

Лікування міокардиту: сучасні підходи та перспективні напрямки

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Поленова,
Р.М. Кириченко, А.С. Козлюк, Й.Й. Гіреш, Є.Ю. Тітов

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Вибір адекватної тактики лікування міокардиту сьогодні особливо актуальний, причому найбільш дискусійними серед сучасних науковців і лікарів-практиків є питання щодо призначення етіотропного й патогенетичного лікування. Одна з найважливіших і найскладніших проблем на сучасному етапі – розроблення адекватних схем етіотропного і патогенетичного лікування важкого хронічного міокардиту, оскільки до цього часу єдиною рекомендованою стратегією залишається терапія серцевої недостатності згідно із сучасними рекомендаціями. Призначення етіотропної терапії хворим з міокардитом може бути доцільним у гострій фазі захворювання й обов’язково повинно враховувати результати ендоміокардіальної біопсії. Імуносупресивну терапію слід застосовувати тільки в пацієнтів з тяжким перебігом міокардиту за наявності незаперечних доказів активного запального процесу в міокарді з обов’язковим проведенням повторних обстежень після завершення її курсу для контролю безпечності й ефективності. За наявності дилатації порожнини лівого шлуночка і зниженої фракції викиду лівого шлуночка основою для лікування міокардиту є виконання пацієнтом режимних обмежень та застосування стандартної терапії серцевої недостатності згідно із сучасними рекомендаціями. Тим не менше, залишаються дискусійними велика кількість питань, що стосуються тактики ведення хворих з міокардитом, тому провідні вітчизняні й зарубіжні спеціалісти визнають необхідність проведення подальших досліджень, спрямованих на оцінку ефективності етіотропної та патогенетичної терапії.

Ключові слова: міокардит, патогенетична терапія, імуносупресанти, глюкокортикоїди.

Вибір адекватної тактики лікування міокардиту сьогодні особливо актуальний, причому найбільш дискусійними серед сучасних науковців і лікарів-практиків є питання щодо призначення етіотропного й патогенетичного лікування. Одна з найважливіших і найскладніших проблем на сучасному етапі – розроблення адекватних схем етіотропного та патогенетичного лікування важкого хронічного міокардиту, оскільки до цього часу єдиною рекомендованою стратегією залишається терапія серцевої недостатності (СН) згідно із сучасними рекомендаціями [6, 12, 19, 36]. У цьому напрямку проведені дослідження із використанням імуносупресантів, глюкокортикоїдів (ГК), препаратів інтерферону, стовбурових клітин, імуноадсорбції тощо, однак результати цих досліджень суперечливі і, на думку більшості експертів, поки що не можуть бути впроваджені в повсякденну клінічну практику [9, 16].

джен суперечливі і, на думку більшості експертів, поки що не можуть бути впроваджені в повсякденну клінічну практику [9, 16].

Етіотропна терапія

Серед препаратів для етіотропного лікування гострого міокардиту, які застосовуються у клінічній практиці, необхідно згадати інтерферон- β (зокрема дослідження ВІСС) та внутрішньовенний імуноглобулін, однак їх ефективність не має достатньої доказової бази, оскільки ці дослідження проводилися за участю невеликої кількості пацієнтів [38, 41]. Н.Р. Schultheiss та В. Maisch довели, що для ефективного застосування препаратів інтерферону (бетаферон) та імуноглобуліну (IVIg) у

хворих з гострим вірусним міокардитом необхідні результати ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ) з проведенням полімеразної ланцюгової реакції, яка б підтвердила наявність вірусних геномів у міокарді, насамперед це стосується ентеровірусів та аденовірусів [31, 40]. У випадку гострого вірусного міокардиту герпесвірусної етіології препарати інтерферону недостатньо ефективні. Застосовують противірусні препарати – ганцикловір і вальганцикловір, знов-таки спираючись на результати ЕМБ [40, 47]. Антибіотикотерапію застосовують при інфекційній природі міокардиту, в разі дифтерійного міокардиту ефективнішим, ніж антибіотики, є дифтерійний анатоксин [12, 43].

Патогенетична терапія

Патогенетично обґрунтоване лікування міокардиту на сьогодні – одне з найскладніших завдань у кардіології. Дослідження, присвячені пошуку нових підходів до вирішення цієї актуальної проблеми, проводяться протягом останніх 30 років у багатьох кардіологічних центрах [2, 5, 22, 37]. Проте дотепер немає єдиної думки щодо необхідності призначення імуномодифікувальної та імуносупресивної терапії пацієнтам з гострим або хронічним міокардитом навіть за наявності результатів ЕМБ. З одного боку, застосування імуномодифікувальної терапії ГК у комбінації з цитостатиками приводить до зменшення виявів запалення в серцевому м'язі й зниження активності імунопатологічних реакцій, з другого боку – тривале лікування ГК супроводжується затримкою рідини в організмі і посиленням виявів СН, активацією фібротичних змін міокарда з порушенням процесів релаксації серцевого м'яза і подальшим ремоделюванням серця [3, 4, 15, 21].

Ще донедавна вважали, що призначення ГК при міокардиті не можна рекомендувати в рутинній клінічній практиці, з огляду на недостатню ефективність та досить великий спектр побічних дій при тривалому їх використанні [24, 26]. Існувала думка, що застосування ГК у високих дозах може бути доцільним у разі наявності аутоімунного або алергічного міокардиту, гігантоклітинного міокардиту, наявності міоперикардиту, при тяжких ураженнях провідної системи серця та в разі доведеної ефективності при попередньому використанні в конкретного хворого [3, 10, 20]. Однак за останні кілька років думка провідних учених-кардіологів змінилася, й нині з'являється все більше інформації щодо ефективності використання ГК у рутинній клінічній практиці в аспекті зменшення інтенсивності запального процесу в міокарді та більш швидкого відновлення скоротливої здатності серцевого м'яза в пацієнтів з

міокардитом [2, 19, 29, 30]. Більше того, головний аргумент противників використання ГК при міокардиті, що імуносупресивна терапія, пригнічуючи імунну відповідь, може стати причиною активації реплікації вірусів у міокарді й потенціювати прямий цитотоксичний їх вплив, нині все більше піддається сумнівам, оскільки прямий цитотоксичний вплив на кардіоміоцити доведено лише для вірусу Коксаки групи В3, який останні десятиліття досить рідко є етіологічним чинником міокардиту [33, 46].

Першим подвійним сліпим рандомізованим дослідженням, результати якого донині враховують провідні у світі спеціалісти з проблем лікування міокардиту при обговоренні питання про доцільність призначення імуномодифікувальної та імуносупресивної терапії, стало Myocarditis Treatment Trial, що охопило 111 пацієнтів з гістологічно підтвердженим міокардитом і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) [37]. Автори встановили, що додавання до стандартної терапії преднізолону і циклоспорину не приводило до статистично значущого збільшення ФВЛШ та показника виживання хворих з міокардитом і в результаті було зроблено висновок, що застосування імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом не слід рекомендувати в рутинній клінічній практиці.

Водночас в іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні (TIMIC) із залученням 85 хворих з вірус-негативним гістологічно підтвердженим міокардитом було отримано протилежні результати [18]. Автори встановили, що призначення комбінації преднізолону й азатиоприну приводить до суттєвого збільшення ФВЛШ та зменшення його кінцевого діастолічного об'єму (КДО) у 88 % хворих, у той час як у хворих, які отримували плацебо, навпаки – у близько 80 % суттєвого поліпшення ехокардіографічних показників не відбулося.

Іще одним аргументом на користь ефективності імуномодифікувальної та імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом слугують результати аналізу даних Інсбрукського і Маастрихтського реєстрів, присвячених довготривалому (у середньому 31 місяць) динамічному спостереженню за 209 хворими із запальною кардіоміопатією [34]. Показник виживання без трансплантації серця і величина ФВЛШ у 110 хворих, яким додатково до стандартної терапії СН призначали імуносупресивні агенти, були статистично значуще вищими, ніж у 99 пацієнтів, котрі отримували тільки стандартну терапію СН.

Нещодавно було опубліковано результати метаналізу найбільш авторитетних медичних баз Medline, Embase, Cochrane та Chinese Biomedical

Literature Database, з яких було обрано 9 статей, що представляли результати застосування імуномодифікувальної та імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом [28]. У відібраних 342 хворих, які отримували імуносупресивну терапію, було встановлено статистично значуще краще відновлення ФВЛШ та кінцеводіастолічного розміру лівого шлуночка (ЛШ), однак цей ефект не був достатньо стійким і не мав статистично значущого впливу на частоту трансплантації серця і показник виживання у цих хворих (відношення шансів 1,33; 95 % довірчий інтервал 0,77–2,31; $p=0,0741$). У висновку автори констатують, що імуномодифікувальна та імуносупресивна терапія у хворих з міокардитом може застосовуватися для відновлення ФВЛШ і зменшення його порожнини, особливо в разі недостатньої ефективності стандартної терапії СН, однак необхідним є проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

У табл. 1 представлено досвід використання імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом, починаючи з 1989 р. Основними обмеженнями цих досліджень є невелика кількість хворих та залучення, як правило, тільки одного дослідницького центру. В цілому, аналізуючи їх результати, можна зробити висновок, що імуносупресивна терапія не мала впливу на показники виживання хворих та частоту розвитку серцево-судинних подій, однак позитивно впливала на зменшення розмірів порожнини ЛШ та поліпшення його скоротливої здатності.

Сучасні схеми імуносупресивної терапії міокардиту

Незважаючи на наявність певного досвіду застосування імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом, описаного у світовій літературі, головними завданнями практичної кардіології сьогодні є: вирішення питання, в яких ситуаціях слід застосовувати імуносупресивну терапію у хворих з міокардитом, як довго і в яких дозах та що може слугувати критерієм її ефективності. У цьому аспекті відповідно до стандартів діагностики й лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської асоціації кардіологів України 2020 р. існує алгоритм, затверджений на XX Національному конгресі кардіологів України [1]. Згідно з цим алгоритмом, основним показанням до призначення імуносупресивної терапії ГК є тяжкий перебіг міокардиту, що характеризується одночасною наявністю щонайменше 4 умов з перерахованих нижче:

– зниження систолічного артеріального тиску ≤ 90 мм рт. ст.;

– індекс КДО ЛШ ≥ 95 мл/м² за результатами ехокардіографії;

– зниження ФВЛШ < 40 % та/або зниження поздовжньої глобальної систолічної деформації ЛШ $\leq 9,0$ % за результатами спекл-трекінг ехокардіографії;

– наявність ≥ 3 сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, або загального об'єму ураження ≥ 5 сегментів ЛШ (у тому числі відстрочене контрастування);

– наявність епізодів нестійкої та/або стійкої шлуночкової тахікардії, фібриляції передсердь, атріовентрикулярної блокади II ступеня і вище;

– наявність II або вище ФК СН за NYHA;

– наявність антитіл до β_1 -адренорецептора та кардіального міозину.

Рекомендується застосовувати дексаметазон 8 мг на добу внутрішньовенно крапельно протягом 5 днів. Далі переходять на пероральний прийом метилпреднізолону в дозі 0,25 мг/кг на добу або преднізолону в еквівалентній дозі (0,31 мг/кг) протягом 3 міс із подальшим зниженням дози на 1–2 мг щотижня до повної відміни. Загальний термін лікування і доза можуть бути скориговані залежно від клінічної ситуації. Застосування імуносупресивної терапії можливе як при гострому, так і при хронічному міокардиті, а основною умовою для її призначення є тяжкий перебіг захворювання.

Нині ведеться активний пошук предикторів позитивної відповіді на призначення імуномодифікувальної та імуносупресивної терапії, і в цьому аспекті не можна залишити поза увагою результати, отримані групою італійських дослідників під керівництвом С. Chimenti [13]. Автори проаналізували результати ЕМБ 237 хворих з вірус-негативним міокардитом: 193 відповідачів на імуносупресивну терапію (за зменшенням ФК СН і збільшенням ФВЛШ) та 44 хворих, у яких на тлі імуносупресивної терапії значущого поліпшення клінічного стану і результатів об'єктивних обстежень не відбулося. Головним висновком із проведеного аналізу стало встановлення одного важливого з практичної точки зору факту: хворі з активною експресією TLR 4-го типу в 98 % випадків мали позитивну відповідь на призначення імуносупресивної терапії. Отримані результати було підтверджено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та імуноблотингу – рівень експресії TLR 4-го типу у відповідачів на імуносупресивну терапію був більш ніж у 4 рази вищий, ніж у невідповідачів. Таким чином, можна зробити висновок, що високий рівень експресії TLR 4-го типу на імунних клітинах може стати одним із важливих факторів на користь призначення імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом.

Таблиця 1

Досвід використання імуносупресивної терапії у хворих з міокардитом

Автори, рік	Характеристика хворих	Схема лікування	Основні результати	Недоліки
Latham та співавт., 1989	52 хворих із запальною кардіоміопатією зі зниженою ФВЛШ, 23 з яких отримували преднізолон	Преднізолон 50 мг протягом 2 тиж, далі 30 мг 4 тиж, потім 20 мг 2 тиж із подальшим поступовим зниженням дози	Відсутність статистично значущих змін показника смертності	Недостатня кількість хворих
Samargo та співавт., 1995	68 хворих з дилатацією ЛШ, 43 з них – з гострим міокардитом Хворих розділили на 4 групи	4 групи: 1) контрольна група, що отримувала лікування СН; 2) лікування СН + ГК; 3) лікування СН + ГК + азатіоприн; 4) лікування СН + ГК + циклоспорин	Найбільш виражене зменшення симптоматики СН і поліпшення гемодинамічних показників в 3-й і 4-й групах Рівень смертності суттєво не відрізнявся	Дуже малі групи, неповна рандомізація, хворих переміщували з однієї групи в іншу в ході дослідження
Mason та співавт., 1995	Myocarditis treatment trial 111 хворих з гістологічно підтвердженим міокардитом зі зниженою ФВЛШ	Протягом 24 тиж 19 пацієнтів отримували комбінацію азатіоприну з преднізолоном, 45 – циклоспорин з преднізолоном, 47 – не отримували імуносупресивної терапії Преднізолон призначали в дозі 1,25 мг/кг з поступовим зниженням дози до досягнення дози 0,33 мг/кг, яку хворі приймали до 20-го тижня Азатіоприн у дозі 1 мг/кг 24 тиж Циклоспорин 5 мг/кг 24 тиж	ФВЛШ та рівень смертності в групах хворих статистично значуще не відрізнялися	Невелика досліджувана група Відсутність окремої групи хворих, які отримували ГК без імуносупресантів
Wojnicz та співавт., Circulation, 2001	84 хворих із запальною кардіоміопатією, які додатково до лікування СН отримували ІТ або плацебо Період спостереження – 2 роки	Преднізолон у дозі 1 мг/кг протягом 12 днів, далі зниження дози на 5 мг кожні 5 днів, до досягнення дози 0,2 мг/кг, яка приймалася ще 90 днів Азатіоприн у дозі 1 мг/кг протягом 100 днів	Відсутність впливу на смертність, частоту госпіталізації і частоту трансплантації серця за 2 роки Поліпшення ФВЛШ, КДО та ФК СН під впливом імуносупресивної терапії	Невелика досліджувана група
Frustaci та співавт., 2003	112 хворих з активним міокардитом. У 80 хворих визначався гострий міокардит з дисфункцією ЛШ, з них 41 хворий характеризувався наявністю лімфоцитарного міокардиту із СН, що не піддавалася стандартній терапії Ретроспективне дослідження	41 хворий отримував комбінацію преднізолону з азатіоприном Преднізолон призначали в дозі 1 мг/кг протягом 4 тиж, далі 0,33 мг/кг протягом 5 міс Азатіоприн у дозі 2 мг/кг протягом 6 міс	У 21 хворого на тлі ІТ відзначено збільшення ФВЛШ і зменшення об'ємів ЛШ та поліпшення ФК СН через 6 міс лікування Побічні явища: у 6 хворих розвинулося ожиріння, у 7 – помірна гіпертензія	Відсутність контрольної групи, невелика кількість хворих у групах

Таблиця 1. Продовження

Liao та співавт., 2005	79 хворих з вірусним міокардитом, 40 з яких приймали глюкокортикоїди, 39 – контрольна група	Дексаметазон 20 мг на добу 10 днів, далі преднізолон 30 мг 8 тиж з поступовим зниженням дози до повної відміни	Поліпшення ФВЛШ та збільшення ударного об'єму ЛШ на тлі лікування	Немає даних про супутнє лікування СН
Frustaci та співавт., 2009	TIMIC study 85 хворих з міокардитом із наявністю СН 1-ша група – 43 хворих, які отримували терапію СН та ІТ; 2-га група – 42 хворих, які отримували терапію СН та плацебо	Преднізолон призначали в дозі 1 мг/кг протягом 4 тиж, далі 0,33 мг/кг протягом 5 міс Азатиоприн у дозі 2 мг/кг протягом 6 міс	У 88 % хворих 1-ї групи відзначено поліпшення ФВЛШ та індексу КДО ЛШ через 6 міс Водночас у 2-й групі у 83 % пацієнтів не відзначено позитивної динаміки	
Cilliers та співавт., 2012	Метаналіз 8 досліджень (n=996)	ГК або імуноглобулін порівнювали з плацебо, ацетилсаліциловою кислотою або відсутністю лікування	Не встановлено значущого впливу ГК на розвиток серцевої патології порівняно з ацетилсаліциловою кислотою або імуноглобуліном	Залучення в метааналіз досліджень з невеликою кількістю хворих, недостатня методологія
Chen та співавт., 2013	Метаналіз 8 досліджень (n=719)	ГК порівнювали з плацебо, антивірусними препаратами, стандартною терапією СН	Відсутність впливу ІТ на показники смертності Поліпшення ФВЛШ у хворих, які отримували ІТ	Залучення в метааналіз досліджень з невеликою кількістю хворих
Lu та співавт., 2017	Метаналіз 9 досліджень, що охопили 342 хворих, які отримували стандартну терапію СН та ІТ, та 267 хворих, які отримували тільки стандартну терапію	Метилпреднізолон Азатиоприн Циклоспорин	Відсутність впливу ІТ на показники смертності Поліпшення ФВЛШ як через 3 міс від початку лікування, так і в тривалій перспективі Поліпшення показників, що характеризують кінцеводіастолічні розміри ЛШ у короткий термін	Залучення в метааналіз досліджень з невеликою кількістю хворих
Merken та співавт., Circ. Heart fail., 2018	209 хворих із запальною кардіоміопатією, які отримували стандартну терапію СН, 110 з них додатково отримували ІТ	Преднізолон призначали в дозі 1 мг/кг протягом 1 міс, із подальшим зниженням дози, середній термін лікування – 6,3 міс Азатиоприн у дозі 2 мг/кг протягом 6 міс	Додавання ІТ забезпечувало поліпшення виживання хворих без трансплантації серця, поліпшення ФВЛШ Середній термін спостереження – 31 міс	

ІТ – імуносупресивна терапія; ГК – функціональний клас.

Колектив спеціалістів Mayo Clinic (США) у 2016 р. запропонував алгоритм ведення хворих з міокардитом на основі оцінки ризику розвитку ускладнень із застосуванням різної тактики залежно від ступеня ризику (рисунки) [44]. Згідно з цим алгоритмом, імуносупресивна терапія може бути

рекомендована за наявності високого ризику розвитку ускладнень.

Оцінка ступеня ризику ускладнень передбачає таке:

1. Низький ризик (наявність болю у грудній клітці, надшлуночкових порушень ритму, можливе

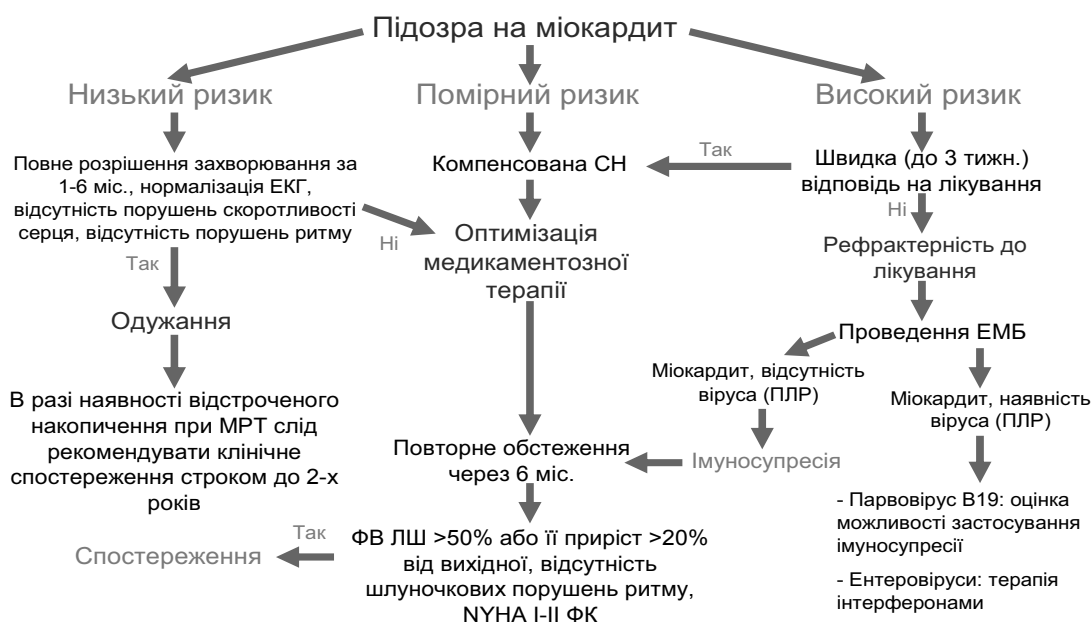


Рисунок. Алгоритм ведення хворих з міокардитом на основі оцінки ризику розвитку ускладнень із застосуванням різної тактики залежно від ступеня ризику.

порушення провідності зі збереженням систолічної функції серця).

2. Помірний ризик – так звана сіра зона (персистентна легка/помірна систолічна дисфункція серця, локальні порушення скоротливості, персистенція змін ЕКГ, наявність відстроченого накопичення контрасту при магнітно-резонансній томографії серця, часті шлуночкові порушення ритму без синкопальних станів).

3. Високий ризик (декомпенсована СН, тяжка дисфункція ЛШ, небезпечні для життя порушення ритму із систолічною дисфункцією серця або без неї, тяжке порушення атріовентрикулярної провідності).

Нарешті необхідно відзначити, що у 2019 р. вийшло третє видання настанов CardioMed, що публікується на електронних ресурсах Європейського товариства кардіологів. Один із розділів настанов присвячений лікуванню запальних уражень міокарда під авторством відомих у світі дослідників у галузі діагностики й лікування міокардиту Н.Р. Schultheiss та F. Escher [40]. Автори запропонували різні схеми імуносупресивної та імуномодифікувальної терапії запальних уражень міокарда, зокрема і хронічного автоімунного міокардиту/запальної кардіоміопатії – запального захворювання міокарда, з яким найчастіше стикаються кардіологи в клінічній практиці (табл. 2).

Інші підходи до патогенетично обґрунтованого лікування міокардиту

Застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у хворих із міокардитом може

бути рекомендовано тільки у випадку запального ураження перикарда, тобто за наявності периміокардиту, причому перевагу слід надавати ібупрофену та ацетилсаліциловій кислоті [27, 29]. В інших випадках НПЗЗ не використовуються і навіть не згадуються в сучасній світовій літературі як група препаратів, що має перспективи до застосування у хворих з міокардитом – це можна пояснити тим, що застосування НПЗЗ супроводжується затримкою натрію й рідини в організмі і посиленням виявів СН [32, 42].

Одним із перспективних методів лікування хронічного автоімунного міокардиту є імуносорбція, основний принцип якої – механічне видалення із кровообігу автоантитіл до міокарда шляхом застосування спеціальних колонок, що може забезпечувати селективне або неселективне видалення антитіл до певних структур міокарда. Так, у кількох дослідженнях було показано, що застосування селективної імуноадсорбції у хворих з міокардитом і дилатаційною кардіоміопатією приводило до зниження активності запального процесу в міокарді, зменшення об'єму ЛШ і збільшення ФВЛШ, поліпшення ФК СН та збільшення показника виживання [23, 25, 45]. У цей час у Німеччині проводиться багатоцентрове рандомізоване дослідження, розпочате у 2007 р., що присвячене вивченню ефектів імуноадсорбції у хворих з дилатаційною кардіоміопатією за участю 200 пацієнтів, перші результати очікуються наприкінці 2020 р. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558584>).

Таблиця 2

Схеми імуносупресивної та імуномодифікувальної терапії у хворих із запальними ураженнями міокарда

Гігантклітинний міокардит	Антиімунглобулін 275 мг на 500 мл натрію хлориду за 12–24 год протягом 5 діб Циклоспорин 200 мг на добу протягом 1 року Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тиж, далі зниження дози на 10 мг кожні 2 тиж до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 12-го місяця від початку
Саркоїдоз серця	Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тиж, далі зниження дози на 10 мг кожні 2 тиж до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 6-го місяця від початку лікування
Еозинофільний міокардит	Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тиж, далі зниження дози на 10 мг кожні 3 тиж до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 6-го місяця від початку лікування Азатиоприн 50 мг двічі на добу протягом 6 міс
Хронічний автоімунний міокардит/ запальна кардіоміопатія	Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тиж, далі зниження дози на 10 мг кожні 3 тиж до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 6-го місяця від початку лікування Азатиоприн 50 мг двічі на добу протягом 6 міс
Ентеровірусна/аденовірусна кардіоміопатія	Інтерферон- β 4 млн ОД підшкірно кожні 48 год протягом 1-го тижня Інтерферон- β 8 млн ОД підшкірно кожні 48 год з 2-го тижня до 6 міс
Рецидиви інфекційного процесу, обумовленого герпесвірусом 6-го типу	Ганцикловір 1000 мг на добу внутрішньовенно 5 діб, далі вальганцикловір 900 або 1800 мг кожні 24 год протягом 6 міс

Ефективність і безпечність застосування блокаторів ендотеліну-1, мезенхімальних стовбурових клітин, колхіцину, біологічної терапії із використанням антитіл до прозапальних цитокінів (анакінра, тоцилізумаб тощо) у хворих з гострим міокардитом потребують подальших досліджень [10, 33, 48, 50].

Симптоматична терапія

Призначення терапії хронічної СН згідно із сучасними рекомендаціями, що передбачає інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, а при їх непереносимості – блокатори рецепторів ангіотензину II та β -адреноблокатори із титрацією доз до цільових або максимально переносимих, є основним підходом до лікування хворих з міокардитом зі зниженою ФВЛШ і його дилатацією [36, 39, 42]. При недостатній ефективності й збереженні симптомів СН на тлі максимально переносимих або цільових доз цих препаратів до лікування додають спіронолактон або еплеренон. У пацієнтів із синусовим ритмом у разі неадекватного контролю частоти серцевих скорочень (≥ 70 за 1 хв) на тлі прийому цільових або максимально переносимих доз β -адреноблокаторів за наявності ФВЛШ ≤ 35 % до лікування додають івабрадин, а при постійній формі фібриляції передсердь можливе застосування дигоксину [36]. Також у хворих з хронічною СН на сьогодні доведено ефективність застосування комбінації сакубітрілу і валсартану,

яка є альтернативою інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту [42].

Важливою складовою успішного лікування СН є певні режимні заходи, що передбачають обмеження вживання рідини і солі, контроль маси тіла та діурезу на тлі проведення активної діуретичної терапії (як монотерапії, так і комбінації різних груп препаратів) [27, 36]. Обмеження фізичної активності є обов'язковим у веденні хворих, особливо в гострий період міокардиту, адже нині відомо, що фізичні навантаження можуть призводити до стимуляції реплікації вірусу в міокарді та до активації симпатoadреналової системи, результатом чого є посилення запального ушкодження серцевого м'яза [12, 42]. Також хворим із міокардитом необхідно проводити санацію вогнищ хронічних інфекцій за їх наявності та уникати переохолоджень і контактів з особами, які мають гострі респіраторні вірусні інфекції.

Антиаритмічні препарати, антикоагулянти, інотропні агенти, імплантація штучного водія ритму та/або кардіовертера-дефібрилятора, кардіоресинхронізувальна терапія призначаються за наявності відповідних показань, однак їх застосування не має певної специфіки для хворих із міокардитом [14, 21, 35]. Згідно із сучасними рекомендаціями з діагностики та лікування СН за наявності тяжкої, резистентної до лікування СН розглядають питання про проведення кардіоресинхронізувальної терапії в пацієнтів із ФВЛШ < 35 % з блокадою лівої ніжки пучка Гіса або шириною

комплексу QRS ≥ 150 мс, а також застосування апаратів гемодинамічної підтримки як своєрідного мосту до трансплантації серця [8, 11, 36].

Висновки

Таким чином, проблема вибору ефективної тактики лікування міокардиту за відсутності загальноприйнятих рекомендацій залишається однією з найбільш актуальних для сучасної кардіології. Призначення етіотропної терапії хворим з міокардитом може бути доцільним у гострій фазі захворювання і обов'язково повинно враховувати результати ендоміокардіальної біопсії. Імуносупресивну терапію слід застосовувати тільки в пацієнтів з тяжким перебігом міокардиту за наявності незапе-

рених доказів активного запального процесу в міокарді із обов'язковим проведенням повторних обстежень після завершення її курсу для контролю безпеки та ефективності. За наявності дилатації порожнини лівого шлуночка і зниженої фракції викиду лівого шлуночка основою для лікування міокардиту є виконання пацієнтом режимних обмежень та застосування стандартної терапії серцевої недостатності згідно із сучасними рекомендаціями. Тим не менше, залишаються дискусійними велика кількість питань, що стосуються тактики ведення хворих з міокардитом, тому провідні вітчизняні й зарубіжні спеціалісти визнають необхідність проведення подальших досліджень, спрямованих на оцінку ефективності етіотропної та патогенетичної терапії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт статті – В.К., О.Н., С.Ч.; збір матеріалу, написання тексту – О.Н., С.Ч., Р.К., Н.П., А.К., Й.Г., Є.Т.; редактування тексту – В.К., О.Н.

Література

1. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М., Сичов О.С. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування. – К.: Моріон, 2020. – 239 с.
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В. та ін. Імуносупресивна терапія у хворих на міокардит: обґрунтування для використання в клінічній практиці // Укр. кардіол. журн. – 2019. – № 4. – С. 7 – 18.
3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Воронков Л.Г. та ін. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проєкт) // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 3. – С. 15–21.
4. Рябенко Д.В. Современное состояние проблемы миокардитов // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2018. – № 1. – С. 36–42.
5. Чернюк С.В. Прогнозування ефективності імуносупресивної терапії у хворих із гострим міокардитом // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2019. – № 2 (86). – С. 59–65.
6. Чернюк С.В., Козлюк А.С. Вивчення ефективності застосування глюкокортикоїдів у хворих з хронічним міокардитом // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – № 4. – С. 686–690.
7. Ammirati E., Veronese G., Bottiroli M. et al. Update on acute myocarditis // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2020. doi: 10.1016/j.tcm.2020.05.008.
8. Baksi A.J., Kanaganayagam G.S., Prasad S.K. Arrhythmias in viral myocarditis and pericarditis // Card. Electrophysiol. Clin. – 2015. – Vol. 7 (2). – P. 269–281. doi: 10.1016/j.cser.2015.03.009.
9. Bracamonte-Baran W., Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 1003. – P. 187–221. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_10.
10. Caforio A.L., Marcolongo R., Jahns R. et al. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management // Heart Fail. Rev. – 2013. – Vol. 18 (6). – P. 715–732. doi: 10.1007/s10741-012-9364-5.
11. Caforio A.L., Malipiero G., Marcolongo R., Iliceto S. Myocarditis: a clinical overview // Curr. Cardiol. Rep. – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 63. doi: 10.1007/s11886-017-0870-x.
12. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (33). – P. 2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/ehf210.
13. Chimenti C., Verardo R., Scopelliti F. et al. Myocardial expression of Toll-like receptor 4 predicts the response to immunosuppressive therapy in patients with virus-negative chronic inflammatory cardiomyopathy // Eur. J. Heart Fail. – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 915–925. doi: 10.1002/ejhf.796.
14. Ebert M., Richter S., Dinov B. et al. Evaluation and management of ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16 (4). – P. 624–631. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.10.028.
15. Escher F., Köhl U., Lassner D. et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. // Clin. Res. Cardiol. – 2016. – Vol. 105. – P. 1011–1020. doi: 10.1007/s00392-016-1011-z.
16. Esher F., Tschoepe C., Lassner D., Schultheiss H.P. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. // Turc. Cardiol. Dem. Ars. – 2015. – Vol. 43 (8). – P. 739–748. doi: 10.5543/tkda.2015.47750.
17. Frustaci A., Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis // Circulation J. – 2014. – Vol. 79. – P. 4–7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1192.

18. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. // *Eur. Heart J.*– 2009.– Vol. 30.– P. 1995–2002. doi: 10.1093/eurheartj/ehp249.
19. Fung G., Luo H., Qiu Y. et al. Myocarditis // *Circ. Res.*– 2016.– Vol. 118 (3).– P. 496–514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
20. Ginsberg F., Parrillo J.E. Fulminant myocarditis // *Crit. Care Clin.*– 2013.– Vol. 29 (3).– P. 465–483. doi: 10.1016/j.ccc.2013.03.004.
21. Guglin M., Nallamshetty L. Myocarditis: diagnosis and treatment // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.*– 2012.– Vol. 14 (6).– P. 637–651. doi: 10.1007/s11936-012-0204-7.
22. Hase H., Saito T., Yamazaki H. et al. Successful treatment using corticosteroids in early phase of eosinophilic myocarditis with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis // *J. Cardiology Cases.*– 2016.– Vol. 14 (6).– P. 177–180. doi: 10.1016/j.jccase.2016.08.006.
23. Herda L.R., Felix S.B., Staudt A. Immunoabsorption in patients with dilated cardiomyopathy. // *Atherosclerosis Supplements.*– 2009.– Vol. 10 (5).– P. 126–128. doi: 10.1016/S1567-5688(09)71826-4.
24. Heymans S., Eriksson U., Lehtonen J., Cooper T.L. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 68 (21).– P. 2348–2364. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.937.
25. Ikeda U., Kasai H., Izawa A. et al. Immunoabsorption Therapy for Patients with Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure // *Curr. Cardiol. Rev.*– 2008.– Vol. 4 (3).– P. 219–222. doi: 10.2174/157340308785160534.
26. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F. et al. Update on myocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012.– Vol. 59 (9).– P. 779–792. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
27. Krejci J., Mlejnek D., Sochorova D., Nemecek P. Inflammatory cardiomyopathy: a current view on pathophysiology, diagnosis and treatment // *BioMed Research International.*– 2016.– P. 1–11. doi: 10.1155/2016/4087632.
28. Lu C., Qin F., Yan Y. et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiovasc. Med.*– 2017.– Vol. 17.– P. 631–637. doi: 10.2459/jcm.000000000000134.
29. Lu M., Samblanet K., Roberts C. Myocarditis: A Heart on Fire // *Curr. Sports Med. Rep.*– 2020.– Vol. 19 (3).– P. 110–112. doi: 10.1249/JSR.0000000000000698.
30. Luyt C.E., Hékimian G., Ginsberg F. What's new in myocarditis? // *Intensive Care Med.*– 2016.– Vol. 42 (6).– P. 1055–1057. doi: 10.1007/s00134-015-4017-5.
31. Maisch B., Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: focus on i. v. immunoglobulins // *Herz.*– 2018.– Vol. 43 (5).– P. 423–430. doi: 10.1007/s00059-018-4719-x.
32. Maisch B., Ristic A.D., Pankuweit S. Inflammatory cardiomyopathy and myocarditis // *Herz.*– 2017.– Vol. 42 (4).– P. 425–438. doi: 10.1007/s00059-017-4569-y.
33. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.*– 2019.– Vol. 6.– P. 48. doi: 10.3389/fcvm.2019.00048.
34. Merken J., Hazebroek M., Van Paassen P. et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy // *Circulation: Heart Failure.*– 2018.– Vol. 11.– P. e004228. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
35. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (23).– P. 1850–1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
36. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
37. Qin F., Yan Y., Liu T., Li J., Chen H. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiovasc. Med. Hagerstown.*– 2016.– Vol. 17 (8).– P. 631–637. doi: 10.2459/JCM.000000000000134.
38. Robinson J., Hartling L., Vandermeer B., Klassen T.P. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults // *Cochrane Database Syst. Rev.*– 2015.– Vol. 20 (5).– P. CD004370. doi: 10.1002/14651858.CD00437.
39. Schultheiss H.P., Fairweather D., Caforio A.L.P. et al. Dilated cardiomyopathy // *Nat Rev Dis Primers.*– 2019.– Vol. 5(1).– P. 32. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.
40. Schultheiss H.P., Escher F. Chapter Treatment of myocarditis in ESC CardioMed (3 edn.) / Eds. A.J. Camm, T.F. Luscher, G. Maurer, P.W. Serruys. – Oxford University Press.– 2018. doi: 10.1093/med/9780198784906.003.0368.
41. Schultheiss H.P., Piper C., Sowade O. et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy // *Clin. Res. Cardiol.*– 2016.– Vol. 105.– P. 763–769. doi: 10.1007/s00392-016-0986-9.
42. Seferovic P.M., Polovina M., Bauersachs J. et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Failure.*– 2019.– Vol. 21.– P. 553–576. doi: 10.1002/ejhf.1461.
43. Shah Z., Mohammed M., Vuddanda V. et al. National Trends, Gender, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Myocarditis // *Am. J. Cardiol.*– 2019.– Vol. 124 (1).– P. 131–136. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.03.036.
44. Sinagra G.F., Anzini M., Pereira N.L. et al. Myocarditis in clinical practice // *Mayo Clin. Proc.*– 2016.– Vol. 91 (9).– P. 1256–1266. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.013.
45. Staudt A., Felix S.B. Immunoabsorption in dilated cardiomyopathy // *Transfusion and Apheresis Science.*– 2007.– Vol. 37 (2).– P. 187–190. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2007.08.008>.
46. Tschöpe C., Cooper L.T., Torre-Amione G., Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults // *Circ. Res.*– 2019.– Vol. 124 (11).– P. 1568–1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
47. Van Linthout S., Tschöpe C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy // *Curr. Opin. Cardiol.*– 2018.– Vol. 33 (3).– P. 325–333. doi: 10.1097/HCO.0000000000000515.
48. Van Tassel B.W., Raleigh J.M., Abbate A. Targeting interleu-

- kin-1 in heart failure and inflammatory heart disease // *Curr. Heart Fail. Rep.*– 2015.– Vol. 12 (1).– P. 33–41. doi: 10.1007/s11897-014-0231-7.
49. Yen C.Y., Hung M.C., Wong Y.C. et al. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: A systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.*– 2019.– Vol. 9 (1).– P. 1045–1049. doi: 10.1038/s41598-019-46888-0.
50. Yusuf S.W., Durand J.B., Banchs J. Endocarditis and Myocarditis: A Brief Review // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2012.– Vol. 10 (9).– P. 1153–1164. doi: 10.1586/erc.12.107.

Лечение миокардита: современные подходы и перспективные направления

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Поленова, Р.М. Кириченко, А.С. Козлюк, Й.Й. Гиреш, Е.Ю. Титов

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Выбор адекватной тактики лечения миокардита на сегодняшний день особенно актуален, причем наиболее дискуссионными среди современных ученых и практикующих врачей являются вопросы о назначении этиотропного и патогенетического лечения. Одна из наиболее важных и сложных проблем на современном этапе – разработка адекватных схем этиотропного и патогенетического лечения тяжелого хронического миокардита, поскольку на данный момент единственной рекомендованной стратегией остается терапия сердечной недостаточности согласно современным рекомендациям. Назначение этиотропной терапии больным с миокардитом может быть целесообразным в острой фазе заболевания и обязательно должно учитывать результаты эндомикардиальной биопсии. Иммуносупрессивную терапию следует применять только у пациентов с тяжелым течением миокардита при наличии неопровержимых доказательств активного воспалительного процесса в миокарде с обязательным проведением повторных обследований после завершения ее курса для контроля безопасности и эффективности. При наличии дилатации полости левого желудочка и сниженной фракции выброса левого желудочка основой для лечения миокардита является выполнение пациентом режимных ограничений и применение стандартной терапии сердечной недостаточности согласно современным рекомендациям. Тем не менее, остаются дискуссионными большое количество вопросов, касающихся тактики ведения больных с миокардитом, поэтому ведущие отечественные и зарубежные специалисты признают необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на оценку эффективности этиотропной и патогенетической терапии.

Ключевые слова: миокардит, патогенетическая терапия, иммуносупрессанты, глюкокортикоиды.

Treatment of myocarditis: contemporary approaches and perspective trends

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, N.S. Polenova, R.M. Kirichenko, A.S. Kozliuk, J.J. Giresch, Ye.Yu. Titov

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The choice of adequate tactics for the treatment of myocarditis is particularly relevant today, and the most controversial among modern scientists and practitioners is the question of prescribing etiology-based and pathogenetic treatment. One of the most pressing and complex issues at the present stage is the problem of developing adequate schemes for etiology-based and pathogenetic treatment of severe chronic myocarditis, as so far the only recommended strategy is the treatment of heart failure according to current recommendations. The appointment of etiotropic therapy in patients with myocarditis may be appropriate in the acute phase of the disease and must take into account the results of endomyocardial biopsy. Immunosuppressive therapy should be used only in patients with severe myocarditis in the presence of conclusive evidence of active inflammatory process in the myocardium with mandatory re-examination after completion of its course to monitor safety and efficacy. In the presence of dilatation of the left ventricle and a reduced left ventricle ejection fraction, the basis for the treatment of myocarditis is the patient's compliance with dietary restrictions and the use of standard heart failure therapy according to current recommendations. However, a large number of issues related to the management of patients with myocarditis remain debatable, so leading world scientists recognize the need for further research to assess the effectiveness of etiology-based and pathogenetic therapy.

Key words: myocarditis, pathogenetic therapy, immunosuppressants, glucocorticoids.