

МИОКАРДИТЫ

Баранова Елена Ивановна

2020

Распространенность

- Распространенность точно не известна
- В популяции – 8-10 на 100.000
- По данным аутопсий – 1- 5 на 100
- Среди умерших внезапно молодых спортсменов – 2 - 42%
- В период эпидемии гриппа – у 1- 5% больных
- Энтеровирусная инфекция – у 5-15% больных
- Гепатит В – у 5-15% больных
- Дифтерия – у 20-30% больных
- СПИД – у 20-40% больных
- Ревматоидный артрит, СКВ, СС – у 5-30% больных
- Дилатационная кардиомиопатия не ишемич. генеза – 9-16%

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

Alida L. P. Caforio^{1†*}, Sabine Pankuweit^{2†}, Eloisa Arbustini³, Cristina Basso⁴, Juan Gimeno-Blanes⁵, Stephan B. Felix⁶, Michael Fu⁷, Tiina Heliö⁸, Stephane Heyma Roland Jahns¹⁰, Karin Klingel¹¹, Ales Linhart¹², Bernhard Maisch², William McKenn Jens Mogensen¹⁴, Yigal M. Pinto¹⁵, Arsen Ristic¹⁶, Heinz-Peter Schultheiss¹⁷, Hubert Seggewiss¹⁸, Luigi Tavazzi¹⁹, Gaetano Thiene⁴, Ali Yilmaz²⁰, Philippe Charron²¹, and Perry M. Elliott¹³

European Society of Cardiology
www.escardio.org

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТОВ

Клинические рекомендации

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Председатель – проф. Терешенко С.Н. (Москва),

Члены рабочей группы – д.м.н. Жиров И.В. (Москва), проф. Масенко В.П. (Москва), к.м.н. Нарусов О.Ю. (Москва), к.м.н. Насонова С.Н. (Москва), проф. Самко А.Н. (Москва), к.м.н. Стукалова О.В. (Москва), д.м.н. Шария М.А. (Москва)

Комитет экспертов:

проф. Арутюнов Г.П. (Москва), проф. Монсеев С.В. (Москва), проф. Васюк Ю.А. (Москва), проф. Гарганеева А.А. (Томск), проф. Глезер М.Г. (Московская область), проф. Ткачёва О.Н. (Москва), проф. Шевченко А.О. (Москва), проф. Говорин А.В. (Чита), проф. Азизов В.А. (Азербайджан), проф. Миррахимов Э.М. (Киргизия), проф. Абдуллаев Т.А. (Узбекистан), к.м.н. Панфале Е.М. (Молдова), д.м.н. Суджаева О.А. (Беларусь)

«МИОКАРДИТ - ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ МИОКАРДА ...

диагностируемое по
гистологическим,
иммунологическим и
иммуногистохимическим
критериям»

(ВОЗ, 1995)

Этиология миокардитов

Caforio A.L.P. et al. Eur Heart J 2013; 34:2636

Идиопатический

Инфекционные

Вирусы

- Аденовирусы
- Парвовирусы
- Энтеровирусы
 - Коксаки вирус В
 - ЕСНО- вирус
- Эпштейн-Барр вирус
- Герпес вирус 6 типа
- ВИЧ-1
- Вирус гриппа
- Вирус гепатита В,С

Бактерии

- Стафилококк
- Стрептококк
- Бруцелла
- Палочка Лёффлера (дифтерия)
- Микобактерия туберкулеза
- Салмонелла

Грибы

- Актиномицеты
- Аспергиллюс
- Кандида

Спирохеты

- Лептоспира
- Боррелия
- Трепонема

Рикетсии

- Лихорадка Q
- Цуцугамуши
- Тиф

Простейшие

- Энтамеба
- Лейшмания
- Трипаносома
- Токсоплазма

Неинфекционные

Аутоиммунные (аллергические)

Аллергены

- Сыворотки, вакцины
- Лекарственные препараты

Аллоантигены

- Трансплантация сердца

Аутоантигены (в т.ч. при системных ЗСТ)

- Синдром Чардж-Стросса
- СЗСТ
- Системные васкулиты
- Ревматоидный артрит

Редкие аутоиммунные

- Гигантоклеточный
- Эозинофильный
- Саркоидоз

Токсические

- Лекарственные препараты (амфетамины, аминофиллин, кокаин, этанол, антрациклины, литий)

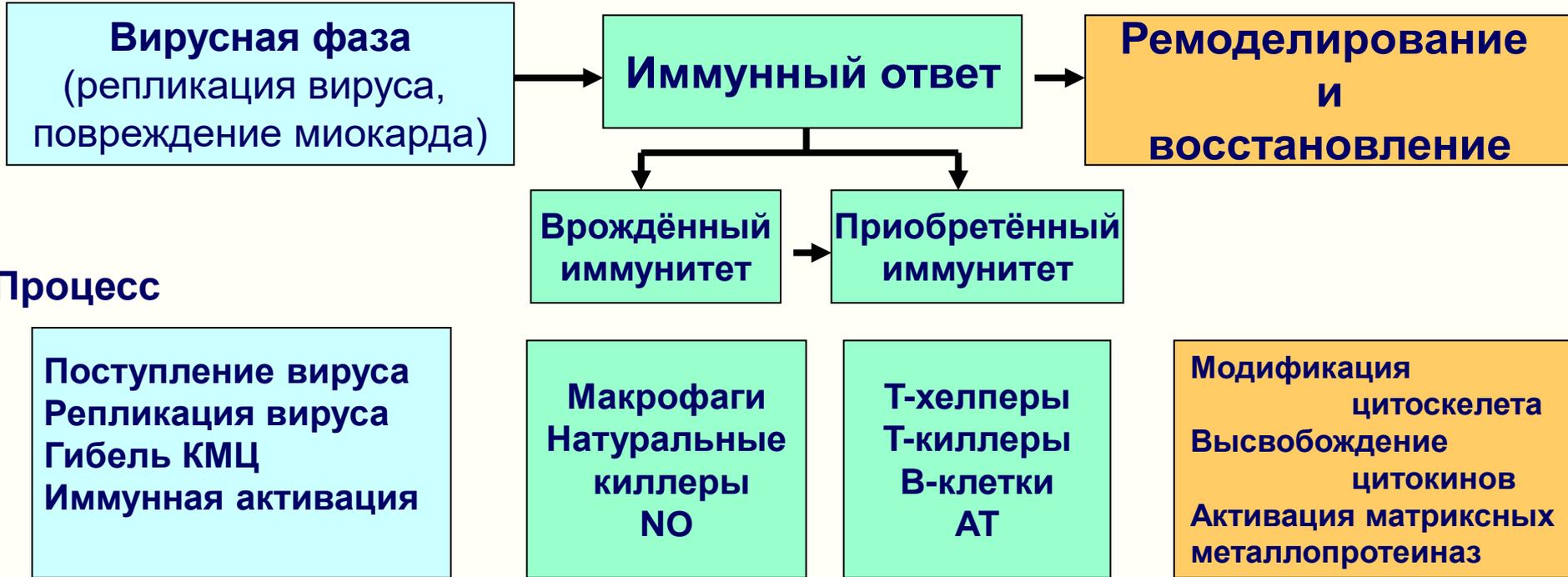
Прочие

- Тяжелые металлы
- Физические агенты (лучевая терапия)
- Прочие агенты (яд змей, пчел)

Механизмы повреждения сердца при миокардите

- ◆ Прямое цитолитическое действие (вирусы кардиотропные)
- ◆ Повреждение циркулирующими токсинами (дифтерия)
- ◆ Неспецифическое клеточное повреждение вследствие генерализованного воспаления
- ◆ Аутоиммунное повреждение
- ◆ Поражение эндотелия (коронарит, микротромбы)

Патогенез, диагностика и лечение вирусного миокардита



Вирус, проникая в клетку, активизирует иммунитет

Иммунная система играет 2 роли:

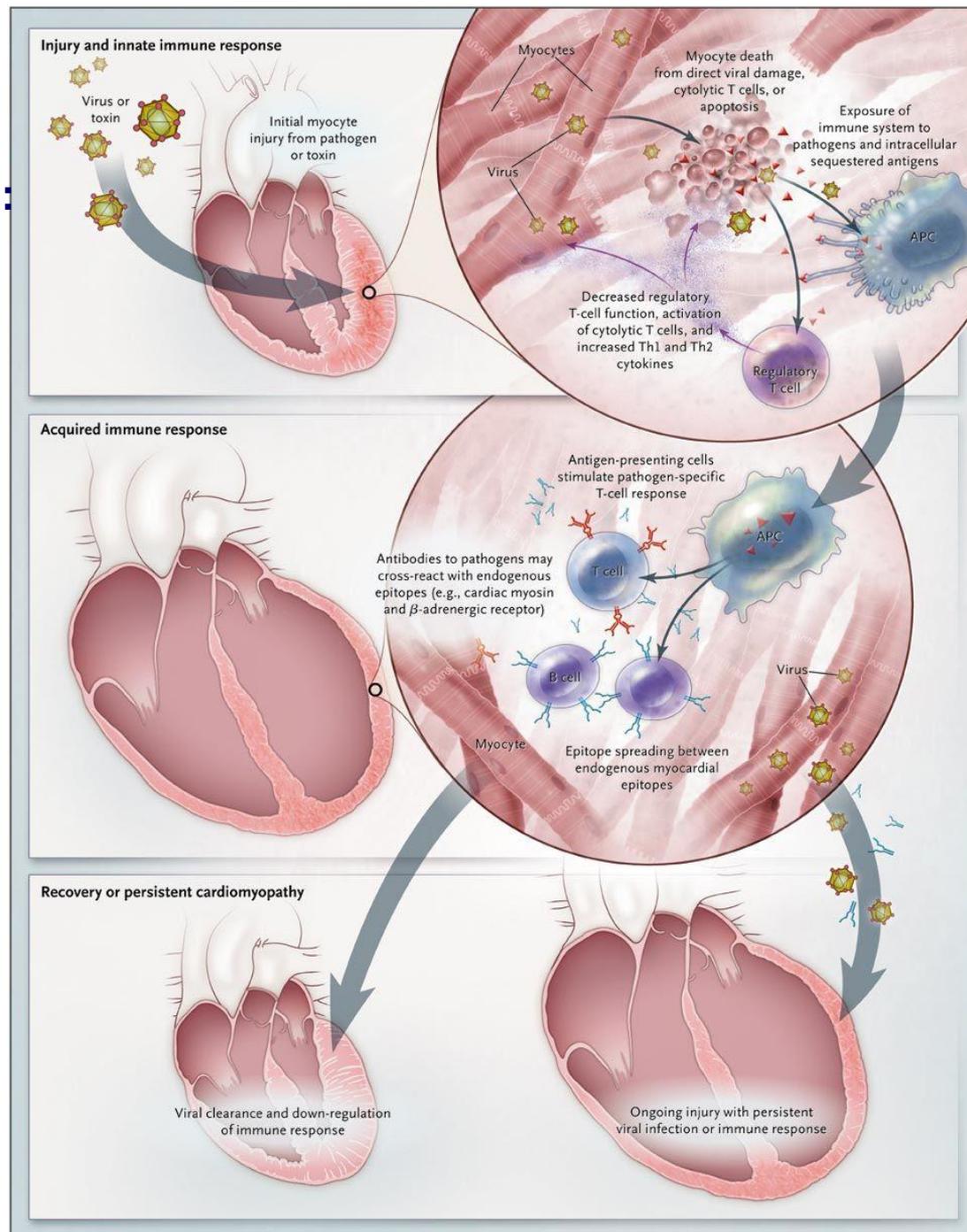
1 - элиминация клеток, содержащих вирус, чтобы контролировать вирусное поражение сердца

2 - иммунный ответ должен контролироваться самой иммунной системой, чтобы ограничить массивное повреждающее действие на миокард и предупредить тяжелую дисфункцию

Вирус обладает рядом способов избежать элиминации:

- Молекулярная мимикрия
- Пролиферация в иммунocyтах
- "upregulation" вир. рецепторов

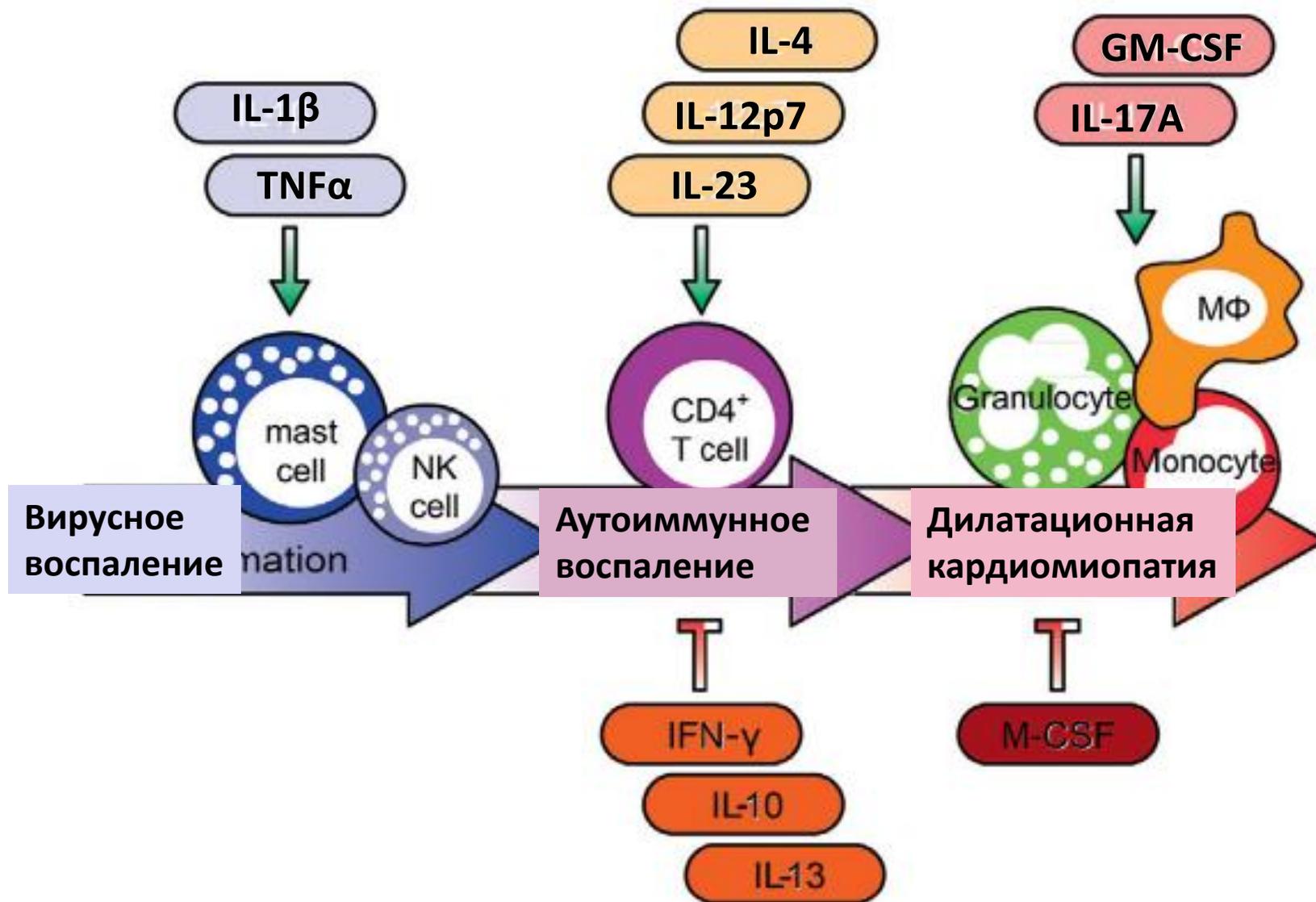
Возникает персистенция вируса в КМЦ и хронический миокардит
Ремоделирование и ДКМП



Патогенез миокардитов

- **Внедрение инфекционного агента в кардиомиоцит,**
При проникновении в клетку вирусы Коксаки прикрепляются к рецептору (CAR – Коксаки аденовирусный рецептор), а аденовирусы используют интегрины – семейство молекул адгезии вируса к клеточной мембране КМЦ
- **Репликация вируса в кардиомиоцитах**
- **Протеазы вирусов инициируют апоптоз**
- **Увеличение синтеза цитокинов: ФНО-альфа, оксид азота, комплементы**
- **Повреждение кардиомиоцитов, их гибель запускает аутоиммунный ответ**
- **Воспалительные инфильтраты в миокарде состоят из моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов**
- **Иммунная реакция (измененный иммунитет) – аутоиммунный процесс – выработка АТ к мембранам КМЦ.**
- **Высокий уровень АТ к различным компонентам КМЦ характеризуют тяжесть болезни**

Схема патогенеза вирусного миокардита



Морфологические изменения при миокардите

- **Клеточная инфильтрация**
 - *лимфоциты* - вирусный миокардит, туберкулез
 - *нейтрофилы* - бактериальный миокардит
 - *эозинофилы* - аутоиммунные поражения
 - *гигантские клетки* - *гигантоклеточный миокардит*
 - *гранулемы* - *гранулематозное поражение (саркоидоз)*
 - *Паразитарное поражение*
- **Фиброз – миокардитический кардиосклероз**
- **Неспецифические признаки:**
 - Отек межклеточного пространства
 - Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла
 - Дистрофические изменения КМЦ

Морфологические критерии миокардита (Даллас, 1984; ВОЗ (Марбург, 1997))

Миокардит характеризуется наличием:
воспалительной инфильтрации миокарда
и (или)

повреждением прилежащих кардиомиоцитов,
некрозом не ишемического происхождения

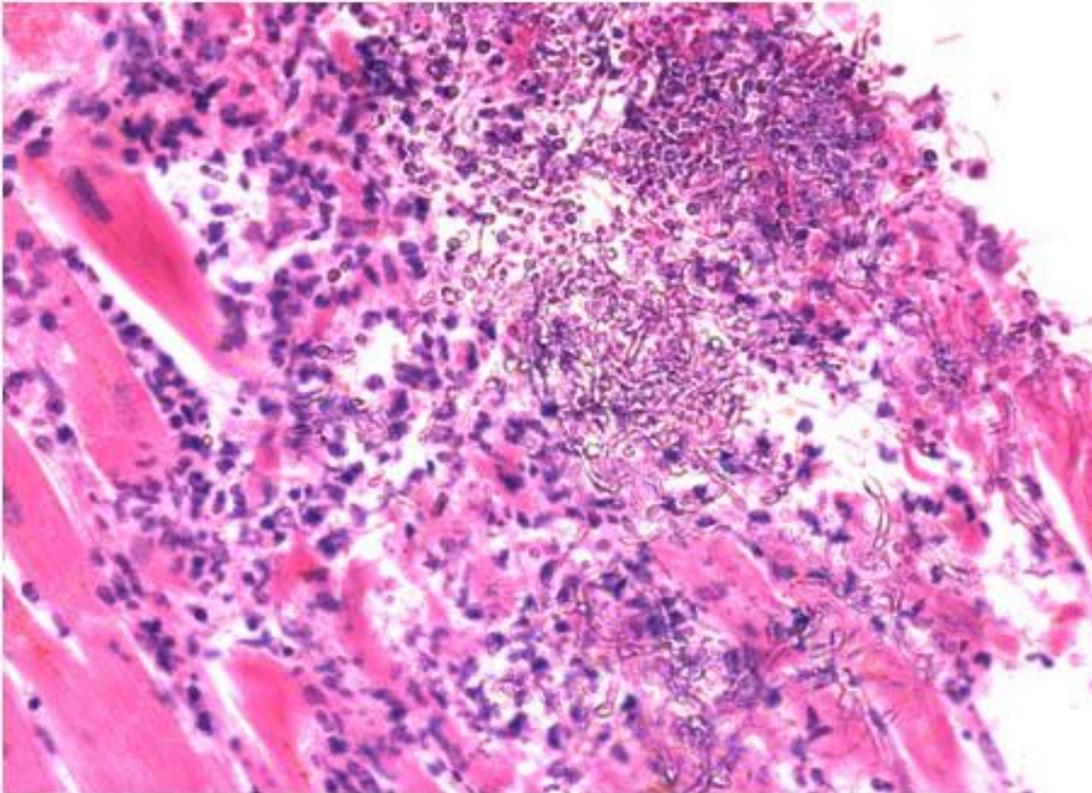
Отличие Марбургских критериев (1997)

- Количественная оценка -
число клеток (обычно лейкоцитов)
не менее 14 на площади в 1 мм^2
- Иммуногистохимическое исследование –
выявление CD3+ положительных Т-лимфоцитов
 ≥ 7 клеток/ мм^2

Далласские критерии гистологической диагностики миокардитов

Диагноз	Гистологические признаки
Определенный миокардит	Воспалительная инфильтрация миокарда, ассоциированная с дегенерацией миоцитов и некрозом неишемического происхождения
Вероятный миокардит	Только клетки воспаления, без некротизированных кардиомиоцитов
Миокардит отсутствует	Нормальный миокард или имеются патологические изменения ткани невоспалительной природы

Вирусный миокардит



- ❑ Воспалительная инфильтрация миокарда (>14 клеток воспаления на 1 мм²)
- ❑ Некроз кардиомиоцитов

Коды по МКБ 10

I40 Острый миокардит

I40.0 Инфекционный миокардит

Септический миокардит При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95-B97).

I40.1 Изолированный миокардит

I40.8 Другие виды острого миокардита

I40.9 Острый миокардит неуточненный

I41 Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках

I41.0* Миокардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках

Миокардит: дифтерийный (A36.8+). Гонококковый (A54.8+). Менингококковый (A39.5+). сифилитический (A52.0+). Туберкулезный (A18.8+).

I41.1* Миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках

Гриппозный миокардит (острый): вирус идентифицирован (J10.8+) вирус не идентифицирован (J11.8+) Паротитный миокардит (B26.8+)

I41.2* Миокардит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках

Миокардит при: болезни Шагаса (хронический) (B57.2+) . острой (B57.0+) . токсоплазмозе (B58.8+)

I41.8* Миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках

Ревматоидный миокардит (M05.3+) Саркоидный миокардит (D86.8+)

I51.4 Миокардит неуточненный

Фиброз миокарда Миокардит: БДУ хронический (интерстициальный)

Клиническая классификация миокардитов

- ◆ **Этиологическая**
 - ◆ Вирусный
 - ◆ Бактериальный
 - ◆ Паразитарный
 - ◆ Грибковый
 - ◆ Аллергический и т.д.
- ◆ **По распространенности процесса**
 - ◆ Очаговый
 - ◆ Диффузный
- ◆ **Варианты течения**
 - ◆ Молниеносный (фульминантный) миокардит
 - ◆ Острый миокардит
 - ◆ Хронический активный миокардит
 - ◆ Хронический персистирующий миокардит
 - ◆ Гигантоклеточный миокардит
 - ◆ Эозинофильный миокардит

Клиническая картина заболевания

- Симптомы основного заболевания
- Симптомы воспаления
 - Лихорадка – (10-25%)
 - Слабость
- Симптомы поражения миокарда (жалобы)
 - Кардиалгии - (50-80%),
 - Сердцебиение (стойкая тахикардия) – (30-70%)
 - Перебои в работе сердца (аритмии) – (25-60%)
 - Одышка при физической нагрузке и в покое – (40-60%)
 - Отеки нижних конечностей – (5-15%)
- Признаки поражения миокарда (объективные)
 - Тахикардия
 - Аритмии
 - ↓ I тона
 - Систолический шум
 - III тон (ритм галопа)
 - Увеличение размеров сердца
 - Признаки сердечной недостаточности (одышка, вл. хрипы, отеки)
 - Внезапная смерть (фибрилляция желудочков, ЖТ)
 - Тромбоэмболические осложнения

Клинико-морфологическая классификация миокардитов

(E.Liberman) Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации. 2019

- **Молниеносный (фульминантный) миокардит**
 - Внезапное начало и четкая хронолог. связь с вирусной инфекцией, перенесенной около 2-х недель ранее
 - ↓↓↓ сократительной функции сердца при умеренных его размерах
 - Множественные очаги воспалит. инфильтрации
 - Исходы: полное выздоровление, тяжелая ХСН и смерть
- **Острый миокардит**
 - Менее стремительное начало болезни
 - ↓↓ сократительной функции и дилатация сердца
 - Воспалительные инфильтраты
 - Исход: чаще в ДКМП
- **Хронический активный миокардит**
 - Начало болезни «размытое»
 - ↓↓ сократительной функции сердца при умеренных его размерах
 - Воспалительные инфильтраты и фиброз
 - Исход: чаще в ДКМП
- **Хронический персистирующий миокардит**
 - Постепенное начало
 - Нет ↓ФВлж, нет дилатации сердца
 - Воспалительные инфильтраты, фиброз, некроз
 - Прогноз: благоприятный
- **Гигантоклеточный миокардит**
 - ↓↓↓ сократительной функции сердца, аритмии, блокады
 - Гигантские многоядерные клетки (макрофаги, содержащие остатки фагоцитированных фрагментов КМЦ)
 - Прогноз: крайне неблагоприятный
- **Эозинофильный миокардит**
 - ХСН без значимого снижения ФВлж, тромбы в полостях сердца, ТЭ
 - В анамнезе – прием лекарственных препаратов
 - В миокарде эозинофильные инфильтраты, в анализе крови - эозинофилия

Клинические проявления миокардита

- **Клиническая картина определяется**
 - **этиологией,**
 - **тяжестью воспалительного процесса,**
 - **распространенностью процесса (очаговый, диффузный), вовлечением одного или обоих желудочков.**

Лабораторные методы

- ◆ Маркеры повреждения миокарда
 - ◆ тропонин T, I
 - ↑ МВ-КФК (у 10-12% больных)
- ◆ Признаки воспаления в анализе крови:
 - ↑ СОЭ (в 60% случаев)
 - лейкоцитоз (в 25% случаев)
 - эозинофилия (лекарственное поражение, паразитарная инфекция, болезнь Леффлера)
 - ↑ С-реактивный белок
 - ↑ α_2 , γ -глобулинов
- ◆ Признаки иммунного воспаления
 - ↑ иммуноглобулинов М, G, A, ЦИК,
 - Антимиекардиальные антитела (до 1,5 лет)

Лабораторные методы

- ◆ Поиск возбудителя
(при инфекционных миокардитах):
 - бактериологическое исследование различных биологических материалов
 - *четырёхкратное увеличение титров антител в течение 4-х недель при бактериальных инфекциях*
 - **ПЦР для выявления вирусов и бактерий в миокарде (чувствительность 99%, специфичность 100%)**
- ◆ Обследование для исключения/диагностики системного заболевания соединительной ткани
- ◆ Диагностика ВИЧ, гепатита В, С
- ◆ Диагностика боррелиоза (Лаймская болезнь)

Инструментальные методы

◆ ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ

(патологические изменения в 50-90% случаев):

- **Стойкая синусовая тахикардия**
- **Изменения ЭКГ**
 - изоэлектричные или отрицательные зубцы Т)
 - депрессия (реже - элевация) сегмента ST
 - Патологический зубец Q
- **нарушения ритма**
 - экстрасистолия,
 - пароксизмы суправентрикулярных тахикардий,
 - пароксизмы фибрилляции-трепетания предсердий,
 - пароксизмы желудочковых тахикардий
- **нарушения проводимости**
 - блокады ножек пучка Гиса (особенно ПБЛНПГ),
 - атриовентрикулярные блокады

Появление патологического зубца Q или блокады левой ножки пучка Гиса – признаки плохого прогноза

Инструментальные методы

◆ Рентгенография:

- ◆ норма

- увеличенная тень сердца

- признаки венозного застоя в легких

Эхокардиография

- ◆ Исключение другой патологии сердца, приводящей к ХСН (пороки, ГКМП, РКМП)
- ФВ ЛЖ (систолическая дисфункция ЛЖ или нормальная ФВ)
- увеличенные размеры сердца (дилатация) или нормальные
- зоны гипо- и акинезии ЛЖ
- увеличение толщины стенок ЛЖ (отек)
- Спонтанное контрастирование или тромбы в полостях сердца
- Относительная митральная недостаточность
- Выпот в полость перикарда (сопутствующий перикардит)

MPT сердца с контрастированием

- ◆ **MPT сердца с контрастированием** - точный метод (чувствительность 86%, специфичность 95%)
- ◆ Выявляет очаги воспаления: ↑ проницаемость клеточных мембран, отёк, фиброз

Участки повышенного MPT-сигнала - отек

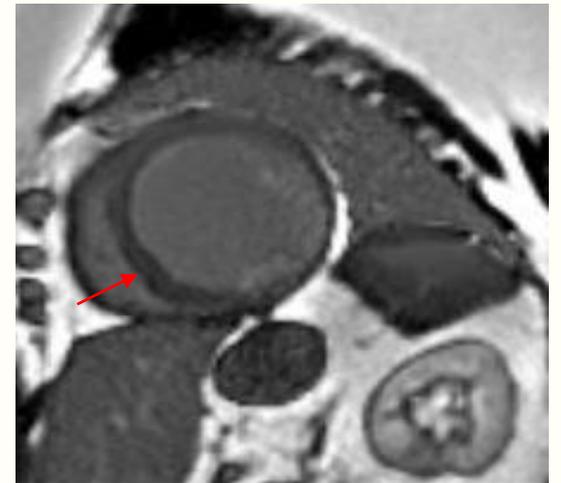
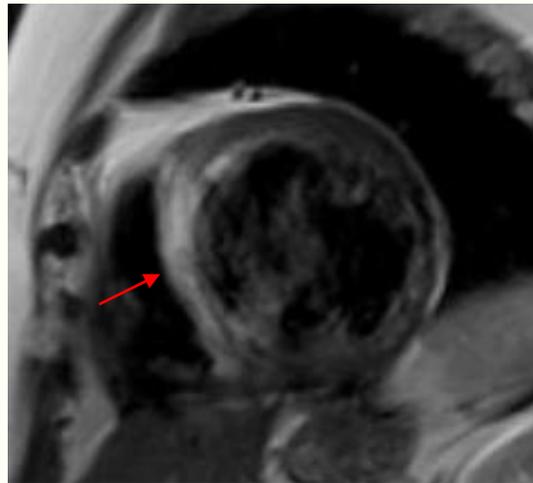
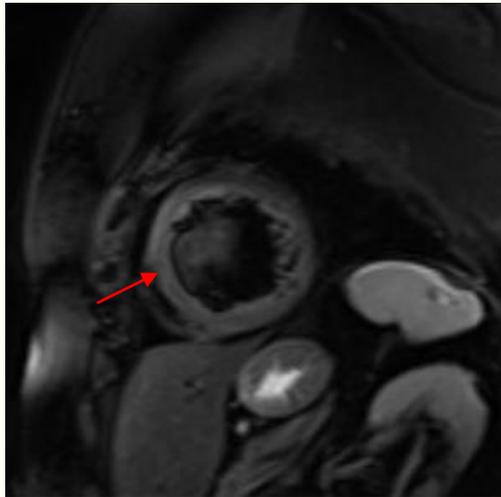
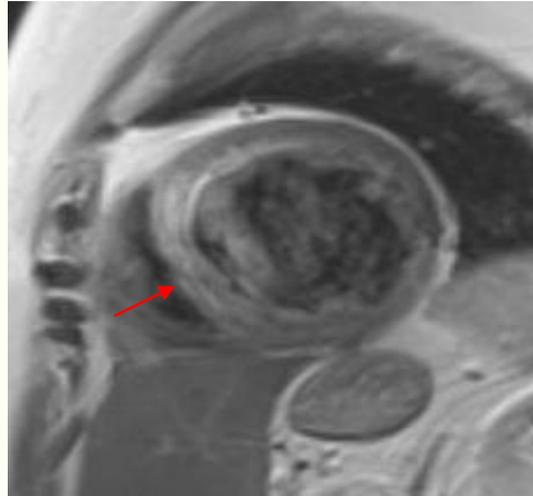
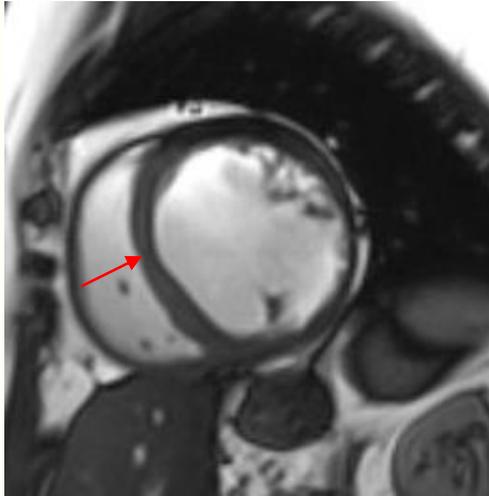
- ◆ T_2 – взвешенные изображения позволяют выявить отек миокарда, характерный для воспаления в острой фазе
- ◆ T_1 – взвешенное изображение следует оценивать до и после контрастирования препаратом гадолиния

Раннее накопление препарата указывает на отек в острый период воспаления

Отсроченное контрастирование позволяет определить необратимые повреждения миокарда

Через 10 минут после введения контраста высокоинтенсивные области отражают фиброз и некроз миокарда

Критерии МРТ диагностики миокардита



**T₂ взвешенные
изображения**

**Раннее контрастное усиление
EGE через 3 мин**

**Позднее контрастное усиление
LGE 15 мин**

Критерии диагностики миокардита



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

Клинические проявления

- Острые боли в грудной клетке перикардальные или псевдоишемические
- Недавно возникшая СН (от дней до 3 мес.) или ухудшение СН
- Подострая/хроническая СН (более 3 мес.)
- Сердцебиение и /или аритмия и /или синкопальные состояния или ВС, причины которых не установлены
- Кардиогенный шок, причина которого не ясна

Диагностические критерии

- I. ЭКГ/Холтер монитор/стресс-тест: АВ I-III, БЛНПГ, ST/T, ФП, СВТ, частая экстрасистоли
- II. Маркеры повреждения миокарда: ↑ тропонин Т/тропонин I
- III. Функциональные и структурные аномалии миокарда по (ЭХОКГ/МРТ) данным
- IV. МРТ критерии (T₂ВИ + LGE) – отек и/или классическое позднее контрастное усиление с гадолинием

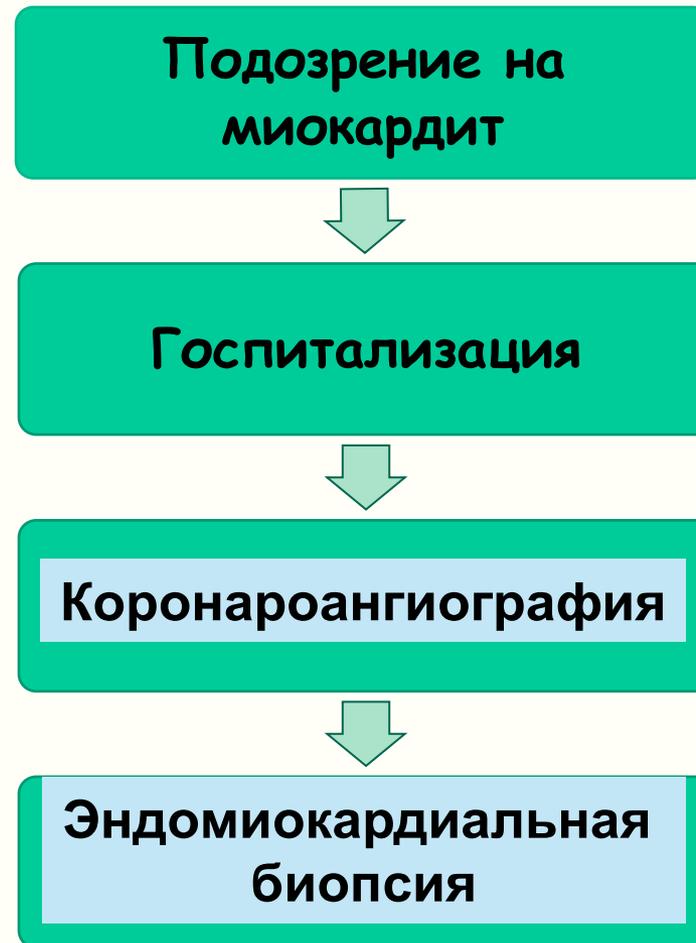
**Следует подозревать миокардит, если имеет место
≥1 клинический + ≥1 диагностический критерии**

Алгоритм каскадной («ступенчатой») диагностики миокардитов

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

Алгоритм обследования при подозрении на миокардит

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

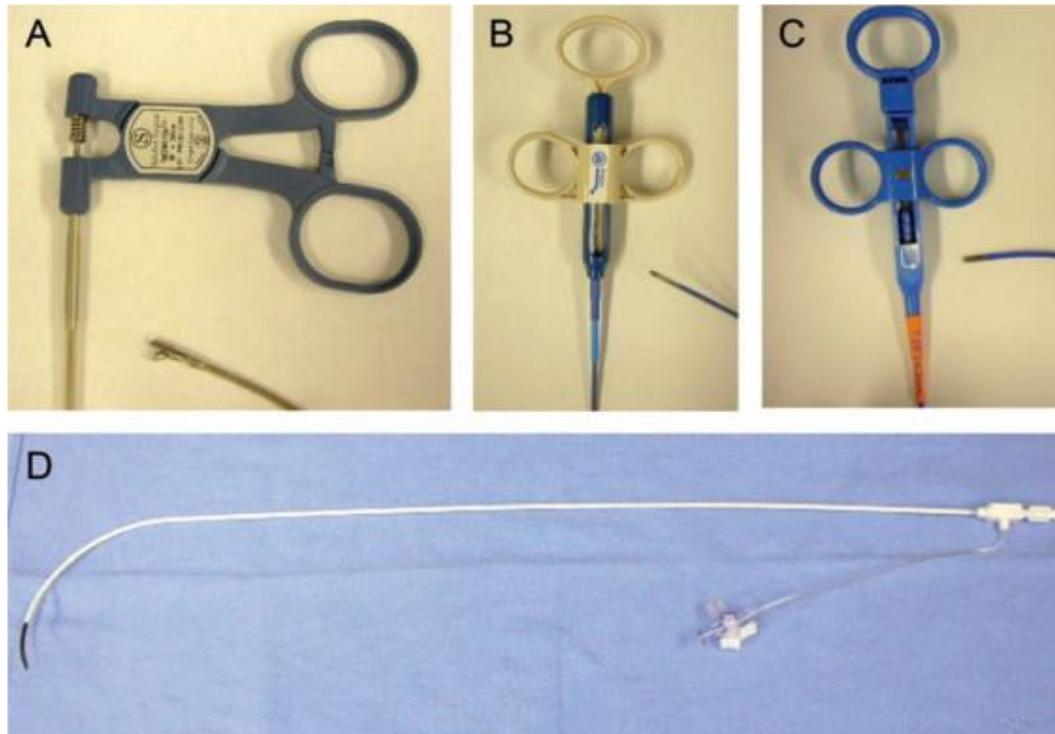


↑ СРБ
↑ Тропонин
МРТ сердца

Инструментальные методы

◆ Эндомиокардиальная биопсия - «золотой» стандарт диагностики (3-6 биоптатов)

◆ АТ: к CD3, CD4, CD20, CD68 и АТ к лейкоцитарному человеческому АГ



Катетерная трансвакулярная эндомиокардиальная биопсия из ПЖ (МЖП), из ЛЖ (область верхушки, базального сегмента)

Показания к выполнению эндомикардиальной биопсии

- Симптомы **СН**, длящиеся менее **2 недель** у пациентов с нормальным или **дилатированным ЛЖ - IV**
- Симптомы **СН** в течение от **2 недель до 3 месяцев** с дилатацией ЛЖ, новыми желудочковыми нарушениями ритма, AV-блокадой II-III степени, отсутствием эффекта от стандартной терапии – **IV**
- Симптомы **СН** длительностью **> 3 месяцев** в сочетании с дилатацией ЛЖ, новыми желудочковыми нарушениями ритма, AV-блокадой II-III степени при отсутствии эффекта от стандартной терапии – **IIaC**
- Симптомы СН при ДКМП, ассоциированной с аллергическими реакциями или **эозинофилией** – **IIaC**
- Симптомы СН с указанием в анамнезе на **антрациклиновую** кардиомиопатию – **IIaC**
- СН с рестриктивной кардиомиопатией неясного генеза – **IIaC**
- Подозрение на **опухоль сердца** (кроме миксомы) - **IIaC**
- Кардиомиопатия неизвестного генеза у детей - **IIaC**
- Подозрение на аритмогенную дисплазию правого желудочка – **IIbB**
- Желудочковые аритмии неясного генеза - **IIbB**

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

- Традиционные серологические и микробиологические методы только для диагностики **невирусных миокардитов**.
- Диагностика **вирусных миокардитов** проводится на основании эндомиокардиальной биопсии.
- Иммуногистохимическое исследование – выявление специфич. маркеров Т-лимфоцитов (CD3), макрофагов (CD68).
- Выявление возбудителя (вирусов) методом ПЦР.

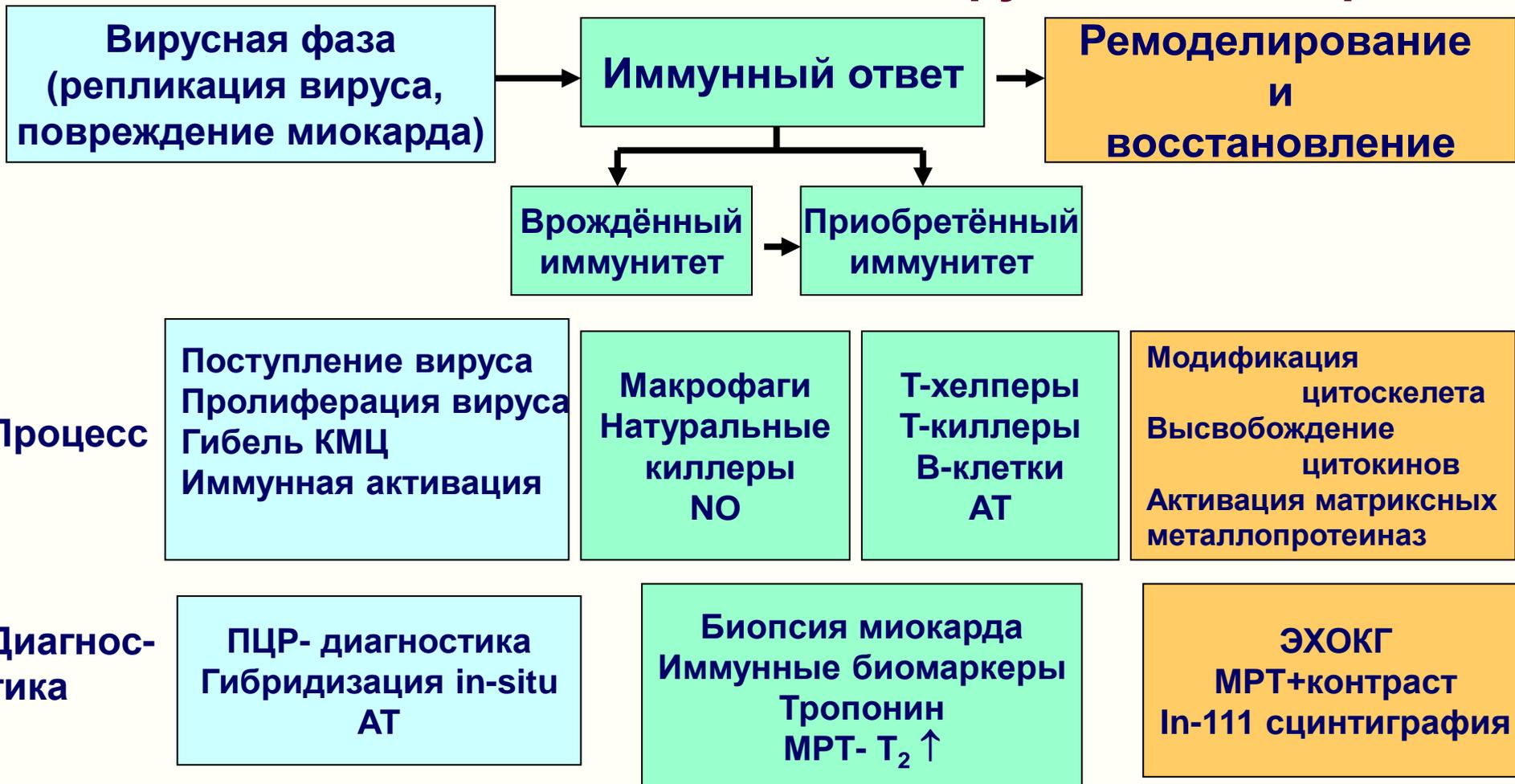
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МИОКАРДИТА

- ◆ ИБС
- ◆ Кардиомиопатии
- ◆ Ревматизм
- ◆ Ревматические пороки сердца
- ◆ Гипертоническая болезнь и симптоматические АГ
- ◆ Тиреоидит
- ◆ Анемия

Дифференциальная диагностика вирусного миокардита, ДКМП и ИБС

Признаки	Миокардит	ДКМП	ИБС
Кардиалгии	+	-	Стенокардия
Аритмии	+	+ + +	Возможны
Блокады	А-В блокады	ПБЛНПГ и А-В	Возможны
СН	Тяжелый и ср. тяжести	+ + +	После ИМ и при аневризме
Эмболии	-	+	-
Лихорадка	До 38 С	-	-
Перикардит	+	-	-
Лабор. признаки воспаления	+	-	-
МРТ	Характерные признаки м.		
Коронарография	-	-	Стеноз артерий

Патогенез, диагностика и лечение вирусного миокардита



Клинический сценарий	Длительность заболевания	Патологические корреляции	Прогноз	Лечение
Острый миокардит с инфаркто-подобными изменениями и симптомами	Несколько часов или дней	Острый лимфоцитарный миокардит, реже некротизирующий эозинофильный миокардит или гигантоклеточный миокардит	Удовлетворительный при лимфоцитарном миокардите	Симптоматическое
Гемодинамически значимая сердечная недостаточность вне зависимости от наличия дилатации ЛЖ	Менее 2 недель	Острый лимфоцитарный миокардит, реже некротизирующий эозинофильный миокардит или гигантоклеточный миокардит	Удовлетворительный при фульминантном лимфоцитарном миокардите при возможности механической циркуляторной или инотропной поддержки	Симптоматическое
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, нарушениями проводимости высоких градаций, рефрактерных к	Несколько недель или месяцев	Гигантоклеточный миокардит, эозинофильный миокардит, реже лимфоцитарный миокардит	Плохой. При гигантоклеточном миокардите – механическая циркуляторная поддержка или пересадка сердца	Зависит от патогистологических изменений
проводимой терапии				

Клинический сценарий	Длительность заболевания	Патологические корреляции	Прогноз	Лечение
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ без новых желудочковыми аритмиями, нарушений проводимости высоких градаций	Несколько недель или месяцев	Неспецифические изменения. Вирусный геном выявляется в 25-35% случаев. Далласские критерии удовлетворяются только у 10% больных	Хороший, однако высокий риск прогрессирования в дилатационную кардиомиопатию	Симптоматическое. Возможность влияния на вирусный геном
Сердечная недостаточность с эозинофилией	Любая длительность	Эозинофильный или гиперчувствительный миокардит, эозинофильный эндомиокардит	Плохой	Симптоматическое. Выявление и устранение провоцирующей причины. При гиперчувствительном миокардите кортикостеронды
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, нарушениями проводимости высоких градаций, рефрактерных к проводимой терапии	Более 3 месяцев	Идиопатический гранулематозный миокардит (сердечный саркоидоз), специфические инфекции (например, <i>Tr. cruzi</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>)	При саркоидозе высокий риск имплантации кардиовертера-дефибриллятора или искусственного водителя ритма	Симптоматическое. При гистологически подтвержденном саркоидозе кортикостеронды
Сердечная недостаточность с дилатацией ЛЖ без новых желудочковых аритмий, нарушений проводимости высоких градаций	Более 3 месяцев	Неспецифические изменения. Вирусный геном выявляется в 25-35% случаев, признаки воспаления – у 40%	Зависит от ФК СН, отсутствия/наличия вирусного генома или воспаления в биоптате	Симптоматическое. Противовирусная и/или иммуносупрессивная терапия

Предположительный патогенез миокардита, ассоциированного с SARS-CoV-2 вирусом

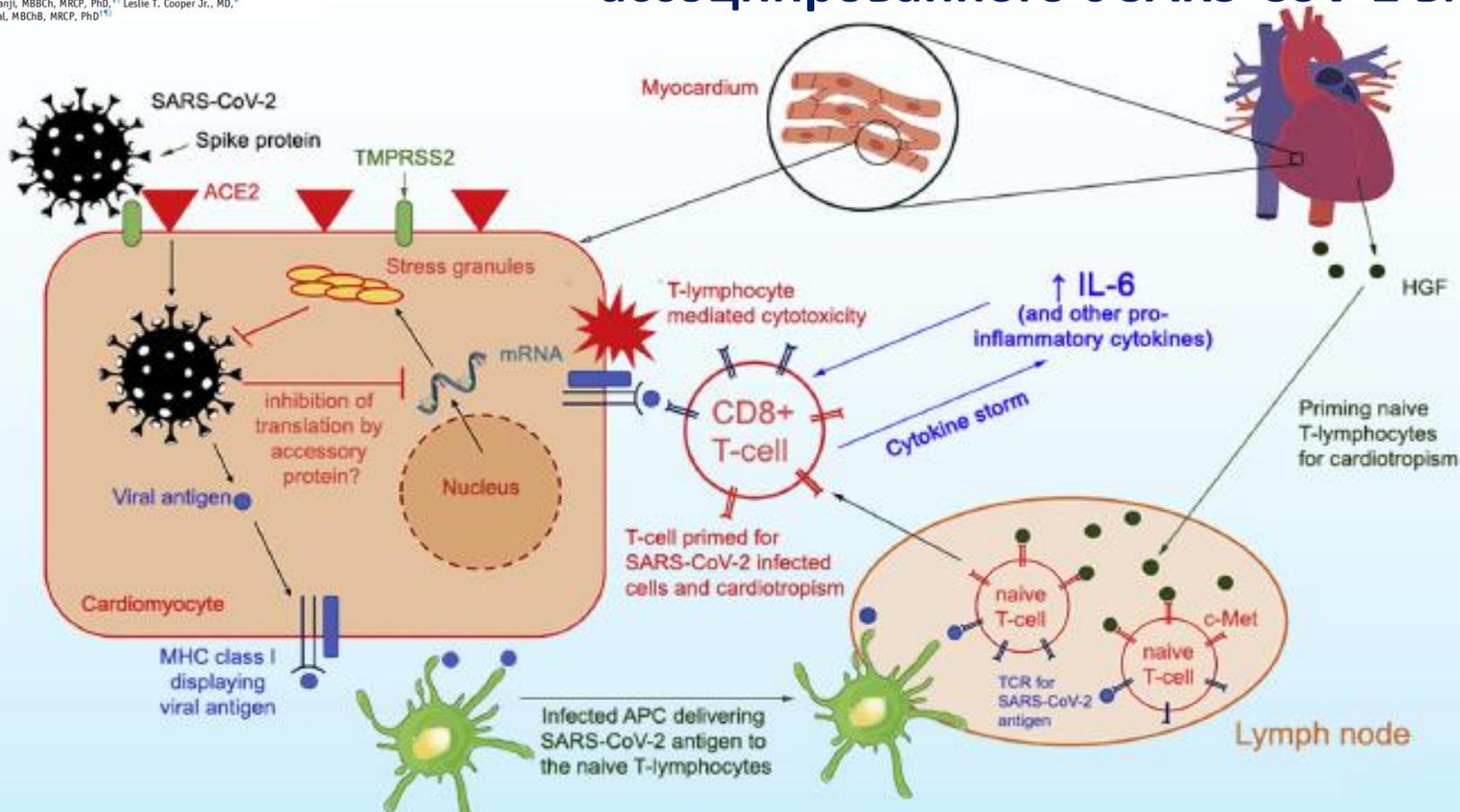


Figure 1 Proposed pathophysiology of SARS-CoV-2 myocarditis. SARS-CoV-2 utilizes the spike protein (primed by TMPRSS2) to bind ACE2 to allow cell entry. Intracellular SARS-CoV-2 might impair stress granule formation via its accessory protein. Without the stress granules, the virus is allowed to replicate and damage the cell. Naïve T lymphocytes can be primed for viral antigens via antigen-presenting cells and cardiotropism by the heart-produced HGF. The HGF binds c-Met, an HGF receptor on T lymphocytes. The primed CD8+ T lymphocytes migrate to the cardiomyocytes and cause myocardial inflammation through cell-mediated cytotoxicity. In the cytokine storm syndrome, in which proinflammatory cytokines are released into the circulation, T-lymphocyte activation is augmented and releases more cytokines. This results in a positive feedback loop of immune activation and myocardial damage. ACE2 = angiotensin-converting enzyme 2; APC = antigen-presenting cell; HGF = hepatocyte growth factor; IL-6 = interleukin 6; MHC = major histocompatibility complex; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TCR = T-cell receptor.

Патогенез аритмий при миокардите, ассоциированным с SARS-CoV-2 вирусом

ОСТРАЯ фаза

Повреждение кардиомиоцитов
SAR-CoV-2 проникает в КМЦ с помощью АПФ2

Воспаление перикарда
Массивный отек/выпот при фульминантном миокардите, может предшествовать аритмиям

Микроваскулярная ишемия
SAR-CoV-2 может повреждать перициты вокруг мелких артериол, вызывая ишемию

Суправентрикулярные тахикардии

Брадикардии

Желудочковые тахикардии

ХРОНИЧЕСКАЯ фаза

Дисфункция Gap соединений
Провоспалительные цитокины (IL-6) ↑ вторично при SAR-CoV-2 инфекции может высвобождать плакоглобин из десмосом.

Механизм особенно актуален при насл. предрасположенности к аритмиям

Рубец не ишемич. генеза
Фиброз после воспаления или хроническое воспаление могут вызвать аритмию по механизму re-entry

Лечение миокардита

- Стандартная терапия
- Этиотропная терапия
- Патогенетическая терапия
 - иммуносупрессивная
 - иммуномодулирующая

Неспецифическая терапия

- Ограничение двигательного режима (+)
- Стандартная терапия СН (предупреждает ремоделирование сердца, в том числе фиброза и трансформацию в ДКМП): (+)
 - ингибиторы АПФ или АРА,
 - бета-адреноблокаторы,
 - диуретики,
 - Антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- (-) НЕ РЕКОМЕНДОВАНЫ Сердечные гликозиды (особенно в острой фазе вирусного миокардита) *усиливают повреждение КМЦ (-)*

Иммуносупрессивная терапия миокардитов (глюкокортикостероиды)

- Гигантоклеточный миокардит
- Саркоидоз
- Миокардит, ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями
- Вирус-негативный эозинофильный или токсический миокардит с ХСН и/или с аритмиями, рефрактерный к станд. терапии
- Вирус-негативный лимфоцитарный миокардит при отсутствии эффекта от др. терапии и при отсутствии противопоказаний

**Иммуносупрессивная терапия может быть начата
после исключения инфекционной природы миокардита!**

**Эффективность специфической терапии при миокардитах
подтверждена лишь в небольшом числе исследований,
проводившихся у больных саркоидозом
и гигантоклеточным миокардитом.**

**Иммуносупрессивная терапия при вирусных миокардитах
может увеличивать репликацию вируса
и усугублять повреждение миокарда.**

**Специфическая терапия
вирусных миокардитов НЕ РАЗРАБОТАНА!**

Предполагаемый алгоритм иммуносупрессивной терапии

	Показания	Уровень
Лимфоцитарный миокардит	Рутинное назначение не показано	A
	Показана при неэффективности стандартной терапии у больных с умеренной или тяжелой СН при отсутствии вирусного генома	B
Гигантоклеточный миокардит	Иммуносупрессивная терапия показана	A
Миокардит, ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями		A
Саркоидоз сердца		A
Аллергический миокардит	Иммуносупрессивная терапия возможна	C

- Преднизолон от 30-40 мг в день до 1 мг/кг/веса
- В течение 6 месяцев

ЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТА

ЭТИОЛОГИЯ	ЛЕЧЕНИЕ
Вирусы герпеса, Эпштейн-Барр, цитомегаловирус	Ацикловир в/в; Ганцикловир в/в (при цитомегаловирусной инфекции)
ВИЧ-инфекция	Зидовудин (сам может вызвать М.)
Риккетсии, хламидии	Доксициклин
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Лаймская болезнь)	Цефтриаксон; ретарпен, амоксициллин. Профилактика в группах риска: вакцина
Дифтерия	АБ и Противодифтерийная сыворотка
Грибы	Амфотерицин В
Системная красная волчанка, ревматоидный артрит	Глюкокортикостероиды, при их неэффективности – иммунодепрессанты
Аллергические реакции	Устранение действия аллергена. Антигистаминные средства, ГКС
Отторжение трансплантата	Высокие дозы ГКС в/в или внутрь
Стафилококк	Ванкомицин (до получения результата посева)
Трипаносомоз (болезнь Чагаса)	НЕ РАЗРАБОТАНО

Лечение вирусных миокардитов в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания	Патогенетический механизм и наличие инфекционного агента	Терапевтическая тактика
Острый миокардит	Прямое цитотоксическое повреждение	противовирусная терапия?
	Врожденный иммунитет (макрофаги, цитокины)	противовирусная терапия? иммуноглобулины для в/в
Подострый миокардит	Адаптивный иммунный ответ	иммуномодулирующая терапия
Хроническая персистирующая вирусная инфекция (КМТ)	Энтеровирус	интерферон-β-1b
	Аденовирус	интерферон-β-1b
	Эритро/парвовирус B19	интерфероны 1 типа телбивудин
	Герпес вирус 6 типа	ганцикловир
	Цитомегаловирус	ганцикловир Фоскарнет натрия цидофовир
	Эпштейн-Барр вирус	вала/ганцикловир Фоскарнет натрия цидофовир
	Герпес вирус 1 типа	ацикловир
	Вирус ветряной оспы	ацикловир
	Респираторный синцитиальный вирус	рибавирин
	Вирус гепатита C	интерферон-α +рибавирин
	ВИЧ	антиретровирусная терапия

Лечение больных миокардитами

- **Иммуноглобулин G** - нет данных рандомизированных исследований по их эффективности
 - Оказывают противовирусный и иммуномодулирующий эффект
 - Внутривенное введение может оказать некоторое положительное действие, но РКИ в сравнении с плацебо НЕТ
- **Иммуноадсорбция** – удаление антикардиальных АТ к различным белкам КМЦ – в клинике показано положительное действие этой терапии

Лечение больных миокардитами

- **Антибиотики** только по строгим показаниям !!! –
при доказанной бактериальной инфекции
- Нестероидные противовоспалительные средства
НЕ ПОКАЗАНЫ при миокардите, особенно в острой фазе
вирусного миокардита!

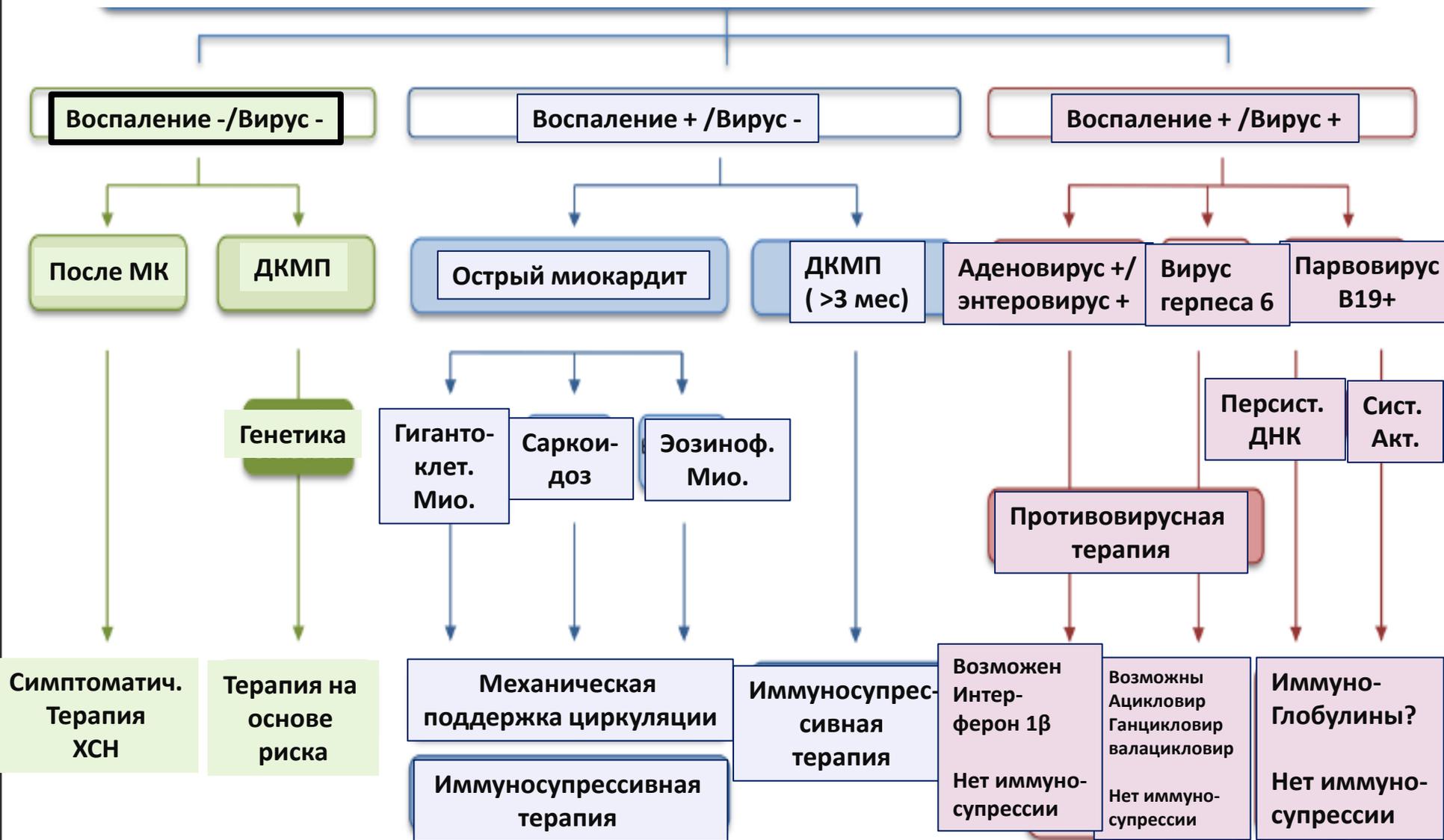
НПВП или колхицин показаны при миоперикардите
(сочетании миокардита с перикардитом)

при сохранной функции ЛЖ и выраженных болях в грудной клетке

- ибупрофен 1500 мг/с,
- диклофенак 100-150 мг/м,
- индометацин 75-150 мг/с

В др. случаях убедительных доказательств пользы НПВП **НЕТ!**

Потенциальные терапевтические воздействия, основанные на результатах эндомиокардиальной биопсии у пациентов с подозрением на осложненный миокардит



Новые потенциально эффективные стратегии лечения больных миокардитами

Strategy	(Pre)clinical Evidence	Evidence of Target	Evidence of Therapy
IL-1β inhibitors			
Anakinra	acute MI, ¹²⁶ acute decompensated heart failure, ¹²⁷ HFpEF, ¹²⁸ and idiopathic recurrent pericarditis fulminant myocarditis ^{129,130}	++	+++
Canakinumab	patients with previous MI and hs-CRP levels ≥ 2 mg/L (CANTOS) ¹³¹	++	+++
Colchicine	pericarditis with pericardial effluent, ¹³²⁻¹³⁵ stable coronary artery disease, ¹³⁶ and postpericardiotomy syndrome ^{137,138}	++	+++
HMGB1 inhibitors	patients suffering from acute myocarditis and troponin I-induced experimental autoimmune myocarditis ¹³⁹	++	++
S100A9 inhibitors			
Q-compounds	autoimmune disease and cancer ^{140,141} CVB3 myocarditis and DCM ^{142,143}	++	
Modulation of T cells			
Treg cells transfer	experimental model of CVB3-induced myocarditis: prophylactic ^{144,145} and therapeutic ¹⁴⁶ use	++	++
IL-2 agonists	experimental evidence in rodent MI model ¹⁴⁷	+	+
Global immunomodulation			
MSC (autologous, allogeneic, PLX)	experimental models of CVB3-induced myocarditis, ¹⁴⁸⁻¹⁵² chronic Chagas cardiomyopathy, ¹⁵³ and autoimmune-induced DCMi ¹⁵⁴	++	+++
	trial in nonischemic DCM patients ¹⁵⁵		
CardAPs	experimental model of CVB3-induced myocarditis ¹⁵⁶	+	+
Nanocarriers	experimental autoimmune myocarditis ¹⁵⁷	+	+

Лечение нарушений ритма и проводимости

- жизнеугрожающие брадиаритмии и/или AV блокады –
Временная ЭКС - IC
- имплантация Постоянного ЭКС или КВД –**IIaC**
- Жизнеугрожающие тахиаритмии – **имплантация КД**

Условия:

- при отсутствии клинико-морфологических признаков активного миокардита
- при наличии оптимальной поддерживающей терапии, в т.ч антиаритмических препаратов
- планируемая выживаемость больного > 1 год

Не применять препараты, которым свойственно отрицательное инотропное действие !

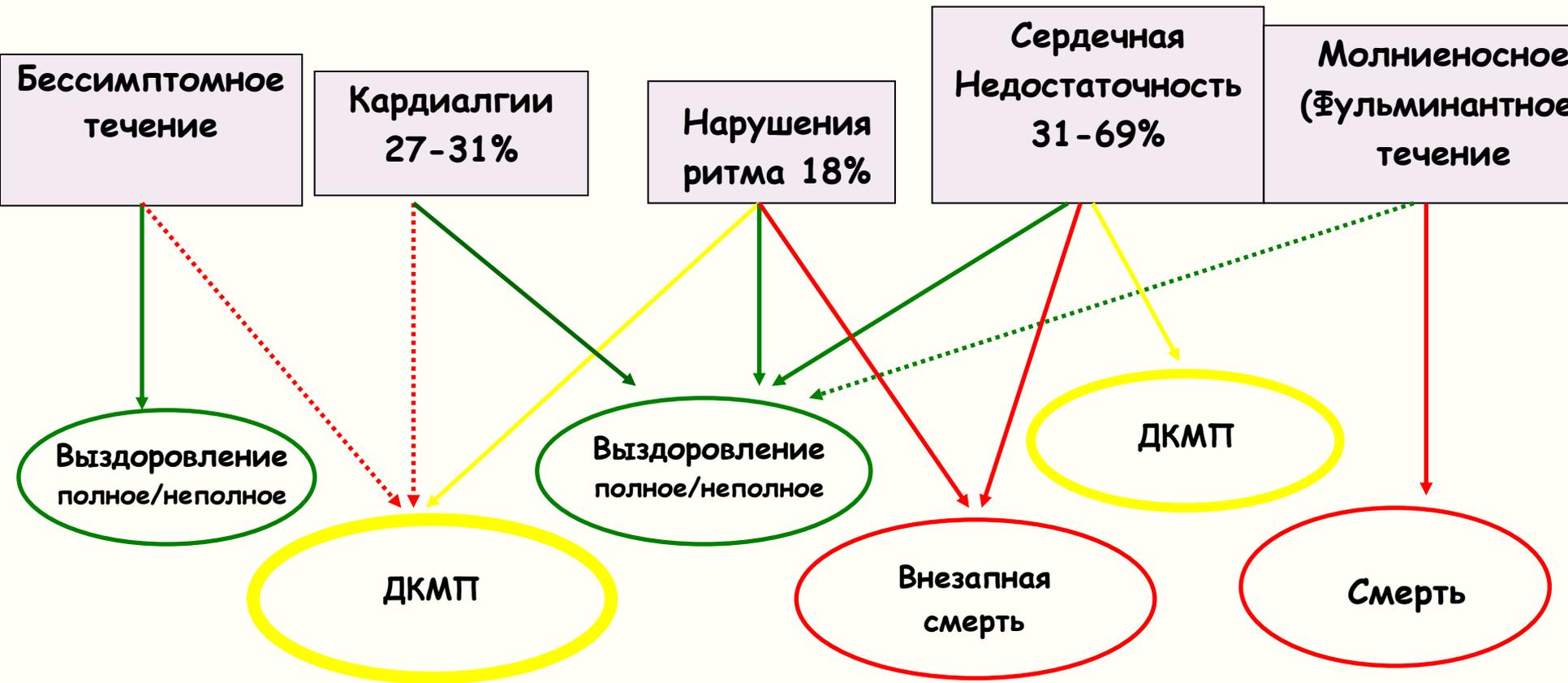
Прогноз у больных миокардитами

- **Различен и зависит от множества факторов:**
 - **Этиологии**
 - **Гистологической картины**
 - **Иммуногистологических характеристик**
 - **Клинической картины**
 - **Осложнений**
 - **Возможностей терапии: имплантации ЭКС, применения способов искусственного кровообращения, трансплантации сердца**
- **Наиболее плохой прогноз при гигантоклеточном миокардите (выживаемость 5,5 месяцев) и при лимфоцитарном миокардите – при этих вариантах значительно чаще реакция отторжения трансплантата сердца (при гигантоклеточном – у каждого 4-го пациента)**
- **Прогноз при саркоидозе, болезни Чагаса, дифтерии зависит от ранней диагностики и ранней патогенетической терапии**

Исходы и прогноз

- ◆ **Выздоровление (70%?)**
 - ◆ **Неполное выздоровление (миокардитический кардиосклероз)**
 - ◆ **Трансформация в дилатационную кардиомиопатию (21%?)**
 - ◆ **Летальный исход**
-
- ◆ **Фульминантный миокардит протекает очень тяжело, но имеет хороший прогноз (93% выживших без трансплантации за 11 лет)**
 - ◆ **Гигантоклеточный миокардит – 50% погибают за 6 месяцев**
 - ◆ **Хронический активный миокардит – летальность более 50% за 4 года (ХСН) - трансформация в дилатационную кардиомиопатию**

Клинические симптомы и исходы воспалительных заболеваний миокарда



Причины смерти

- ◆ Сердечная недостаточность
- ◆ Фибрилляция желудочков
- ◆ Атриовентрикулярная блокада 3 степени
- ◆ Тромбоэмболии

Алгоритм лечения больного миокардитом

Braunwald E., 2008

