

Современная стратегия лечения миокардитов у детей

И.В. Леонтьева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Modern strategy for the treatment of myocarditis in children

I.V. Leontyeva

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

В статье представлены данные о современной стратегии лечения миокардитов у детей. Рассмотрена тактика лечения пациентов с нестабильной гемодинамикой, требующих оказания неотложной медицинской помощи с использованием инотропной поддержки. Освещены возможности хирургических методов лечения декомпенсированной сердечной недостаточности при миокардитах, таких как искусственный левый желудочек, экстракорпоральная мембранная оксигенация, трансплантация сердца. Изложены современные подходы к лечению миокардитов при стабильной гемодинамике. Представлены данные об эффективности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов для лечения миокардитов у детей. Обсуждаются показания к иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: дети, острый миокардит, fulminantный миокардит, дети, хроническая сердечная недостаточность, иммуносупрессивная терапия, иммуномодулирующая терапия.

Для цитирования: Леонтьева И.В. Современная стратегия лечения миокардитов у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 28–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-28-38

The article presents data on the current strategy for the treatment of myocarditis in children. The authors discuss the tactics of treatment of patients with unstable hemodynamics requiring emergency medical care using inotropic support. The possibilities of surgical methods of treatment of decompensated heart failure in myocarditis (artificial left ventricle, extracorporeal membrane oxygenation, heart transplantation) are clarified. Current approaches to the treatment of myocarditis with stable hemodynamics are described. Data on the effectiveness of angiotensin enzyme inhibitors and beta-blockers for the treatment of myocarditis in children are presented. Indications for immunosuppressive and immunomodulatory therapy are discussed.

Key words: children, acute myocarditis, fulminant myocarditis, children, chronic heart failure, immunosuppressive therapy, immunomodulating therapy.

For citation: Leontyeva I.V. Modern strategy of treatment of myocarditis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 28–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-28-38

Согласно современным представлениям под миокардитом подразумевается воспалительное заболевание сердечной мышцы, возникающее под действием различных инфекционных и неинфекционных агентов, вызывающих иммунноиндуцированное поражение миокарда, диагностируемое на основании общепринятых гистологических (воспалительные инфильтраты, дегенерация, некроз), иммунологических и иммуногистохимических критериев. В зависимости от продолжительности заболевания выделяют острый миокардит (до 6 нед) и хронический миокардит, при котором заболевание продолжается более 6 мес. В настоящее время термин «хронический миокардит» заменен термином «воспалительная кардиомиопатия» [1, 2]. Клиническое течение миокардита крайне гетерогенно, от бессимптомного до острой декомпенсации сердца с развитием кардиогенного шока на фоне фульми-

нантного миокардита. Нередко диагноз миокардита, особенно при бессимптомном или малосимптомном течении, не ставится вовремя. Это приводит к неправильной тактике ведения пациента, дети не получают медикаментозное лечение, следствием чего нередко служит внезапная сердечная смерть. Прогноз течения миокардита также очень вариателен: от полного выздоровления до хронизации процесса, с трансформацией в воспалительную кардиомиопатию. Своевременное начало и правильная тактика лечения пациента способствует снижению летальности, уменьшает степень воспалительных и поствоспалительных изменений, значительно улучшает прогноз заболевания.

Концепция лечения миокардитов в настоящее время претерпела значительную трансформацию. Был проведен ряд рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности различных препаратов, применяющихся для лечения миокардита у взрослых пациентов [2, 3]. Вместе с тем и в настоящее время очень часто рекомендации по лечению миокардитов основываются на опыте экспертов. Еще меньшее количество рандомизированных клинических исследований оценивают эффек-

© Леонтьева И.В., 2022

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5273-6859
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

тивность и тактику лечения миокардитов у детей по сравнению со взрослыми, в связи с чем часто делается попытка экстраполяции части рекомендаций по лечению миокардитов у взрослых на детей.

Лечение миокардитов можно подразделить на три основных направления: устранение острых угрожаемых жизни ситуаций при острой декомпенсации кровообращения и нестабильной гемодинамике; коррекцию симптомов острой и хронической сердечной недостаточности у гемодинамически стабильных пациентов; специфическое воздействие на этиологический фактор заболевания и основные звенья патогенеза — воспалительный процесс и аутоиммунные изменения.

Наиболее важная проблема — оказание неотложной медицинской помощи детям с острой сердечной недостаточностью на фоне фульминантного миокардита и при декомпенсации сердечной недостаточности на фоне воспалительной кардиомиопатии. Эффективная неотложная помощь при фульминантном миокардите не только спасает жизнь пациента, но и способствует благоприятному прогнозу, несмотря на крайнюю тяжесть заболевания в дебюте.

Цель лечения декомпенсированной сердечной недостаточности — достижение клинической стабилизации пациента, восстановление перфузии в жизненно важных органах, нормализация уровня системного артериального давления. Для повышения эффективности ургентной терапии, направленной на коррекцию нестабильной гемодинамики, лечение детей следует проводить в блоках интенсивной терапии. Оптимальным признано лечение детей в специализированных центрах, обладающих возможностями и опытом катетеризации сердца, хирургической инотропной поддержки и при необходимости эндомиокардиальной биопсии. К сожалению, до настоящего времени отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, в которых оценивались эффективность и безопасность инотропных препаратов для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности у детей. Поэтому применение инотропных препаратов основывается на мнении экспертов и проводится в соответствии с международными и российскими рекомендациями по лечению декомпенсированной сердечной недостаточности [4–7].

У пациентов с кардиогенным шоком рекомендуются немедленная оценка признаков гипоперфузии и постоянный мониторинг систолического артериального давления, ритма сердца, частоты дыхания и насыщения (сатурации) крови кислородом, а также необходим тщательный контроль пульсового давления. Для определения подходов к лечению острой сердечной недостаточности необходимо оценить состояние перфузии и объем циркулирующей крови (волемический статус) пациента для достижения эуволемического состояния с адекватным сердечным выбросом.

Лечение миокардита у пациентов с нестабильной гемодинамикой

Медикаментозная инотропная поддержка. Основными показаниями к инотропной поддержке служат экстремальное снижение сердечного выброса (фракция выброса 20% и ниже), стойкая гипотония, рефрактерность к консервативной терапии хронической сердечной недостаточности, гипоперфузия жизненно важных органов. Следует подчеркнуть, что продолжительность инотропной терапии ограничена короткими сроками (от 3 до 7 дней), более длительная терапия может индуцировать развитие ряда негативных явлений, наиболее неблагоприятные из которых — угрожающие жизни нарушения ритма сердца и ишемические нарушения, что резко ухудшает прогноз. Следует помнить, что инотропная поддержка начинается с низких доз препаратов, затем возможно постепенное повышение доз под контролем электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений и артериального давления, высокие дозы инотропных препаратов не показаны ввиду ограниченных резервов сократительной способности на фоне воспалительного процесса [4–6]. Основными препаратами для инотропной поддержки служат бета₁-адреномиметики и допаминергические средства.

Добутамин оказывает положительное инотропное действие, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения, повышает системное артериальное давление, уменьшает давление наполнения желудочков сердца, увеличивает почечный и коронарный кровоток. Следует использовать малые (2–4 мкг/кг/мин) или средние (4–7 мкг/кг/мин) дозы и избегать высоких доз.

Допамин — агонист допаминергических рецепторов, вызывает возбуждение альфа- и бета-адренорецепторов, усиливает выделение норадреналина, увеличивает силу сокращений сердца и сердечный выброс, незначительно влияет на частоту сердечных сокращений. Кроме того, допамин приводит к перераспределению общего периферического сосудистого сопротивления, улучшает почечный кровоток, увеличивает диурез. Следует избегать больших доз (более 5 мкг/кг/мин) из-за стимуляции бета- и альфа-адренорецепторов, которая приводит к вазоконстрикции и тахикардии [4–6]. За рубежом в качестве препарата для инотропной поддержки применяют милринон. Препарат относится к ингибиторам фосфодиэстеразы 3-го типа, в отличие от допамина и добутамина, не влияет на частоту сердечных сокращений, снижает сосудистое сопротивление малого круга кровообращения, что важно при нарастании легочной гипертензии и угрозе отека легких [4–6]. К сожалению, препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

В последнее время в качестве препарата для инотропной поддержки при лечении фульминантного миокардита используется левосимендан. Это сенситизатор кальция, т.е. повышает чувствительность сократительных белков к кальцию, увеличивает силу сокращений сердца, не влияет на расслабление желудочков, оказывает дилатирующее действие на артерии (включая коронарные) и вены, уменьшает пред- и постнагрузку. В настоящее время установлена эффективность и безопасность левосимендана и при лечении декомпенсации сердечной недостаточности у детей с воспалительной дилатационной кардиомиопатией [4–6]. Преимущество применения этого препарата состоит в сохранении положительного эффекта в течение более продолжительного времени до 4 дней [4–7].

Инвазивная инотропная поддержка. Важной проблемой оказания неотложной медицинской помощи при сердечной декомпенсации и недостаточной эффективности медикаментозного лечения остается своевременный переход на инвазивные меры инотропной поддержки, что позволяет заметно улучшить состояние пациентов и снизить летальность. Показана высокая эффективность применения *искусственного левого желудочка* для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности и кардиогенного шока у детей при фульминантном миокардите [6–8]. Применение искусственного левого желудочка возможно у детей с площадью поверхности тела более 0,8 м² [9]. Важный момент применения искусственного левого желудочка — сохранение у пациента нормальной функции правого желудочка, так как его выброс определяет преднагрузку для искусственного левого желудочка. Модификация искусственного левого желудочка (Berlin EXCOR) может использоваться у детей младшего возраста начиная с массы тела 3,5 кг. Продемонстрирована высокая эффективность искусственного левого желудочка для снижения смертности, при этом возможность выздоровления отмечена у 16% детей [8, 9]. У детей с воспалительной кардиомиопатией использование искусственного левого желудочка служит «мостом» к трансплантации, позволяя проводить поиск идеального донора в течение более длительного времени [10].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация может рассматриваться как альтернатива искусственному левому желудочку для восстановления насосной функции сердца; показана при бивентрикулярной сердечной недостаточности, кардиогенном шоке. Преимущество экстракорпоральной мембранной оксигенации состоит в возможности ее использования у детей начиная с первых месяцев жизни. При проведении процедуры очень важно контролировать давление в левом предсердии, неадекватно высокая преднагрузка на левые отделы сердца может привести к развитию митральной регургитации, отеку

легких и легочному кровотечению, что значительно уменьшает эффективность процедуры [11, 12]. Наибольшая эффективность экстракорпоральной мембранной оксигенации установлена при лечении детей с фульминантным миокардитом. Так, среди пациентов, получивших процедуру, выздоровление отмечено в 60% случаев [11, 12]. Данные многоцентрового исследования показали, что экстракорпоральная мембранная оксигенация заметно улучшает прогноз у детей с миокардитом, снижая частоту последующих госпитализаций [13]. Продолжительность экстракорпоральной мембранной оксигенации не должна превышать 2 нед, так как более длительное проведение значительно повышает смертность. Факторами, ассоциирующимися с летальным исходом, служат аритмии, ухудшение функции почек и необходимость диализа, осложнения длительной гипоперфузии органов, печеночная недостаточность [13, 14].

Оксигенотерапия — важный аспект коррекции гипоксических нарушений у гемодинамически нестабильных пациентов с миокардитом. Показанием к вентилиции легких служит сатурация крови кислородом менее 90% и парциальное давление кислорода менее 60 мм рт.ст. При развитии респираторного дистресс-синдрома (частота дыхания >60 в минуту у детей до 3 лет, от 40–60 в минуту — старше 3 лет) следует в максимально короткие сроки начать неинвазивную вентилицию легких под положительным давлением (могут использоваться аппараты как CPAP, так и BiPAP). При снижении парциального давления кислорода менее 60 мм рт.ст. и возрастании гиперкапнии (парциальное давление углекислого газа более 50 мм рт.ст.) и ацидоза (рН менее 7,35) необходимо провести интубацию и начать инвазивную искусственную вентилицию легких. Вместе с тем не следует применять оксигенотерапию вне строгих показаний, так как ее необоснованное применение может способствовать вазоконстрикции [4–6].

Декомпенсация сердечной недостаточности при миокардите у детей часто приводит к развитию отеочного синдрома. Основные признаки очевидной гипергидратации — асцит, отеки ног — обуславливают необходимость назначения петлевых диуретиков. Для ее коррекции наиболее удобно применять парентеральную форму фуросемида. При этом возможно назначение как высоких (5–6 мг/кг), так и относительно низких (2–3 мг/кг) доз. К побочным эффектам применения высоких доз фуросемида относится риск его негативного действия на почечные канальцы. Вместе с тем, по данным рандомизированного контролируемого исследования Rose ANF (Renal Optimization Strategies Evaluation — Acute Heart Failure), проведенного у взрослых пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью, было показано, короткая агрессивная мочегонная терапия не приводила к необратимым изменениям в канальцах почек [14]. В педиатрической практике

подобные исследования отсутствуют. После коррекции острой гипергидратации на фоне применения фуросемида целесообразен переход на другой петлевой диуретик — торасемид. Преимущество этого препарата, по сравнению с фуросемидом, состоит в более продолжительном действии, меньшей степени гипокалиемии, меньшем повышении уровня креатинина в крови и снижении фильтрационной функции почек [6]. Еще одна проблема применения высоких доз петлевых диуретиков — развитие алкалоза. Для его коррекции целесообразно применение ингибитора карбоангидразы — ацетозоламида, что смещает реакцию среды в кислую сторону, а также увеличивает эффективность диуретиков. Для коррекции гипокалиемии на фоне высоких доз петлевых диуретиков обосновано назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов в высоких дозах (чаще применяется спиронолактон от 3 до 6 мг/кг), что значительно усиливает мочегонный эффект. При неэффективности медикаментозных препаратов для лечения гипергидратации следует использовать инвазивный метод ультрафильтрации [15]. Часто возникает вопрос, возможно ли применение венозных вазодилататоров при признаках перегрузки малого круга кровообращения, венозной легочной гипертензии в детской практике. У взрослых пациентов показанием к назначению венозных вазодилататоров служат выраженный венозный застой в малом круге кровообращения, высокий риск развития отека легких [15]. В детской практике опыта назначения препаратов недостаточно.

Использование иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероидов) при крайне тяжелом течении острого миокардита всегда вызывает множество дискуссий. Следует подчеркнуть, что на современном этапе установлено, что назначение иммуносупрессивной терапии в остром периоде миокардита должно проходить по строгим показаниям. Абсолютным показанием к назначению глюкокортикостероидов служит наличие морфологически подтвержденного гигантоклеточного, эозинофильного или гранулематозного миокардита [9, 16, 17]. В отсутствие морфологического подтверждения глюкокортикостероиды могут применяться только для лечения фульминантного эозинофильного миокардита [16]. Еще одним показанием к назначению глюкокортикостероидов служит тяжелое течение аутоиммунного миокардита на фоне диффузного заболевания соединительной ткани [15].

Развитие нарушений ритма и проводимости у пациентов с нестабильной гемодинамикой часто значительно ухудшает прогноз. До настоящего времени отсутствуют специальные рандомизированные контролируемые исследования по лечению нарушений ритма сердца при миокардитах. В связи с этим антиаритмическая терапия проводится согласно рекомендациям по лечению желудочковых аритмий и профилактике внезапной сердечной смерти [18].

Наиболее часто для коррекции желудочковых нарушений ритма сердца высоких градаций по Лауну (желудочковая тахикардия, полиморфные желудочковые экстрасистолы парные и групповые) применяется амиодарон [15, 16]. При непереносимости амиодарона либо тяжелых побочных эффектах возможно назначение соталола. Необходим постоянный электрокардиографический контроль из-за возможности проаритмогенного эффекта. Еще одна проблема состоит в снижении функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации), что требует контроля уровня креатинина. Следует подчеркнуть, что не рекомендуется назначение амиодарона и соталола для профилактики угрожающих жизни нарушений ритма. Следует избегать назначения антиаритмических препаратов I класса (блокаторы натриевых каналов IA класса — хинидин, новокаинамид, дизопирамид, аймалин и IC класса — флекаинид, пропафенон, этмозин, этазизин) и IV класса (блокаторы кальциевых каналов — верапамил, дилтиазем), учитывая возможность снижения систолической функции [15, 18]. Острый миокардит часто приводит к нарушениям в проводящей системе сердца. Так, внезапное развитие брадикардии в сочетании со снижением контрактильной способности миокарда часто приводит к острым нарушениям гемодинамики, создавая угрозу для жизни пациента. При возникновении выраженной брадикардии на фоне развития полной атриовентрикулярной блокады необходимо рассмотреть вопрос о проведении временной трансвенозной электростимуляции, учитывая возможность обратимых изменений в проводящей системе сердца на фоне лечения миокардита [6, 16, 18, 19].

При высоком риске возникновения желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти необходимо рассмотреть вопрос о применении кардиовертера-дефибриллятора. С учетом возможности обратного развития воспаления несомненное преимущество имеют временные кардиовертеры-дефибрилляторы, их высокая эффективность продемонстрирована у взрослых пациентов [18, 19].

Важным аспектом лечения гемодинамически нестабильных пациентов признано назначение антикоагулянтной терапии. Учитывая выраженное снижение систолической функции, при остром миокардите имеется большой риск развития периферических и внутрисердечных тромбозов, что повышает вероятность тромбоэмболии. Для профилактики тромбоэмболических осложнений проведение антикоагулянтной терапии показано при резком снижении сократительной способности, развитии декомпенсации сердечной недостаточности, суправентрикулярной тахикардии, атриомегалии [6]. По данным исследований, проведенных у взрослых больных миокардитом с нестабильной гемодинамикой и фракцией выброса менее 35%, получающих интенсивную диуретическую терапию, назначение низкомолеку-

лярных гепаринов позволило на 60% снизить риск тромбозов и эмболий [20]. В детской практике подобных исследований не проводилось, существует лишь опыт отдельных центров. У подростков старше 16 лет возможно назначение низкомолекулярного гепарина, эноксапарина в течение 2 нед. В дальнейшем возможен переход на один из ингибиторов фактора Ха — ривароксбан или апиксабан на 3 мес [15, 20].

Лечения миокардита у пациентов со стабильной гемодинамикой

В настоящее время подходы к терапии миокардита у пациентов со стабильной гемодинамикой претерпели значительную трансформацию. Основным направлением лечения миокардита в настоящее время признана коррекция симптомов хронической сердечной недостаточности. Терапия проводится в соответствии с рекомендациями по лечению хронической сердечной недостаточности [4, 5]. Такой трансформации способствовали данные экспериментальных исследований (мыши с аутоиммунным или вирусным миокардитом), отчетливо продемонстрировавших, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (каптоприла), а также блокаторов ангиотензиновых рецепторов (лозартан и олмесартан) приводит к значительному уменьшению выраженности воспаления, некроза и фиброза [21]. По данным крупного рандомизированного контролируемого исследования (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy study), применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов значительно снижает необходимость трансплантации сердца и увеличивает продолжительность жизни у 88% пациентов с миокардитом [22]. К сожалению, до настоящего времени рандомизированные контролируемые исследования по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у детей с миокардитом отсутствуют, но есть положительный опыт отдельных центров. При плохой переносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента применяются блокаторы рецепторов ангиотензина. Данные экспериментальных исследований установили их эффективность при лечении миокардита [23]. Следует помнить, что у детей младше 18 лет препараты этих групп используются по принципу off label.

Назначение бета-адреноблокаторов — обязательная составляющая лечения миокардитов. В многочисленных рандомизированных исследованиях, проведенных у взрослых пациентов, продемонстрировано, что препараты этой группы уменьшают активацию симпатно-адреналовой системы, снижают прямой токсический эффект норадреналина, уменьшают частоту сердечных сокращений, удлиняя при этом диастолу, оказывают антиаритмическое действие. Результаты клинических исследований убедительно доказали, что селективные бета-адреноблокаторы

обладают наибольшей эффективностью для лечения миокардита. Наиболее часто для лечения миокардита как у взрослых, так и у детей применяется карведилол [15, 16, 24]. Препарат относится к адреноблокаторам III поколения, действует на бета- и альфа₁-адренорецепторы, снижает преднагрузку на сердце, тормозит нейрогормональную сосудосуживающую активацию, оказывает длительное антигипертензивное и антиангинальное действие, не имеет собственной симпатомиметической активности, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, а также дополнительно обладает антиоксидантными свойствами [24]. Необходимо медленное титрование дозы, начало с 1/5 от эффективной терапевтической дозы, начало терапии после стабилизации состояния. Стартовая доза 0,1 мг/кг/сут, максимально 6,25 мг/сут, терапевтическая 0,4–0,8 мг/кг/сут, максимально 50 мг. У взрослых пациентов в качестве альтернативы при лечении миокардита применяется бисопролол [15].

Диуретики остаются необходимым компонентом лечения сердечной недостаточности при миокардите. Петлевые диуретики (фуросемид, торасемид) назначаются при III–IV функциональных классах сердечной недостаточности, тиазидоподобные при II классе. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов/альдостерона в низких дозах (спиронолактон 0,5–1 мг/кг/сут) также широко используются для лечения сердечной недостаточности при миокардите, дополнительный положительный эффект применения этих препаратов проявляется антифибротическим действием [4, 5]. Другим представителем антагонистов минералокортикоидных рецепторов, который оказывает противовоспалительное действие, служит эплеренон. Установлена эффективность применения эплеренона для лечения миокардита у детей [25].

Дигоксин не рекомендуется для лечения детей в острой стадии миокардита, что обосновано результатами экспериментальных исследований, продемонстрировавших повышение повреждения миокарда, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в случае его применения при вирусном миокардите [26]. В отдельных случаях при хроническом миокардите дигоксин может использоваться в низких дозах (концентрация в крови 0,5–0,9 нг/мл) в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторами при сохраняющейся низкой фракции выброса [4, 5]. Результаты последних рандомизированных клинических исследований у детей с воспалительной кардиомиопатией продемонстрировали эффективность применения ивабрадина в случае сохранения выраженной тахикардии [27].

Антиаритмическая терапия. Основными патогенетическими звеньями развития аритмии у больных острым миокардитом являются электрическая нестабильность миокарда вследствие прямого

цитопатического эффекта, ишемия из-за вовлечения коронарных сосудов, дисфункция межклеточного взаимодействия, нарушение метаболизма кальция и вовлечение проводящей системы в воспалительный процесс. Специальные исследования по эффективности антиаритмической терапии при миокардитах отсутствуют. В связи с этим лечение проводится в соответствии рекомендациям по лечению нарушений ритма сердца. Препаратом выбора признан амиодарон. Необходимо избегать назначения антиаритмических препаратов IA и IC класса, IV класса и бета-адреноблокаторов, учитывая их отрицательное действие на сократительную функцию миокарда [18].

Противовирусная терапия — важное этиопатогенетическое звено в лечении миокардита. Вместе с тем отсутствуют исследования о влиянии противовирусной терапии на «жесткие конечные точки» при лечении острых миокардитов. Существуют лишь мнения экспертов по показаниям к противовирусной терапии. Следует подчеркнуть необходимость раннего применения противовирусной терапии, так как она эффективна в большей степени на начальных стадиях развития миокардита. При документированной вирусной этиологии генерализованного инфекционного процесса, на фоне которого подозревается поражение миокарда (в отсутствие данных биопсии миокарда), при вирусе простого герпеса 1-го и 2-го типов можно применить ацикловир у доношенных новорожденных в изотоническом растворе хлорида натрия в дозе 60 мг/кг/сут, разделенный на 3 равных введения через каждые 8 ч; в возрасте 3 мес — 12 лет в дозе 25–40 мг/кг/сут; 12–18 лет — 15–30 мг/кг/сут в 3 введения; курсом 2–3 нед. Препарат вводят под контролем клиренса креатинина, содержания мочевины и трансаминаз в крови, клинического анализа крови. Для профилактики повреждения почек необходимо обеспечить адекватную гидратацию, оптимально вводить препарат внутривенно медленно в течение 1 ч [28]. При цитомегаловирусной этиологии рекомендован ганцикловир 5–6 мг/кг внутривенно медленно в течение 1 ч каждые 12 ч 2 раза в сутки, продолжительность индукционного курса составляет 14–21 день, затем по возможности переходят на прием валганцикловира внутрь 16 мг/кг (разовая доза) 2 раза в сутки курсом от 6 нед до 6 мес в зависимости от тяжести заболевания и развития побочных эффектов с контролем гемограммы (еженедельно первые 6 нед лечения, затем на 8-й неделе и ежемесячно в течение курса терапии) и контролем уровня трансаминаз ежемесячно [29]. Для лечения миокардита, возникшего на фоне инфекции герпеса 6А типа, возможно назначение ганцикловира (1000 мг 1 раз в сутки) в течение 7 дней, затем валганцикловира 900 мг 1 раз в сутки на протяжении 6 мес. Следует учитывать возможные побочные реакции функции почек и печени на фоне противовирусной терапии, в связи с чем необходим лабораторный контроль

(креатинин, печеночные ферменты, уровень гемоглобина и нейтрофилов) [28, 29].

Большие сложности представляет лечение воспалительной кардиомиопатии при сохраняющейся персистенции вируса. Эффективность применения интерферона-бета-1b для лечения вирусологического хронического миокардита продемонстрирована в рандомизированном исследовании BICC (Betaferon in chronic viral cardiomyopathy). Так, выявлены элиминация вируса, улучшение клинического статуса, снижение функционального класса сердечной недостаточности при применении интерферона-бета для лечения энтеровирусных и аденовирусных миокардитов у взрослых пациентов [15, 30]. Результаты проспективного наблюдения за пациентами с вирусологическим миокардитом на фоне применения интерферона-бета продемонстрировали и увеличение сократительной функции миокарда [30]. Получены данные об улучшении прогноза течения воспалительной кардиомиопатии у детей при применении интерферона на фоне парвовируса B19 и герпес-вируса [31]. Интерферон-бета назначается по 4 млн ЕД подкожно 1 раз в 2 дня в 1-ю неделю и по 8 млн ЕД подкожно 1 раз в 2 дня со 2-й недели до 6 мес. Необходим лабораторный контроль (креатинин, печеночные ферменты, уровень лейкоцитов и тромбоцитов, функция щитовидной железы, тропонин, креатинкиназа и ее фракция MB) [15].

Основной проблемой реальной клинической практики остается верификация данных о вирусном геноме в миокарде из-за низкой доступности и инвазивности эндомикардиальной биопсии. Следует подчеркнуть, что, к сожалению, выявление генома вируса в периферической крови не коррелирует с персистенцией вируса в миокарде. Совместное ведение пациентов кардиологами и инфекционистами важно для оптимизации лечения при вирусных инфекциях.

Иммуносупрессивная терапия. Наибольшие дискуссии вызывает применение глюкокортикоидов для лечения миокардитов. В ряде исследований продемонстрирована эффективность преднизолона в лечении воспалительной кардиомиопатии для увеличения фракции выброса и толерантности к физической нагрузке [32]. Однако более длительное наблюдение за пациентами с применением данных эндомикардиальной биопсии достоверных различий в основной группе и группе плацебо не выявило [33]. Данные иммуногистологического исследования с определением вирусного генома в миокарде позволили доказать, что эффективность иммуносупрессивной терапии характерна в большинстве случаев у пациентов с вирус-негативным миокардитом и аутоиммунным воспалением. Положительный эффект был получен у 90% пациентов без персистенции вируса в миокарде и лишь у 15% пациентов с положительным геномом вируса в миокарде [34]. В ходе крупного рандомизи-

рованного плацебо-контролируемого исследования TIMIC (Immunosuppressive Therapy in Patients With Virus Negative Inflammatory Cardiomyopathy) с использованием данных эндомикардиальной биопсии установлена эффективность иммуносупрессии только для лечения вируснегативных форм миокардита. Было отмечено, что назначение глюкокортикоидов увеличивает фракцию выброса, снижает функциональный класс сердечной недостаточности, а также увеличивает продолжительность жизни и позволяет отсрочить трансплантацию сердца [34]. В более позднем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ESETCID (European Study on the Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease) установлено, что назначение преднизолона в комбинации с азатиоприном способствует увеличению фракции выброса и снижению частоты развития тяжелых осложнений только в случае вируснегативного миокардита [35]. В настоящее время согласно рекомендациям по лечению миокардита у взрослых пациентов использование иммуносупрессивной терапии при доказанном вируснегативном миокардите относится к показаниям Па класса [15].

В педиатрической практике выполнен целый ряд небольших исследований, оценивающих эффективность применения преднизолона для лечения миокардитов. К сожалению, как правило, это неконтролируемые, нерандомизированные исследования, в большинстве случаев без гистологического подтверждения наличия/отсутствия вирусов в миокарде. Установлена безопасность применения преднизолона для лечения миокардитов у детей. Вместе с тем данные метаанализа этих исследований показали, что назначение преднизолона не рекомендуется для повседневного применения в педиатрической практике [36]. Необходим поиск дополнительных доказательств для обоснованности применения преднизолона в лечении миокардита у детей. Оценка эффективности использования преднизолона требует проведения многоцентровых исследований с использованием данных эндомикардиальной биопсии для оценки влияния персистенции вируса на эффективность терапии. Следует помнить, что при сохраняющейся персистенции вируса в миокарде возможно усиление репликации вируса, а это способствует эскалации повреждения миокарда и ухудшению прогноза. В настоящее время иммуносупрессивная терапия рекомендована только при вируснегативном миокардите у детей [37, 38].

Вместе с тем иммуносупрессивная терапия независимо от наличия персистенции вируса в миокарде необходима для лечения гигантоклеточного миокардита, что способствует заметному улучшению прогноза. Стартовая доза метилпреднизолона составляет 1 мг/кг/сут в течение 4 нед, затем назначается поддерживающая доза — 5–10 мг в течение 6 мес [16]. Еще одной формой миокардита, при которой тре-

буется назначение иммуносупрессивной терапии, является эозинофильный миокардит, который развивается на фоне реакции гиперчувствительности, ассоциируется с эозинофильным гранулематозом и полиангиитом. Эта форма миокардита чаще возникает в возрасте 30–40 лет и лишь в 10% случаев в детском возрасте [39]. Уровень эозинофилов обычно более 15 тыс. в 1 мм³, заболевание часто ассоциируется со сложными угрожающими жизни нарушениями ритма сердца, прогрессирующей сердечной недостаточностью, высокой летальностью. В случае эозинофильного миокардита необходимо исключение паразитарной инвазии, при которой требуется специфическая терапия. Имеется высокий риск развития миелопролиферативных заболеваний, при которых также требуется специфическая терапия. Стартовая доза преднизолона 1 мг/кг сут в течение 4 нед, затем поддерживающая 5–10 мг в течение 6 мес [15, 39]. Иммуносупрессивная терапия может проводиться как в монорежиме, так и в комбинации с азатиоприном и/или циклоспорином. Иммуносупрессивная терапия также применяется для лечения миокардитов на фоне системных аутоиммунными заболеваниями [15].

Ранее в повседневной кардиологической практике для лечения миокардитов у детей часто использовались нестероидные противовоспалительные средства. Вместе с тем в экспериментальных исследованиях на моделях острого вирусного миокардита у мышей установлено, что применение индометацина и других нестероидных противовоспалительных средств приводит к увеличению выраженности воспаления в миокарде и увеличению смертности животных. В связи с этим в настоящее время нестероидные противовоспалительные средства не рекомендованы для лечения миокардита. Применение препаратов этой группы в минимально необходимых дозах можно рассматривать только при лечении больных с сопутствующим перикардитом, у которых отсутствуют нарушения функции левого желудочка [15].

Иммуномодулирующая терапия. В настоящее время иммуномодулирующая терапия становится важным направлением в лечении как острых миокардитов, так и воспалительной кардиомиопатии. Внутривенный иммуноглобулин, обладающий как антивирусным, так и иммуномодулирующими свойствами, признан основным препаратом для данного вида терапии. В проспективном плацебо-контролируемом исследовании IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy) продемонстрирована эффективность внутривенного иммуноглобулина в лечении миокардита у взрослых для улучшения как систолической функции, так и отдаленного прогноза заболевания [40]. Доказана наибольшая эффективность применения внутривенного иммуноглобулина для лечения пациентов с молниеносными миокардитами, вызванными активной вирусной инфекцией [41]. Установлена эффектив-

ность цитомегаловирусного гипериммунного глобулина при лечении цитомегаловирусных миокардитов [41]. По данным регистра кардиомиопатий, использование иммуноглобулина позитивно действует и при аденовирусположительных миокардитах как на уменьшение воспаления, так и на эрадикацию вируса. В случаях парвовирусного (Parvovirus B19) миокардита применение внутривенного иммуноглобулина приводит к клинико-функциональному улучшению, однако персистенция вируса сохраняется; нельзя исключить, что это связано с дозозависимым эффектом [42]. Иммуномодулирующая терапия внутривенным иммуноглобулином широко применяется в лечении острого миокардита у детей, что приводит к улучшению систолической функции левого желудочка и повышению выживаемости в течение первого года после лечения [9, 16, 43]. Наиболее высокая эффективность применения внутривенного иммуноглобулина установлена при лечении гигантоклеточного миокардита [9, 40, 43]. Вместе с тем данные метаанализа данных по эффективности применения внутривенного иммуноглобулина для лечения миокардитов у детей противоречивы; в одних случаях продемонстрирована его эффективность, в других такого четкого результата не достигнуто [43, 44]. В связи с этим не следует применять внутривенный иммуноглобулин в повседневной практике. В рекомендациях по лечению сердечной недостаточности у детей показания к назначению иммуноглобулинов для лечения миокардитов отнесены к классу IIb [5]. Иммуноглобулин не дает клинически значимых побочных эффектов и может быть использован при миокардите, рефрактерном к традиционной терапии сердечной недостаточности, как при вирусных, так и при аутоиммунных формах, особенно при опосредованных антителами [4, 21, 42].

Профилактика внезапной сердечной смерти.

Как острый миокардит, так и воспалительная кардиомиопатия ассоциируются с высокой частотой внезапной сердечной смерти, в связи с этим крайне актуальна программа ее профилактики. Риск внезапной смерти у пациентов с острым миокардитом не всегда связан с тяжестью воспаления в миокарде и может сохраняться после разрешения острой фазы миокардита [5, 43]. В клинических исследованиях, проведенных у взрослых с воспалительной кардиомиопатией и угрожаемых жизни нарушениями ритма сердца, показано, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора увеличивает продолжительность жизни пациентов. Среди детей подобные рандомизированные исследования до настоящего времени не проводились. Однако, по данным проспективного наблюдения за детьми с дилатационной кардиомиопатией, в том числе поствоспалительной и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором установлена высокая частота адекватных срабатываний — 52% [43]. Для улучшения стратификации

высокого риска внезапной сердечной смерти и совершенствования показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора следует учитывать генетические данные (наличие мутации в гене ламина А/С), наличие фиброза в миокарде, маркеров электрической нестабильности миокарда (микровольтная альтернация зубца Т) [9, 45]. Следует подчеркнуть, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора должна проводиться только после разрешения острой стадии процесса, при сохранении устойчивых желудочковых угрожающих жизни нарушений ритма сердца. Наличие персистирующих воспалительных инфильтратов и зон фиброза в области проводящих путей снижает эффективность имплантации кардиовертера-дефибриллятора для предотвращения внезапной сердечной смерти [46]. Пациенты с гигантоклеточным миокардитом чаще имеют угрожающие жизни нарушения ритма и большую вероятность развития внезапной сердечной смерти, в связи с этим рекомендуется имплантировать кардиовертер-дефибриллятор в более ранние сроки на фоне агрессивной антиаритмической терапии [47]. Необходимо дальнейшее изучение показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора на основании рандомизированных многоцентровых исследований. Имплантация устройств ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора не показана в острой стадии миокардита [9, 15].

Трансплантация сердца. Рефрактерность хронической сердечной недостаточности к стандартной комбинированной терапии, резкое снижение фракции выброса менее 20%, IV функциональный класс сердечной недостаточности служат показанием к трансплантации сердца. Вопрос о трансплантации сердца в остром периоде миокардита с подключенным оборудованием механической поддержки гемодинамики или экстракорпоральной мембранной оксигенации может быть рассмотрен после разрешения острой фазы миокардита [1, 9, 15]. Результаты трансплантации сердца при хроническом миокардите/воспалительной кардиомиопатии не отличаются в целом от таковых при других вариантах кардиомиопатий. По данным Pediatric Heart Transplant Study (PHTS), 10-летняя продолжительность жизни у детей с дилатационной кардиомиопатией после трансплантации достигает 70% (среди них пациенты с миокардитом составили 12%). Вместе с тем показано, что возраст трансплантации при миокардитах был старше, чем при других формах дилатационной кардиомиопатии (11,4 года против 3,6 года), дети с миокардитом чаще умирали от острого отторжения трансплантата (17% против 3%) [48].

В настоящее время в качестве перспективы дальнейшего патогенетического лечения миокардита рассматривается вопрос о применении таргетной терапии, направленной на коррекцию основных звеньев воспалительного процесса, а именно на высокий

уровень интерлейкинов, которые способствуют активизации воспалительного процесса, развитию отека миокарда, вызывают угрожающие жизни аритмии. В настоящее время у взрослых пациентов с миокардитом проводится двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование ARAMIS (Anakinra Versus Placebo for the Treatment of Acute Myocarditis). Одна группа пациентов на фоне стандартной терапии сердечной недостаточности будет получать препарат анакинры, другая — плацебо в комбинации со стандартной терапией сердечной недостаточности. Анакинра — моноклональные антитела, которые блокируют интерлейкины-1-бета [49]. Конечными точками этого исследования будут общая смертность, смертность, ассоциированная с кардиальной патологией, функциональный класс сердечной недостаточности; кроме того, будут оцениваться динамика фракции выброса левого желудочка, уровень натрийуретических пептидов.

Заключение

Стратегия лечения миокардитом на современном этапе претерпела значительные изменения. Вместе с тем получение достоверных данных об эффективности различных препаратов для лечения миокардитов осложнено недостаточной доказательной базой, что связано с минимальным количеством рандомизированных контролируемых исследований, посвященных лечению миокардита в детском возрасте. Несомненно, что данные эндомиокардиальной биопсии являются золотым стандартом диагностики миокардита, но ее применение в силу высокой инвазивности ограничено в педиатрии. Необходимо

совершенствование неинвазивных критериев диагностики миокардитов у детей с учетом данных эндомиокардиальной биопсии и магнитно-резонансной томографии. В настоящее время значительно улучшено лечение пациентов с нестабильной гемодинамикой, особенно при фульминантных миокардитах. Внедрение хирургических методов лечения декомпенсированной сердечной недостаточности с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации и искусственного левого желудочка значительно улучшает прогноз при остром фульминантном миокардите. Установлена эффективность применения иммуномодулирующей терапии с использованием внутривенных иммуноглобулинов для лечения вирусных миокардитов. Пересмотрены подходы к назначению иммуносупрессивной терапии. Глюкокортикостероиды показаны для лечения гигантоклеточного и эозинофильного миокардита, а также хронического вируснегативного миокардита. Необходимы дальнейшие исследования для выявления факторов и механизмов, которые могут вызвать/поддерживать или противодействовать/восстанавливать повреждение миокарда. Очень важно проведение проспективных многоцентровых рандомизированных исследований для получения новых данных об эффективности иммуномодулирующей, иммуносупрессивной противовирусной и таргетной терапии при миокардите у детей с использованием результатов эндомиокардиальной биопсии и/или магнитно-резонансной томографии. Целесообразно проведение многоцентровых рандомизированных исследований для оценки особенностей лечения сердечной недостаточности при миокардитах у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. et al. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
2. Pankuweit S., Maisch B. Etiology, diagnosis, management, and treatment of myocarditis. Position paper from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Herz* 2013; 38: 855–861. DOI: org/10.1007/s00059-013-3988-7
3. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B., Caforio A.L., Cooper L.T., Felix S.B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18(3): 169–193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x
4. Kantor P.F., Loughheed J., Dancea A., McGillion M., Barbosa N., Chan C. et al. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. *Can J Cardiol* 2013; 29(12): 1535–1552. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.08
5. Kirk R., Dipchand A.I., Rosenthal D.N., Addonizio L., Burch M., Chrisant M., Dubin A. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(9): 888–909. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.002
6. Bejiq K., Retkoceri K., Maloku A., Mustafa A., Bejiqi H., Bejiqi R. The Diagnostic and Clinical Approach to Pediatric Myocarditis: A Review of the Current Literature /Open Access Macedonian. *J Med Scie* 2019; 7(1): 162–173. DOI: 10.3889/oamjms.2019.010
7. Suominen P., Mattila N., Nyblom O., Rautiainen P., Turanlahti M., Rahkonen O. The Hemodynamic Effects and Safety of Repetitive Levosimendan Infusions on Children With Dilated Cardiomyopathy. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2017; 8(1): 25–31. DOI: 10.1177/2150135116674466
8. Hetzer R., Potapov E.V., Stiller B., Weng Y., Hübner M., Lemmer J. et al. Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 917–924. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.03.065
9. Canter C., Simpson P. Diagnosis and Therapy for Myocarditis in Children in the Current Era. *Circulation* 2014; 129: 115–128. DOI: 10.1161/Circulation.AHA.113.001372
10. Almond C.S., Morales D.L., Blackstone E.H., Turrentine M.W., Imamura M., Massicotte M.P. et al. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation* 2013; 127(16): 1702–1711. DOI: 10.1161/Circulation.AHA.112.000685d

11. Nahum E., Dagan O., Lev A., Shukrun G., Amir G., Frenkel G. et al. Favorable outcome of pediatric fulminant myocarditis supported by extracorporeal membranous oxygenation. *Pediatric Cardiol* 2010; 31(7): 1059–1063. DOI: 10.1007/s00246-010-9765-y PMID:20734191
12. Rajagopal S.K., Almond C.S., Laussen P.C., Rycus P.T., Wypij D., Thiagarajan R.R. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, young adults with acute myocarditis: a review of the extracorporeal life support organization registry. *Crit Care Med* 2010; 38: 382–387. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181bc8293 PMID:19789437
13. Wilmot I., Morales D.L., Price J.F., Rossano J.W., Kim J.J., Decker J.A. et al. Effectiveness of mechanical circulatory support in children with acute fulminant and persistent myocarditis. *J Card Fail* 2011; 17: 487–494. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.02.008
14. Ahmad T., Jackson K., Rao V.S., Tang W.H.W., Brisco-Bacik M.A., Chen H.H. et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury Circulation 2018; 137(19): 2016–2028. DOI: 10.1161/CirculationAHA.117.030112
15. Миокардиты. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества. РНМОТ. 2020: 108 [Myocarditis. Clinical recommendations of Russian Cardiological Society. RRSST 2020: 108 (in Russ.)]
16. Cooper L.T., Elamm C. Giant cell myocarditis: diagnosis and treatment. *Herz* 2012; 37: 632–636. DOI: 10.1007/s00059-012-3658-1
17. Callan P.D., Baltabaeva A., Kamal M., Wong J., Lane R., Robertus J.L. et al. Acute fulminant necrotizing eosinophilic myocarditis: early diagnosis and treatment *ESC Heart Fail* 2017; 4(4): 660–664 DOI: 10.1002/ehf2.12146
18. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
19. González-Torrecilla E., Arenal A., Atienza F., Datino T., Bravo L., Ruiz P. et al. Current Indications for Implantable Cardioverter Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathies and Channelopathies. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10(2): 111. DOI: 10.2174/1574887110666150407104312
20. Ageno W., Turpie A.G. Clinical trials of deep vein thrombosis prophylaxis in medical patients. *Clin Cornerstone* 2005; 7(4): 16–22. DOI: 10.1016/s1098-3597(05)80099-7
21. Godsel L.M., Leon J.S., Engman D.M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in experimental myocarditis. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 723–735. DOI: 10.2174/1381612033455440
22. McNamara D.M., Starling R.C., Cooper L.T., Boehmer J.P., Mather P.J., Janosko K.M. et al. Investigators. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(11): 1112–1118. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.033
23. Seko Y. Effect of the angiotensin II receptor blocker olmesartan on the development of murine acute myocarditis caused by coxsackievirus B3. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110(3): 379–386. DOI: 10.1042/CS20050299
24. Yuan Z., Shioji K., Kihara Y., Takenaka H., Onozawa Y., Kishimoto C. Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: anti-inflammatory effects associated with antioxidant property. *Am J Physiol Heart Circ* 2004; 286(1): H83–90. DOI: 10.1152/ajpheart.00536.2003
25. Xiao J., Shimada M., Liu W., Hu D., Matsumori A. Anti-inflammatory effects of eplerenone on viral myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 349–353. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp023. Epub 2009 Feb 12
26. Matsumori A., Igata H., Ono K., Iwasaki A., Miyamoto T., Nishio R., Sasayama S. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J* 1999; 63: 934–940. DOI: 10.1253/jcj.63.934
27. Bonnet D., Berger F., Jokinen E., Kantor P.F., Daubeney P. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1262–1272. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.725
28. Pinninti S.G., Kimberlin D.W. Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clin Perinatol* 2014; 41(4): 945–955. DOI: 10.1016/j.clp.2014.08.012
29. Lim Y., Lyall H. Congenital cytomegalovirus — who, when, what—with and why to treat? *J Infect* 2017; 74(1): S89–S94. DOI: 10.1016/S0163-4453(17)30197-4
30. Dominguez F., Kühl U., Pieske B., Garcia-Pavia P., Tschöpe C. Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy *Rev Esp Cardiol* 2016; 69(2): 178–187. DOI: 10.1016/j.rec.2015.10.015
31. Maisch B., Pankuweit S. Current treatment options in (peri) myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz* 2012; 37(6): 644–656. DOI: 10.1007/s00059-012-3679-9
32. Wojnicz R., Nowalany-Koziołska E., Wojciechowska C., Glanowska G., Wilczewski P., Niklewski T. et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy. Two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104: 39–45 DOI: 10.1161/01.cir.104.1.39
33. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A., Rose N.R., McManus B.M., Billingham M.E., Moon T.E. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995; 333: 269–275 DOI: 10.1056/NEJM199508033330501
34. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TITIMIC study. *Eur Heart J* 2009; 30(16): 1995–2002. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp249
35. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 48. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00048
36. Camargo P.R., Okay T.S., Yamamoto L., Del Negro G.M., Lopes A.A. Myocarditis in children and detection of viruses in myocardial tissue: implications for immunosuppressive therapy. *Int J Cardiol* 2011; 148(2): 204–208. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009
37. Hia C.P., Yip W.C., Tai B.C., Queket S.C. Immunosuppressive therapy in acute myocarditis: an 18-year systematic review. *Arch Dis Child* 2004; 89: 580–584. DOI: 10.1136/adc.2003.034686
38. Burch M. Immune suppressive treatment in pediatric myocarditis: still awaiting the evidence *Heart* 2004; 90: 1103–1104. DOI: 10.1136/hrt.2004.034082
39. Baandrup U. Eosinophilic myocarditis. *Herz* 2012; 37: 849–852. DOI: 10.1007/s00059-012-3701-2
40. McNamara D.M., Holubkov R., Starling R.C., Dec G.W., Loh E., Torre-Amione G. et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254–2259. DOI: 10.1161/01.cir.103.18.2254
41. Maisch B.P., Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy Focus on i. v. immunoglobulins *Herz* 2018; 43: 423–430 DOI: 10.1007/s00059-018-4719
42. Dennert R., Velthuis S., Schalla S., Eurlings L., van Suylen R.J., van Paassen P. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther* 2010; 15(2): 193–201. DOI: 10.3851/IMP1516

43. Huang X., Sun Y., Su G., Li Y., Shuai X. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Acute Myocarditis in Children and Adults *Int Heart J* 2019; 60(2): 359–365. DOI: 10.1536/ihj.18–299
44. Teele S.A., Allan C.K., Laussen P.C., Newburger J.W., Gauvreau K., Thiagarajan R.R. Management and outcomes in pediatric patients presenting with acute fulminant myocarditis. *J Pediatr* 2011; 158(4): 638–643. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.10.015
45. González-Torrecilla E., Arenal A., Atienza F., Datino T., Bravo L., Ruiz P. *et al.* Current Indications for Implantable Cardioverter Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathies and Channelopathies. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10(2): 111. DOI: 10.2174/1574887110666150407104312
46. Halliday B.P., Cleland J.G., Goldberger J.J., Prasad S.K. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation* 2017; 136(2): 215–231. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027
47. Kandolin R., Lehtonen J., Salmenkivi K., Räisänen-Sokolowski A., Lommi J., Kupari M. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2012; 6(1): 15–22. DOI: 10.1161/CIRC HEART FAILURE.112.969261
48. Pietra B.A., Kantor P.F., Bartlett H.L., Chin C., Canter C.E., Larsen R.L. *et al.* Early predictors of survival to and after heart transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126: 1079–1086. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011999
49. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03018834>. Ссылка активна на 17.12.2021.

Поступила: 14.01.22

Received on: 2022.01.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.