

# Миокардит: мнения экспертов и возможные пути новых исследований

Канорский С. Г.<sup>1,2</sup>, Мамедов М.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия.

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Канорский Сергей Григорьевич\***, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-1510-9204

**Мамедов Мехман Ниязи оглы**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Анализ данных современной литературы подтверждает наличие ряда пробелов в диагностике и лечении миокардита. Достаточно точные данные о распространенности миокардита доступны только для отдельных клинических ситуаций, так как эндомикардиальная биопсия и поиски вирусного генома редко проводятся в рутинной клинической практике. При вирусной инфекции окончательно не установлены пути, определяющие переход от воспаления миокарда к хронической дисфункции желудочков. Терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета в онкологии, вакцинация, генетическая предрасположенность к развитию миокардита являются предметом активных научных исследований. Визуализация сердечно-сосудистой системы, особенно магнитно-резонансная томография, играет важную роль в принятии диагностических и терапевтических решений. Эндомикардиальная биопсия может быть рассмотрена в индивидуальном порядке в соответствии с вероятностью обнаружения излечимого расстройства. Действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с миокардитом, основанные только на мнении экспертов, включают

лечение сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости. Специфическая терапия, в частности иммуносупрессия, продолжает оцениваться в рандомизированных исследованиях. Проводимые клинические исследования будут способствовать разработке стандартных схем лечения больных с острым миокардитом. **Ключевые слова:** миокардит, патогенез, магнитно-резонансная томография, эндомикардиальная биопсия, сердечная недостаточность, лечение.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 28.11.2023

Принята: 26.01.2024



**Для цитирования:** Канорский С.Г., Мамедов М.Н. Миокардит: мнения экспертов и возможные пути новых исследований. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(41): 5–16. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-5-16

## Myocarditis: expert opinions and new research opportunities

Kanorskiy S.G.<sup>1</sup>, Mamedov M.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

### AUTHORS:

**Sergey G. Kanorskiy**, MD, PhD, Professor, Head of the Therapy department, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-1510-9204

**Mekhman N. Mamedov**, MD, PhD, Professor, Head of the Secondary Prevention of Noncommunicable Diseases Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Analysis of data from the contemporary literature confirms a number of gaps in the diagnosis and treatment of myocarditis. Sufficiently accurate data on the prevalence of myocarditis are available only for individual clinical situations, as endomyocardial biopsy and viral genome testing are rarely performed in routine clinical practice. In viral infections, the pathways that determine the transition from myocardial inflammation to chronic ventricular dysfunction have not been definitively established. Therapy with immune checkpoint inhibitors in oncology, vaccination, and genetic predisposition to myocarditis are the subject of active research. Cardiovascular imaging, particularly magnetic resonance imaging, plays an important role in diagnostic and therapeutic decisions. Endomyocardial biopsy may be considered on a case-by-case basis depending on the likelihood of finding treatable disease. Current clinical guidelines for the management of patients with myocarditis, based on expert opinion alone, include treatment of heart failure, rhythm and conduction disorders. Specific therapies, particular-

ly immunosuppression, continue to be evaluated in randomized trials. Ongoing clinical trials will contribute to the development of standardized treatment regimens for patients with acute myocarditis.

**Keywords:** myocarditis, pathogenesis, magnetic resonance imaging, endomyocardial biopsy, heart failure, treatment.

**Conflict of interests:** none declared.

Received: 28.11.2023

Accepted: 26.01.2024



**For citation:** Kanorskiy S.G., Mamedov M.N. Myocarditis: expert opinions and new research opportunities. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(41): 5–16. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-5-16

### Список сокращений

ЕОК — Европейское общество кардиологов  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
СН — сердечная недостаточность  
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ЭКГ — электрокардиограмма  
ЭхоКГ — эхокардиография  
COVID-19 — коронавирусная болезнь

### Введение

Миокардит — это воспалительное заболевание миокарда, которое традиционно рекомендовалось диагностировать на основании установленных гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев [1]. Со времени введения в практику Даласских критериев миокардита эндомикардиальная биопсия была стандартным методом диагностики [2]. Однако за последние два десятилетия диагностическая работа изменилась в связи с появлением возможности применения новых средств, в основном определения высокочувствительным методом концентрации сердечных тропо-

нинов в крови и магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) [3]. В рутинной клинической практике комбинации симптомов и признаков, лабораторных анализов и визуализирующих исследований часто достаточно для установления диагноза «миокардит».

В последние годы при миокардите, связанном с коронавирусной болезнью (COVID-19) или с вакцинацией против COVID-19, диагностические критерии были адаптированы из установленных центром по контролю и профилактике заболеваний и сотрудничеством в Брайтоне [4, 5]. В результате определение и методы диагностики миокардита не являются едиными, могут существенно различать-

ся. Отсутствие простых и общедоступных методов диагностики, а также универсального определения миокардита в значительной степени объясняет недостаточную разработку способов его лечения по сравнению с другой кардиологической патологией.

Цель обзорной статьи — анализ данных современной литературы по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике и лечению миокардита для выявления имеющихся пробелов и противоречий в научных данных, обоснования целесообразности и методологии дальнейших исследований по этой теме.

### Принципы поиска литературных источников

В соответствии с принципами работы по составлению систематического обзора PRISMA [6] проведен поиск литературных источников в базах данных eLIBRARY и MEDLINE/PubMed по ключевым словам «myocarditis», «epidemiology», «etiology», «pathogenesis», «clinical presentation», «COVID-19», «diagnostics», «treatment» с выбором типа статей «Clinical Trial», «Meta-Analysis», «Randomized Controlled Trial», «Review», «Systematic Review», опубликованных за период с 1 января 2013 г. по 20 июня 2023 г. на английском и русском языках. После скрининга 10626 источников литературы отобрана и проанализирована 1771 наиболее значимая статья, доступная в полнотекстовом формате, в статью вошли 59 из них.

### Этиология и патогенез

Миокардит может быть вызван широким спектром инфекционных или неинфекционных причин, таких как вирусы, активация иммунной системы (например, аутоиммунитет при саркоидозе, болезни Шегрена, системной красной волчанке и васкулите, иммунная стимуляция при вакцинации или лечении рака) или воздействие токсинов и лекарственных средств, в том числе эндогенных биохимических соединений, образующихся при амилоидозе и тиреотоксикозе. Среди инфекционных форм миокардита вирусы являются наиболее распространенным этиологическим фактором. У отдельных групп населения сохраняют свою значимость невирусные патогены (например, бактерии *Corynebacterium diphtheriae*, *Borrelia burgdorferi* и паразиты *Trypanosoma cruzi*), а также стрептококковый аутоиммунный ревмокардит [7].

Данные о реальной распространенности вирусного миокардита недоступны, так как эндокардиальная биопсия и поиски вирусного генома редко проводятся в рутинной клинической практике. Кроме того, следует учитывать сезонные, гео-

графические и социально-экономические различия, разное отношение населения к вакцинации. Вирус-опосредованный миокардит может быть вызван кардиотропными вирусами, такими как аденовирусы и энтеровирусы (например, вирус Коксаки), васкулотропными вирусами (например, парвовирус B19 — PVB19), лимфотропными вирусами (например, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра и вирус герпеса 6 — HHV-6), кардиотоксическими вирусами (например, вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека и вирус гриппа) и, возможно, кардиотоксическими вирусами, тропными к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (например, коронавирусы, в том числе новый коронавирус SARS-CoV-2) [8]. Эпидемиологический сдвиг от традиционных кардиотропных вирусов к PVB19 и HHV-6 стал очевидным в последние 30 лет. Однако поскольку PVB19 и HHV-6 также обнаруживаются в нормальном сердце или при других заболеваниях, было предложено считать причиной миокардита превышение порога в 500 копий вирусной ДНК на микрограмм ткани, полученной при биопсии [9]. К сожалению, в России отсутствуют валидированные тест-системы, предназначенные для количественной оценки вирусных копий в биоптатах миокарда с целью оценки репликации вируса.

Современное понимание патофизиологии вирусного миокардита в основном исходит из результатов экспериментальных исследований кардиотропных вирусов у мышей с тремя временными фазами: 1) проникновение вируса в кардиомиоциты через трансмембранный рецептор с некрозом, апоптозом и активацией врожденного иммунитета (от 1 до 7 дней) репликация вируса, активация приобретенных иммунных реакций с Т-клеточной инфильтрацией и аутоантителами (от 1 до 4 нед) очищение от вируса, либо эволюция в сторону дилатационной кардиомиопатии (от месяцев до лет) [10]. Представления о том, что неосновные кардиотропные вирусы вызывают прямое повреждение тканей или действуют в качестве триггеров иммуноопосредованного повреждения, по-прежнему вызывают сомнения. Последний механизм, вероятно, возникает при миокардите, ассоциированном с SARS-CoV-2 и другими респираторными вирусами [11]. Однако в настоящее время отсутствует понимание регуляторного переключения между воспалительными и репаративными реакциями в сердце в ответ на вирусную инфекцию. Кроме того, окончательно не установлены пути, определяющие переход от воспаления миокарда к хронической дисфункции желудочков, то есть не-

известно, почему при миокардите некоторые пациенты выздоравливают, а другие нет.

В контексте COVID-19 механизмы поражения сердца могут быть многофакторными и включать не только эндотелиит или миокардит, но и повреждение миокарда из-за несоответствия между потребностью в кислороде и его доставкой, микрососудистый тромбоз, системный гипервоспалительный ответ и ишемию миокарда [12].

Причиной развития миокардита признавалось применение нескольких групп фармакологических средств (нейролептики, цитостатики, салицилаты, средства иммунотерапии, вакцины) [13]. В последнее время миокардит был признан редким осложнением вакцинации от COVID-19 при использовании вакцины на основе мРНК [8]. В таких случаях вакцина не обязательно является единственной причиной и миокардит может быть вызван продвижением, реактивацией или ускорением естественно возникающего миокардита через вирусный или иммуноопосредованный механизмы [14].

Терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета представляет собой новый способ лечения запущенных форм рака, при котором антитела нацелены на цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, стимулятор апоптоза клеток 1 или лиганд запрограммированной клеточной смерти 1, используются для усиления опосредованного Т-клетками иммунного ответа против клеток опухоли. Однако системные иммуноопосредованные нежелательные явления, в том числе потенциально угрожающий жизни миокардит, наблюдаются все чаще, особенно при использовании комбинированной терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета [15].

Роль генетической предрасположенности как фактора, способствующего развитию миокардита, в настоящее время документирована, и предположительно патогенные варианты в генах, связанных со структурой и функцией кардиомиоцитов, встречаются с частотой до 16% случаев. Согласно гипотезе «двух ударов», генетический субстрат может играть решающую роль в фенотипическом исходе у пациентов, подвергшихся воздействию инфекционных или токсических факторов. Генетическое тестирование может быть рассмотрено при всех семейных формах миокардита, не только при семейной кардиомиопатии [16].

Кишечный микробиом является потенциальным фактором, модифицирующим риск развития миокардита. Миметические пептиды комменсальных кишечных бактерий могут способствовать воспалительной кардиомиопатии у генетически предрасположенных лиц [17].

## Клинические проявления

Миокардит имеет разнообразные клинические проявления в зависимости от степени поражения органов [18]. При неосложненной клинической картине (сохраненная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и отсутствие желудочковых аритмий основными симптомами миокардита являются боль в груди, одышка и тахикардия. Возможно появление новой или утяжеление имевшейся сердечной недостаточности (СН), угрожающих жизни нарушений гемодинамики (молниеносный миокардит с кардиогенным шоком и тяжелое нарушение функции ЛЖ) и опасных для жизни аритмий или нарушений проводимости (устойчивые желудочковые аритмии, атриовентрикулярная блокада III степени и внезапная смерть). Нерегулярные, полиморфные желудочковые аритмии типичны для активного миокардита, а регулярные, мономорфные аритмии — для хронического миокардита [19].

В прошлом диагноз миокардита основывался на результатах эндомикардиальной биопсии, которая проводилась в основном у пациентов с умеренным или высоким риском осложнений. Применение новых инструментов, позволяющих проводить неинвазивную диагностику, привело к идентификации более широкой популяции пациентов с клинически подозреваемым миокардитом, в том числе с более благоприятным прогнозом [20].

Анализ данных итальянского регистра случаев острого миокардита показал, что у большинства пациентов заболевание протекало без осложнений, но с болью в груди в 97% и подъемами сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в 62% случаев, без летальных исходов или трансплантации сердца при наблюдении в течение 5 лет [21]. Трансплантация сердца или смерть от кардиальных причин отмечались почти исключительно у пациентов с ФВ ЛЖ < 50%, устойчивыми желудочковыми аритмиями, гемодинамической нестабильностью при поступлении в стационар или сочетанием этих проявлений. При таком осложненном течении миокардита частота смертельного исхода или трансплантации сердца составляла 10,4% через 30 дней и 14,7% через 5 лет [21]. Анализ данных многоцентрового регистра эндомикардиальной биопсии, подтверждавшей острый миокардит, продемонстрировал прогностический эффект систолической дисфункции (ФВ ЛЖ < 50%) и нарушения гемодинамики при госпитализации в отношении уровня смертности или трансплантации сердца — 27,8% в течение 60 дней среди больных с кардиогенным шоком по сравнению с 1,8% при отсутствии шока [22]. Убедительно показано прогности-

ческое значение гистологической характеристики воспаления с самым высоким риском неблагоприятного исхода при подтвержденном гигантоклеточном миокардите [23]. Также сообщалось о неблагоприятном влиянии на отдаленную выживаемость после миокардита женского пола и высокого титра антител к миокарду [24].

Гигантоклеточный миокардит всегда следует подозревать у пациентов с быстро прогрессирующей СН, кардиогенным шоком с нарушениями проводимости или без них, когда отсутствует положительная реакция на обычную терапию. Прогноз в таких случаях неблагоприятный, уровень смертности или трансплантации сердца в ближайшие 3 года составляет около 85% [25]. Однако ранняя диагностика, быстрое начало агрессивной иммуносупрессивной терапии и/или механической поддержки гемодинамики позволяют снизить риск смерти или потребности в трансплантации сердца [26].

Уровень смертности или трансплантации сердца среди больных эозинофильным миокардитом с молниеносным течением составляет более 1/4 случаев за 60 дней наблюдения [23]. Показано, что применение глюкокортикоидов в такой ситуации способно снизить внутрибольничную смертность, но данных, подтверждающих это положение, и самих рандомизированных исследований еще недостаточно [27].

У больных с саркоидозом сердца могут наблюдаться нарушения проводимости и СН. Такие пациенты относятся к группе риска внезапной смерти и им может потребоваться имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор [28].

### **Миокардит, связанный с COVID-19**

Предполагается, что при COVID-19 миокардит встречается сравнительно редко, но почти в 40% случаев, когда он рассматривается как определенный или вероятный диагноз, это заболевание имеет молниеносное течение [11]. Гемодинамическая нестабильность, необходимость временной механической поддержки кровообращения и смертельный исход более вероятны у больных с сопутствующей пневмонией, чем при ее отсутствии [29]. У пациентов, перенесших COVID-19, в течение года после заражения риск обнаружения миокардита повышен более чем в 5 раз [30].

По-видимому, SARS-CoV-2 относится к этиологическим факторам как острого миокардита в начальную (собственно инфекционную) фазу болезни, так и подострого (в сроки от 1 до 3 мес), а также хронического постковидного миокардита, обусловленных не только персистенцией вируса в миокар-

де до 9 мес, но в первую очередь — выраженными аутоиммунными реакциями, что требует определения показаний к иммуносупрессивной терапии, ее объема и длительности [31].

### **Миокардит, связанный с вакцинами против COVID-19**

Анализ ретроспективных данных из больших популяций показал, что после применения мРНК-вакцины BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) миокардит встречался очень редко, чаще всего у мужчин в возрасте 16–29 лет (10,7 случаев на 100 000) через 1–7 дней после введения второй дозы и обычно купировался спонтанно в течение нескольких дней [32]. Согласно данным наблюдений, увеличение риска миокардита после вакцинации против COVID-19 с помощью мРНК-вакцины (например, BNT162b2 или мРНК-1273 [Moderna]) также чаще отмечалось после введения второй дозы у мальчиков-подростков и молодых мужчин. В 87% случаев симптомы миокардита разрешались к моменту выписки из стационара [33].

### **Миокардит, связанный с терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета**

Анализ данных наблюдения самой большой серии пациентов с миокардитом, связанным с терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета в онкологической практике, показал раннее начало симптомов (средний интервал времени после начала терапии 34 дня) и высокую смертность (50% случаев) [34]. Растущее понимание тяжести этого осложнения, а также увеличение числа пациентов, получающих комбинированную терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета, привели к рекомендациям регистрировать ЭКГ и определять уровень тропонина исходно и еженедельно в течение первых шести недель лечения, хотя еще нет убедительных доказательств эффективности и ценности такого мониторинга [35].

### **Диагностика**

Учитывая неспецифическую и изменчивую клиническую картину у пациентов с миокардитом, визуализация сердечно-сосудистой системы играет важную роль в принятии диагностических и терапевтических решений. По данным рабочей группы Европейского общества кардиологов (ЕОК) [36] неинвазивные диагностические обследования помогают установить диагноз «клиническое подозрение на миокардит» при наличии клинических проявлений и критериев четырех категорий: 1) лабораторные исследования — электрокардиография, мониторинг ЭКГ по Холтеру и нагрузочное тестирование функцио-

нальная и структурная оценка сердца при визуализирующих исследованиях (эхокардиография (ЭхоКГ), ангиография, МРТ) детальная характеристика тканей с помощью МРТ сердца.

Стандартная трансторакальная ЭхоКГ выступает начальным методом визуализации сердца, играет определенную роль в оценке вероятности миокардита из-за ее доступности и возможности использования в качестве прикроватной техники в условиях неотложной помощи. Тем не менее, в отсутствие нарушений движения стенки, не объяснимых острой ишемией, ЭхоКГ недостаточно чувствительна для выявления воспаления, что снижает ее клиническую пользу. Эта визуализирующая методика может использоваться для динамического контроля структурных и функциональных изменений в сердце. Спекл-трекинг ЭхоКГ (speckle-tracking echocardiography), позволяет оценивать глобальную продольную и радиальную деформацию миокарда, точнее диагностировать дисфункцию ЛЖ, но имеет ограниченное применение из-за высокой стоимости.

Эксперты ЕОК рекомендовали селективную коронарную ангиографию и эндомикардиальную биопсию всем пациентам, отвечающим диагностическим критериям клинического подозрения на миокардит [36]. Позднее консенсусом экспертов был предложен риск-ориентированный подход к диагностическому обследованию и неотложной помощи при клинически подозреваемом миокардите [37]. Предлагается выполнять эндомикардиальную биопсию у пациентов с клиническим подозрением на миокардит и следующими признаками: кардиогенный шок или острая СН, требующая инотропной или механической поддержки кровообращения; желудочковые аритмии или атриовентрикулярная блокада второй степени Мобитц II или III степени, особенно при недавно возникших симптомах, с умеренной дилатацией ЛЖ или без нее, эозинофилия в периферической крови или связанное с ней системное воспалительное заболевание; стойкое или повторяющееся высвобождение маркеров некроза, особенно при вероятном аутоиммунном заболевании или желудочковых аритмиях и атриовентрикулярной блокаде высокой степени; СН у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета. В других клинических ситуациях следует рассмотреть МРТ сердца в качестве начального диагностического теста для выявления воспаления, а эндомикардиальная биопсия может быть рассмотрена в индивидуальном порядке в соответствии с вероятностью обнаружения излечимого расстройства [37].

Согласно мнению авторитетных отечественных исследователей, при невозможности выполнения биопсии комплексная неинвазивная диагностика позволяет с различной степенью вероятности ставить диагноз миокардита тяжелого и средне-тяжелого течения, а также проводить эффективную иммуносупрессивную терапию, отказ от которой во многих случаях не является оправданным [38].

### **МРТ сердца**

При клиническом подозрении на миокардит МРТ сердца является ценным диагностическим инструментом и имеет самую высокую чувствительность при проведении в течение 2–3 недель от начала клинических проявлений. МРТ сердца также приносит пользу в качестве средства динамического наблюдения за развитием болезни через 6–12 месяцев. Предложенные в 2009 году МРТ-маркеры диагностики миокардита (Lake Louise Criteria) были обновлены в 2018 году путем добавления методов T2-картирования, что позволило повысить их чувствительность и специфичность для выявления активного воспалительного процесса до 88% и 96% соответственно [39].

Исключение патологии при МРТ у пациента с клинически подозреваемым миокардитом связано с хорошим прогнозом. Напротив, позднее усиление гадолиния в среднем слое межжелудочковой перегородки и низкая ФВ ЛЖ признаны сильными предикторами неблагоприятного исхода. Позднее усиление гадолиния и исчезновение отека при визуализации в динамике являются негативными предикторами по сравнению не только с полным разрешением патологического процесса, но и с одновременным сохранением позднего усиления гадолиния и отека, так как последние данные указывают на сохранение активности процесса с потенциалом для восстановления [40].

### **Эндомикардиальная биопсия**

Миокардит диагностируется при выявлении воспалительного инфильтрата с некрозом или дегенерацией соседних миоцитов во время гистологического исследования минимум трех образцов ткани размером 1–2 мм, полученных с помощью эндомикардиальной биопсии. Могут быть идентифицированы такие подтипы, как лимфоцитарный, эозинофильный, гигантоклеточный миокардит и саркоидоз сердца, каждый из которых предполагает специфические прогностические и терапевтические последствия [41].

Количественные критерии воспаления были указаны в рекомендациях ЕОК 2013 г. [36], но они не были подтверждены ни в одной популяции лиц

неевропейского происхождения. Диагностическая польза эндомиокардиальной биопсии максимальна, если она проводится в течение 2-х недель после появления симптомов. Ее чувствительность может повышаться за счет увеличения количества биоптатов и проведения эндомиокардиальной биопсии под контролем визуализации или электроанатомического картирования [41]. Доступность иммуногистохимического окрашивания для характеристики воспалительных клеток приводит к увеличению положительных результатов эндомиокардиальной биопсии.

Кроме гистологической и иммуногистохимической оценки биоптатов рекомендуется анализ полимеразной цепной реакции или гибридизации *in situ* для выявления наличия вирусов, хотя причинно-следственная связь между вирусной инфекцией и повреждением сердца все еще находится в стадии изучения. Необходима стандартизация методов идентификации и количественной оценки вирусного генома [7]. Между тем присутствие вирусного генома при отсутствии воспалительных клеток не является критерием диагностики миокардита.

### **Другие тесты**

В рутинной практике обычно оценивают такие маркеры воспаления миоцитов как скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка, хотя они не являются специфическими и не обязательно увеличиваются при миокардите [18, 36]. Сердечный тропонин является более чувствительным маркером, чем креатинкиназа и ее МВ-фракция [36]. Российские эксперты рекомендуют проведение исследования уровня тропонинов I, T в крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [42]. Определение уровня тропонина высокочувствительным методом является ценным инструментом, который помогает более точно определить миокардит, чем обычный тест на тропонин. Российские эксперты рекомендуют исследование уровня натрийуретических пептидов, например, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, в крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [42]. Однако изменения этого показателя не являются специфическими для миокардита, и нормальные значения не исключают миокардит [36].

Рекомендация определять у всех пациентов с миокардитом уровень сывороточных кардиальных аутоантител, специфичных для ткани мио-

карда [42], к сожалению, невыполнима из-за отсутствия в Российской Федерации стандартизированных наборов для такого исследования.

Профилирование микро-РНК в крови и образцах эндомиокардиальной биопсии, поиск биомаркеров заболевания в масштабах всего транскриптома исследовалось с обнадеживающими результатами, но корреляция между показателями в тканях и крови отсутствовала [43]. Показано, что циркулирующая РНК, синтезированная по типу 17 хелперных Т-клеток (hsa-miR-Chr8:96) может использоваться для дифференциации пациентов с миокардитом и инфарктом миокарда [44].

### **Лечение**

Полномасштабные проспективные контролируемые исследования по оценке эффективности лечения миокардитов и его влиянию на прогноз не проводились. Существующие рекомендации основаны только на мнении экспертов [36, 42]. Поэтому терапия миокардита включает неотложную коррекцию жизнеугрожающих состояний (рефрактерная недостаточность кровообращения, нарушения ритма и проводимости сердца), лечение хронической СН в соответствии с действующими рекомендациями [28, 45, 46], а также, при возможности, специфическое этиопатогенетическое воздействие на вирусную инфекцию и иммунное воспаление [18, 42].

### **Традиционная терапия**

Пациентов с СН и сохраняющейся стабильностью гемодинамики рекомендуется лечить диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторами. Дополнительное лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов следует рассмотреть у пациентов с СН, сохраняющейся несмотря на адекватную терапию. Целесообразно ли рано начинать лечение пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ для уменьшения воспаления, ремоделирования и рубцевания миокарда, остается неясным.

Пациентам с СН и гемодинамической нестабильностью требуется применение инотропных средств. Их лечение должно проводиться в реанимационном отделении с возможностью применения респираторной и механической сердечно-легочной поддержки, следует рассмотреть направление таких пациентов в специализированный кардиологический центр. У пациентов с кардиогенным шоком, тяжелой дисфункцией желудочков, рефрактерной к медикаментозной терапии, могут потребоваться механическая поддержка крово-

обращения с помощью вспомогательного механического устройства или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [47].

Основные цели лечения тяжело протекающего миокардита: гемодинамическая разгрузка желудочков, адекватная системная и коронарная перфузия, устранение венозного застоя для предотвращения полиорганной дисфункции и обеспечения условий для выздоровления, трансплантации сердца или использования имплантируемого устройства вспомогательного кровообращения. Должно быть рассмотрено временное применение внутриаортальной баллонной контрпульсации, вено-артериальной ЭКМО, центробежного насоса, а также осевого роторного насоса. Использование устройств, которые уменьшают постнагрузку ЛЖ, например, экстракорпорального левожелудочкового обхода или внутриаортального левожелудочкового обхода с помощью осевого насоса, отдельно или в сочетании с ЭКМО, с большей вероятностью способствует восстановлению миокарда в сравнении с только ЭКМО [48]. В последние годы разгрузка ЛЖ с помощью чрескожно установленного осевого насоса (Impella; Abiomed) находит применение в качестве варианта лечения пациентов с кардиогенным шоком как единственная поддержка ЛЖ при сохраненной функции правого желудочка, так и в сочетании с экстракорпоральной поддержкой гемодинамики или с правосторонней установкой такого насоса. Если пациент не может быть отлучен от механической поддержки кровообращения через 2–3 недели, следует рассмотреть имплантацию устройства механической поддержки ЛЖ или трансплантацию сердца [18].

Нет конкретных рекомендаций по лечению нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с миокардитом. После острой фазы заболевания лечение должно соответствовать действующим рекомендациям по ведению пациентов с аритмиями и применению электронных кардиологических устройств [45, 46]. Поскольку миокардит является потенциально обратимым состоянием, во время острой фазы предлагается поэтапный подход к его терапии. При полной атриовентрикулярной блокаде может потребоваться электрокардиостимуляция. Использование имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора следует отложить до окончания острой фазы миокардита, как правило, в течение 3–6 мес от начала заболевания при необходимости можно рассматривать применение носимого кардиовертера-дефибриллятора.

У спортсменов, участвующих в соревнованиях, физическая активность должна быть ограничена

в острой фазе миокардита и далее на период от 3 до 6 мес в зависимости от клинической тяжести и продолжительность острой фазы болезни [49]. После разрешения миокардита показана переоценка клинического состояния перед возобновлением участия в соревновательных видах спорта. Последующее наблюдение за перенесшими миокардит следует проводить каждые 6 мес [36, 42].

### *Специфическая терапия*

После устранения таких причин эозинофилии, как влияние лекарств, паразитов ключевой терапией при эозинофильном, гигантоклеточном миокардите и саркоидозе сердца является введение иммунодепрессантов (глюкокортикоидов отдельно или вместе с азатиоприном и/или циклоспорином) [50, 51]. Нет доступной специфической терапии острого лимфоцитарного миокардита, кроме форм, ассоциированных с системными заболеваниями и терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета [36, 52].

Хотя в острой фазе миокардита у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода есть основания для иммуносупрессивной терапии, данные крупных проспективных многоцентровых исследований соответствующей направленности отсутствуют. В единичных небольших одноцентровых исследованиях у пациентов с подтвержденной эндомикардиальной биопсией вирус-негативной хронической воспалительной кардиомиопатией лечение преднизолоном и азатиоприном обеспечивало благоприятные результаты, включая значительное увеличение ФВ ЛЖ [53]. Авторы первого из них недавно сообщили об отдаленных (до 20 лет) клинических исходах у 85 пациентов, первоначально включенных в исследование TIMIC (группа А), которые сравнивали с исходами в контрольной группе пациентов, подобранных путем псевдорандомизации (статистическая методика propensity score matching) и не получавших лечения по протоколу TIMIC (группа В). В группе А иммуносупрессивная терапия снижала риск комбинации неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смерть, трансплантация сердца) в 6,77 раза на фоне стойкого улучшения ФВ ЛЖ по сравнению с группой В, в которой также чаще проводилась имплантация кардиовертера-дефибриллятора [54]. Потенциальная эффективность недорогой и достаточно безопасной иммуносупрессивной терапии при специфическом применении после оценки морфомолекулярной характеристики ткани миокарда должна быть подтверждена или опровергнута в многоцентровом рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании.



В действующих европейских и российских рекомендациях нет указаний на широкое применение иммуносупрессивной терапии у больных с миокардитом, не показаны нестероидные противовоспалительные препараты (при отсутствии перикардита), глюкокортикоиды (исключение — аутоиммунный, эозинофильный, гранулематозный и гигантоклеточный острый миокардит). Для безопасного использования иммуносупрессивной терапии рекомендуется гистохимический анализ вирусного генома из образцов, полученных при эндомикардиальной биопсии, с целью подтверждения активного вируснегативного миокардита [36, 42]. В документе Американской кардиологической ассоциации по лечению молниеносного миокардита [55] при обоснованном подозрении на иммуноопосредованную форму миокардита рекомендуется немедленное внутривенное введение 1 г метилпреднизолона еще до выполнения эндомикардиальной биопсии или других исследований. Если будет подтвержден диагноз гигантоклеточного миокардита, следует добавить к лечению иммунодепрессанты.

В последнее время предложено эмпирическое лечение внутривенным введением глюкокортикоидов у пациентов с кардиогенным шоком или острым миокардитом, осложненным СН, желудочковыми аритмиями или атриовентрикулярной блокадой высокой степени [18]. Поддерживающая терапия глюкокортикоидами целесообразна у больных с эозинофильным или гигантоклеточным миокардитом, саркоидозом сердца или подтвержденным аутоиммунным расстройством. В редких случаях, когда выявляются энтеровирус, цитомегаловирус или аденовирус, иммуносупрессивная терапия может быть отменена [56]. У пациентов с положительным результатом исследования на PVB19 или HHV-6 поддержание иммуносупрессии зависит от первоначальной реакции на терапию и вирусной нагрузки [9, 18].

Альтернативные методы лечения конкретных состояний у пациентов с вирус-негативной или аутоиммунной воспалительной кардиомиопатией включают удаление аутоантител (иммуноадсорбция) с последующей внутривенной иммуноглобулинотерапией [57]. Такое лечение в настоящее время оценивается в крупном многоцентровом исследовании с участием пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Внутривенная иммуноглобулинотерапия обычно используется в педиатрии, но применение такого лечения у взрослых с лимфоцитарным миокардитом было ограниченным.

Недостаточно данных для поддержки противовирусной терапии острого миокардита. Благоприятные эффекты лечения интерфероном с элиминацией вируса и улучшением функционального класса СН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации были показаны только при хронической воспалительной кардиомиопатии, обусловленной аденовирусом, энтеровирусом и PVB19, подтвержденной с помощью эндомикардиальной биопсии [7]. Лечение препаратами против вируса герпеса можно рассмотреть у больных с вирусом Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом или инфекции HHV-6 [58]. Может ли использоваться комбинация противовирусной и иммуносупрессивной терапии у некоторых пациентов с вирус-положительной воспалительной кардиомиопатией на определенной стадии заболевания еще предстоит установить.

Продолжающиеся клинические исследования оценивают у пациентов с острым миокардитом, осложненным СН или кардиогенным шоком, роль высоких доз метилпреднизолона (The Myocarditis Therapy with Steroids trial — MYTHS); антагониста рецептора интерлейкина-1 анакинра (The Anakinra versus Placebo for the Treatment of Acute Myocarditis — ARAMIS) при исключении пациентов с нестабильной гемодинамикой; и абатацепта (белок, селективно модулирующий ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов) для лечения миокардита, связанного с терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета (Abatacept for the Treatment of Immune-Checkpoint Inhibitors Induced Myocarditis — ACHLYS) [59].

## Заключение

Миокардит продолжает оставаться менее изученной патологией по сравнению с другими распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Разнообразие клинических проявлений миокардита, различные критерии его гистологической и визуализирующей диагностики затрудняют определение полезных терапевтических вмешательств.

В настоящее время остро актуальны исследования с целью установления факторов, которые определяют прогрессирование острого вирусного миокардита до аутоиммунной кардиомиопатии. Необходимы стандартизация и интеграция эндомикардиальной биопсии, визуализации, лабораторных и клинических критериев для лучшего понимания фенотипа и оптимизации ведения пациентов с миокардитом. Новые методы диагностики, включая секвенирование отдельных клеток,

связанное с глубоким клиническим фенотипированием, нужны для выявления новых мишеней, потенциально поддающихся терапевтическому воздействию. Необходимы проспективные многоцентровые исследования роли генетики в восприимчивости к миокардиту, чтобы выявить ее влияние на тяжесть заболевания и отдаленные исходы.

Требуется определение показаний к иммуносупрессивной терапии постковидного миокардита, ее объема и длительности. Важное значение для общественного здравоохранения имеет понимание патогенеза миокардита, индуцированного мРНК-вакциной. Настоятельно необходимо лучшее понимание повреждения сердца, связанного с терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета

в онкологии, определение предрасположенности к такому миокардиту и выявление биомаркеров для его ранней диагностики.

Необходимы клинические исследования вариантов лечения миокардита, которые объединяют знания генетики, анализ тканей на уровне отдельных клеток и визуализацию сердца с установлением фенотипа пациентов для разработки стандартных схем лечения больных с острым миокардитом, обеспечивающих снижение бремени миокардита для общества.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Lampejo T., Durkin S.M., Bhatt N., Guttman O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(5):e505–e510. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0121
- Vidusa L., Kalejs O., Maca-Kaleja A., Strumfa I. Role of Endomyocardial Biopsy in Diagnostics of Myocarditis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2104. DOI: 10.3390/diagnostics12092104
- Ferreira V.M., Schulz-Menger J., Holmvang G. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158–3176. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072
- Gargano J.W., Wallace M., Hadler S.C. et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(27):977–982. DOI: 10.15585/mmwr.mm7027e2
- Sexson Tejtel S.K., Munoz F.M., Al-Ammouri I. et al. Myocarditis and pericarditis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2022;40(10):1499–1511. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.11.074
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:178–189. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001
- Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169–193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x
- Block J.P., Boehmer T.K., Forrest C.B. et al. Cardiac Complications After SARS-CoV-2 Infection and mRNA COVID-19 Vaccination — PCORnet, United States, January 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(14):517–523. DOI: 10.15585/mmwr.mm7114e1
- Elsanhoury A., Kühl U., Stautner B. et al. The Spontaneous Course of Human Herpesvirus 6 DNA-Associated Myocarditis and the Effect of Immunosuppressive Intervention. *Viruses*. 2022;14(2):299. DOI: 10.3390/v14020299
- Schultheiss H.P., Baumeier C., Aleshcheva G. et al. Viral Myocarditis—From Pathophysiology to Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(22):5240. DOI: 10.3390/jcm10225240
- Ammirati E., Lupi L., Palazzini M. et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation*. 2022;145(15):1123–1139. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817
- Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J. et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253:117723. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117723
- Nguyen L.S., Cooper L.T., Kerneis M. et al. Systematic analysis of drug-associated myocarditis reported in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Nat Commun*. 2022;13(1):25. DOI: 10.1038/s41467-021-27631-8
- Pillay J., Gaudet L., Wingert A. et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ*. 2022;378:e069445. DOI: 10.1136/bmj-2021-069445
- Nasca V., Barretta F., Corti F. et al. Association of immune-related adverse events with the outcomes of immune checkpoint inhibitors in patients with dMMR/MSI-H metastatic colorectal cancer. *J Immunother Cancer*. 2023;11(1):e005493. DOI: 10.1136/jitc-2022-005493
- Lota A.S., Hazebroek M.R., Theotokis P. et al. Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap With Inherited Cardiomyopathy. *Circulation*. 2022;146(15):1123–1134. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA
- Wang J., Zhang X., Yang X. et al. Revitalizing myocarditis treatment through gut microbiota modulation: unveiling a promising therapeutic avenue. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1191936. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1191936

18. Ammirati E., Moslehi J.J. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. *JAMA*. 2023;329(13):1098–1113. DOI: 10.1001/jama.2023.3371
19. John L.A., Divakaran S., Tedrow U. Phase of Disease Matters: Inflammation, Scar, and Ventricular Arrhythmias in Lymphocytic Myocarditis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(3):327–329. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.11.013
20. Čiháková D., Shi Y., Adhikari B. et al.; Workshop Speakers. Meeting the Challenges of Myocarditis: New Opportunities for Prevention, Detection, and Intervention—A Report from the 2021 National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *J Clin Med*. 2022;11(19):5721. DOI: 10.3390/jcm11195721
21. Ammirati E., Cipriani M., Moro C. et al.; Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 2018;138(11):1088–1099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319
22. Greulich S., Seitz A., Müller K.A.L. et al. Predictors of Mortality in Patients With Biopsy-Proven Viral Myocarditis: 10-Year Outcome Data. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e015351. DOI: 10.1161/JAHA.119.015351
23. Ammirati E., Veronese G., Brambatti M. et al. Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):299–311. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.063
24. Baritussio A., Schiavo A., Basso C. et al. Predictors of relapse, death or heart transplantation in myocarditis before the introduction of immunosuppression: negative prognostic impact of female gender, fulminant onset, lower ejection fraction and serum autoantibodies. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(6):1033–1044. DOI: 10.1002/ejhf.2496
25. Montero S., Abrams D., Ammirati E. et al. Fulminant myocarditis in adults: a narrative review. *J Geriatr Cardiol*. 2022;19(2):137–151. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.02.006
26. Bang V., Ganatra, Shah S.P. et al. Management of Patients With Giant Cell Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(8):1122–1134. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.074
27. Collini V., Burelli M., Favaretto V. et al. Eosinophilic myocarditis: comprehensive update on pathophysiology, diagnosis, prognosis and management. *Minerva Cardiol Angiol*. 2023 May 10. DOI: 10.23736/S2724-5683.23.06287-7
28. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
29. Bemtgen X., Kaier K., Rilinger J. et al. Myocarditis mortality with and without COVID-19: insights from a national registry. *Clin Res Cardiol*. 2022 Dec 24:1–7. DOI: 10.1007/s00392-022-02141-9
30. Zuin M., Rigatelli G., Bilato C. et al. One-Year Risk of Myocarditis After COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2023;39(6):839–844. DOI: 10.1016/j.cjca.2022.12.003
31. Blagova O.V., Kogan E.A., Lutokhina Yu.A. et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Cardiology*. 2021;61(6):11–27. Russian (Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. *Кардиология*. 2021;61(6):11–27). DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659
32. Witberg G., Barda N., Hoss S. et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2132–2139. DOI: 10.1056/NEJMoa2110737
33. Wong H.L., Hu M., Zhou C.K. et al. Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. *Lancet*. 2022;399(10342):2191–2199. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00791-7
34. Salem J.E., Manouchehri A., Moey M. et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579–1589. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9
35. Schneider B.J., Naidoo J., Santomaso B.D. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073–4126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440
36. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al.; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648,2648a–2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs210
37. Conti N., Ammirati E., Tedeschi A. et al. Recent highlights on myocarditis, cardiovascular complications of COVID-19, and cardiomyopathies from the International Journal of Cardiology: Heart & Vasculature. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;43:101154. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101154
38. Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P. et al. Effectiveness of myocarditis therapy depending on the diagnosis approach (with or without myocardial biopsy). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2637. Russian (Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2637). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2637
39. Luetkens J.A., Faron A., Isaak A. et al. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019;1(3):e190010. DOI: 10.1148/ryct.2019190010

- 16 Канорский С. Г., Мамедов М.Н.  
Миокардит: мнения экспертов и возможные пути новых исследований  
DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-5-16
- 
40. Aquaro G.D., Ghebru Habtemicael Y., Camastra G. et al. "Cardiac Magnetic Resonance" Working Group of the Italian Society of Cardiology. Prognostic Value of Repeating Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2439–2448. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1061
41. Vidusa L., Kalejs O., Maca-Kaleja A. et al. Role of Endomyocardial Biopsy in Diagnostics of Myocarditis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(9):2104. DOI: 10.3390/diagnostics12092104
42. Arutyunov G.P., Paleev F.N., Moiseeva O.M. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(11):4790. Russian [Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26 (11):4790]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4790
43. Lewandowski P., Gotawski M., Baron M. et al. A Systematic Review of miRNA and cfDNA as Potential Biomarkers for Liquid Biopsy in Myocarditis and Inflammatory Dilated Cardiomyopathy. *Biomolecules.* 2022;12(10):1476. DOI: 10.3390/biom12101476
44. Blanco-Domínguez R., Sánchez-Díaz R., de la Fuente H. et al. A Novel Circulating MicroRNA for the Detection of Acute Myocarditis. *N Engl J Med.* 2021;384(21):2014–2027. DOI: 10.1056/NEJMoa2003608
45. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
46. Glikson M., Nielsen J.C., Kronborg M.B. et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427–3520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab364
47. Vishram-Nielsen J.K.K., Foroutan F., Rizwan S. et al. Patients with fulminant myocarditis supported with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis of short-term mortality and impact of risk factors. *Heart Fail Rev.* 2023;28(2):347–357. DOI: 10.1007/s10741-022-10277-z
48. Tschöpe C., Van Linthout S., Klein O. et al. Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA Concepts. *J Cardiovasc Transl Res.* 2019;12(2):116–123. DOI: 10.1007/s12265-018-9820-2
49. PellICCIA A., Solberg E.E., Papadakis M. et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2019;40(1):19–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy730
50. Funaki T., Saji M., Murai T. et al. Combination Immunosuppressive Therapy for Giant Cell Myocarditis. *Intern Med.* 2022;61(19):2895–2898. DOI: 10.2169/internalmedicine.9112-21
51. Rosario K.F., Brezitski K., Arps K. et al. Cardiac Sarcoidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(12):171–182. DOI: 10.1007/s11882-022-01046-x
52. Raschi E., Rossi S., De Giglio A. et al. Cardiovascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: A Guide for Clinicians. *Drug Saf.* 2023 Jun 21. DOI: 10.1007/s40264-023-01320-5 Online ahead of print
53. De Luca G., Campochiaro C., Sartorelli S. et al. Therapeutic strategies for virus-negative myocarditis: a comprehensive review. *Eur J Intern Med.* 2020;77:9–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.050
54. Chimenti C., Russo M.A., Frustaci A. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy: 20-year follow-up of the TIMIC trial. *Eur Heart J.* 2022;43(36):3463–3473. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac348
55. Kociol R.D., Cooper L.T., Fang J.C. et al.; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(6):e69–e92. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000745
56. Veronese G., Ammirati E., Brambatti M. et al. Viral genome search in myocardium of patients with fulminant myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1277–1280. DOI: 10.1002/ejhf.1738
57. Bian R.T., Wang Z.T., Li W.Y. Immunoabsorption treatment for dilated cardiomyopathy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(26):e26475. DOI: 10.1097/MD.00000000000026475
58. Basso C. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2022;387(16):1488–1500. DOI: 10.1056/NEJMra2114478
59. Ammirati E., Bizzi E., Veronese G. et al. Immunomodulating Therapies in Acute Myocarditis and Recurrent/Acute Pericarditis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:838564. DOI: 10.3389/fmed.2022.838564