https://doi.org/10.17116/terarkh201789930-40

© Коллектив авторов, 2017

Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики)

О.В. БЛАГОВА, Ю.В. ОСИПОВА, А.В. НЕДОСТУП, Е.А. КОГАН, В.А.СУЛИМОВ

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить значимость различных клинических, лабораторных и инструментальных признаков в диагностике миокардита у больных с картиной идиопатических аритмий, синдромом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и в группе сравнения в сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда.

Материалы и методы. В основную группу включили 100 больных (35 женщин, средний возраст 44,7±12,5 года) с «идиопатическими аритмиями (*n*=20) и ДКМП как синдромом (*n*=80). Всем проведено морфологическое исследование миокарда: эндомиокардиальная биопсия — ЭМБ (*n*=71), интраоперационная биопсия (*n*=13), исследование эксплантированного сердца (*n*=6), аутопсия (*n*=11). В группу сравнения вошли 50 больных (25 женщин, средний возраст 53,7±11,7 года) с невоспалительными заболеваниями сердца (конечный диастолический размер левого желудочка <6,0 см, фракция выброса >50%), которым проводилась операция на открытом сердце (*n*=47), ЭМБ (*n*=2) либо аутопсия (*n*=1). Проводили также полимеразную цепную реакцию на ДНК кардиотропных вирусов в крови и миокарде, определение антикардиальных антител (АкАТ), сцинтиграфию миокарда (*n*=26), коронарографию (*n*=47), МРТ (*n*=25), мультиспиральную компьютерную томографию сердца (*n*=45), а также оценку диагностической значимости развернутого спектра клинических, лабораторных и инструментальных маркеров миокардита.

Результаты. Активный/пограничный миокардит диагностирован у 76% больных основной группы (75,5% в группе аритмий и 76,3% в группе ДКМП) и у 24,3% больных группы сравнения (p<0,001). У больных основной группы вирусный геном в миокарде определялся статистически значимо реже, чем в основной (40,2 и 65% соответственно; p<0,01): в 46,6% в подгруппе ДКМП и в 15,8% в подгруппе аритмий. Наибольшей диагностической значимостью в выявлении миокардита обладал набор АкАТ: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов теста (соответственно 45,7, 80, 80,4 и 45%), максимальной специфичностью — антитела к ядрам кардиомиоцитов в титре 1:160—1:320 (93,3%). Специфичностью выше 70% обладали полная анамнестическая триада (острое начало, связь дебюта с инфекцией, давность появления симптомов менее года), системные иммунные проявления, ангины в анамнезе и повышение уровня антистрептолизина О, общевоспалительные изменения в крови, зубцы *Q*/комплексы *QS* на ЭКГ, локальные гипокинезии, выпот в полости перикарда, атриомегалия (при аритмиях), стенокардия/ишемия при неизмененных коронарных артериях, очаговые дефекты перфузии при сцинтиграфии миокарда. Чувствительностью выше 50% обладали возраст старше 40 лет (дифференциальная диагностика с генетическими формами), острое начало, связь с инфекцией, отсроченное накопление контрастного препарата по данным МСКТ/МРТ.

Заключение. При сходной частоте миокардита в группах аритмий и ДКМП частота обнаружения вирусного генома статистически значимо выше при ДКМП. Наибольшей диагностической значимостью в диагностике миокардита из неинвазивных маркеров обладает набор АкАТ (высокая чувствительность и специфичность). Разработано диагностическое правило, основанное на подсчете количества баллов, которое позволяет индивидуально устанавливать вероятность миокардита у больных с идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП как для определения показаний к биопсии, так и в отсутствие возможности ее проведения. Вероятность миокардита высока при наличии 5—7 баллов, близка к 100% при 8 баллах и более.

Ключевые слова: миокардит, эндомиокардиальная биопсия, антикардиальные антитела, дилатационная кардиомиопатия, идиопатические аритмии.

Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm

O.V. BLAGOVA, Yu.V. OSIPOVA, A.V. NEDOSTUP, E.A. KOGAN, V.A. SULIMOV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To determine the diagnostic value of different clinical, laboratory, and instrumental signs in the diagnosis of myocarditis in patients with the picture of idiopathic arrhythmias, dilated cardiomyopathy (DCM) and in a comparison group when comparing with myocardial morphological examination.

Subjects and methods. A study group included 100 patients (35 women; mean age, 44.7±12.5 years) with idiopathic arrhythmias (*n*=20) and DCM as a syndrome (*n*=100). All underwent myocardial morphological examination: endomyocardial biopsy (EMB) (*n*=71), intraoperative biopsy (*n*=13), study of the explanted heart (*n*=6), and autopsy (*n*=11). A comparison group consisted of 50 patients (25 women; mean age, 53.7±11.7 years) with non-inflammatory diseases of the heart (left ventricular end-diastolic dimension <6.0 cm, ejection fraction >50%) who underwent open-heart surgery (*n*=47), EMB (*n*=2), or autopsy (*n*=1). The investigators also performed polymerase chain reaction for cardiotropic viral DNA in the blood and myocardium, anticardiac antibody (ACA) identification, myocardial scintigraphy (*n*=26), coronary angiography (*n*=47), magnetic resonance imaging (MRI) (*n*=25), and multislice computed tomography of the heart (*n*=45). The diagnostic value of the extended spectrum of clinical, laboratory,

and instrumental markers for myocarditis was estimated.
Results. Active/borderline myocarditis was diagnosed in 76% of the patients in the study group (75.5% in the arrhythmia subgroup and 76.3% in the DCM one) and in 24.3% of those in the comparison group (p<0.001). A viral genome in the myocardium was detected statistically significantly less frequently in the study group than that in the comparison one (40.2 and 65%, respectively; p<0.01): in 46.6% in the DCM subgroup and 15.8% in the arrhythmia one. An ACA set (sensitivity, specificity, and predictive value of positive and negative test results (45.7, 80, 80.4, and 45%, respectively) was of the greatest diagnostic importance in identifying myocarditis; antibodies to cardiomyocyte nuclei in a titer of 1:160—1:320 had the highest specificity (93.3%). A specificity above 70% was seen for a full medical history triad (acute onset, an association between onset and infection, a symptom duration of less than one year), systemic immune manifestations, anginas in the history and elevated anti-O-streptolysin levels, systemic blood changes, Q waves/QS complexes on ECGs, local hypokinesias, pericardial effusion, atriomegalia (in arrhythmias), angina/ischemia with intact coronary arteries, and focal perfusion defects during myocardial scintigraphy. A sensitivity higher than 50% was observed for age over 40 years (differential diagnosis with genetic forms), acute onset, a correlation with infection, and delayed contrast agent accumulation, as evidenced by MSCT/MRI.
Conclusion. When the incidence of myocarditis is similar in the arrhythmia and DCM subgroups, the viral genome detection rate is statistically significantly higher in DCM. Among the non-invasive markers, an ACA set (high sensitivity and specificity) is of the greatest diagnostic value in the diagnosis of myocarditis. The diagnostic rule based on counting the number of scores has been developed, which makes it possible to individually establish the risk of myocarditis in patients with idiopathic arrhythmias and DCM for both the determination of indications for biopsy and the lack of the possibility of its performance. The risk of myocarditis is high if there are 5—7 scores; that is close to 100% if there are 8 scores or more.

Keywords: myocarditis, endomyocardial biopsy, anticardiac antibodies, dilated cardiomyopathy, idiopathic arrhythmias.

АкАТ — антикардиальные антитела
АНФ — антинуклеарный фактор
АСЛО — антистрептолизин О
АТ — антитела
ВПГ — вирус простого герпеса
ВГЧ6 — вирус герпеса человека 6-го типа
ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
КДР — конечный диастолический размер
КМП — кардиомиопатия
КМЦ — кардиомиоцит
ЛЖ — левый желудочек
МРТ — магнитно-резонансная томография
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
парвоВ19 — парвовирус В19
ПЦПТ — прогностическая ценность положительного теста
ПЦОТ — прогностическая ценность отрицательного теста
СРБ — С-реактивный белок
ФВ — фракция выброса
ЦМВ — цитомегаловирус
ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия
HCV — вирус гепатита С
V+ — вируспозитивный

Миокардит — самое частое из некоронарогенных заболеваний сердца, хотя истинную его распространенность оценить сложно: если в рамках системных острых инфекционных заболеваний он диагностируется в 10—20% случаев [1], то в клинике внутренних болезней частота его развития оценивается в очень широком диапазоне в зависимости от категории больных и методов их обследования. По самым обобщенным сведениям, миокардит встречается примерно у 10% всех кардиологических больных [2], у 2—42% умерших внезапно [3], у 17—50% больных с необъяснимой дисфункцией миокарда [4]. Есть основания утверждать, что частота миокардита растет.

Диагноз миокардита остается одним из самых сложных в кардиологии, что связано как с крайним полиморфизмом его клинических проявлений, так и с отсутствием абсолютно специфичных признаков и симптомов. Наиболее частыми вариантами (клиническими масками) миокардита в современной клинике внутренних болезней являются не столько яркие острые формы, сколько хронический миокардит, который нередко протекает латентно, без связи с перенесенной инфекцией, и проявляется такими синдромами, как идиопатические аритмии, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), микроваскулярная ишемия [5]. Именно эти формы миокардита наиболее сложны для диагностики.

Крупных рандомизированных исследований по проблеме диагностики миокардита практически нет. В первых и единственных пока рекомендациях европейских экспертов по миокардиту постулируется невозможность постановки этого диагноза без биопсии: «неинвазивные визуализирующие методики, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), могут быть полезны в постановке диагноза миокардита и мониторировании прогрессирования болезни, но мы настаиваем на том, что эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) должна быть «золотым стандартом» диагностики достоверного миокардита» [6].

При этом комплекс неинвазивных критериев позволяет лишь предполагать наличие миокардита, диагностическая значимость отдельных критериев и их комбинаций практически не оценивалась в сопоставлении с биопсией; исключение составляет МРТ, однако ее информативность недостаточна при большой давности болезни. Авторы из

Сведения об авторах:
Осипова Юлия Валерьевна — к.м.н., врач
Недоступ Александр Викторович — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1
Сулимов Виталий Андреевич — д.м.н., проф., директор Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова, зав. каф. факультетской терапии №1 (до 2016 г.)
Коган Евгения Александровна — д.м.н., проф., зав. каф. патологической анатомии

Контактная информация:
Благова Ольга Владимировна — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1; 119992 Москва, Б. Пироговская, 6, стр. 1; e-mail: blagovao@mail.ru

клиники Шарите сообщают о чувствительности отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде при МРТ 30,6% при специфичности 88,1%, даже для комбинации признаков (отсроченное накопление и «отек» в режимах Т1 и Т2) эти показатели составляют 39,3 и 93,1% [7].

Несмотря на жесткие европейские рекомендации относительно обязательного выполнения биопсии миокарда (с чем не вполне согласны американские эксперты), не только российская, но и зарубежная клиническая практика показывает, что проведение ЭМБ не всегда возможно. В ряде клинических ситуаций (например, при инфарктоподобном варианте) оно, на наш взгляд, и нецелесообразно, поскольку диагноз может быть с большой вероятностью верифицирован с помощью неинвазивных визуализирующих методик, а относительно благоприятное течение не требует агрессивной иммуносупрессивной терапии.

Вместе с тем боязнь постановки диагноза миокардита хронического течения при невозможности выполнения биопсии миокарда приводит к неоправданному отказу от базисной терапии, которая во многих случаях могла бы существенно улучшить течение заболевания и его прогноз. Все это делает безусловно актуальной оценку диагностической значимости комплекса современных неинвазивных критериев миокардита в сопоставлении с биопсией миокарда и разработку алгоритмов его неинвазивной диагностики.

Целью исследования явилось определение значимости различных клинических, лабораторных и инструментальных признаков в диагностике миокардита у больных с картиной «идиопатических» аритмий, синдромом ДКМП и в группе сравнения в сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда.

Материалы и методы

В основную группу включены 100 больных от 16 лет (35 женщин и 65 мужчин, средний возраст 44,7±12,5 года) с так называемыми идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП, которым выполнено морфологическое исследование миокарда: ЭМБ 71 пациенту, интраоперационная биопсия 13 (в ходе операции обратного ремоделирования у пациентов с синдромом ДКМП), исследование эксплантированного сердца 6 и аутопсия 11 больным с ДКМП (одному пациенту сначала выполнена ЭМБ, затем исследование эксплантированного сердца). Таким образом, в 89% случаев исследование миокарда проведено прижизненно.

В подгруппу аритмий вошли 20 пациентов (9 женщин и 11 мужчин, средний возраст 43,1±11 лет) с мерцательной аритмией (n=16), желудочковой экстрасистолией (n=6), неустойчивой и устойчивой желудочковой тахикардией (n=3), изолированной блокадой левой ножки пучка Гиса (n=2) и пр.; сочетания различных нарушений ритма и проводимости отмечены у 14 (70%) больных. Размеры левого желудочка (ЛЖ) и его сократимость у всех пациентов находились в пределах нормы, увеличение левого/обоих предсердий неустановленной природы отмечено у 6 больных. Показаниями к ЭМБ служили клиническое подозрение на миокардит, необходимость дифференциальной диагностики миокардита и генетически детерминированных заболеваний. Средняя давность аритмии составила 6 лет.

В подгруппу ДКМП вошли 80 пациентов (26 женщин и 54 мужчины, средний возраст 45,1±12,9 года) с признаками дилатации как минимум ЛЖ (конечный диастолический размер — КДР >5,5 см) и фракцией выброса (ФВ) <50%; у большинства пациентов все камеры сердца расширены. Средний КДР составил 6,8±1,0 см, конечный диастолический/систолический объемы ЛЖ 220,1±102,6 и 161,1±85,4 мл соответственно, ФВ 27,4±9,9%, левое предсердие 98,0±37,5 мл, правое предсердие 80,7±41,5 мл, правый желудочек 3,2±0,7 см, систолическое давление в легочной артерии 50 (37,5; 61) мм рт.ст. Хроническая сердечная недостаточность имелась у всех больных с синдромом ДКМП: IIА—IIБ—III стадии у 32,5, 61,3 и 6,1%, II—IV функционального класса — у 28,8, 47,5 и 23,7%. Средняя длительность болезни (давность появления симптомов) составила 2 года.

Критериями исключения из основной группы служили инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, инфекционный эндокардит давностью менее 6 мес; врожденные и ревматические пороки сердца (кроме дефекта межпредсердной перегородки без гемодинамически значимого сброса); тиреотоксическое, гипертоническое сердце (гипертрофия ЛЖ более 14 мм); гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП); диффузные болезни соединительной ткани; верифицированные саркоидоз, амилоидоз, болезни накопления, системные васкулиты; лимфопролиферативные заболевания; состояние после химиотерапии антрациклиновыми препаратами; операция на сердце давностью менее 2 мес (включая коронарное стентирование и радиочастотную аблацию), отказ от участия в исследовании.

Группу сравнения составили 50 больных (по 25 женщин и мужчин, средний возраст 53,7±11,7 года) с различными органическими заболеваниями сердца (ишемическая болезнь сердца, врожденные и приобретенные пороки сердца, правожелудочковая недостаточность вследствие хронической тромбоэмболии легочных артерий, ГКМП) без признаков его существенной дилатации и снижения сократимости (КДР ЛЖ менее 6 см, ФВ более 50%), которым проводились операция на открытом сердце (n=47), что позволило получить миокард для морфологического исследования, ЭМБ (n=2) либо аутопсия (n=1).

Исключали пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца, инфекционным эндокардитом, активным ревматическим процессом в последние полгода; тиреотоксикозом, саркоидозом, системными воспалительными и лимфопролиферативными заболеваниями. Цель набора группы сравнения состояла в оценке диагностической значимости серологических и морфологических маркеров миокардита в сопоставлении с основной группой. Всем пациентам проведена ПЦР-диагностика вирусной инфекции в крови и миокарде, 37 — морфологическое (гистологическое) исследование миокарда с оценкой критериев миокардита, 32 — определение уровня антикардиальных антител (АкАТ) в крови; все четыре исследования выполнены 31 больному группы сравнения.

ЭМБ проводили по стандартной методике доступом через бедренную вену биопсийными щипцами Cordis STANDARD 5.5 F 104 FEMORAL с забором 3—5 участков. Интраоперационно забирали фрагменты папиллярной мышцы ЛЖ ушка и левого предсердия. Использовали окраску препаратов гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, а также конго красным и ШИК-реактивом (по показаниям). В миокарде и крови определяли ДНК кардиотропных вирусов (вирусы простого герпеса 1-го, 2-го типов — ВПГ-1,2, герпеса человека 6-го типа — ВГЧ6, Эпштейна—Барр — ВЭБ, цитомегаловирус — ЦМВ, парвовирус В19 — парвоВ19) методом ПЦР в реальном времени в лаборатории «ДНК-технология», в крови — IgG к вирусам в лаборатории НИИ эпидемиологии.

В лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова определялись титры антител (АТ) к антигенам эндотелия, кардиомиоцитам (КМЦ), гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца, а также антинуклеарный фактор (АНФ) — АТ к антигенам ядер КМЦ сердца быка. Использовали метод иммуноферментного анализа с применением чистых антител против IgG человека, меченных ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом) или его аналогами (препарат «Алекса 480»), а также люминесцирующих сывороток против IgG человека производства ННИЭМ им. Н.Ф. Гамалея. Учет результатов проводили с помощью люминесцентных микроскопов Leica (Laborlux и DM4000B) при увеличении 400 и 600.

Как диагностически значимое расценивали обнаружение АНФ в любом титре, всех прочих антител — в титрах 1:160—1:320 и выше. Впервые метод применен более 40 лет назад для исследо-

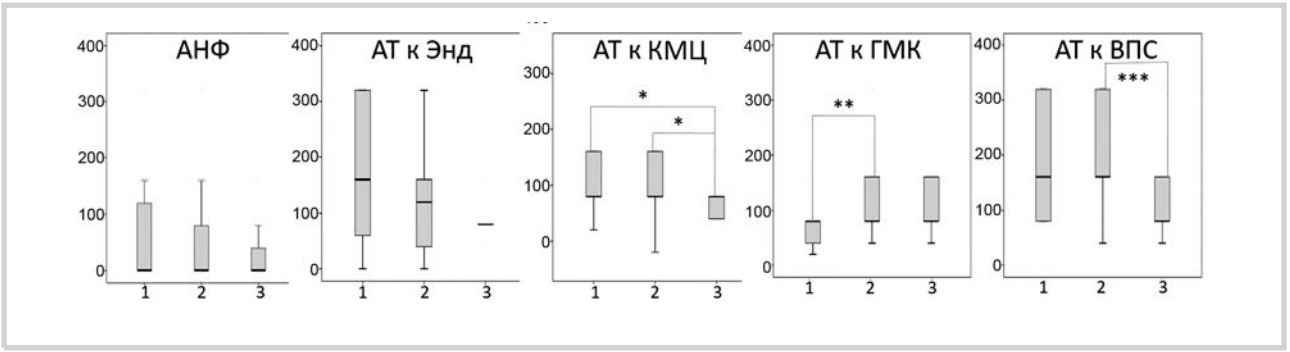

Рис. 2. **Сопоставление уровня АкАТ у пациентов основной группы (с аритмиями и ДКМП) и группы сравнения.**

1 — подгруппа аритмий, 2 — подгруппа ДКМП, 3 — группа сравнения. По оси ординат — кратность повышения титра АТ в разах по отношению к норме (1:40): 2 — 1:80, 3 — 1:160, 4 — 1:320. Энд — эндотелий; ГМК — гладкая мускулатура; ВПС — волокна проводящей системы. * — p<0,001, ** — p<0,05, *** — p=0,001.

вания сывороток больных ревматизмом, у которых выявлены гетерофильные АТ к антигенам интерстициальной соединительной ткани и клеток эндотелия сосудов миокарда быка [8]. При тестировании донорской крови высокоположительные реакции на АкАТ не отмечены, слабоположительные получены у 15,6% доноров [9]. Из дополнительных методик коронарография выполнена 47 больным, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с внутривенным контрастированием — 45, МРТ с гадолинием — 25, сцинтиграфия миокарда — 26.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Обработку данных проводили с помощью программы SPSS 21 for Windows. Количественные признаки представлены как $M\pm d$ (среднее ± одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Проверку нормальности распределения проводили с помощью теста Колмогорова—Смирнова. Для оценки статистической значимости различий использовали критерии Стьюдента, Манна—Уитни, Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

По результатам морфологического исследования миокарда активный/пограничный миокардит (согласно далласским критериям, **рис. 1 см. на цв. вклейке**) диагностирован у 76 (76%) больных основной группы (75% в группе аритмий и 76,3% в группе ДКМП) и у 9 больных группы сравнения (24,3% среди тех, кому выполнено морфологическое исследование; p<0,001).

Повышение уровня АкАТ в основной группе выявлено у 92,8% больных. Подгруппа ДКМП статистически значимо отличалась от подгруппы аритмий только более высокими титрами АТ к антигенам гладкой мускулатуры (p<0,05) **рис. 2**. В группе сравнения реже, чем в основной, выявлялись специфический АНФ, высокие титры АТ к антигенам эндотелия, КМЦ (p<0,01) и волокон проводящей системы сердца (p<0,01). При сопоставлении группы сравнения с подгруппой аритмий отмечены более низкие титры АТ к антигенам КМЦ (p<0,05), при сопоставлении с подгруппой ДКМП — более низкие титры АТ к антигенам КМЦ и волокон проводящей системы (p<0,01).

Вирусный геном в миокарде у больных группы сравнения определялся статистически значимо чаще, чем в основной (65 и 40,2% соответственно; p<0,01), причем это касается в первую очередь парвоВ19 (59,2 и 29,8%; p<0,01) и ВГЧ6 (36,7 и 15,2%; p<0,05); ВЭБ и ВПГ-1,2 чаще выявлялись в основной группе (9,8 и 5,4% по сравнению с 2 и 2%), а ЦМВ выявлен исключительно в ней (5,4%); смешанная инфекция диагностирована у 35,1% вируспозитивных (V+) больных основной группы и у 45,5% пациентов V+ группы сравнения. При сопоставлении группы сравнения с подгруппой больных с синдромом ДКМП статистически значимых различий не получено (вирус в последней выявлен у 46,6%), но тенденция сохранялась. Наиболее редко вирусный геном обнаруживался в подгруппе больных с идиопатическими аритмиями (15,8%). Однако частота обнаружения морфологических признаков активного/пограничного миокардита у больных V+ основной группы оказалась статистически значимо выше, чем в группе сравнения (86,5 и 30,4% соответственно; p<0,001). Этим объясняются высокие специфичность, прогностическая ценность положительного теста (ПЦПТ) и чувствительность вирусного генома в диагностике миокардита в основной группе и более низкая — в обеих сразу **(табл. 1)**.

В основной группе сочетания миокардита с различными генетическими кардиомиопатиями — КМП (синдромом некомпактного миокарда, аритмогенной дисплазией правого желудочка, миопатией и пр.) отмечены у 17,5%, что повлияло как на клиническую картину миокардита, так и на результаты его инструментальной диагностики (в частности, затруднена трактовка повышенного титра АТ к антигенам КМЦ у таких больных). В 5 случаях выявлены признаки постмиокардитического кардиосклероза. У пациентов основной группы без миокардита диагностированы различные генетические КМП, в том числе неуточненной природы, а также идиопатическая ДКМП.

В группе сравнения морфологические признаки миоэндокардита выявлены прежде всего у пациентов с ГКМП (n=2), ревматическим пороком сердца (n=3), а также у 2 больных с синдромом мезенхимальной дисплазии и недостаточностью клапанов, с ишемической болезнью сердца и врожденным пороком сердца (частичным аномальным дренажем легочных вен). При этом вирусный геном не обнаружен только у пациентов с дисплазией. Однако при моноинфекции парвоВ19 у ревматических больных говорить о вирусном генезе миокардита сложно — более вероятна активность ревматического процесса, клинически не диагностированная (типичные гранулемы выявлены в эндокарде у одной из них).

Таблица 1. **Диагностическая значимость обнаружения вирусного генома в крови и миокарде в различных группах, %**

Показатель	Аритмии	ДКМП	Основная группа	Основная + группа сравнения
Вирусный геном в миокарде				
Чувствительность	13,3	52,6	44,4	51,3
Специфичность	75	75	75	59,6
ПЦПТ	66,7	88,2	86,5	65
ПЦОТ	18,8	30,8	27,3	45,6
Вирусный геном в крови				
Чувствительность	11,1	25	23,1	21,6
Специфичность	50	81,3	77,8	82,2
ПЦПТ	50	82,4	78,9	66,7
ПЦОТ	11,1	23,6	21,9	38,9

Примечание. ПЦОТ — прогностическая ценность отрицательного теста.

Таким образом, среди обследованных обеих групп морфологические признаки миокардита имелись у 85 пациентов и отсутствовали у 65, что позволило оценить диагностическую значимость серологических маркеров миокардита, независимо от исходного диагноза. Пациенты с миокардитом отличались статистически значимо более высоким титром АТ к антигенам КМЦ и проводящей системы сердца. Диагностическая значимость АкАТ оказалась сходной в обеих группах и только в основной АНФ в любом титре обладал наибольшими среди всех АТ специфичностью (80—93,8%) и ПЦПТ (80,4—97,4%) в диагностике миокардита **(табл. 2)**.

Наибольшей диагностической значимостью обладала совокупность всех АкАТ. С учетом множества различных комбинаций повышенных титров они были разбиты на 8 кластеров: 1 — абсолютная норма (1:40—1:80 без АНФ), 2 — условная норма (один из титров 1:160 без АНФ), 3 — один из титров (не к антигенам КМЦ) 1:320 без АНФ, 4 — АТ к антигенам КМЦ 1:160—1:320, 5 — типичная комбинация (АТ к антигенам эндотелия и волокон проводящей системы 1:160—1:320 без АНФ), 6 — АНФ 1:40—1:80, 7 и 8 — АНФ 1:160—1:320 с умеренным (до 1:80) или выраженным (1:160—1:320) повышением других титров. Выявление 3—8-го кластеров АТ обладало максимальной чувствительностью в диагностике миокардита среди всех неинвазивных критериев (89,3—88,9%) с хорошей ПЦПТ (80,7—74,2%).

Что касается обнаружения вирусного генома в крови, то этот тест будучи недостаточно чувствительным в выявлении миокардита оказался тем не менее более специфичным по сравнению с выявлением вирусов в миокарде, в том числе после добавления к анализу пациентов группы сравнения **(см. табл. 1)**. Специфичность и ПЦПТ наличия вирусов в крови и миокарде в отношении миокардита были максимально высокими в подгруппе ДКМП. Отметим, что в крови в отличие от миокарда геном парвоВ19 никогда не выявлялся, что может быть подтверждением пассивной роли этого вируса, особенно у больных группы сравнения без морфологических признаков миокардита. В большинстве случаев в крови выявлялся геном ВЭБ (19 больных), при этом наличие одного и того же вируса в крови и миокарде отмечено лишь у 6 пациентов (ВЭБ у 4 и ВГЧ6 у 2). Длительность заболевания у пациентов с виремией меньше, чем у остальных, и составила 1 год.

При оценке диагностической значимости развернутого спектра клинических, лабораторных и инструментальных маркеров миокардита у пациентов основной группы (в группе сравнения такое обследование не выполнялось) установлено, что большинство признаков имеет высокие специфичность и ПЦПТ, но недостаточную чувствительность **(табл. 3)**. Это означает, что их выявление существенно облегчает диагностику миокардита, но их отсутствие не позволяет отвергнуть этот диагноз.

К таким высокоспецифичным признакам относятся полная анамнестическая триада (острое начало, связь дебюта с инфекцией, давность симптомов менее года) и ее компоненты, системные иммунные проявления (бронхиальная астма, артрит/артралгии, аутоиммунный тиреоидит, дерматит, псориаз, неспецифический язвенный колит, кожный васкулит, синдром Шегрена, гломерулонефрит и пр., а также стандартный АНФ, повышение уровня АТ к ДНК, кардиолипину, РФ, гипергаммаглобулинемия), ангины в анамнезе и повышение уровня антистрептолизина О (АСЛО), общевоспалительные изменения, зубцы *Q*/комплексы *QS* на ЭКГ, локальные гипокинезы, выпот в полости перикарда, атриомегалия (при аритмиях). Специфичные признаки встречались редко. Так, средняя длительность аритмии у пациентов с верифици-

Таблица 2. **Диагностическая значимость АкАТ в диагностике миокардита**

АкАТ	Чувствительность, %		Специфичность, %		ПЦПТ, %		ПЦОТ, %	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Специфический АНФ	46,3	45,7	93,8	80	97,4	80,4	25,9	45
Специфический АНФ 1:160—1:320	25	25,9	100	93,3	100	87,5	21,1	42,2
АТ к АГ эндотелия ⩾1:160	48,7	50,6	42,9	66,7	75,5	73,2	18,8	42,9
АТ к АГ КМЦ ⩾1:160	48,8	43,2	64,7	73,3	86,7	74,5	21,2	41,8
АТ к АГ гладкой мускулатуры ⩾1:160	33,8	34,6	56,3	66,7	79,4	65,1	14,5	36,1
АТ к АГ проводящей системы ⩾1:160	80	81,5	41,2	51,1	86,5	75	30,4	60,5
3—8-й кластеры	89,3	88,9	27,3	44,4	80,7	74,2	42,9	69

Примечание. 1 — основная группа; 2 — основная группа и группа сравнения.

Таблица 3. **Диагностическая значимость клинических, лабораторных и инструментальных признаков миокардита в основной группе**

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПТ, %	ПЦОТ, %
Возраст 40 лет и старше	65,8	41,7	78,1	27,8
Длительность заболевания менее года	32,9	87	89,3	28,2
Острое начало	71,1	70	88,5	42,1
Связь с инфекцией	55,3	65,2	84	30,6
Анамнестическая триада	26,3	95,7	95,2	28,2
Частые ангины	22,4	87	85	25,3
Микроваскулярная стенокардия	21,1	78,3	76,2	23,1
Системные иммунные проявления	31,6	91,3	92,3	28,8
Лейкоцитоз	18,6	76,2	72,2	21,9
Увеличение СОЭ	14,3	76,2	66,7	21,1
Повышение уровня СРБ	33,3	73,3	84	20,8
Повышение АСЛО	15,7	83,3	80	18,9
Повышение уровня фибриногена	25	87,5	87,5	25
Общие иммунные изменения (повышение уровня γ-глобулинов, РФ, антител к ДНК, кардиолипину, стандартный АНФ)	15,1	100	100	21,1
Зубцы *Q*/комплексы *QS* на ЭКГ	18,2	83,3	80	21,7
Локальные гипокинезии (ЭхоКГ)	12	91,3	81,8	24,1
Перикардиальный выпот (ЭхоКГ, МСКТ, МРТ)	20	87	83,3	25
Внутрисердечный тромбоз (ЭхоКГ, МСКТ, МРТ)	13,3	87	76,2	23,5
Отсроченное накопление контрастного препарата (МСКТ)	54,1	62,5	87	22,7
Отсроченное накопление контрастного препарата (МРТ)	50	62,5	75	35,7
Очаговые дефекты перфузии (сцинтиграфия)	41,7	100	100	12,5

рованным миокардитом составила 6 лет (лишь у 3 менее года), что ненамного меньше, чем у больных без миокардита (7,5 года).

Достаточно специфична для миокардита стенокардия и/или ишемия при неизмененных коронарных артериях, которая отражает наличие микроваскулита. Возможно сочетание микроваскулита с коронарным атеросклерозом: при компьютерной томографии (КТ) или коронарографии гемодинамически значимые стенозы (более 50%) выявлены у 3 больных основной группы с миокардитом, еще у 10 отмечен начальный коронарный атеросклероз. У пациентов с атеросклерозом ишемия, таким образом, также может быть проявлением миокардита.

К немногочисленным признакам с высокой чувствительностью относятся возраст старше 40 лет (заметно снижается доля генетических причин аритмий и синдрома ДКМП), острое начало и связь с инфекцией (встречаются существенно чаще полной триады), а также любые нарушения перфузии при сцинтиграфии и отсроченное накопление по данным КТ/МРТ. Поскольку эти инструментальные признаки недостаточно специфичны (диагностическая значимость очаговых нарушений перфузии при сцинтиграфии требует дальнейшей проверки в связи с небольшим числом наблюдений), их активное выявление целесообразно в отсутствие других данных в пользу миокардита, когда необходимо доказать поражение миокарда как таковое.

Следует отметить некоторые корреляции, выявленные между клиническими и морфологическими признаками миокардита. Отмечены статистически значимые корреляции кластера АкАТ с наличием лимфоидной инфильтрации миокарда, субэндокардиального липоматоза, гибелью КМЦ. Некроз чаще отмечался у пациентов с острым началом заболевания, при наличии генома ЦМВ в крови и миокарде, а также во всех случаях выявления повышенного уровня тропонина (его определение проведено единичным больным). У больных с некрозом миокарда статистически значимо чаще регистрировались пароксизмы неустойчивой и устойчивой желудочковой тахикардии (68,8 и 37,8 соответственно; $p<0,05$), а также внутрисердечный тромбоз по данным ЭхоКГ (31,3 и 10,1 соответственно; $p<0,01$), что патогенетически вполне закономерно.

Субэндокардиальный липоматоз, выявленный в 42% биопсий, может рассматриваться не только как характерное морфологическое проявление миокардита, ассоциированное с мелкоочаговым фиброзом и склерозом эндокарда, но и как морфологический маркер устойчивых нарушений ритма (отмечен у 73,3% больных с воспалительной природой идиопатических аритмий) и возможное следствие воздействия АТ к антигенам эндотелия, титр которых у больных с липоматозом статистически значимо выше, чем без него ($p<0,01$).

На основании полученных данных нами выделены признаки с высокой (на уровне 90%) чувствительностью или специфичностью (им присвоено по 2 балла) и менее значимые (по 1 баллу) в диагностике миокардита у пациентов с идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП.

Наиболее диагностически значимые признаки миокардита:

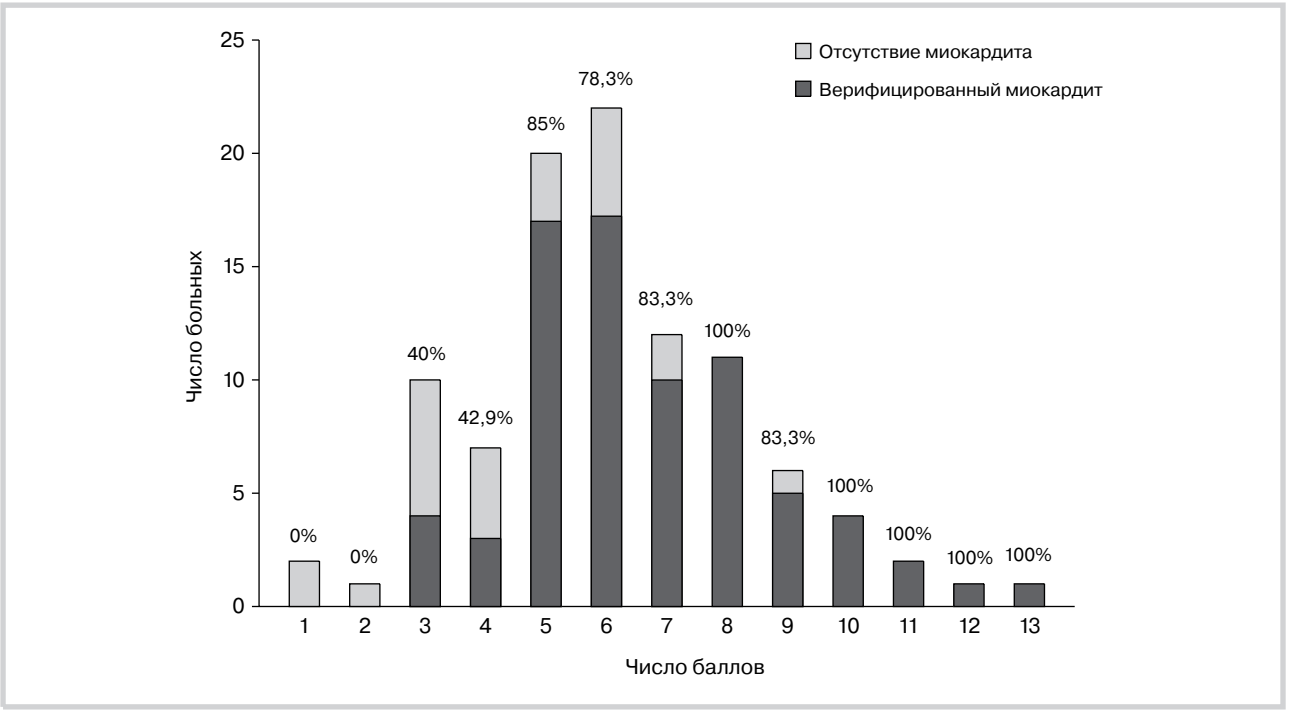

Рис. 3. **Частота верификации диагноза «миокардит» при морфологическом исследовании миокарда в зависимости от количества неинвазивных диагностических критериев (баллов).**

Объяснения в тексте.

1. Большие критерии (2 балла)

Анамнестическая триада (или острое начало + связь с инфекцией)

Системные иммунные проявления

Высокие титры АкАТ (3—8-й кластеры)

2. Малые критерии (1 балл)

Возраст 40 лет и старше

Острое начало

Связь с инфекцией

Давность до года

Ангины/тонзиллит

Микроваскулярная стенокардия/ишемия (может сочетаться с атеросклерозом)

Вирусный геном в крови

Лейкоцитоз, СРБ, увеличение СОЭ, фибриногена

Повышение уровня АСЛО

Общие иммунные изменения в крови

Положительный тропонин

Q/QS на ЭКГ

Атриомегалия (аритмии)

Локальные гипокинезы (ЭхоКГ)

Выпот в перикарде

Нарушения перфузии (сцинтиграфия)

Отсроченное накопление (КТ/МРТ)

Подсчет баллов у каждого пациента и последующее применение простого диагностического правила **(табл. 4)** позволяют проводить индивидуальную оценку вероятности миокардита и целесообразность выполнения биопсии миокарда. Наличие у больного 5—7 и особенно 8 баллов и более приближает вероятность обнаружения миокардита к 100% **(рис. 3)**. Этапы установления диагноза миокардита с помощью неинвазивных исследований могут быть также более наглядно представлены в форме алгоритма **(рис. 4)**.

1. Значение анамнеза при подозрении на миокардит невозможно переоценить. При наличии анамнестической триады, системных иммунных проявлений, а также отчетливого эффекта стероидной терапии в анамнезе (нашим пациентам она ранее не проводилась) вероятность миокардита сразу рассматривается как высокая, что позволяет перейти к этапу оценки уровня АкАТ: любое повышение их уровня (3—8-й кластер) следует рассматривать как подтверждение диагноза, биопсия в этом случае не обязательна, но желательна для уточнения вида миокардита и наличия вирусного генома. При нормальном уровне АТ диагноз миокардита остается вероятным (возможны неиммунные механизмы), однако биопсия для его верификации в этом случае безусловно целесообразна.

2. В отсутствие больших диагностических признаков необходим целенаправленный поиск других маркеров ми-

Таблица 4. **Диагностическое правило применения критериев миокардита**

Число баллов	Число критериев	Вероятность миокардита
1—2	1 большой/2 малых критерия и менее	Низкая
3—4	2 больших/1 большой и 1—2 малых/3—4 малых	Средняя
5—7	3 больших/2 больших и 1 малый/1 большой и 3—5 малых	Высокая
8 и более	3 больших и 2 малых/2 больших и 4 малых	Очень высокая

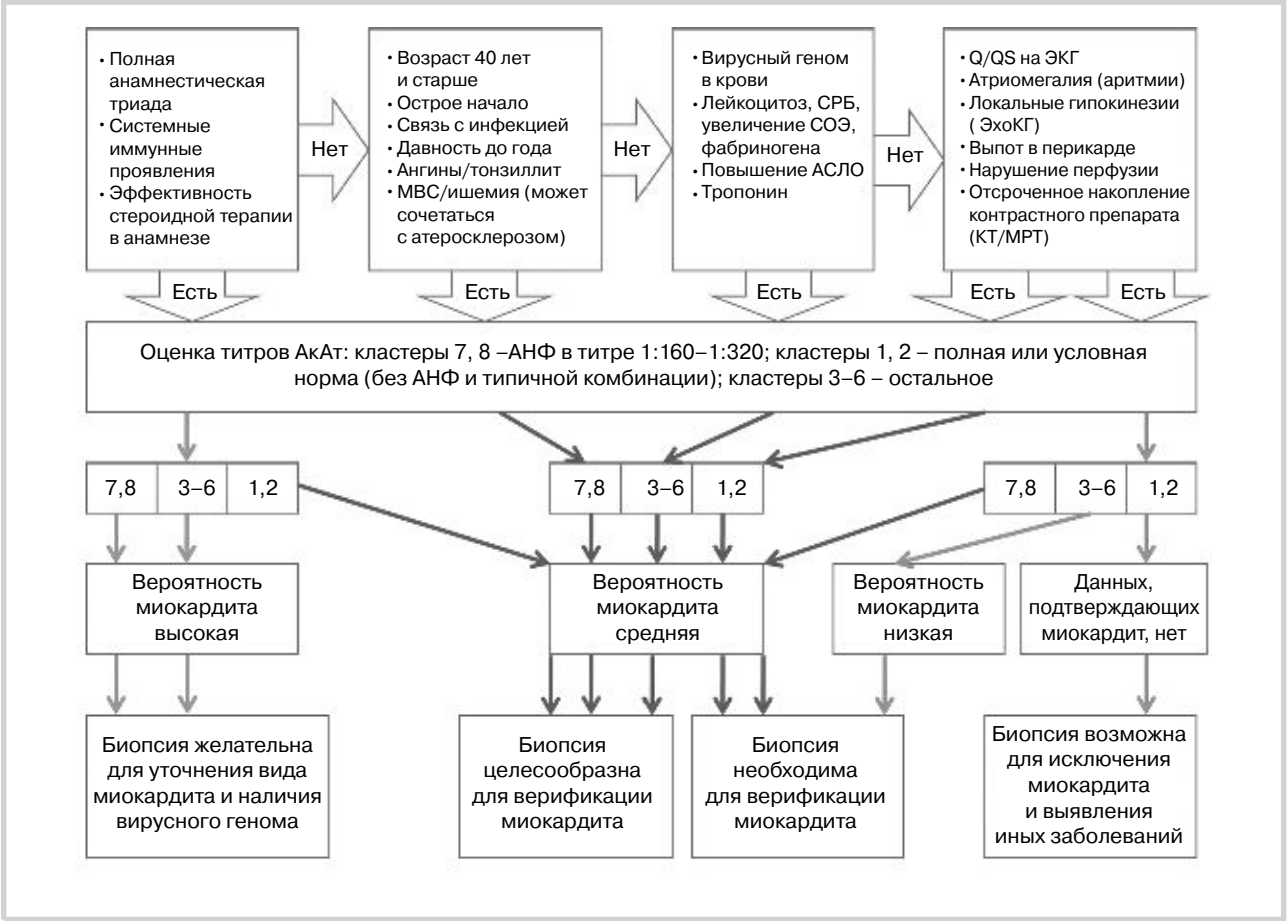

Рис. 4. **Алгоритм клинико-лабораторно-инструментальной диагностики миокардита у пациентов с идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП.**

Объяснения в тексте.

окардита из разных подгрупп (анамнестических, лабораторных, инструментальных), при обнаружении хотя бы некоторых из них имеется средняя вероятность миокардита. Целесообразность биопсии имеется у всех больных этой подгруппы, но в отсутствие диагностически значимого повышения титров АкАТ диагноз миокардита (с последующим назначением терапии) не может быть установлен без проведения биопсии. При обнаружении вирусного генома в крови ЭМБ становится менее актуальной в связи с тем, что уже имеются безусловные показания к противовирусной терапии.

3. В отсутствие не только больших, но и дополнительных критериев миокардита его вероятность у пациентов с идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП должна рассматриваться как низкая до получения анализа крови на АкАТ: при нормальных титрах миокардит может быть исключен, при повышенных необходима биопсия. Оценка уровня АкАТ является завершающим этапом перед решением вопроса о биопсии не только в связи с их высокой чувствительностью и специфичностью, но с учетом значимости степени иммунной активности для выбора режима иммуносупрессивной терапии.

Алгоритм не включает оценку симптомов, поскольку речь идет об определенных категориях больных — с идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП. У пациентов с ДКМП обязательным является исследование коронарных артерий (МСКТ или коронарография), однако выявление коронарного атеросклероза не исключает дальнейшего поиска миокардита. При подозрении на острый инфарктоподобный миокардит также обязательно проводится оценка коронарного русла, на первый план выходит и проведение МРТ с гадолинием. У многих больных одновременно с верификацией миокардита необходима попытка выявления различных форм генетических КМП.

Обсуждение

Объектом изучения в данном исследовании стали пациенты с идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП, частота выявления миокардита у которых, по данным литературы, варьирует от 0 до 80%. В связи с этим представляют интерес непосредственные результаты морфологического исследования.

Среди 20 пациентов с идиопатическими аритмиями (преимущественно мерцательной аритмией, но также желудочковой экстрасистолией и блокадой левой ножки пучка Гиса) миокардит выявлен у 75%, вирусный геном — всего у 15,8% (что, вероятно, следует считать одним из объяснений относительно благоприятного течения мио-

кардита). В единичных исследованиях при мерцательной аритмии частота развития миокардита достигала 66%, вирусный геном не изучался [10]. Нашим больным ЭМБ проводилась преимущественно при наличии высоких титров АкАТ (что делало обоснованным клиническое подозрение на миокардит), однако высокая частота латентного миокардита при идиопатических аритмиях в целом, безусловно, отражает истинное положение вещей.

То же касается и синдрома ДКМП — среди 80 наших пациентов миокардит выявлен у 76,3%, в 46,6% случаев — вирусный, в том числе на фоне генетических заболеваний миокарда. В связи с этим интересны данные, полученные в группе сравнения — частота обнаружения вирусного генома в миокарде оказалась у них выше, чем в основной, однако миокардит выявлялся статистически значимо реже. Это доказывает определяющую роль макроорганизма в развитии миокардита с дисфункцией сердца и свидетельствует, что обнаружение вируса не может являться единственным ориентиром при выборе лечения.

Высокий процент больных V+ в группе сравнения может объясняться бóльшим объемом материала (он получен почти исключительно интраоперационно, из левых камер), более старшим возрастом (есть предположения, что парвоВ19 является лишь «свидетелем» заболевания [11]), недообследованностью пациентов хирургических стационаров, недостаточных возможностях выявления латентного ревмокардита, а также, вероятно, о более высокой, чем принято считать, частоте развития миокардита на фоне генетически детерминированных заболеваний миокарда и клапанов. По данным некоторых авторов, частота обнаружения вирусов у пациентов без ДКМП, оперированных на открытом сердце, достигает 85% [12]; есть также сведения о высокой частоте развития вирусного миокардита у больных с декомпенсированной ГКМП [13].

Нами установлена также высокая диагностическая значимость определения генома кардиотропных вирусов в крови, чему в европейских рекомендациях не придается существенного значения [6]. Можно согласиться со скептическим отношением авторов к определению противовирусных АТ («рутинное определение не рекомендуется для диагностики миокардита, за исключением АТ к вирусу гепатита С — HCV, риккетсиям, боррелиям в эндемичных зонах», [6]), оценка которых имеет смысл только в динамике. Однако значение оценки виремии в постановке диагноза миокардита и выборе лечения неоднократно показано в литературе [14—16]. Одновременное отсутствие вируса в миокарде ставит под сомнение его прямую повреждающую роль в патогенезе миокардита [17], но в этом случае нельзя исключить роль вируса в индукции иммунного ответа (по аналогии с системными проявлениями инфекции HCV).

Следующим существенным результатом исследования представляется доказательство высокой клинической значимости АкАТ в диагностике миокардита. В мире до сих пор не выработано однозначного отношения к этому тесту, в широкой клинической практике он не используется (хотя применяется у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями), что в значительной степени обусловлено отсутствием валидизированной методики их определения. Можно ожидать, что с появлением такой методики в Падуе тест на АкАТ получит признание не только в эксперименте [18], но и в европейских рекомендациях по миокардиту.

Наши данные свидетельствуют об одновременно высокой чувствительности и специфичности спектра АТ, чего лишены практически все остальные маркеры воспаления. Специфический АНФ как маркер аутоиммунного миокардита в англоязычной литературе не встречается, все упоминания АНФ и антител к ДНК касаются случаев миокардита при системной красной волчанке. Отечественными авторами изучена роль абзимов — каталитических АТ, способных вызывать гидролиз и раскручивание ДНК: показано не просто двукратное повышение их уровня у больных с иммунным миокардитом, но корреляция с тяжестью течения [19, 20]. Наибольшая диагностическая значимость установлена нами для полного набора АТ (3—8-й кластер), что делает этот тест скрининговым и одновременно ключевым в диагностике миокардита.

Оценка диагностической значимости более известных неинвазивных маркеров миокардита показала, что большинство из них не обладает необходимой чувствительностью: это касается и широко изучаемых у больных с нарушениями ритма и ДКМП биомаркеров воспаления, в первую очередь СРБ, уровень которого редко сопоставлялся с результатами биопсии. По некоторым данным, он не коррелирует с морфологическими признаками миокардита (включая определение самого СРБ в ткани) у больных с ДКМП [21]. Нами получены данные о высокой специфичности основных маркеров воспаления, но еще большее значение имело выявление ряда иммунных показателей (АТ к ДНК и пр.), которые могут выявляться и у больных без системных иммунных проявлений.

Среди инструментальных методов весьма специфичная информация может быть получена при ЭхоКГ, сцинтиграфии, МРТ, а также МСКТ (что практически неизвестно по литературе); и хотя чувствительность этих методов в выявлении миокардита не превышала 40—55%, их роль в комплексной диагностике представляется нам несколько шире, чем это следует из европейских рекомендаций: они дают возможность визуализировать диффузное и/или неравномерное повреждение миокарда у пациентов с характерным анамнезом и высокими титрами АкАТ, верифицировать субстрат болезни.

Предложенный алгоритм поэтапного определения вероятности миокардита отличается от последних рекомендаций 2013 г. тем, что построен на точном сопоставлении данных биопсии миокарда и неинвазивного обследования в едином исследовании и в качестве ключевого теста включает оценку уровня АкАТ. Алгоритм может применяться для диагностики миокардита при невозможности выполнения ЭМБ либо для уточнения показаний к ней. Безусловно, только ЭМБ дает возможность определить персистенцию вирусов в миокарде, однако следует учитывать следующее: 1) этот процесс меняется во времени; 2) при выявлении вируса не всегда требуется лечение; 3) лечение при выявлении вирусов не всегда возможно; 4) противовирусная терапия не исключает необходимости иммуносупрессивной терапии. Все это позволяет во многих случаях ставить диагноз миокардита и проводить терапию без ЭМБ [22].

Будучи ориентирован на наиболее сложные для неинвазивной диагностики группы больных с миокардитом, алгоритм может быть опробован и при других формах это-

го заболевания, что делает актуальным продолжение работы.

Заключение

Среди больных с идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП миокардит различной степени активности (изолированный или в сочетании с генетическими КМП) при морфологическом исследовании диагностирован у 76% (соответственно 75 и 76,3%), что статистически значимо больше, чем в группе сравнения (24,3%; $p<0,001$).

Частота обнаружения вирусного генома в миокарде при аритмиях статистически значимо меньше, чем при ДКМП (15,8 и 46,6%; $p<0,05$), что может служить одним из объяснений отсутствия систолической дисфункции в группе аритмий. В группе сравнения вирусный геном в миокарде определялся статистически значимо чаще, чем в основной (67,3 и 40,2%; $p<0,01$), однако морфологические признаки миокардита у больных V+ встречались статистически значимо реже (30,4 и 86,5%; $p<0,001$), что подтверждает определяющую роль характера ответа организма на вирусную инвазию в развитии болезни и снижает диагностическую значимость определения вирусов у больных без ДКМП. Чувствительность наличия вирусов в миокарде в выявлении миокардита в обеих/только в основной группе составила 51,3 и 44,4%, специфичность — 59,6 и 75%, ПЦПТ — 60,4 и 86,5%, ПЦОТ — 45,6 и 27,3%.

Вирусный геном в крови в основной группе выявлялся несколько чаще, чем в группе сравнения (22,4 и 14,9%; $p>0,05$). Выявление генома вирусов в крови не менее целесообразно, чем в миокарде: чувствительность наличия вирусов в крови составляет в обеих/только в основной группе 21,6 и 23,1%, специфичность — 82,2 и 77,8%, ПЦПТ — 66,7 и 78,9%, ПЦОТ — 38,9 и 21%.

Наибольшей значимостью в диагностике миокардита при расчете в основной группе и группе сравнения обладают АкАТ: АНФ с антигеном сердца быка (чувствительность, специфичность, ПЦПТ и ПЦОТ 45,7, 80, 80,4 и 45%), 3—4-кратное повышение титров АТ к антигенам эндотелия (50,6, 66,7, 73,2 и 42,9%), КМЦ (43,2, 73,3, 74,5 и 41,8%), волокон проводящей системы сердца (81,5, 51,1, 75 и 60,5%), а также 3—8-й кластер АТ (88,9, 44,4, 74,2 и 69%). При расчете в основной группе значения оказались несколько выше, но существенно не изменились, что доказывает универсальность критериев.

К клиническим и лабораторно-инструментальным признакам с высокой специфичностью (более 70%) и ПЦПТ, но не чувствительностью в выявлении миокардита относятся анамнестическая триада (острое, недавнее начало заболевания, его связь с перенесенной инфекцией), системные иммунные проявления, длительность заболевания менее гола, частые ангины в анамнезе, микроваскулярная стенокардия/ишемия, повышение уровня лейкоцитов, СРБ, АСЛО, РФ, антител к ДНК, тропонина, локальные гипокинезии, перикардиальный выпот, очаговые дефекты перфузии при сцинтиграфии миокарда. Чувствительностью выше 50% обладают возраст старше 40 лет, острое начало, связь заболевания с инфекцией, отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде по данным МСКТ или МРТ.

Разработано диагностическое правило, основанное на подсчете количества баллов (по 2 балла — большие критерии и по 1 баллу — малые критерии диагноза), которое позволяет индивидуально устанавливать вероятность миокардита у больных с идиопатическими аритмиями и синдромом ДКМП как для определения показаний к ЭМБ, так и в отсутствие возможности ее проведения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дерюгин М.В., Бойцов С.А. *Хронические миокардиты*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2005. [Deriugin MV, Boytsov SA. *Chronic myocarditis*. SPb.: ELBI-SPb; 2005. (In Russ.)].
2. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Классификация некоронарогенных заболеваний миокарда. *Кардиология*. 2008;48(9):53-58. [Paleev NR, Paleev FN. Classification of noncoronarogenic diseases of the myocardium. *Kardiologiia*. 2008;48(9):53-58. (In Russ.)].
3. Escher F, Tschöepe C, Lassner D, Schultheiss HP. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(8):739-748. https://doi.org/10.5543/tkda.2015.47750
4. Cooper LT Jr, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Glob Heart*. 2014;9(1):121-129. https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.007
5. Благова О.В., Недоступ А.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу). *Российский кардиологический журнал*. 2014;(5):13-22. [Blagova OV, Nedostup AV. contemporary masks of the myocarditis (from clinical signs to diagnosis). *Journal of Cardiology*. 2014;(5):13-22. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-5-13-22
6. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; 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. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht210
7. Röttgen R, Christiani R, Freyhardt P, Gutberlet M, Schultheiss HP, Hamm B, Kühl U. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters. *Eur Radiol*. 2011;21(6):1259-1266. https://doi.org/10.1007/s00330-010-2022-1
8. Белецкая Л.В., Данилова Т.А. *Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии. Иммунолюминесценция в медицине*. М.: Медицина; 1997:145-183. [Beletskaya LV, Danilova TA. *Immunofluorescence method in immunopathology. Immuno Fluorescence in medicine*. M.: Medicine; 1997:145-183. (In Russ.)].
9. Данилова Т.А., Куприянова А.Г., Куренкова Л.Г. Гетерофильные антитела к антигенам интерстициальной соединительной ткани и эндотелия сосудов миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2004;3:5-8. [Danilova TA, Ku-

priyanova AG, Kurenkova LG. heterophilic antibodies to interstitial connective tissue and vascular endothelium in myocardial diseases of the cardiovascular system. *Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2004;3:5-8. (In Russ.)].

10. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-1184.
11. Koepsell SA, Anderson DR, Radio SJ. Parvovirus B19 is a bystander in adult myocarditis. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(6):476-481. https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.02.002
12. Kuethe F, Lindner J, Matschke K, Wenzel JJ, Norja P, Ploetze K, Schaal S, Kamvissi V, Bornstein SR, Schwanebeck U, Modrow S. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009;49(11):1660-1666. https://doi.org/10.1086/648074
13. Frustaci A, Verardo R, Caldarulo M, Acconcia MC, Russo MA, Chimenti C. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. *Eur Heart J*. 2007;28(6):733-740.
14. Fett JD. Diagnosis of viral cardiomyopathy by analysis of peripheral blood? *Expert Opin Ther Targets*. 2008;12(9):1073-1075. https://doi.org/10.1517/14728222.12.9.1073
15. von Olshausen G, Hyafil F, Langwieser N, Laugwitz KL, Schwaiger M, Ibrahim T. Detection of acute inflammatory myocarditis in Epstein Barr virus infection using hybrid 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2014;13011):925-926. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011000
16. Simpson KE, Storch GA, Lee CK, Ward KE, Danon S, Simon CM, Delaney JW, Tong A, Canter CE. High Frequency of Detection by PCR of Viral Nucleic Acid in The Blood of Infants Presenting with Clinical Myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(2):399-404. https://doi.org/10.1007/s00246-015-1290-6
17. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res.* 2003;60(1):11-25.
18. Caforio AL, Angelini A, Blank M, Shani A, Kivity S, Goddard G, Doria A, Schiavo A, Testolina M, Bottaro S, Marcolongo R, Thiene G, Iliceto S, Shoenfeld Y. Passive transfer of affinity-purified anti-heart autoantibodies (AHA) from sera of patients with myocarditis induces experimental myocarditis in mice. *Int J Cardiol*. 2015;179:166-177. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.165
19. Калинина Е.В., Пономаренко Н.А., Дурова О.М., Палеев Ф.Н., Воробьев И.И., Кекенадзе Н.Н., Шогенов З.С., Земцова М.Е., Гнучев Н.В., Габибов А.Г. Каталитические аутоантитела при аутоиммунном миокардите: клинические и морфологические проявления. *Терапевтический архив*. 2005;77(9):65-70. [Kalinina EV, Ponomarenko NA, Durova OM, Paleev FN, Vorob'ev II, Kekenadze NN, Shogenov ZS, Zemtsova ME, Gnuchev NV, Gabibov AG. Catalytic autoantibodies in autoimmune myocarditis: clinical and pathogenetic implications. *Ter Arkh*. 2005;77(9):65-70. (In Russ.)].
20. Мальцев К.А., Хитров А.Н., Введенская О.Ю., Пономаренко Н.А., Исаева М.А., Климова М.В., Третьяк Е.В., Шогенов З.В., Алекберова З.С., Габибов С.В., Сучков С.В. Каталитические аутоантитела — новый молекулярный инструмент в кардиологии и офтальмологии. *Терапевтический архив*. 2006;78(11):70-76. [Mal'tsev KA, Khitrov AN, Vvedenskaia OIu, Ponomarenko NA, Isaeva MA, Klimova MV, Tret'iak EB, Shogenov ZS, Alekberova ZS, Gabibov SV, Suchkov SV. Catalytic autoantibodies — a new molecular instrument in cardiology and ophthalmology. *Ter Arkh*. 2006;78(11):70-76. (In Russ.)].
21. Zimmermann O, Bienek-Ziolkowski M, Wolf B, Vetter M, Baur R, Mailänder V, Hombach V, Torzewski J. Myocardial inflammation and non-ischaemic heart failure: is there a role for C-reactive protein? *Basic Res Cardiol*. 2009;104(5):591-599. https://doi.org/10.1007/s00395-009-0026-2
22. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Донников А.Е., Кадочникова В.В., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Сулимов В.А. ДКМП как клинический синдром: результаты нозологической диагностики с применением биопсии миокарда и дифференцированного лечения у вирус-позитивных и вирус-негативных больных. Российский кардиологический журнал 2016;(1):7-19. [Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, Sedov VP, Donnikov AV, Kadochnikova VV, Zaydenov VA, Kupriyanova AG, Sulimov VA. DCMP as a clinical syndrome: results of nosological diagnostics with myocardial biopsy and differentiated treatment in virus-positive and virus-negative patients. *Journal of Cardiology*. 2016;(1):7-19. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-7-19

Поступила 03.12.16

К статье *О.В. Благовой и соавт.* «Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики)»

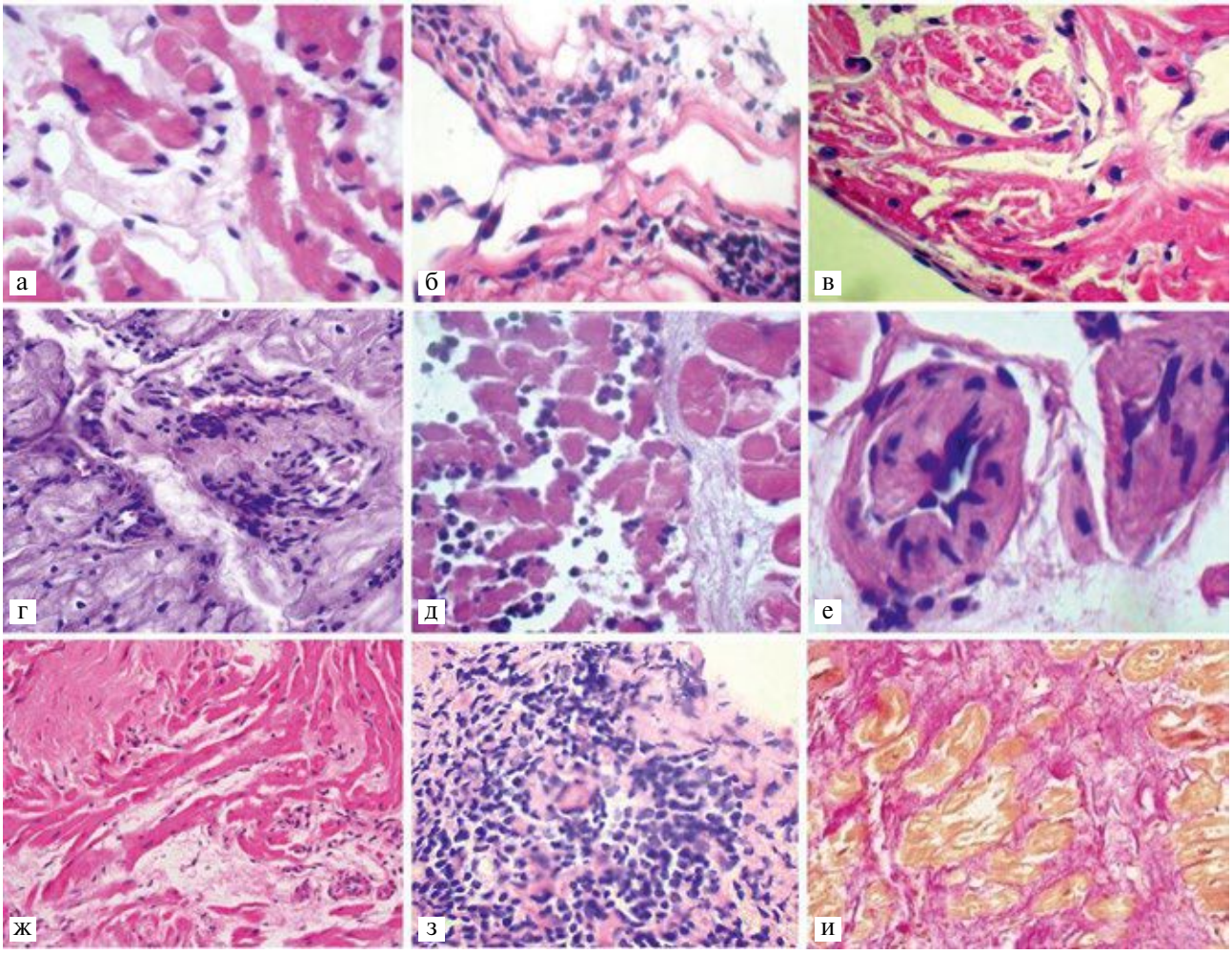

Рис. 1. **Морфологические признаки миоэндокардита у больных с идиопатическими аритмиями (верхний ряд), синдромом ДКМП (средний ряд) и в группе сравнения (нижний ряд).**
Окраска гематоксилином и эозином (а—з) и по Ван-Гизону (и), большое (а—в, д, е, з) и малое (г, ж, и) увеличение. Лимфоцитарные инфильтраты, содержащие более 14 клеток, в интерстиции (а—д, ж, з), пристеночном эндокарде (б), с примесью эозинофилов (д), некроз (г), продуктивный васкулит (е), периваскулярный (ж) и перимускулярный (и) склероз.