

# МИОКАРДИТ КАК ПРИЧИНА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Статья посвящена диагностике и ведению пациентов с миокардитом, а также его роли в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Определено место специфической терапии и подходы к лечению ХСН у пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** миокардит, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл, алгоритм лечения, иммунная терапия.

E.V. FILIPPOV, Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ryazan  
MYOCARDITIS AS A CAUSE OF CHRONIC HEART FAILURE

The article is devoted to the diagnosis and management of patients with myocarditis, and its role in the development of chronic heart failure (CHF). It also determined the role of specific therapy and approaches to the treatment of CHF in patients with this pathology.

**Keywords:** myocarditis, chronic heart failure, angiotensin-converting enzyme inhibitors, fasinopril, treatment algorithm, immune therapy.

**М**иокардит как воспалительное заболевание миокарда, приводящее к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и/или внезапной сердечной смерти (ВСС), встречается довольно часто. Так, по данным аутопсий лиц в возрасте 20–51 год, миокардит был установлен в 4–12% случаев у лиц, умерших внезапно [1]. В сериях клинических случаев было выявлено, что данная патология занимает третье место как причина ВСС после гипертрофической кардиомиопатии и ишемической болезни сердца [2]. По данным Blauiwet с соавт., 9,6% случаев необъяснимой ХСН связано с развитием у пациентов этого заболевания [3]. Исследование, оценивающее использование кодов Международной классификации болезней 9 пересмотра (МКБ-9) в Северной Америке, показало, что превалентность ХСН, связанной с миокардитом, составляет 0,5–4,0% от всех случаев ХСН (рис. 1). [4]. Анализ эндомикардиальных биопсий (ЭМБ) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) на протяжении 1978–1995 гг. продемонстрировал частоту миокардита у этих пациен-

тов в различных центрах от 0,5 до 67,0% (в среднем – 10,3%) [5]. По данным исследователей, от 10 до 50% неишемических кардиомиопатий с длительностью симптомов менее 6 месяцев связаны с развитием данной патологии [5]. В детском регистре кардиомиопатий (U.S. children's cardiomyopathy registry) в 46% случаев причиной ДКМП был миокардит [6].

Наиболее частой причиной миокардита являются вирусы, которые приводят к первичному повреждению миокарда, что в свою очередь ведет к аутоиммунному миокардиальному повреждению и затем – к развитию ДКМП [7]. Однако, кроме вирусов, этиологическими факторами развития заболевания могут стать бактерии, кардиотоксины, различные факторы и медиаторы, к которым миокард имеет гиперчувствительность [7].

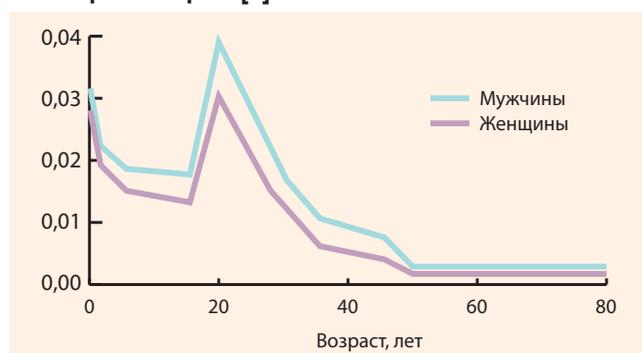
Ремоделирование миокарда у данной категории пациентов связано как с прямым повреждением кардиомиоцитов и клеток эндотелия вирусами, так и внутриклеточным воздействием агентов на сигнальные пути и структуры клеток, что приводит к гипертрофии и прямой гибели клеток. Также описана способность вирусов модифицировать цитоскелет кардиомиоцитов, вставочные диски и экспрессию десмина [8–10].

Наиболее надежным диагностическим тестом при миокардите является ЭМБ. Однако только при соблюдении правил ее проведения (биопсия минимум из 3 участков по 1–2 мм) возможно добиться приемлемой чувствительности метода – 50–79% [11]. На данный момент при исследовании биоптатов принято пользоваться далласскими критериями [12].

Следует помнить, что терапия заболевания во многом зависит от результатов ЭМБ. Показаниями к проведению диагностического исследования являются [7]:

■ ХСН длительностью менее 2 недель с нормальным или дилатированным ЛЖ и нарушением гемодинамики (уровень доказательности IB);

**Рисунок 1.** Превалентность ХСН, связанной с миокардитом в Северной Америке [4]



- ХСН длительностью от 2 недель до 3 месяцев с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами 2–3-й степени или отсутствием ответа на стандартное лечение в течение 1–2 недель (уровень доказательности IB);
- ХСН длительностью более 3 месяцев с дилатацией ЛЖ и новыми желудочковыми аритмиями, АВ-блокадами 2–3-й степени или отсутствием ответа на стандартное лечение в течение 1–2 недель (уровень доказательности IIaC);
- ХСН, ассоциированная с ДКМП любой длительности, с наличием аллергической реакции и/или эозинофилией (уровень доказательности IIaC);
- ХСН с подозрением на антрациклиновую кардиомиопатию (уровень доказательности IIaC);
- ХСН с рестриктивной кардиомиопатией неясного генеза (уровень доказательности IIaC);
- кардиомиопатия неизвестного генеза у детей (уровень доказательности IIaC);
- ХСН длительностью более 2 недель с дилатацией ЛЖ без новых желудочковых аритмий, АВ-блокад 2–3-й степени и хорошим ответом на стандартное лечение в течение 1–2 недель (уровень доказательности IIbB);
- ХСН, связанная с изменениями сердца по типу гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) неясного генеза, для исключения инфильтративных заболеваний миокарда (уровень доказательности IIbC);
- подозрение на аритмогенную дисплазию ПЖ (уровень доказательности IIbB);
- желудочковая аритмия неизвестного генеза (уровень доказательности IIbC);
- другие клинические ситуации, которые позволяют заподозрить миокардит (уровень доказательности IIbC).

Следует учитывать, что при проведении ЭМБ в 6% случаев могут возникать осложнения, из них в 0,1–0,5%

случаев такие серьезные, как перфорация и тампонада сердца [7].

Учитывая, что данный метод исследования не распространен в большинстве медицинских организаций страны, врачам приходится ориентироваться прежде всего на клинические проявления и критерии миокардита (табл.).

Миокардит может манифестировать следующими клиническими вариантами [7]:

- Клиника острого коронарного синдрома.
- Начало и прогрессирование сердечной недостаточности (от 2 недель до 3 месяцев) при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.
- ХСН (более 3 месяцев) при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.
- Жизнеугрожающие аритмии при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.
- Внезапная сердечная смерть при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.
- Кардиогенный шок при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.
- Тяжелые нарушения функции ЛЖ при отсутствии данных за ИБС и другие причины ХСН.

Миокардит следует подозревать всегда, когда у пациента есть необъяснимая ХСН. Симптомы заболевания часто появляются спустя 7–10 дней после перенесенной вирусной инфекции.

В диагностике важное место, кроме ЭМБ, принадлежит визуализирующим методам и биомаркерам миокардиального повреждения. Однако необходимо помнить, что даже нормальные значения тропонина Т, I, КФК и МВ-КФК не исключают диагноза «миокардит». Еще одним важным диагностическим методом является определение С-реактивного белка. Его повышение является неспецифическим маркером миокардита и может быть связано с целым рядом воспалительных заболеваний, в том числе и

**Таблица. Критерии диагностики миокардита (адапт. из [13] с изм.)**

Диагностическая категория	Критерии	Гистологическое подтверждение	Биомаркеры, ЭКГ, визуализация, согласующаяся с диагнозом миокардит	Необходимость терапии
Возможный субклинический острый миокардит	Подозрение на миокардиальное повреждение без кардиоваскулярных симптомов с наличием одного из следующих критериев: 1. Повышение биомаркеров миокардиального повреждения. 2. Изменения на ЭКГ, подтверждающие повреждение миокарда. 3. Дисфункция миокарда на ЭхоКГ или МРТ	Отсутствует	Требуется	Неизвестно
Возможный острый миокардит	Подозрение на миокардиальное повреждение с кардиоваскулярными симптомами и наличием одного из следующих критериев: 1. Повышение биомаркеров миокардиального повреждения. 2. Изменения на ЭКГ, подтверждающие повреждение миокарда. 3. Дисфункция миокарда на ЭхоКГ или МРТ	Отсутствует	Требуется	Соответственно клиническим симптомам
Определенный миокардит	Гистологическое или иммуногистологическое подтверждение миокардита	Имеется	Не требуется	Специфическое в соответствии с причиной (по данным ЭМБ)

Примечание. ЭКГ – электрокардиограмма, ЭхоКГ – эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

перикардитом. Повышенный титр антимиокардиальных антител также является неспецифическим маркером заболевания и может встречаться у здоровых лиц. Тем не менее его наличие ассоциируется с прогрессированием данной патологии [11].

ЭКГ и рентгенограмма органов грудной клетки показаны всем пациентам с миокардитом (уровень доказательности IC). ЭКГ позволяет выявить признаки повреждения миокарда, желудочковые аритмии, блокады и т. д. Рентгенограмма органов грудной клетки – признаки застоя, жидкость в плевральной полости, кардиомегалию и т. д. [7].

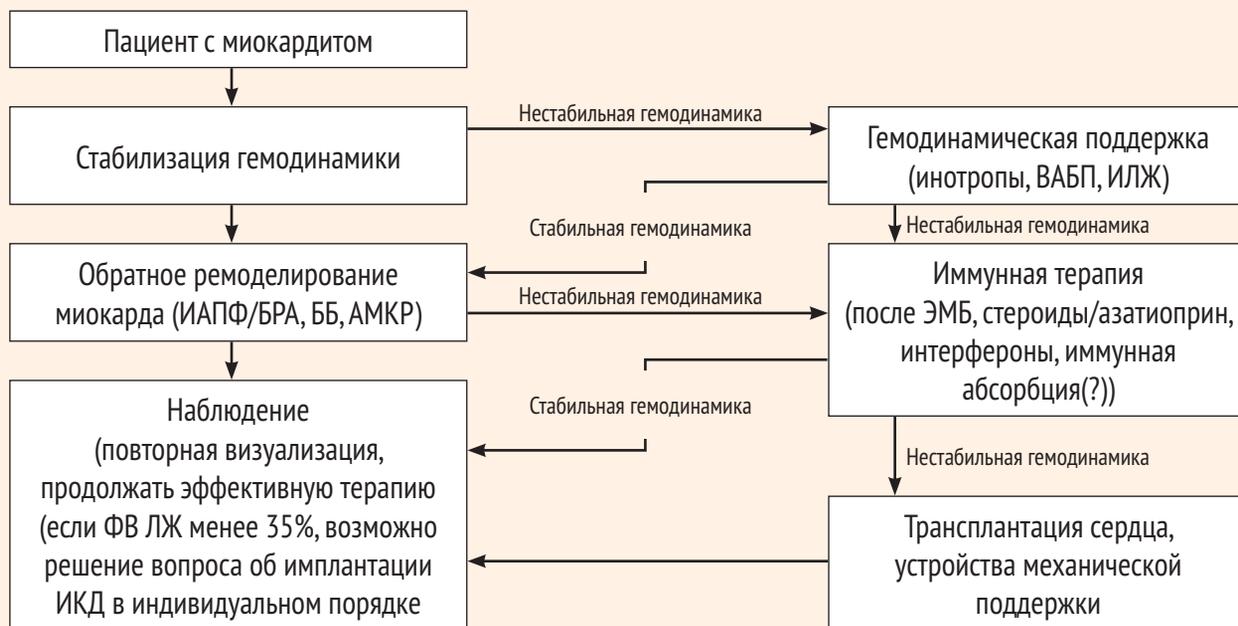
ЭхоКГ является основным методом скрининга миокардита. Исследования показывают, что около 70% пациентов с подтвержденным диагнозом имеют признаки дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [14–16]. Кроме диффузной гипокинезии, у пациента могут также выявляться зоны локальной акинезии и гипокинезии. Утолщение миокарда ЛЖ, его «мозаичность» развиваются за счет интерстициального отека и тоже могут быть признаком миокардита [7, 11].

Все пациенты с миокардитом должны быть госпитализированы. В основе терапии заболевания, учитывая высокую частоту развития ХСН, лежит лечение этого осложнения, а также поддерживающая терапия (рис. 2). Крайне важным у этих пациентов является ограничение физической активности из-за риска увеличения репликации вируса и ремоделирования миокарда. В дальнейшем при проведении реабилитационных мероприятий рекомендуется низкая-умеренная физическая активность и прекращение занятий спортом, по крайней мере на 6 месяцев [7].

При быстром прогрессировании сердечной недостаточности и/или нестабильной гемодинамике рекомендовано использование устройств механической поддержки (внутриаортальная баллонная контрпульсация, искусственный ЛЖ и т. д.), а также инотропных препаратов. Решение о трансплантации сердца не должно приниматься в острой фазе миокардита, т. к. в дальнейшем возможно быстрое восстановление функции миокарда и значительное улучшение состояния пациента [7, 11]. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и/или электрокардиостимулятора может быть обсуждена у пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями при отсутствии признаков активного миокардита. Временный наружный дефибриллятор может быть использован у пациентов с лимфоцитарным миокардитом и нестойкой желудочковой тахикардией с дальнейшим решением вопроса об ИКД [10]. Ранняя имплантация ИКД может быть обсуждена у пациентов с саркоидозом [10]. Как правило, в течение нескольких недель после разрешения острой фазы заболевания частота и выраженность аритмий значительно уменьшается.

Специфическая и иммунная терапия должны начинаться только после ЭМБ и зависят от морфологического варианта миокардита. Длительность и интенсивность данного вида терапии определяются также только после ЭМБ. Использование иммунной абсорбции и иммуноглобулинов у взрослых пациентов, согласно действующим рекомендациям, не показано (уровень доказательности IIIc) [7]. Назначение противовирусной терапии пациентам с герпетической и энтеровирусной инфекцией может

**Рисунок 2.** Алгоритм лечения пациентов с миокардитом (адапт. из [10] с изм.)



ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ББ – бета-блокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ВАБП – внутриаортальная баллонная контрпульсация, ИЛЖ – искусственный левый желудочек, ЭМБ – эндомикардиальная биопсия

быть обсуждено (уровень доказательности IIbC) [7]. Следует отметить, что решение о специфической противовирусной терапии должно приниматься совместно с инфекционистом [7].

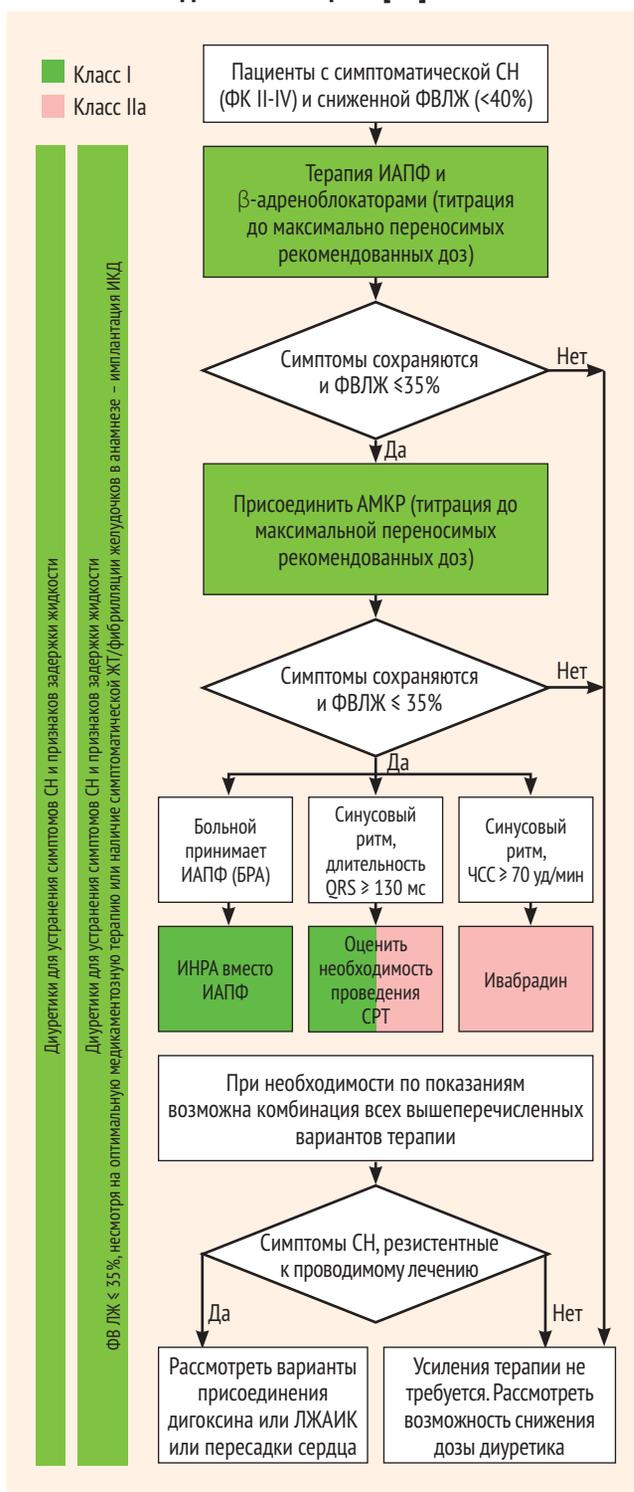
В исследовании TIMIC иммуносупрессивная терапия (преднизолоном, азатиоприном) у пациентов с воспалительной кардиомиопатией без признаков персистирования вирусной инфекции была эффективна и ассоциировалась с улучшением качества жизни и фракции выброса [17]. Однако она показана прежде всего пациентам с аутоиммунными формами миокардита (уровень доказательности IIaC) [7]. Отсутствие исследований данного вида терапии с такими конечными точками, как смертность и количество госпитализаций, в настоящее время ограничивает ее применение в общей популяции пациентов [10].

Не рекомендовано использование высоких доз дигоксина у пациентов с данной патологией (уровень доказательности IIIc). Кроме того, этот препарат противопоказан пациентам с вирусным миокардитом из-за риска развития желудочковых проаритмий и увеличения повреждения миокарда (уровень доказательности IIIc). Использование бета-блокаторов у пациентов с быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью не рекомендовано (уровень доказательности IIIc) [7]. Нестероидные противовоспалительные средства противопоказаны при миокардите в связи с их способностью увеличивать повреждение и воспалительную реакцию в миокарде [11, 18].

Пациентам со стабильной ХСН рекомендована терапия согласно клиническим рекомендациям (рис. 3) [19]. Ключевым для пациентов с миокардитом является как можно более раннее назначение основной группы препаратов с целью снижения ремоделирования миокарда и прогрессирования заболевания до развития ДКМП. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) не только значительно снижает прогрессирование некроза, фиброза миокарда, но также способствует подавлению воспаления и аутоиммунного ответа [7, 20–22]. В лечении пациентов должны использоваться препараты, имеющие наибольшую доказательную базу (уровень доказательности IA) [19].

Препаратами, зарегистрированными к применению у пациентов с ХСН, являются: зофеноприл, каптоприл, хинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл [19]. Среди всех препаратов следует отметить преимущество фозиноприла, поскольку он имеет 2 пути выведения (с мочой и желчью), что снижает риск кумуляции препарата при ХСН и ХБП [23]. Эффективность фозиноприла при ХСН была доказана в ряде исследований [24–29]. Так, в двойное слепое плацебо-контролируемое исследование FEST (Fosinopril Efficacy/Safety Trial) было включено 308 пациентов 2–3 ФК ХСН со средней фракцией выброса 26,5%, его продолжительность составила 12 недель [24]. Титрация исследуемого препарата проводилась с 10 до

**Рисунок 3. Алгоритм ведения пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса [19]**



40 мг 1 раз в сутки. На фоне терапии фозиноприлом у пациентов снизилась потребность в диуретиках (8% против 20%,  $p = 0,002$ ), количество госпитализаций (3% против 12%,  $p = 0,002$ ), возросла переносимость физической нагрузки ( $p = 0,008$ ) и уменьшились проявления ХСН (0,017) [24]. Данные другого исследования (Fosinopril Heart Failure Study) также показали, что продолжитель-

ность нагрузки на тредмиле достоверно увеличилась в группе фозиноприла на 28,4 с против плацебо ( $p = 0,047$ ). Улучшение ФК ХСН отмечалось у 24% пациентов ( $p = 0,003$ ) [26]. Еще одним достоинством фозиноприла является его способность положительно влиять на дисфункцию эндотелия [26]. Исследования также демонстрируют способность данного препарата в исследованиях на животных улучшать электрофизиологические характеристики миокарда и уменьшать его фиброз и ремоделирование [30–31]. Ретроспективный анализ национальной когорты пациентов с ХСН, использовавший метод псевдорандомизации и сопоставления групп по 47 параметрам, показал, что прием фозиноприла значимо снижал отношение рисков смерти по сравнению с каптоприлом (отношение рисков = 0,739, 95% доверительный интервал 0,686–0,797). Примечательно, что в этом анализе в группе эналаприла по сравнению с каптоприлом отношение рисков смерти составило (отношение рисков = 0,944, 95% доверительный интервал 0,675–1,320).

В настоящее время исследования влияния фозиноприла на конечные точки у пациентов с миокардитом не проводилось. Однако, исходя из результатов предыдущих исследований, можно предположить, что он будет эффективен у пациентов с данной патологией.

С целью снижения риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН пациентам рекомендовано назначение к ИАПФ/БРА бета-блокаторов (ББ) (уровень доказательности IA) [19]. Они благоприятно влияют на воспаление и способны стабилизировать миокард, снижая риск развития фатальной желудочковой аритмии [32].

АМКР рекомендуются всем больным ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , если сохраняются симптомы ХСН, несмотря на лечение ИАПФ и ББ, с целью снижения риска повторной госпитализации и смерти (уровень доказательности IA) [19]. В исследованиях доказана способность эплеренона и верошпирона уменьшать выраженность фиброза миокарда, что может благоприятно влиять на миокард пациентов с миокардитом [33–34].

Диуретики должны назначаться пациентам с застойной сердечной недостаточностью для снижения риска госпитализации (уровень доказательности IIaB) [19]. Небольшие исследования демонстрируют способность торасемид снижать уровень коллагена и терминального пептида проколлагена первого типа, что может приводить к замедлению прогрессирования миокардита к ДКМП [34–35].

### **В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение.**

Пациент 56 лет был госпитализирован в кардиологическое отделение стационара с жалобами на одышку 3–4 ФК и повышение температуры до 37,5 °C в течение 6 дней. Одышка возникла через 2 недели после перенесенной энтеровирусной инфекции (диагностирована инфекционистом по клинической симптоматике), появилась внезапно и постепенно нарастала. Пациент лекарственные препараты не принимал, вызвал скорую медицинскую помощь и был госпитализирован.

На момент госпитализации у пациента АД = 90/60 мм рт. ст., ЧСС = 120 уд/мин, КФК – 593 Е/л (норма – 0–190 Е/л), МВ КФК – 49 Е/л (норма – 0–24 Е/л), тропонин – 1,1 нг/мл (норма – 0–0,001 нг/мл), СРБ – 39 мг/л (норма – 0–5 мг/л). Положительный тест на anti-CMV-IgG, отрицательный на anti-HSV-IgG, IgG к вирусу ECHO, IgG к вирусу Коксаки. На ЭКГ – фибрилляция предсердий с частой желудочковой экстрасистолией. ЭхоКГ в отделении реанимации: ЛП – 5,2 см (норма – до 3,6); КДР ЛЖ – 6,3 см (норма – до 5,5); КСР ЛЖ – 4,2 см (норма – до 3,6); ФВ ЛЖ (Тейхольц) – 28%. Пациенту выставлен диагноз «острый вирусный миокардит, тяжелое течение». При обследовании данных за другой инфекционный процесс получено не было. Пациенту на фоне внутривенной инфузии допамина был назначен лазикс 60 мг, после стабилизации гемодинамики на вторые сутки дополнительно – фозиноприл 2,5 мг/сут с постепенной титрацией до 20 мг/сут, бисопролол – 2,5 мг/сут с постепенной титрацией до 5 мг/сут, спиронолактон – 50 мг/сут. На 4-е сутки пациент перешел с внутривенных диуретиков на торасемид 10 мг/сут. На фоне терапии в течение 10 суток одышка уменьшилась до 2 ФК, затем в течение 1 месяца до 1 ФК; температура нормализовалась, количество желудочковых аритмий значительно уменьшилось. Через 14 суток – ЭКГ – синусовый ритм, желудочковая эктопия отсутствует. ЭхоКГ: ФВ ЛЖ (Тейхольц) – 44%. Был выписан с рекомендациями ограничить физическую активность, ЭхоКГ повторно каждые 3 месяца или чаще при ухудшении симптомов, фозиноприл 20 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут, торасемид 5 мг/сут.

Через 3 месяца у пациента тест 6-минутной ходьбы 584 м, ЭхоКГ: ЛП – 4,1 см (норма – до 3,6); КДР ЛЖ – 5,6 см (норма – до 5,5); КСР ЛЖ – 3,8 см (норма – до 3,6); ФВ ЛЖ (Тейхольц) – 49%. Через 9 месяцев после госпитализации: жалоб нет, тест 6-минутной ходьбы 578 м, ЭхоКГ: ЛП – 3,9 см (норма – до 3,6); КДР ЛЖ – 5,4 см (норма – до 5,5); КСР ЛЖ – 3,6 см (норма – до 3,6); ФВ ЛЖ (Тейхольц) – 54%. Пациент продолжает прием фозиноприла 20 мг/сут и бисопролола 5 мг/сут.

Следует отметить, что такая же клиническая картина наблюдалась и у сына, также перенесшего 2 недели назад энтеровирусную инфекцию, однако он отказался от госпитализации и был госпитализирован в стационар только через 3 суток с диагнозом «острый миокардит, тяжелое течение, отек легких». Несмотря на проводимую терапию в течение суток, у него наступил летальный исход.

Данные наблюдения демонстрируют необходимость раннего выявления и начала терапии миокардита, а также возможность использования фозиноприла у данной категории пациентов.

Прогноз у пациентов с миокардитом обычно благоприятный и зависит от клинического и морфологического варианта заболевания, а также от раннего начала терапии. В сериях клинических случаев летальность при миокардите или миокаперикардите была от 0 до 21,4% [36]. Частота спонтанного выздоровления у данной группы пациентов достигает 57%, необходимость интенсивной терапии в первые 4 недели – 40% [37–39].

Будущие транслационные исследования у пациентов с миокардитом направлены на поиск новых маркеров заболевания и мишенной терапии. В настоящее время изучается возможность использования клеточной терапии, направленной на регуляцию Т-лимфоцитов, что может снизить риск смерти при данной патологии [10].

Таким образом, ранняя диагностика и начало лечения заболевания в зависимости от клинического и морфологического варианта позволяют значительно снизить риск смерти и осложнений у пациентов с миокардитом. 

*Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Corsten M.F., Schroen B., Heymans S. Inflammation in Viral Myocarditis: Friend or Foe? *Trends Mol Med*, 2012, 18: 426-437.
- Chandra N, Bastiaenen R, Papadakis M, Sharma S. Sudden cardiac death in young athletes: Practical challenges and diagnostic dilemmas. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1027-1032.
- Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52: 274-288.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013, 380: 2163-2170.
- Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1526-1532.
- Towbin JA, Lowbin AM, Colan S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006, 296: 1867-1871.
- Clinical guidelines, Myocarditis, 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/131>, date of last update: 10/08/2018 (Клинические рекомендации, Миокардиты, год утверждения: 2016. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/131>, дата последнего обновления: 10/08/2018).
- Kashimura T, Kodama M, Hotta Y, et al. Spatiotemporal changes of coxsackievirus and adenovirus receptor in rat hearts during postnatal development and in cultured cardiomyocytes of neonatal rat. *Virchows Arch*, 2004, 444: 283-292.
- Bültmann BD, Sotlar K, Klingel K. Parvovirus B19. *N Engl J Med*, 2004, 350(19): 2006-7.
- Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. Edited by DL Mann, DP Zipes, P Libby, RO Bonow, E Braunwald. 10th edition. 1943 p.
- Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Cardiology: national guidelines. Ed. Shlyakhto EV. 2nd ed., revised and additional. М.: GEOTAR-Media, 2015.
- 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21: 245-269.
- Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*, 2012, 379: 738-745.
- Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol*, 1988, 62(4): 285-291.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000, 342(15): 1077-1084.
- Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL, Hare JM. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(1): 227-232.
- Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*, 2009, 30(16): 1995-2002.
- Meune C, Spaulding C, Mahé I, Lebon P, Bergmann JF. Risks versus benefits of NSAIDs including aspirin in myocarditis: a review of the evidence from animal studies. *Drug Saf*, 2003, 26(13): 975-981.
- Клинические рекомендации, Хроническая сердечная недостаточность, год утверждения: 2016. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>, дата последнего обновления: 10/08/2018. / Clinical guidelines, Chronic heart failure, 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/134>, date of last update: 10/08/2018.
- Godsel LM, Leon JS, Wang K, Fornek JL, Molteni A, Engman DM. Captopril prevents experimental autoimmune myocarditis. *J Immunol*, 2003, 171: 346-352.
- Reyes MP, Khatib R, Khatib G, Ho KL, Smith F, Kloner RA. Prolonged captopril therapy in murine viral myocarditis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 1998, 3: 43-50.
- Bahk TJ, Daniels MD, Leon JS, Wang K, Engman DM. Comparison of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade for the prevention of experimental autoimmune myocarditis. *Int J Cardiol*, 2008, 125: 85-93.
- Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 49(1): 23-31.
- Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz J et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. *Eur Heart J*, 1995, 16(12): 1892-1899.
- Galatius-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C. et al. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ACE inhibitor, fosinopril. *Cardiovasc Res*, 1996, 32(6): 1148-1154.
- Brown EJ Jr, Chew PH, MacLean A et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. Fosinopril Heart Failure Study Group. *Am J Cardiol*, 1995, 75(8): 596-600.
- Zannad F, Chati Z, Guest M, Plat F. Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. Fosinopril in Heart Failure Study Investigators. *Am Heart J*, 1998, 136(4 Pt 1): 672-680.
- Sharma S, Deitchman D, Eni JS et al. The hemodynamic effects of long-term ACE inhibition with fosinopril in patients with heart failure. Fosinopril Hemodynamics Study Group. *Am J Ther*, 1999, 6(4): 181-189.
- Shettigar U, Hare T, Gelperin K et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance, symptoms, and clinical outcomes in patients with decompensated heart failure. *Congest Heart Fail*, 1999, 5(1): 27-34.
- Huang ZB, Deng CY, Lin MH, Yuan GY, Wu W. Fosinopril improves the electrophysiological characteristics of left ventricular hypertrophic myocardium in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2014, 387(11): 1037-1044.
- He BX, Yu GL, Liang XQ. Effects of losartan, fosinopril on myocardial fibrosis, angiotensin II and cardiac remodeling in hypertensive rats. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2001, 26(2): 118-120.
- Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*, 2008, 118: 639-648.
- Nishioka T, Suzuki M, Onishi K, Takakura N, Inada H, Yoshida T, Hiroe M, Imanaka-Yoshida K. Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse: involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 49(5): 261-268.
- Lu Fang, Andrew J. Murphy, Anthony M. Dart. A Clinical Perspective of Anti-Fibrotic Therapies for Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 186-192.
- Veeraveedu PT, Watanabe K, Ma M, Thandavarayan RA, Palaniyandi SS, Yamaguchi K, Suzuki K, Kodama M, Aizawa Y. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(3): 649-59.
- Imazio M, Cooper LT. Management of myopericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(2): 193-201.
- D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, Sinagra G, Di Lenarda A, Silvestri F, Di Sciascio G. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*, 2001, 85(5): 499-504.
- Kühl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly*, 2014, Oct 2, 144: w14010.
- Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(2): 178-87.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Филиппов Евгений Владимирович – д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Рязанского ГМУ им. акад. И.П. Павлова