide to antimicrobial therapy / D.N. Gilbert, H.F. Chambers, G.M. Eliopoulos, M.S. Saag [et al.] // *Antimicrobial. Therapy*, 2019. – 1st ed.

15. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with Staphylococcus aureus bacteraemia / S. Weis, M. Kesselmeier, J.S. Davis, A.M. Morris, S. Lee, A. Scherag [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*, 2019. – Vol. 25. – No. 7. – P. 818–827.

16. Effect of Vancomycin Minimal Inhibitory Concentration on the Outcome of Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Endocarditis / C. Cervera, X. Castañeda, C.G. de la Maria, A. Del Rio, A. Moreno, D. Soy [et al.] // *Clin. Infect. Dis.*, 2014. – Vol. 58. – No. 12. – P. 1668–1675.

17. Svetitsky, S. Comparative Efficacy and Safety of Vancomycin versus Teicoplanin: Systematic Review and Meta-Analysis / S. Svetitsky, L. Leibovici, M. Paul // *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2009. – Vol. 53. – No. 10. – P. 4069–4079.

18. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin / T. Ueda, Y. Takesue, K. Nakajima, K. Ichki [et al.] // *J. Infect. Chemother.*, 2014. – Vol. 20. – No. 1. – P. 43–47.

19. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis / M. Carugati, A.S. Bayer, J.M. Miró, L.P. Park, A.C. Guimarães, A. Skoutelis [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013. – Vol. 57. – No. 12. – P. 6213–6222.

20. What's New in the Treatment of Enterococcal Endocarditis? / M. Nigo, J.M. Munita, C.A. Arias, B.E. Murray // *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2014. – Vol.16. – No. 10. – P. 431.

21. Peghin M., Russo A., Givone F., Ingani M., Graziano E., Bassetti M. (2019) Should High-dose Daptomycin be an Alternative Treatment Regimen for Enterococcal Endocarditis? / M. Peghin, A. Russo, F. Givone, M. Ingani,

E. Graziano, M. Bassetti // *Infect. Dis. Ther.*, 2019. – Vol. 8. – No. 4. – P. 695–702.

22. Effect of Statin Coadministration on the Risk of Daptomycin-Associated Myopathy / R.K. Dare, C. Tewell, B. Harris, P.W. Wright [et al.] // *Clin. Infect. Dis.*, 2018. – Vol. 67. – No. 9. – P. 1356–1363.

23. Petzsch, M. Current treatment options of infective endocarditis / M. Petzsch, R. Krause, E.C. Reisinger // *J. Clin. Basic. Cardiol.*, 2001. – Vol. 4. – No. 1. – P. 25–30.

24. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis / K. Iversen, N. Ihlemann, S.U. Gill, T. Madsen, H. Elming, K.T. Jensen [et al.] // *New England Journal of Medicine*, 2018. – Vol. 380. – No. 5. – P. 415–424.

25. Dalbavancin as Primary and Sequential Treatment for Gram-Positive Infective Endocarditis: 2-Year Experience at the General Hospital of Vienna / S. Tobudic, C. Forstner, H. Burgmann, H. Lagler [et al.] // *Clin. Infect. Dis.*, 2018. – Vol. 67. – No. 5. – P. 795–798.

26. DALBACEN cohort: dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis and/or bloodstream infection produced by gram-positive cocci / C. Hidalgo-Tenorio, D. Vinuesa, A. Plata, P. Martin Dávila [et al.] // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2019. – Vol. 18. – No. 1. – P. 30.

27. Vincent, L.L. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management / L.L. Vincent, C.M. Otto // *Curr. Cardiol. Rep.*, 2018. – Vol. 20. – No. 10. – P. 86.

28. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, B.A. Carabello [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017. – Vol. 70. – No. 2. – P. 252–289.

29. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis / T.J. Cahill, J.L. Harrison, P. Jewell, I. Onakpoya [et al.] // *Heart.*, 2017. – Vol. 103. – No. 12. – P. 937–944.

30. Allen, U. Infective endocarditis: Updated guidelines / U. Allen // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, 2010. – Vol. 21. – No. 2. – P. 74–77.

31. Финогеев Ю.П. Инфекционные миокардиты (клиника, диагностика, принципы терапии) / Ю.П. Финогеев // *Журнал инфектологии*, 2016. – № 3. – Том 8. – С. 28–39.

32. Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с миокардитами : Национальные рекомендации. – М : Профессиональные издания, 2016. – 44 с.

33. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy / Fernando Domingueza, Uwe Kühlb, Burkert Pieskeb, Pablo Garcia-Paviaa, Carsten Tschöpeb // *Revista Española de Cardiología.* – Vol. 69. – Iss 2. – P. 178–187.

34. Miocarditis fulminante asociada a influenza A. / R. Martín-Bermúdez, A. Martínez-Roldán, J. Jiménez-Jiménez [et al.] // *Medicina Intensiva*, Jun-Jul. 2015. – Vol. 39 (5). – P. 318–320.
35. Wai, Hong Miocarditis / Wai Hong, Vilson Tang // *Overview.*, 2016. – Medscape.
36. Fulminant myocarditis due to COVID-19 / Ángela Irabien-Ortiz, José Carreras-Mora, Alessandro Sionis [et al.] // *Revista Española de Cardiología*, June 2020. – Vol. 73. – Issue 6. – P. 503–504.
37. Неревматические миокардиты / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, В.С. Шеменкова [и др.] // *Клиницист*, 2015. – № 3. – Том 9. – С. 46–51.
38. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования / Е.А. Коган, Ю.С. Березовский, О.В. Благова [и др.] // *Кардиология*, 2020. – № 60 (7). – С. 4–10. – Режим доступа : [10.18087/cardio.2020.7.n1209](https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209).
39. Миокардиты / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, В.В. Одинцов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*, 2009. – № 1 (75). – С. 87–96.
40. Elamm, C. Republished: pathogenesis and diagnosis of myocarditis / C. Elamm, D. Fairweather, L. Cooper // *Postgrad. Med. J.*, 2012. – Vol. 88 (1043). – P. 539–544.
41. Matsumori, A. Lessons learned from experimental myocarditis / A. Matsumori // *Herz.*, 2012. – Vol. 37. – P. 817–821.
42. Клинические рекомендации «Миокардиты». – МЗ РФ, 2020. – 113 с.
43. Maisch, B. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy / B. Maisch, S. Pankuweit // *Herz.*, 2012. – Vol. 37. – № 6. – P. 644–656.
44. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis / A.L.P. Caforio [et al.] // *Eur. Heart J.*, 2007. – Vol. 28. – № 11. – P. 1326–1333.
45. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis / I. Kindermann [et al.] // *Circulation.*, 2008. – Vol. 118. – № 6. – P. 639–648.
46. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis: A Comparison to Histology and Molecular Pathology / H. Mahrholdt [et al.] // *Circulation.*, 2004. – Vol. 109. – № 10. – P. 1250–1258.
47. Crişan, S. Therapeutic Advances in Emergency Cardiology: A Focus on Acute Myocarditis / S. Crişan, D. Tint, L. Petrescu // *Am. J. Ther.*, 2019. – Vol. 26 (2). – P. 294–300.
48. Schultheiss, H.P. The management of myocarditis / H.P. Schultheiss, U. Kuhl, L.T. Cooper // *Eur. Heart J.*, 2011. – Vol. 32. – № 21. – P. 2616–2625.
49. Viral Persistence in the Myocardium Is Associated With Progressive Cardiac Dysfunction / U. Kuhl [et al.] // *Circulation.*, 2005. – Vol. 112. – № 13. – P. 1965–1970.

50. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction / N.E. Bowles [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003. – Vol. 42. – № 3. – P. 466–472.

51. Survival in biopsy-proven myocarditis: A long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors / J.W. Magnani [et al.] // *Am. Heart J.*, 2006. – Vol. 151. – № 2. – P. 463–470.

52. Cooper, L.T. Myocarditis / L.T. Cooper // *N. Engl. J. Med.*, 2009. – Vol. 360. – № 15. – P. 1526–1538.

53. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / T. Vos [et al.] // *The Lancet.*, 2015. – Vol. 386. – № 9995. – P. 743–800.

54. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology / O. Leone [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.*, 2012. – Vol. 21. – № 4. – P. 245–274.

55. Fairweather, D. Sex and Gender Differences in Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy / D. Fairweather, L.T. Cooper, L.A. Blauwet // *Curr. Probl. Cardiol.*, 2013. – Vol. 38. – № 1. – P. 7–46.

56. Comparison of the Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Fulminant and Acute Myocarditis in Children / T. Saji [et al.] // *Circ. J.*, 2012. – Vol. 76. – № 5. – P. 1222–1228.

57. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии сердца у больных с воспалительной кардиомиопатией: сопоставление результатов с данными эндомикардиальной биопсии и клинической картиной А.А. Сафиуллина [и др.] // *Терапевтический Архив*, 2013. – № 85 (4). – P. 22–28.

58. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy / V.O. Puntmann [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.*, 2013. – Vol. 6. – № 4. – P. 475–484.

59. Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults--towards identification of myocardial inflammation / A. Voigt [et al.] // *Eur. Radiol.*, 2011. – Vol. 21. – № 5. – P. 925–935.

60. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters / R. Röttgen [et al.] // *Eur. Radiol.*, 2011. – Vol. 21. – № 6. – P. 1259–1266.

61. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis / J.A. Luetkens [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.*, 2016. – Vol. 5. – № 7.

62. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence / M. Gutberlet [et al.] // Radiology, 2008. – Vol. 246. – № 2. – P. 401–409.

63. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance / A. Yilmaz [et al.] // Circulation, 2010. – Vol. 122. – № 9. – P. 900–909.

Учебное издание

Горбич Юрий Леонидович
Климович Наталья Владимировна

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА
ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,75. Уч.- изд. л. 2,09. Тираж 50 экз. Заказ 122.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

Ю.Л. Горбич Н.В. Климович

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА
ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА**

Минск, БелМАПО
2021

