

НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА

© Е.З. ГОЛУХОВА, Р.А. ШОМАХОВ, 2015

УДК 616.127-002-07-08

DOI: 10.15275.2015.04.06

Воспалительные заболевания миокарда: этиология, патофизиология, диагностика и лечение (по материалам рекомендаций американского и европейского обществ кардиологов)

Е.З. Голухова, Р.А. Шомахов

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (директор — академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация
Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий отделением;
Шомахов Руслан Анатольевич, врач-кардиолог; e-mail: r.shomachov@gmail.com

Миокардиты — воспалительные заболевания миокарда, обусловленные различными инфекционными и неинфекционными агентами. В статье представлен обзор современных данных об этиологии, патофизиологии, клинических проявлениях, диагностике и принципах лечения миокардитов на основе материалов Европейского и Американского обществ кардиологов.

Ключевые слова: миокардит; сердечная недостаточность; нарушения ритма сердца; магнитно-резонансная томография сердца.

Inflammatory heart diseases: etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment (based on the recommendations of the American and European society of cardiology)

E.Z. Golukhova, R.A. Shomakhov

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Roublyevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Golukhova Elena Zelikovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief of Department;

Shomakhov Ruslan Anatol'evich, Cardiologist; e-mail: r.shomachov@gmail.com

Myocarditis is an inflammatory disease of the heart frequently resulting from viral infections and/or post-viral immune-mediated responses. In this article current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis by the European Society of Cardiology and American College of Cardiology.

Key words: myocarditis; heart failure; heart rhythm disorders; cardiac MRI.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения и Международной федерации кардиологов (1995 г.), миокардиты — воспалительные заболевания сердечной мышцы, обусловленные различными инфекционными и неинфекционными причинами и диагностируемые с помощью гистологических, иммунологических и иммуногистохимических крите-

риев [1, 2]. Показатели распространенности миокардитов сильно варьируют по причине большого числа субклинических форм заболевания и редкого использования в рутинной кардиологической практике «золотого стандарта» диагностики — эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ). В исследованиях, посвященных анализу причин внезапной сердечной смерти

(ВСС) у молодых пациентов, признаки миокардита по данным аутопсии широко варьировали в пределах 2–42% [3, 4, 5]. Миокардит, подтвержденный данными ЭМБ, стал причиной неишемической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) в 9–16% случаев во взрослой популяции, и в 46% случаев ДКМП у детей [6–8]. В 30% случаев исходом гистологически подтвержденного миокардита является развитие ДКМП, ассоциированной с плохим прогнозом [2, 9].

Этиология. Наиболее частой причиной развития миокардитов является вирусная инфекция. С развитием новых молекулярных методов диагностики, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР), спектр выявляемых при ЭМБ вирусных агентов сместился от энтеровирусов и аденовирусов к парвовирусу В19 (PVB19) и человеческому вирусу герпеса 6 [10, 11]. В европейских исследованиях парвовирус В19 описан как главный этиологический агент гистологически подтвержденных миокардитов [12–14]. По данным патологоанатомического исследования, у пациентов с ВИЧ-инфекцией более чем в 50% случаев выявляется миокардит [15]. Второе место занимают бактериальная (стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки), протозойная и грибковая инфекции. Частными вариантами миокардитов являются болезнь Лайма (*Borrelia burgdorferi*), болезнь Чагаса (*Trypanosoma cruzi*), дифтеритический миокардит (*Corynebacterium diphtheriae*) [16]. Воспалительное повреждение миокарда также развивается по аутоиммунному механизму, который может быть как первичным фактором, так и следствием вышеуказанных инфекционных причин. Причинами токсического миокардита является ряд лекарственных препаратов, отравления солями тяжелых металлов, физические факторы (см. таблицу). [2, 9].

Патогенез. Патофизиология миокардитов не до конца изучена. Считается, что в процессе их развития в человеческом организме ведущую роль играет вирусная ин-

вазия и аутоиммунная реакция. В моделях экспериментальных исследований, проводимых на мышах, было показано, что патологический процесс энтеровирусной инвазии протекает в 3 стадии [17]. На первой стадии происходит внедрение вируса в кардиомиоциты посредством реакции со специфическими рецепторами. Вирусы Коксаки типа В и ряд аденовирусов используют общий трансмембранный рецептор (CAR) для интеграции своего генома в ядро кардиомиоцита [18]. В качестве корцепторов в патогенезе задействованы факторы ускорения распада комплемента (DAF) и интегрины $\alpha\upsilon\beta 3$ и $\alpha\upsilon\beta 5$ [19]. При отсутствии экспрессии CAR-рецептора распространения вирусной инфекции и воспаления не происходит. При анализе данных аутопсии пациентов с ДКМП было показано наличие значимо большего числа CAR-рецепторов кардиомиоцитов, чем в миокарде больных с иными заболеваниями сердца и здоровом сердце [20]. В результате проникновения вируса и его активной репликации происходит острое повреждение, приводящее к некрозу кардиомиоцитов, обнажению внутриклеточных антигенов (миозин) и активации иммунной системы (атака натуральных клеток-киллеров, макрофагов, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов). Острая фаза миокардита продолжается несколько дней [2].

Вторая стадия (подострая) характеризуется развитием каскада аутоиммунных реакций и занимает от нескольких недель до нескольких месяцев. В этот период происходит активация вирус-специфических Т-лимфоцитов, которые поражают собственные органы и ткани (феномен клеточной мимикрии). Активация ряда цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, интерлейкин-6) и антител может усугублять повреждение миокарда с развитием систолической дисфункции. В ряде исследований определены некоторые типы антимиекардиальных антител, наличие которых ассоциировано с развитием желудочковых аритмий (антитела к сарколеммной

Этиологические причины миокардитов/воспалительной кардиомиопатии

Инфекционный миокардит	
Бактерии	Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Brucella
Спирохеты	Болезнь Лайма (Borrelia), болезнь Вейля (Leptospira)
Микозы	Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix
Протозои	Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania
Гельминты	Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium
Риккетсиозы	Лихорадка Ку (Coxiella burnetii), лихорадка Скалистых гор (Rickettsia rickettsii), японская речная лихорадка (цугугамуши) (Rickettsiosis tsutsugamuschi)
Вирусы	Аденовирусы, парвовирус В19, цитомегаловирус, вирус герпеса 6-го типа, вирусы Эбштейна–Барр, ветряной оспы, простого герпеса, вирусы Коксаки А и В, ЕСНО, полиовирусы, вирусы гриппа А и В, кори, краснухи, бешенства, паротита, гепатита С, ВИЧ-1, вирус желтой лихорадки, лихорадка Денге, Ласса
Иммунно-опосредованный миокардит	
Аллергический	Столбнячный анатоксин, вакцины, сывороточная болезнь; пенициллин, цефаклор, колхицин, фуросемид, изониазид, лидокаин, тетрациклин, сульфаниламиды, фенитоин, фенилбутазон, метилдопа, тиазидные диуретики, амитриптилин
Аллоиммунный	Реакция отторжения трансплантированного сердца
Аутоиммунный	Лимфоцитарный, гигантоклеточный; на фоне системных заболеваний (красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Кавасаки, склеродермия, полимиозит, ревматизм, синдром Чарга–Стросса), гранулематоз Вегенера, миастения, диабет 1-го типа, саркоидоз, тиреотоксикоз
Токсический миокардит	
Лекарства	Амфетамины, антрациклины, кокаин, циклофосфамид, этанол, фторурацил, литий, катехоламины, эметин, интерлейкин-2, трастузумаб, клозапин
Тяжелые металлы	Медь, железо, свинец
Гормоны	Феохромоцитома, болезнь бери-бери, гипервитаминозы
Физические агенты	Радиация, электротравма
Другие	Укусы (скорпионов, змей, пауков, пчел, ос); угарный газ, фосфор, мышьяк, азид натрия

натрий-калиевой аденозинтрифосфатазе – Na^+/K^+ -АТФ-азе) [2].

У большинства пациентов после элиминации вируса происходит восстановление контрактильной функции миокарда без каких-либо последствий. Однако, в ряде случаев патологический аутоиммунный ответ сохраняется и после элиминации вируса, приводя к ремоделированию миокарда и развитию третьей стадии болезни – ДКМП. Возможно, в развитии такого клинического сценария также играют роль генетические предрасполагающие факторы [2, 9, 21].

Клиническая картина и диагностика. Клиническое течение миокардитов характеризуется широкой вариабельностью от бессимптомных форм до развития кардиогенного шока или жизнеугрожающих же-

лудочковых аритмий (ЖА). Заболеваемость наиболее высока в группе молодых, хотя развитие миокардита возможно во всех возрастных категориях. Наиболее частыми клиническими проявлениями миокардитов являются неспецифические боли в грудной клетке, нарушения ритма и проводимости, признаки острой или хронической сердечной недостаточности. Неспецифичность симптомов затруднена постановку диагноза затруднительной, однако применение набора лабораторных и инструментальных исследования позволяет выявить случаи заболевания [12].

Электрокардиографические критерии. Несмотря на неспецифичность изменений, выявляемых при данном исследовании, проведение стандартной электрокар-

диографии (ЭКГ) рекомендовано всем пациентам с подозрением на миокардит. У пациентов регистрируются различные изменения сегмента ST (вплоть до элевации) и T-волны (инверсия, двухфазность, изменение амплитуды), что в некоторых случаях может симулировать картину острого инфаркта миокарда [22, 23]. Также возможно развитие синоатриальных и атриовентрикулярных блокад различных степеней, блокад ножек пучка Гиса, предсердных и желудочковых аритмий (частая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия). В ряде исследований была показана прогностическая роль ЭКГ у пациентов с миокардитами. Так, появление Q-волны, блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) были ассоциированы с повышенным риском кардиальной летальности и необходимостью трансплантации сердца [24]. Удлинение QTc > 440 мс, отклонение электрической оси сердца от нормальных значений, наличие желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) стали критериями неблагоприятных клинических исходов, а расширение комплекса QRS ≥ 120 мс – независимым предиктором кардиальной летальности и трансплантации сердца [25]. Выполнение стандартной 12-канальной ЭКГ рекомендовано всем пациентам с подозрением на миокардит.

Эхокардиография. Проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) дает возможность исключить клапанные пороки сердца, экссудативный перикардит, гипертрофическую и рестриктивную кардиомиопатию. Эхокардиография позволяет оценить размеры камер сердца, систолическую и диастолическую функцию миокарда. Особенно важно проведение ЭхоКГ перед ЭМБ, так как помогает определить наличие перикардального выпота и внутрисердечных тромбов, что отмечается у 25% больных с миокардитом [26]. Для молниеносного варианта течения миокардита характерны нормальные объемные показатели камер сердца и утолщение стенок левого желудочка (ЛЖ), отра-

жающее наличие интерстициального отека миокарда. При остром течении чаще обнаруживается расширение камер сердца при нормальных показателях толщины стенок ЛЖ. Роль новых методик визуализации, таких как тканевое доплеровское исследование и оценка скорости деформации миокарда продолжают изучаться [27]. Эхокардиографию необходимо выполнять всем пациентам с миокардитом, а при ухудшении показателей гемодинамики обязательно повторное исследование [8].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием. Данная методика визуализации является самым информативным неинвазивным методом диагностики воспалительных заболеваний миокарда и может быть использована при подозрении на миокардит до проведения ЭМБ (у стабильных пациентов). В 2009 г. международной рабочей группой экспертов были разработаны следующие диагностические критерии миокардита («Lake Louise Criteria»):

- локальное или диффузное увеличение интенсивности сигнала от миокарда на T₂-взвешенных изображениях (отек);
- увеличение отношения интенсивности T₁-сигнала от миокарда к сигналу от скелетных мышц при ранней фазе контрастирования с гадолинием;
- визуализация как минимум одной зоны отсроченного накопления гадолиния по неишемическому (интрамиокардиально и/или субэпикардиально) типу на T₁-взвешенных изображениях.

Наличие не менее двух МРТ-критериев из трех на фоне клинической симптоматики позволяет диагностировать миокардит. Суммарная диагностическая точность МРТ-критериев составляет 78%. Выявляемая дисфункция ЛЖ и экссудативный перикардит играют вспомогательную роль для постановки диагноза [28]. Наиболее часто определяются интрамиокардиальное накопление контраста в межжелудочковой перегородке либо мозаичное субэпикардиальное накопление гадолиния в свободной

боковой стенке ЛЖ. Тем не менее МРТ с контрастированием не позволяет дифференцировать зоны острого и хронического воспаления, хотя и дает информацию об объеме поврежденного миокарда. Следовательно, интерпретация стадии болезни во многом зависит от клинического сценария. Учитывая высокую корреляцию между данными МРТ и ЭМБ, у пациентов с подозрением на миокардит и ишемическую кардиомиопатию целесообразно первым этапом выполнить МРТ с контрастированием [29]. Последующее проведение ЭМБ позволяет оценить степень воспаления, выявить специфические формы болезни (гигантоклеточный или эозинофильный миокардит), тип вирусного агента. Таким образом, согласно рекомендациям экспертов, МРТ не является альтернативой ЭМБ, и ее проведение не должно ставиться в приоритет перед ЭМБ у клинически нестабильных пациентов [9].

Лабораторная диагностика. Общий анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы, определение С-реактивного белка — наиболее простые тесты для выявления воспалительного процесса. Повышение уровня маркеров повреждения миокарда (тропонин Т, тропонин I, креатинфосфокиназа МВ) хоть и не является специфичным признаком, но может быть полезным для подтверждения диагноза миокардита. Кроме того, высокие уровни тропонина Т в сыворотке крови у пациентов с миокардитом ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [30]. Относительно новыми лабораторными тестами являются определение циркуляторных цитокинов, пентраксина-3, галектина-3 и ростового фактора дифференцировки-15 [31, 32].

Обнаружение вирусных антител в сыворотке крови не всегда указывает на воспаление миокарда, а скорее характеризует взаимодействие периферической иммунной системы с инфекционным агентом. Более того, определение IgM и IgG может приводить к гипердиагностике миокардитов. Учитывая высокую распространен-

ность в общей популяции циркуляторных антител IgG к кардиотропным вирусам в отсутствие вирусного повреждения кардиомиоцитов, применение данного лабораторного теста не может быть рекомендовано ввиду его низкой специфичности и отсутствия корреляции с данными ЭМБ [33, 34]. В частности, по данным F. Mahfoud et al., лишь у 5 из 124 пациентов в крови были выявлены вирусные антитела, идентичные результатам теста ПЦР при ЭМБ [34].

В отношении антимиеокардиальных антител также нет единого мнения экспертов, однако их определение может быть полезно для оптимизации иммунотерапии. Кроме того, в случаях, когда по данным ЭМБ вирусный геном не выявлен, наличие антимиеокардиальных антител может свидетельствовать об аутоиммунном характере миокардита [2, 9].

Эндомиокардиальная биопсия. Проведение ЭМБ является «золотым стандартом» диагностики миокардитов. В специализированных центрах безопасность данного метода высока, а риск осложнений минимален (<0,8%) [35]. Помимо диагностической ценности ЭМБ имеет и прогностическое значение. Разработаны специальные критерии (Dallas Criteria, Далласские критерии), определяющие острый миокардит как наличие лимфоцитарной инфильтрации с очагами некрозов кардиомиоцитов. Согласно Марбургскому соглашению Комитета экспертов ВОЗ (1997), Далласские критерии были уточнены и дополнены. Рекомендовано выделять активный миокардит с фиброзом или без фиброза, хронический миокардит с фиброзом или без фиброза и отсутствие миокардита. Отличия новых морфологических критериев от Далласских заключаются в следующем: оценка гистологического препарата проводится не в одном поле зрения, а на площади 1 мм²; количество клеток воспаления при активном миокардите должно быть не менее 14, но не в поле зрения, а на площади 1 мм²; при хроническом миокардите рекомендовано иммуногистохимическое выявление

специфических Т-лимфоцитов (CD 45) в мышце сердца, являющихся признаком хронического воспаления. Дополнение ЭМБ иммуногистохимическим анализом с различными моно- и поликлональными антителами (анти-CD4, анти-CD68, анти-HLA-DR), а также выделение вирусного генома позволяет значительно повысить диагностическую точность исследования. Помимо диагностического значения, данные ЭМБ также влияют на прогноз больных с миокардитами [2, 9, 12].

Принципы лечения. Предварительные результаты ряда исследований показали, что этиотропная терапия (бета-интерферон) улучшает 10-летний прогноз у пациентов с подтвержденным вирусным миокардитом [36]. Вместе с тем отсутствует доказательная база в отношении эффективности противовирусных препаратов нуклеозидной природы (галацикловир, ацикловир и др.). Терапия внутривенными иммуноглобулинами также не рекомендована по причине отсутствия данных рандомизированных исследований. Иммуносупрессивная терапия (кортикостероиды, азатиоприн, циклоспорин) показана пациентам, у которых инфекционная природа миокардита исключена по данным ЭМБ (аутоиммунный миокардит). В частности, при гигантоклеточном миокардите, известном своим плохим прогнозом, иммуносупрессивная терапия позволяет увеличить срок жизни пациентов в среднем до 12 месяцев [37]. Назначение нестероидных противовоспалительных средств не рекомендовано пациентам с миокардитом [9, 2].

Лечение сердечной недостаточности осуществляется по общепринятым рекомендациям (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона). Ингибиторы АПФ в экспериментальных исследованиях продемонстрировали способность уменьшать степень воспаления, некроза и фиброза миоцитов. Ряд диуретиков (торасемид) и антагонисты альдостерона оказывают действие схожее с эф-

фектом ингибиторов АПФ. Терапия бета-блокаторами не показана в острой фазе декомпенсации сердечной недостаточности, однако дальнейшее их назначение (например, карведилола) способствует улучшению прогноза [2]. При развитии острой недостаточности ЛЖ возможно применение метода экстракорпоральной мембранной оксигенации и имплантируемых устройств «обхода» ЛЖ как моста для трансплантации сердца [2, 9].

При наличии нарушений проводимости в острой стадии показана временная электрокардиостимуляция, а в последующем имплантация постоянного электрокардиостимулятора. Лечение жизнеугрожающих ЖА проводят согласно действующим рекомендациям, имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (КВД) в острой стадии миокардита не показана. Однако сохраняющиеся пароксизмы нестабильной желудочковой тахикардии и фибрилляция желудочков у пациентов с постмиокардитическим кардиосклерозом могут явиться показанием для имплантации КВД. При частой ЖЭС у больных с пролапсом митрального клапана возможно успешное интервенционное лечение аритмий [2, 9].

Конфликт интересов.

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: 841–2.
2. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F. et al. Update on Myocarditis. *JACC*. 2012; 59 (9): 779–92.
3. Gore I., Saphir O. Myocarditis; a classification of 1402 cases. *Am. Heart. J.* 1947; 34: 827–830.
4. Basso C., Calabrese F., Corrado D., Thiene G. Postmortem diagnosis of sudden cardiac death victims. *Cardiovasc. Res.* 2001; 50: 290–300.
5. Бокерия О. Л., Испирян А. Ю. Внезапная сердечная смерть у спортсменов. *Анналы аритмологии*. 2013. Т. 10. № 1. С. 31–39. DOI:10.15275/annaritm.2013.1.5. / Bockeria O.L., Ispir'yan A.Yu. Sudden cardiac death in athletes. *Annaly aritmologii*. 2013; 10 (1): 31–9 (in Russian).

6. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A. et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 269–75.
7. Felker G.M., Hu W., Hare J.W. et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients. *Medicine.* 1999; 78: 270–83.
8. Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D. et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA.* 2006; 296: 1867–76.
9. Caforio A., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2636–48.
10. Schultz J.C., Hilliard A.A., Cooper L.T. Jr., Rihal C.S. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84: 1001–9.
11. Breinholt J.P., Moulík M., Dreyer W.J. et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 739–46.
12. Kindermann I., Kindermann M., Kandolf R. et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118: 639–48.
13. Pankuweit S., Moll R., Baandrup U. et al. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum. Pathol.* 2003; 34: 497–503.
14. Kuhl U., Pauschinger M., Schwimmbeck P.L. et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2793–8.
15. Anderson D.W., Virmani R., Reilly J.M. et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 11: 792–9.
16. Hidron A., Vogenthaler N., Santos-Preciado J.I. et al. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23: 324–49.
17. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation.* 1999; 99: 1091–100.
18. Freimuth P., Philipson L., Carson S.D. The coxsackievirus and adenovirus receptor. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008; 323: 67–87.
19. Shi Y., Chen C., Lisewski U. et al. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus receptor abolishes Coxsackievirus B3 infection and prevents myocarditis in vivo. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1219–26.
20. Noutsias M., Fechner H., de Jonge H. et al. Human coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections. *Circulation.* 2001; 104: 275–80.
21. Liu P.P., Mason J.W. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001; 104: 1076–82.
22. Cooper L.T. Jr. Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1526–38.
23. Pauschinger M., Noutsias M., Lassner D. et al. Inflammation, ECG changes and pericardial effusion: who to biopsy in suspected myocarditis? *Clin. Res. Cardiol.* 2006; 95: 569–83.
24. Nakashima H., Katayama T., Ishizaki M. et al. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance. *Jpn. Heart J.* 1998; 39: 763–74.
25. Ukena C., Mahfoud F., Kindermann I. et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13: 398–405.
26. Blauwet L.A., Cooper L.T. Myocarditis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010; 52: 274–88.
27. Felker G.M., Boehmer J.P., Hruban R.H. et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 227–32.
28. Friedrich M., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *JACC.* 2009; 53 (17): 1475–87.
29. Baccouche H., Mahrholdt H., Meinhardt G. et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2869–79.
30. Lauer B., Niederau C., Kuhl U. et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1354–9.
31. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001; 103: 2055–2059.
32. Emdin M., Vittorini S., Passino C., Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11: 331–5.
33. Liu P., Martino T., Opavsky M.A., Penninger J. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. *Can. J. Cardiol.* 1996; 12: 935–43.
34. Mahfoud F., Gartner B., Kindermann M. et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur. Heart J.* 2011; 32: 897–903.
35. Yilmaz A., Kindermann I., Kindermann M. et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation.* 2010; 122: 900–9.
36. Kuhl U., Lassner D., von Schlippenbach J. et al. Interferon-beta improves survival in Enterovirus-associated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1295–1296.
37. Cooper L.T. Jr. Giant cell and granulomatous myocarditis. *Heart Fail. Clin.* 2005; 1: 431–7.

Поступила 12.10.2015