

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАГАЛЬНОЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ В УМОВАХ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ

за редакцією
проф. Л. С. Бабінець



Навчально-
методичний
посібник



Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського
Асоціація сімейної медицини Тернопільщини

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАГАЛЬНОЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ В УМОВАХ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ

Навчально-методичний посібник

(за редакцією проф. Л.С. Бабінець)



Львів

Видавець Марченко Т.В.

2022

Рецензенти:

Сидорчук Л.П. – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Гребеник М.В. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини ФПДО Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

*Рекомендовано до видання вченою радою
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
(протокол №6 від 25 червня 2022 року)*

А 43 Актуальні питання загальнолікарської практики в умовах невизначеності: Навч.-метод. посіб. / за ред. проф. Л.С. Бабінець. – Львів : Видавець Марченко Т.В., 2022.- 746 с.

ISBN 978-617-7937-70-7

Навчально-методичний посібник «Актуальні питання загальнолікарської практики в умовах невизначеності» «живим», тобто таким, що містить інформацію, яка є проміжним підсумком клінічного і наукового досвіду медичної практики у військовий час, боротьби з коронавірусною хворобою, а також таким, що змінюється на марші, а значить, буде мати продовження. Посібник слугуватиме оптимізації системи охорони здоров'я у галузі загальної практики, підготовки якісних високопрофесійних фахівців, які повинні ефективно працювати в умовах невизначеності - в умовах воєнних подій, пандемії коронавірусної інфекції, а також при вирішення інших нагальних запитів медичної практики.

Автори сподіваються, що запропоновані ними алгоритми ведення пацієнтів згідно із сучасними вітчизняними та міжнародними рекомендаціями будуть цінними для практичної медицини.

Матеріали, викладені у навчально-методичному посібнику, можуть бути цінними для широкого кола фахівців-практиків у галузі медицини – студентів старших курсів медичних вузів, лікарів-інтернів за фахом, лікарів загальної практики-сімейних лікарів, дільничних терапевтів і педіатрів, лікарів-спеціалістів, які дотичні до співпраці з ПМД, а також для викладачів і науковців у цих галузях, які об'єднані спільною метою – надання високопрофесійної, доступної та якісної медичної допомоги громадянам України в умовах невизначеності, які ми переживаємо в Україні.

УДК 616.1/4 (075.6)

Відтворення цієї книги чи якоїсь її частини заборонено без письмової згоди видавництва. Будь-які спроби порушення авторських прав переслідуюватимуться у судовому порядку.

ISBN 978-617-7937-70-7

© Л.С.Бабінець та ін., 2022
© Видавець Марченко Т. В., 2022

23. СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ МІОКАРДИТУ: ПРО ЩО ВАРТО ЗНАТИ СІМЕЙНОМУ ЛІКАРЮ

Видатний американський кардіолог професор Юджин Браунвальд дав визначення міокардиту як «ураження серця запальної природи з залученням у процес кардіоміоцитів, інтерстицію, судин і часто перикарду».

Достовірну частоту міокардиту визначити важко, оскільки клінічні прояви цього захворювання дуже різноманітні, а загальноприйняті та чутливі гістологічні стандарти відсутні, та й ендоміокардіальна біопсія проводиться нечасто. Звіти за результатами розтинів містять різні оцінки захворюваності на міокардит залежно від досліджуваної популяції, з оцінками від 0,12% до 12%. Повідомлення про те, що існує висока поширеність вірусних геномів у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) і що вірусні генomi частіше зустрічаються у пацієнтів з хронічною ДКМП, ніж у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, свідчить про те, що вірусний міокардит може призвести до значного обтяження захворювання у популяції.

У більшості досліджень по вивченню гострого міокардиту відзначається незначне переважання захворювання у чоловіків, порівняно з жінками, що може бути частково обумовлено статевими гормонами. В експериментальних дослідженнях показано, що у самок мишей естрогенні гормони захищають від вірусемії та вірусного інфікування кардіоміоцити, а також зменшують потенційно шкідливу запальну відповідь міокарда. Навпаки, у дослідженнях на самцях мишей було показано, що тестостерон здійснює шкідливий вплив через пригнічення протизапальних реакцій.

На міокардит найчастіше страждають молоді люди. Так, середній вік пацієнтів з гігантоклітинним міокардитом (ГКМ) становив 42 роки, а середній вік дорослих пацієнтів з іншими формами міокардиту коливався від 20 до 51 року. Гострий міокардит був причиною раптової смерті до 12% випадків при розтині пацієнтів віком до 40 років, військовослужбовців, та молодих спортсменів.

Спричиняти міокардит можуть різноманітні інфекційні та неінфекційні захворювання. Найпоширенішою причиною міокардиту є *вірусна інфекція*, причому аденовірус та ентеровірус (включаючи вірус Коксакі) були найбільш часто ідентифікованими вірусами. Останнім часом найбільш часто у зразках ендоміокардіальної біопсії виявляли геном парвовірусу, вірусу гепатиту В і вірусу герпесу-6 людини. Серологічні дослідження, переважно в Японії, пов'язують вірус гепатиту С з міокардитом і ДКМП. Рідше виявляють асоційовані з міокардитом цитомегаловірус, вірус простого герпесу та вірус Епштейна-Барра.

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) асоціюється з міокардитом і ДКМП. Хоча пряме ураження міокарда ВІЛ зустрічається рідко, кардіоміопатія у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може бути спричинена супутніми інфекціями, прийомом антиретровірусних препаратів або пригніченням скоротливості серця глікопротеїном ВІЛ 1 типу. У дослідженнях, проведених до ери високоактивної

антиретровірусної терапії, міокардит був виявлений у більш, ніж 50% пацієнтів. З моменту впровадження високоактивної антиретровірусної терапії частота міокардитів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які проживають у розвинених країнах, значно знизилася. Однак у країнах, що розвиваються, де доступність високоактивної антиретровірусної терапії обмежена, захворюваність на ВІЛ-асоційований міокардит продовжує зростати.

Хоча численні *бактеріальні інфекції* можуть викликати міокардит, бактеріальний міокардит зустрічається набагато рідше, ніж вірусний міокардит. Бактерії, що продукують токсини, включаючи клостридії та дифтерію, можуть викликати серйозне ураження міокарда. Бактеріємія з будь-якого джерела може призвести до міокардиту, причому найпоширенішими збудниками є менінгококи, стрептококи та лістерії.

Спірохета *Borrelia burgdorferi*, що викликає хворобу Лайма, може призвести як до гострого, так і до хронічного міокардиту. І хоча повне одужання є нормою, міокардит у перехворівших на хворобу Лайма іноді зберігається довго і може призвести до хронічної серцевої недостатності.

Інфекція найпростішими *Trypanosoma cruzi* (хвороба Шагаса), яка поширена в Центральній та Південній Америці, може проявлятися як гострий міокардит або хронічна кардіоміопатія. Вважається, що механізм розвитку полягає в імунній активації після інфекції. Перикардіальний випіт є поширеним у гострій фазі, тоді як хронічна фаза часто характеризується ДКМП, сегментарними аномаліями руху стінки та аневризмою верхівки лівого шлуночка. Електрокардіографічні зміни включають блокаду правої ніжки пучка Гіса, передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса та АВ-блокаду.

Серед неінфекційних причин *ліки* можуть викликати запалення міокарда шляхом прямого токсичного впливу на серце або викликаючи реакції гіперчутливості. Токсичність антрациклінів є відносно поширеною, кокаїн також може бути причетним до гострого міокардиту, але численні інші ліки можуть викликати кардіотоксичність, зокрема циклофосфамід, фенітоїн, зидовудин та амфетаміни. Реакції гіперчутливості, спричинені лікарськими засобами, можуть викликати еозинофільний міокардит, який часто реагує на відміну препарату, що викликає порушення, хоча часто необхідна допоміжна терапія кортикостероїдами. Ліки, пов'язані з гіперчутливістю міокарду, включають деякі протисудомні та антипсихотичні засоби, а також ряд антибіотиків. Можливість розвитку міокардиту, викликаного лікарськими засобами, слід враховувати у будь-якого пацієнта, який приймає ліки за рецептом або без рецепта, особливо якщо є еозинофілія або еозинофільна інфільтрація міокарда.

Системні захворювання, зокрема синдром Чарга-Стросса, рак і гіпереозинофільний синдром, а також деякі протозойні, гельмінтозні та паразитарні інфекції також можуть спричинити еозинофільний міокардит. Повідомлялося про еозинофільний міокардит після вакцинації проти кількох захворювань, включаючи правець і віспу. Клінічні прояви еозинофільного міокардиту можуть включати застійну серцеву недостатність, конституційні симптоми, висип, кашель, ендокардіальний і клапанний фіброз і ендокардіальні

тромби. Некротичний еозинофільний міокардит є рідкісною агресивною формою еозинофільного міокардиту з короткочасним початком і високою смертністю.

Ідіопатичний гігантоклітинний міокардит (ГКМ) є рідкісною вірулентною аутоімунною формою міокардиту, гістологічно визначається наявністю багатоядерних гігантських клітин, лімфоцитарним запальним інфільтратом та некрозом міоцитів. Це захворювання зазвичай зустрічається у молодих людей і несе високий ризик смерті, якщо не буде проведена трансплантація серця. Вважається аутоімунним через його зв'язок з іншими аутоімунними захворюваннями, тимомою і гіперчутливістю до ліків.

Однією з незвичайних форм ідіопатичного міокардиту є серцевий саркоїдоз, який відрізняється від ДКМП тим, що гістологічно характеризується інтерстиціальними гранульомами без некрозу міоцитів і має нижчий рівень летального результату. Пацієнти, як правило, мають або хронічну ДКМП з новими шлуночковими аритміями, або АВ блокадою.

Фактори, які визначають сприйнятливість до вірусного міокардиту, до кінця не відомі, хоча є причетні різні фактори, такі як недоїдання, вагітність, статеві гормони та вік.

Генетичні фактори господаря, включаючи основний гаплотип гістосумісності, локус HLA-DQ, і поліморфізм CD45, можуть бути важливими детермінантами ранньої вірусної інфекції. Повідомляється, що інші фактори господаря, включаючи дефіцит селену, дефіцит вітаміну Е та вплив ртуті, підвищують вірулентність вірусу. Було показано, що вірусні фактори, включаючи фенотип геному, також впливають на серцево-судинну систему.

Розуміння патофізіології вірусного та аутоімунного міокардиту ґрунтується на дослідженнях на моделях гризунів, в яких чутливі штами мишей інфіковані кардіотропним вірусом, таким як вірус Коксакі В. Вірус в клітині поглинається ендотеліальними рецепторами, особливо рецепторами аденовірусу Коксакі (CAR). На додаток до CAR, серотипи вірусу Коксакі В1, В3 і В5 використовують фактор, що прискорює розпад, а аденовіруси використовують інтегрини αv як корецептори для проникнення вірусу.

Коксакі-аденовірусний рецептор експресується в мозку та серці, досягаючи піку в перинатальному періоді з подальшим загальним зниженням з віком. У незрілих серцях CAR виявляється на всій поверхні серцевих міоцитів, тоді як у серці дорослої людини CAR переважно зустрічається у вставних дисках. Рівень експресії та розташування CAR у новонароджених та немовлят може допомогти пояснити сприйнятливість цієї популяції до міокардиту, опосередкованого вірусом Коксакі В3 (CVB3). Нещодавнє дослідження за участю індукованих мишей з блокадою CAR надало перші генетичні докази того, що CAR є рецептором для вірусу Коксакі *in vivo*, а також продемонструвало, що елімінація CAR блокувала проникнення вірусу в міоцити та запобігала ознакам запальної кардіоміопатії.

Тривалість і ступінь вродженої імунної відповіді на вірусну інфекцію відіграють вирішальну роль у розвитку міокардиту. Різні медіатори запалення, включаючи цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини (ФНП), оксид азоту,

тoll-подібні рецептори та комплемент, підвищуються. Дослідження на мишах показали, що ці медіатори можуть відігравати подвійну роль у розвитку міокардиту, спричиненого вірусами. Оксид азоту не тільки пригнічує реплікацію вірусу, але також сприяє розвитку кардіоміопатії, посилюючи поточне пошкодження міокарда. Toll-подібні рецептори та міелоїдний фактор диференціювання-88 (MyD88), молекула-адаптер для toll-подібних рецепторів, мінімізують реплікацію вірусу в серці, але MyD88, схоже, значно впливає на тяжкість запалення міокарда.

Віруси, які ухиляються від вродженої імунної системи, реплікуються, виробляючи вірусні білки, які викликають пряме пошкодження міокарда. Інфекція вірусом Коксакі В3 у мишей з тяжким комбінованим імунодефіцитом викликає пошкодження міокарда. Показано, що протеаза 2A пікоравірусу інгібує синтез білка клітини-господаря, а протеаза CVB3 2A розщеплює дистрофін білка хазяїна. Активність у міоцитах, протеази CVB3 2A і 3C можуть індукувати апоптоз, спричиняючи подальше пошкодження кардіоміоцитів. Інгібування цих вірусних протеаз може бути новою мішенню в лікуванні вірус-індукованого міокардиту.

Клітинно-опосередкований імунітет відіграє вирішальну роль у розвитку як вірусного, так і аутоімунного міокардиту. Запальний інфільтрат, який спостерігається при ураженні міокарда при міокардиті, складається з більш ніж 70% моноклеарних клітин, переважно моноцитів, макрофагів і Т-лімфоцитів. Інгібування моноцитного хемоатрактантного білка 1 і макрофагального запального білка 1 α зменшує тяжкість і поширеність міокардиту у експериментальних мишей з аутоімунним міокардитом (ЕАМ). Т-клітини-помічники типів 1 і 2 (Th1 і Th2) виділяють цитокіни, такі як TNF, а також між собою TN. асоційований з розвитком аутоімунної кардіоміопатії протягом 6-12 годин після вірусної інфекції у сприйнятливих мишей. Т-клітини-помічники типу 17 (Th17) продукують інтерлейкін-17, який стимулює розвиток тяжкого аутоімунного міокардиту у мишей ЕАМ з дефіцитом інтерферону- γ . Інгібування проліферації та активації Т-лімфоцитів у мишей ЕАМ послаблює імунну відповідь і знижує тяжкість міокардиту.

Гостре ураження серця активує адаптивну імунну відповідь, яка додатково опосередковує ураження серця. CD4+ Т-лімфоцити відіграють важливу роль в індукції аутоімунного міокардиту не тільки через вироблення ними ключових цитокінів, але також завдяки виробленню ними антитіл і аутоантитіл. Аутоантитіла до численних серцевих антигенів часто зустрічаються у пацієнтів з міокардитом та DCM і можуть фактично передувати розвитку захворювання. Зокрема, антитіла проти серцевих β -1-адренорецепторів були виявлені в сироватці пацієнтів з міокардитом і DCM, і видалення аутоантитіл до β -1-адренергічних рецепторів у пацієнтів з DCM шляхом імуноабсорбції покращили серцеву функцію. Антитіла проти TnI призводять до серйозного запалення та фіброзу в міокарді, що призводить до зниження виживаності, хоча антитіла проти TnT не викликали подібної імунологічної відповіді (Рис.1)..

У більшості пацієнтів з вірусним міокардитом збудник очищається, а імунна система пригнічується без подальших побічних ефектів. Однак у меншій частині пацієнтів вірус не очищається, що призводить до стійкого пошкодження міоцитів і запалення міокарда через імунну відповідь на серцеві аутоантитіла.

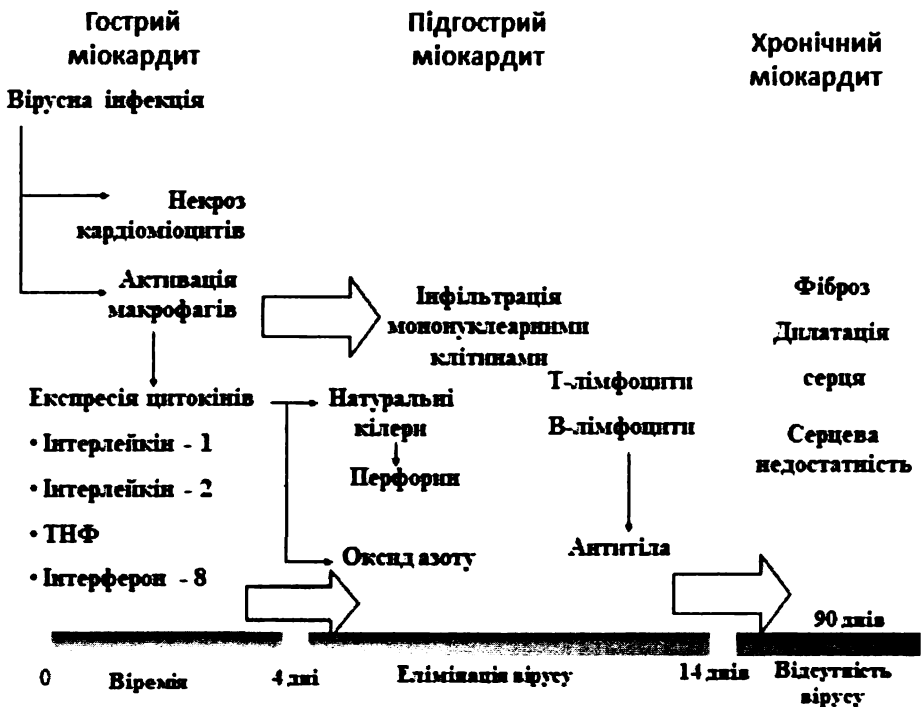


Рис. 1. Механізм розвитку та хронізації вірусного міокардиту

Даллаські критерії були запропоновані в 1986 році для проведення гістопатологічної класифікації міокардиту. Ці критерії ґрунтуються на наявності запального клітинного інфільтрату з асоційованим некрозом міоцитів або без нього на традиційно забарвлених ділянках тканини міокарда. Хоча ці критерії використовуються понад 30 років, вони обмежені мінливістю в експертній інтерпретації, відсутністю прогностичної цінності, розбіжністю з іншими маркерами вірусної інфекції та імунної активації в міокарді, а також низькою чутливістю. Нові гістологічні критерії ґрунтуються на клітинно-специфічному імунопероксидазному забарвленні для поверхневих антигенів, таких як анти-CD3, анти-CD4, анти-CD20, анти-CD28 і антигенах лейкоцитів людини. Недавні дослідження показали, що критерії, засновані на цьому типі фарбування, мають більшу чутливість, ніж критерії Далласа, і можуть мати прогностичне значення.

Клінічна картина гострого міокардиту у дорослих дуже різноманітна, починаючи від субклінічного захворювання і закінчуючи фульмінантною серцевою недостатністю. Вірусний продром, що включає лихоманку, висип, міалгії, артралгії, втому та респіраторні або шлунково-кишкові симптоми,

часто, але не завжди, передує виникненню міокардиту від кількох днів до кількох тижнів. Пацієнти можуть відчувати біль у грудях, задишку, серцебиття. втому, зниження переносимості фізичних навантажень або синкопе. Біль у грудях при гострому міокардиті може імітувати типову стенокардію та бути пов'язаним із змінами на електрокардіограмі, включаючи підйом сегмента ST. Рідко біль у грудях, пов'язаний із вазоспазмом коронарної артерії, може виникати у пацієнтів з міокардитом. Крім того, біль у грудях може бути більш типовим для перикардиту, що свідчить про ураження перикарда. Порушення серцевого ритму не є рідкістю і можуть включати нові передсердні або шлуночкові аритмії або атріовентрикулярну (АВ) блокаду високого ступеня. З 3055 дорослих пацієнтів з підозрою на гострий або хронічний міокардит, які були обстежені в рамках Європейського дослідження епідеміології та лікування запальних захворювань серця, 72% мали задишку, 32% мали біль у грудях і 18% мали аритмії. Пацієнти з фульмінантним міокардитом зазвичай мають серйозні симптоми серцевої недостатності, які можуть швидко призвести до кардіогенного шоку, тоді як пацієнти з GCM зазвичай мають симптоми серцевої недостатності, які невблаганно прогресують до ймовірної ранньої смерті, незважаючи на оптимальне лікування.

Діагностика

Електрокардіограма. Незважаючи на те, що вона широко використовується як інструмент скринінгу, чутливість електрокардіограми (ЕКГ) на міокардит становить лише 47%. Найпоширенішими ознаками ЕКГ є неспецифічні зміни зубця Т. Іноді зміни на ЕКГ можуть імітувати гострий інфаркт міокарда або перикардит з підйомом сегмента ST, депресією сегмента ST, депресією PR і патологічними зубцями Q. Наявність аномальних комплексів QRS, відхилення осі або нова блокада лівої ніжки пучка Гіса пов'язані з більш високим рівнем смертності або трансплантації серця.

Рентгеноскопія грудної клітки. Може виявити кардіомегалію через розширення камер, перикардальний випіт або те й інше. Додаткові ознаки можуть включати венозний застій у легенях, інтерстиціальні інфільтрати та плевральний випіт.

Лабораторні дослідження. Неспецифічні сироваткові маркери запалення, включаючи швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок і кількість лейкоцитів, часто підвищені, але не використовуються для встановлення діагнозу гострого міокардиту. Підвищені рівні Fas і Fas-ліганду в сироватці при первинному виявленні асоціюються з підвищенням смертності у пацієнтів з гострим міокардитом, а підвищені рівні інтерлейкіну-10 в сироватці передбачають поганий прогноз у пацієнтів із фульмінантним міокардитом.

Серцеві біомаркери ураження міокарда не підвищені у більшості пацієнтів з міокардитом, але, якщо вони підвищені, можуть бути корисними для підтвердження діагнозу. Підвищені концентрації тропоніну I (TnI) або тропоніну T (TnT) у сироватці крові зустрічаються частіше, ніж підвищення рівня креатинінкінази або креатинінкінази-МВ як у дорослих, так і у дітей з гострим міокардитом. Було показано, що більш високі рівні TnT є прогностичним маркером поганого результату у дорослих пацієнтів з гострим

міокардитом. Тропонін I має високу специфічність (89%) і низьку чутливість (34%) у дорослих з гострим міокардитом, тоді як у дітей, як повідомляється, TnT має специфічність 83% і чутливість 71%.

Ехокардіографія. Ехокардіографія корисна для оцінки розміру камер серця, товщини стінки, систолічної та діастолічної функцій, а також наявності внутрішньопорожнинних тромбів. Її найважливіша роль полягає у виключенні інших причин серцевої недостатності. Немає специфічних ехокардіографічних ознак міокардиту, оскільки у пацієнтів з гістологічно підтвердженим міокардитом були описані моделі, що відповідають дилатаційній, гіпертрофічній та ішемічній кардіоміопатії. Систолічна дисфункція лівого шлуночка зустрічається часто, тоді як дисфункція правого шлуночка є відносно нечастою. Однак наявність дисфункції правого шлуночка важлива. Часто присутні сегментарні або глобальні аномалії руху стінки, які можуть імітувати інфаркт міокарда.

Діастолічне наповнення є аномальним у більшості пацієнтів. Шлуночкові тромби виявляються у до 25% пацієнтів. Перикардіальний випіт, як правило, невеликий, не є рідкістю. Пацієнти з фульмінантним міокардитом, як правило, мають невеликі камери серця і потовщені стінки, тоді як у пацієнтів з гострим міокардитом виражене розширення лівого шлуночка і нормальна товщина стінки.

МРТ серця. Магніто-резонансна томографія (МРТ) серця все частіше використовується для неінвазивної оцінки пацієнтів з підозрою на міокардит. Маючи унікальний потенціал для характеристики тканин, зокрема за допомогою T1- і T2-зважених зображень, МРТ серця може оцінити 3 маркери пошкодження тканини, тобто внутрішньоклітинний та інтерстиціальний набряк, гіперемію капілярів, а також некроз і фіброз.

У роботі, написаній Міжнародною групою консенсусу з серцево-судинного магнітного резонансу при міокардиті, зазначено, що дослідження МРТ серця слід проводити у пацієнтів із симптомами з клінічною підозрою на міокардит, у яких результати МРТ впливатимуть на клінічне лікування. Як три критерії візуалізації для підтвердження, запропоновано діагностику міокардиту («Критерії Лейк-Луїзи») за допомогою МРТ серця. Коли 2 або більше з 3 критеріїв позитивні, запалення міокарда можна передбачити з діагностичною точністю 78%; якщо тільки відстрочено провести візуалізацію після гадолінієвого покращення, точність діагностики падає до 68%.

Запропоновані діагностичні критерії МРТ серця для міокардиту

В умовах клінічно підозрюваного міокардиту результати МРТ серця узгоджуються із запаленням міокарда, якщо присутні принаймні 2 з наступних критеріїв:

1. Регіональне або глобальне збільшення інтенсивності сигналу міокарда на T2-зважених зображеннях.
2. Підвищений глобальний коефіцієнт раннього покращення міокарда між міокардом і скелетними м'язами на T1-зважених зображеннях, посиленних гадолінієм.

3. Існує принаймні 1 вогнищеве ураження з неішемічним регіональним розподілом на T1-зважених зображеннях, підготовлених для відновлення інверсії, підготовлених для відновлення гадолінієм (відкладене посилення)

Дослідження МРТ серця узгоджується з пошкодженням міоцитів та/або рубцем, спричиненим запаленням міокарда, якщо є критерій 3

Повторне дослідження МРТ серця через 1-2 тижні після первинного МРТ серця рекомендується, якщо:

- жоден із критеріїв відсутній, але симптоми з'явилися зовсім недавно, і є вагомі клінічні докази запалення міокарда.

- один із критеріїв присутній

Наявність дисфункції лівого шлуночка або перикардіального випоту є додатковим підтвердженням міокардиту.

Контрастна МРТ серця може використовуватися для прямої ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ). У дослідженні Mahrholdt et al. гістопатологічна оцінка біопсійних зразків за допомогою контрастної МРТ серця з відстроченим посиленням виявила активний міокардит у 19 з 21 пацієнта. Навпаки, коли біопсію не вдалося отримати з області контрастного посилення, активний міокардит був виявлений лише у 1 з 11 пацієнтів.

Ендоміокардіальна біопсія. Роль ЕМБ в оцінці підозри на міокардит міститься в науковій заяві Американського коледжу кардіології та Європейського кардіологічного товариства. Описано чотирнадцять сценаріїв, лише 2 з яких отримали рекомендацію класу I для ЕМБ. Перший із цих 2 сценаріїв описує класичний прояв фульмінантного міокардиту, тобто незрозумілих нових симптомів серцевої недостатності тривалістю менше 2 тижнів, пов'язаних із нормальним або розширеним лівим шлуночком та порушенням гемодинаміки. Другий сценарій описує характерну клінічну картину, пов'язану з ДКМП, тобто незрозумілі нові симптоми серцевої недостатності тривалістю від 2 тижнів до 3 місяців, пов'язані з розширеним лівим шлуночком і новими шлуночковими аритміями, АВ-блокадою високого ступеня.

Роль ЕМБ у пацієнтів, які не мають цих клінічних сценаріїв, недостатньо добре встановлена. Пацієнти з 1 з 2 показань, описаних вище, повинні пройти ЕМБ в медичному центрі зі спеціальними знаннями щодо цієї процедури. Хоча відсоток ускладнень низький, смерть може настати навіть у найдосвідченіших спеціалістів.

ФУЛЬМІНАНТНИЙ МІОКАРДИТ (ФМ) – важка форма запального ураження міокарда, що розвивається стрімко у вигляді гострої серцевої недостатності, кардіогенного шоку або життєзагрозливих порушень ритму серця.

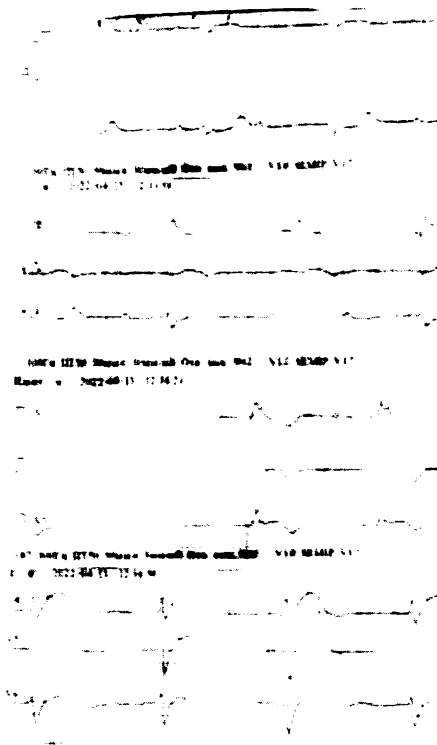
Ми спостерігали пацієнта 34 років, який поступив у клініку з скаргами на давячий середньої інтенсивності біль у ділянці серця, серцебиття, перебої у роботі серця, рясне потовиділення, загальну слабкість.

З анамнезу захворювання: Захворів гостро 11.04.2022 року, коли вперше з'явився давячий біль за грудиною, слабкість. За медичною допомогою не звертався. 12.04.2022 року біль повторився з більшою інтенсивністю.

одночасно підсилилась слабкість і пітливість. 13.04.2022 року на фоні вищезазначених скарг появилось головокружіння, запаморочення, короткочасна втрата свідомості.

Була викликана карета швидкої допомоги і пацієнт транспортований у кардіоцентр. При надходженні у центр пацієнту проведені клініко-лабораторні обстеження, у тому числі:

1. Загальний аналіз крові – еритроцити – $4,6 \times 10^{12}/л$, Лейкоцити – $15,1 \times 10^9/л$, ШОЕ 9 мм/год
2. Загальний аналіз сечі - білок – 0,91 г/л, Ер 1-2 в п/з, ЛІ 3-4 в п/з.
3. Тропоніновий тест – позитивний.
4. На проведеній ЕКГ – повна атріовентрикулярна блокада.



Пацієнту у зв'язку з повною атріо-вентрикулярною блокадою був встановлений тимчасовий електрокардіостимулятор, та у зв'язку з первинним діагнозом «Гострий коронарний синдром» проведена коронарографія – коронарні артерії інтактні.

При проведенні лабораторних обстежень виявлені наступні відхилення – лейкоцитоз $15,1 \times 10^9/л$, білок і сечі 0,91 г/л, АСТ – 156,8 U/L, CRP - 38 mg/L, LGH – 640,2 U/L.

Протягом наступних 4 днів відзначав виражену загальну слабкість. За результатами проведених обстежень – NT-ProBNP - 22418 пг/мл,

прокальцитонін – 0,23 ng/mL, тропонін I – понад 50 ng/mL, СК-МВ – 102,03 ng/mL. Тест на COVID – негативний.

Пацієнту був встановлений діагноз гострого міокардиту невстановленої етіології та призначена терапія: метіпред 32 мг/добу, амізон 1 табл. на добу, реосорбілакт 200,0 в/венно крапельно, клексан 0,4 мл/добу.

На 5-й день перебування у стаціонарі стан хворого різко погіршився, на фоні вираженого болю у серці з'явилися епізоди частоті поліморфної шлуночкової екстрасистолії, шлуночкової тахіаритмії, електромеханічної дисоціації, асистолії. Реанімаційні заходи виявились безуспішними. Заключний діагноз: Гострий фульмінантний міоперикардит, ускладнений повною а-в блокадою III ст.. з нападами синдрому Морганьї-Едемса-Стокса. Часта поліморфна шлуночкові екстрасистолія, епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії. ЕІТ з відновленням ритму. Безпульсова електрична активність серця. Асистолія.



Рис. 2. Макроскопічні зміни у міокарді при гострому інтерстиціальному міокардиті (власне спостереження) Міокард на розтині зниженої пружності, дифузно змінений, блідновато-коричневатою кольору, строкатого малюнку за рахунок гострого дрібно-крапкового повнокрів'я.

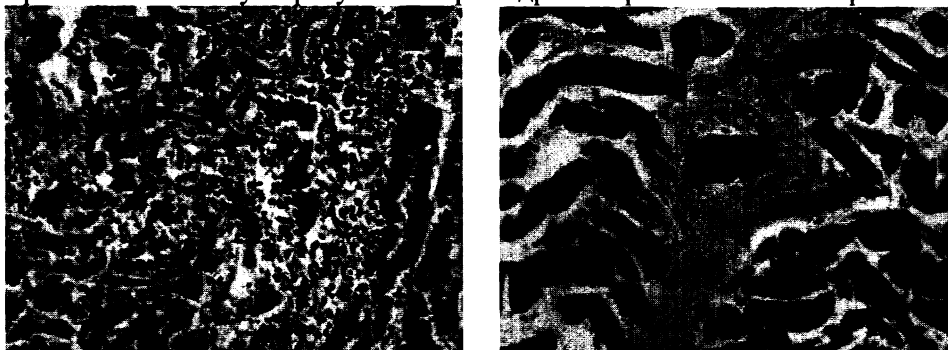


Рис. 3. Мікроскопічні зміни у міокарді при гострому інтерстиціальному міокардиті (власне спостереження). Серце – дифузна

виражена лімфоцитарна, гістіоцитарна інфільтрація м'язевих волокон, інтерстицію, дифузно ділянки вираженої дистрофії, некрозу міоцитів чередуються з гіпертрофованими міоцитами, дифузно фіброз інтерстиції різного ступеня, набряк інтерстиції, вісцеральний перикард з гострим кровонаповненням, діapedезними крововиливами, лімфоцитарною інфільтрацією, стінка коронарної артерії звичайної будови

Лікування

Терапія серцевої недостатності. Більшість пацієнтів із гострим міокардитом із ДКМП добре реагують на стандартну терапію серцевої недостатності, включаючи діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або антагоністи рецепторів ангіотензину, а також на введення β -блокаторів, таких як бісопролол, метопрололу сукцинат або карведилол, коли вони клінічно стабільні. Пацієнтам із вірусним міокардитом дигоксин слід застосовувати з обережністю та лише у низьких дозах, оскільки застосування дигоксину у високих дозах мишам із вірус-індукованим міокардитом підвищувало смертність. Ніфедипін знижував активацію прозапальних цитокінів в іншому дослідженні на мишах з вірусним міокардитом; однак даних щодо застосування блокаторів кальцієвих каналів у людей з вірусним міокардитом не опубліковано. Пацієнтам з високим тиском наповнення може знадобитися підтримка внутрішньовенними вазодилататорами, тоді як пацієнтам із тяжкими симптомами може знадобитися внутрішньовенне введення інотропних препаратів. Слід припинити прийом шкідливих засобів, включаючи кардіотоксичні препарати та алкоголь.

Нестероїдні протизапальні засоби. Лікування нестероїдними протизапальними препаратами не виявилось ефективним у кількох мишачих моделях, і його насправді слід уникати, оскільки використання цих препаратів у мишачих моделях гострого вірусного міокардиту призводило до посилення запалення та вищої смертності.

Механічна підтримка кровообігу та трансплантація. Механічна підтримка кровообігу може бути ефективною у пацієнтів з кардіогенним шоком. Екстракорпоральна мембранна підтримка оксигенації може бути особливо корисною для дорослих та дітей із фульмінантним міокардитом із глибоким шоком, оскільки очікується швидке одужання. Для пацієнтів із кардіогенним шоком через гострий міокардит, стан яких погіршується, незважаючи на оптимальне медичне лікування, одужання є більш імовірним. бути тривалим, і імплантація шлуночкового допоміжного пристрою як моста до трансплантації або відновлення може бути ефективною. Трансплантація серця зарезервована для тих пацієнтів, які не схильні до оптимальної медіальної терапії та механічної підтримки кровообігу.

Противірусне лікування. Оскільки вірусна інфекція є найпоширенішою причиною міокардиту, здається правдоподібним, що лікування противірусними препаратами або противірусними вакцинами буде корисним. Зрозуміло, що вірусні геноми присутні в підгрупі пацієнтів з гострим міокардитом, але залишається невизначеним, чи впливає це на смертність чи на необхідність трансплантації серця. Дані щодо противірусного лікування

міокардиту обмежені моделями мишей і кількома моделями. серії випадків у людей, але результати були багатообіцяючими. Протівірусна терапія рибавирином або інтерфероном при вірусному міокардиті мишей запобігала виникненню кардіоміопатії, зменшувала тяжкість захворювання та знижувала смертність. У серії протівірусної терапії у людей із фульмінантним міокардитом терапія рибавирином не виявилася ефективною. Це не дивно, оскільки у більшості пацієнтів гострий міокардит діагностується через кілька тижнів після вірусної інфекції, тому мало ймовірно, що протівірусна терапія, призначена після підтвердження міокардиту, принесе велику користь. Однак у пацієнтів із хронічною ДКМП та стійкими вірусними геномами лікування інтерфероном призводило до елімінації вірусних геномів та покращення функції лівого шлуночка.

Імуносупресивне лікування. Численні дослідження вивчали застосування імунодепресантів для лікування гострого міокардиту та ДКМП. Ранні результати рандомізованих контрольованих досліджень, в яких брали участь дорослі пацієнти з гострим міокардитом та ідіопатичною ДКМП, були невтішними, оскільки лікування імунодепресантами, такими як преднізолон, циклоспорин та азатіоприн було мало ефективним або зовсім неефективним. Кілька серій випадків і невелике дослідження на дітей продемонстрували, що імуносупресивне лікування покращувало шлуночкової функції та аритмії, але не було великих рандомізованих контрольованих досліджень у дітей для підтвердження цих результатів. У будь-якому випадку, слід бути обережним при інтерпретації цих даних, оскільки помітне поліпшення може бути принаймні частково пов'язано з природним перебігом захворювання, при якому часто відбувається спонтанне одужання.

Навпаки, імуносупресія може бути корисною при лікуванні пацієнтів з хронічною ДКМП, які не реагують на стандартну терапію серцевої недостатності. Кілька досліджень, що оцінюють імуносупресивне лікування хронічного віруснегативної ДКМП, включаючи нещодавно завершене дослідження Therapy in Inflammatory Dilated Cardiomyopathy, показали, що застосування азатіоприну та преднізолону призводить до значного покращення фракції викиду лівого шлуночка та класу Нью-Йоркської асоціації серця. Дані свідчать про те, що імуносупресія може виявитися корисною у пацієнтів із хронічним віруснегативним ДКМП, який зберігається, незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування.

Внутрішньовенний імуноглобулін. Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) має як протівірусну, так і імуномодулюючу дію, що свідчить про те, що він може бути ефективним засобом лікування гострого вірусного міокардиту. Однак нещодавнє дослідження імуномодуляції при гострій кардіоміопатії продемонструвало, що дорослі пацієнти з нещодавнім початком міокардиту або ДКМП, які отримували ВВІГ, показали себе не краще, ніж аналогічні пацієнти, які отримували плацебо. Немає рандомізованих контрольованих досліджень, які б досліджували застосування ВВІГ для лікування дітей з гострим міокардитом, але кілька серій випадків показали, що застосування високих доз ВВІГ для лікування гострого міокардиту в цій популяції призводить до

покращення відновлення функції лівого шлуночка та кращого виживання. Тому рутинне застосування ВВІГ не рекомендується у дорослих, але може розглядатися в окремих педіатричних випадках з гострим міокардитом.

Антиаритмічне лікування. Атріовентрикулярну блокаду та тахіаритмії високого ступеня можна лікувати за допомогою відповідних ліків та встановлення тимчасового або постійного кардіостимулятора, якщо це необхідно. Аритмії зазвичай зникають через кілька тижнів. Пацієнтам із симптоматичною або тривалою шлуночковою тахікардією може знадобитися антиаритмічна терапія або, можливо, імплантований кардіовертер-дефібрилятор або трансплантація серця, якщо аритмії зберігаються після фази гострого запалення.

Фізична активність. Дослідження на тваринах показали, що тривалі аеробні фізичні навантаження під час гострого вірусного міокардиту призводять до підвищення смертності. Виходячи з цих результатів і знання того, що міокардит є причиною раптової смерті у молодих спортсменів, пацієнтам з гострим міокардитом рекомендується відмовитися від спортивних змагань і інші енергійні фізичні вправи протягом до 6 місяців або довше після появи симптомів, з необхідним періодом відновлення на основі відновлення функції лівого шлуночка.

Прогноз. Прогноз сприятливий для дорослих пацієнтів із гострим лімфоцитарним міокардитом із легкими симптомами та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, оскільки більшість із них спонтанно покращується без залишкових наслідків. На відміну від цього, дослідження лікування міокардиту продемонструвало, що дорослі пацієнти з симптомами серцевої недостатності та фракцією викиду лівого шлуночка менше 45% на початковому етапі мають 4-річну смертність у 56%. Ці результати були отримані до рутинного застосування препаратів β-адреноблокаторів, однак, тому прогноз у нинішню епоху, ймовірно, покращився. Прогнозними факторами підвищеної ймовірності смерті або необхідності трансплантації серця є синкопе, систолічна дисфункція правого шлуночка, підвищення тиску в легеневій артерії і розвинений функціональний клас Нью-Йоркської асоціації серця. Підвищені рівні Fas, Fas-ліганду, TNF та IL-10, а також імунологічні ознаки запалення (CD3 та/або CD68), також є провісниками підвищеного ризику смерті.

Пацієнти з фульмінантним міокардитом, які пережили гостру фазу, мають чудовий довгостроковий прогноз і мають більшу ймовірність повного відновлення функції лівого шлуночка порівняно з пацієнтами з гострим міокардитом. Діти та дорослі з GCM, з іншого боку, мають медіану виживання менше 6 місяців і зазвичай вимагає трансплантації серця. Виживання без трансплантації є кращим у пацієнтів із серцевим саркоїдозом, ніж у пацієнтів із ДКМП, із 70% 5-річною виживаністю. Більшість пацієнтів із Лайм-кардитом відчують повне одужання.

Виживання серед пацієнтів, яким пересадили серце для лікування гострого міокардиту, подібне до виживання пацієнтів, яким пересадили серце з приводу інших захворювань. Пацієнти з ДКМП можуть успішно лікуватися за допомогою трансплантації серця, навіть якщо ДКМП рецидивує у до 25%

трансплантованих сердець дорослих. У більшості випадків пересажені серця з рецидивуючою ДКМП можна ефективно лікувати за допомогою посиленої імуносупресії. Рецидивуючий ГСМ з імуносупресивним лікуванням або без нього може бути більш вірулентним у дітей, ніж у дорослих.

Література:

1. Воронков Л. Г. Характеристика иммунного статуса и структурно функционального состояния сердца у пациентов с диффузным миокардитом в динамике заболевания //Л. Г. Воронков, С. В. Чернюк //Український ревматологічний журнал. – 2014. – № 2. – С.40-44.
2. Діагностика міокардиту як одна з актуальних проблем кардіології [Текст] /В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, С. В. Чернюк [та ін.] //Український кардіологічний журнал. – 2020. – Т.27, № 4. – С.78-89.
3. Діагностика та лікування міокардиту і рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України / В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, М.Т. Ватутін [та ін.] // Український кардіологічний журнал. — 2014. — № 3. — С. 15-21.
4. Заремба С. Х. Інфекційний міокардит, ускладнений полі органомною недостатністю (клінічний випадок) /С. Х. Заремба, В. З. Макара, Л. О. Кобак //Практикуючий лікар. – 2016. – № 1. – С.14-18.
5. Коваленко В.М., Яновський Г.В., Лляш М.Г., Рябенко Д.В., Базика О.С. Некоронарогенні захворювання міокарда-кардіопатії та міокардит. Серцево-судинні захворювання/ за ред. Чл.-кор.АМН України, проф. В.М.Коваленка, та проф. М.І. Лутая //Довідник “VADEMECUM info ДОКТОР” „Кардіолог”. – К.: ТОВ „ГІРА” „Здоров’я України”, 2005.- С.225-260.
6. Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики /В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, С. В. Чернюк [та ін.] //Український кардіологічний журнал. – 2016. – № 6. – С.15-24.
7. Рябенко Д. В. Современное состояние проблемы миокардитов //Д. В. Рябенко //Серцева недостатність. – 2018. – № 1. – С.36-42.
8. Ammirati E., Frigerio M., Adler E.D., Basso C., Birnie D.H., Brambatti M., Friedrich M.G., Klingel K., Lehtonen J., Moslehi J.J., et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e007405.
9. Aretz H.T. Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum. Pathol.* 1987;18:619–624.
10. Baumeier C., Escher F., Aleshcheva G., Pietsch H., Schultheiss H.-P. Plasminogen activator inhibitor-1 reduces cardiac fibrosis and promotes M2 macrophage polarization in inflammatory cardiomyopathy. *Basic Res. Cardiol.* 2021;116:1–9.
11. Blanco-Domínguez R., Sánchez-Díaz R., de la Fuente H., Jiménez-Borreguero L.J., Matesanz-Marín A., Relaño M., Jiménez-Alejandre R., Linillos-Pradillo B., Tsilingiri K., Martín-Mariscal M.L., et al. A Novel Circulating MicroRNA for the Detection of Acute Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:2014–2027.
12. Bonavita C., Cardin R. Don't Go Breaking My Heart: MCMV as a Model for HCMV-Associated Cardiovascular Diseases. *Pathogens.* 2021;10:619.
13. Callon D., Berri F., Lebreil A.-L., Fornès P., Andreoletti L. Coinfection of Parvovirus B19 with Influenza A/H1N1 Causes Fulminant Myocarditis and Pneumonia. An Autopsy Case Report. *Pathogens.* 2021;10:958.
14. Escher F., Kühl U., Lassner D., Poller W., Westermann D., Pieske B., Tschöpe C., Schultheiss H.-P. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clin. Res. Cardiol.* 2016;105:1011–1020.
15. Farias L.A.B.G., Beserra F.L.C.N., Fernandes L., Teixeira A.A.R., Ferragut J.M., Girão E.S., Neto R.D.J.P. Myocarditis Following Recent Chikungunya and Dengue Virus Coinfection: A Case Report. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019;113:783–786.
16. Hanna R., Dalvi S., Sălăgean T., Pop I.D., Bordea I.R., Benedicenti S. Understanding COVID-19 Pandemic: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. An Evidence-Based Review. *J. Inflamm. Res* 2021;14:13–56.
17. Heymans S., Eriksson U., Lehtonen J., Cooper L.T. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:2348–2364.
18. Huber S.A. Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy: Etiology and Pathogenesis. *Curr. Pharm. Des* 2016;22:408–426.
19. Jemal L., Miyao M., Hamayasu H., Minami H., Abiru H., Baba S., Osamura T., Tamaki K., Kotani H. Fatal Mumps Myocarditis Associated with Left Ventricular Non-Compaction. *Am. J. Case Rep.* 2020;21:e921177-1.
20. Kho M.M.L., Roest S., Bovée D.M., Metselaar H.J., Hoek R.A.S., van der Eijk A.A., Manintveld O.C. Roodnat J.I., van Besouw N.M. Herpes Zoster in Solid Organ Transplantation: Incidence and Risk Factors. *Front Immunol.* 2021;12:774.

21. Leone O., Pieroni M., Rapezzi C., Olivotto I. The spectrum of myocarditis: From pathology to the clinics. *Virchows Arch.* 2019;475:279–301
22. Monda E., Palmiero G., Rubino M., Verrillo F., Amodio F., Di Fraia F., Pacileo R., Fimiani F., Esposito A., Cirillo A., et al. Molecular Basis of Inflammation in the Pathogenesis of Cardiomyopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:6462.
23. Padala S.K., Kumar A., Padala S. Fulminant Cytomegalovirus Myocarditis in an Immunocompetent Host: Resolution with Oral Valganciclovir. *Tex. Heart Inst. J.* 2014;41:523–529.
24. Palmeira M.M., Ribeiro H.Y.U., Lira Y.G., Neto F.O.M.J., Rodrigues I.A.D.S., Da Paz L.N.F., Pinheiro M.D.C.N. Heart failure due to cytomegalovirus myocarditis in immunocompetent young adults: A case report. *BMC Res. Notes.* 2016;9:1–5.
25. Saraca L.M., Lazzari L., Di Giuli C., Lavagna A., Mezzetti P., Bovelli D., Boschetti E., Francisci D. Cytomegalovirus myocarditis in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) successfully treated with ganciclovir. *IDCases.* 2018;12:4–6.
26. Schultheiss H.-P., Kühl U., Cooper L. The management of myocarditis. *Eur. Heart J.* 2011;32:2616–2625.
55. Thiene G., Bruneval P., Veinot J., Leone O. Diagnostic use of the endomyocardial biopsy: A consensus statement. *Virchows Arch.* 2013;463:1–5.
27. Sengupta P., Biswas S., Roy T. Hepatitis E-Induced Acute Myocarditis in an Elderly Woman. *Case Rep. Gastroenterol.* 2019;13:342–349.
28. Watanabe M., Panetta G.L., Piccirillo F., Spoto S., Myers J., Serino F.M., Costantino S., Di Sciascio G. Acute Epstein-Barr related myocarditis: An unusual but life-threatening disease in an immunocompetent patient. *J. Cardiol. Cases.* 2020;21:137–140.