

УДК 616.127-002-073

## Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики

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

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** міокардит, діагностика, спекл-трекінг ехокардіографія, магнітно-резонансна візуалізація, чутливість і специфічність методів

Діагностика та лікування запальних уражень серцевого м'яза – одна з найскладніших і невіршених проблем сучасної кардіології не тільки в Україні, а й в усьому світі. Актуальність проблеми міокардиту обумовлена насамперед тим, що захворювання частіше спостерігається серед осіб молодого працездатного віку і при тяжкому перебігу може призводити до стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смерті [1, 8, 23, 45]. Клінічні вияви міокардиту характеризуються значною гетерогенністю, захворювання має непередбачуваний перебіг, що в багатьох випадках обумовлює необхідність застосування комплексу високовартісних методів діагностики [5, 12, 36, 46, 56]. Незважаючи на стрімкий розвиток візуалізаційних та лабораторних методів дослідження, жоден із них у сучасних умовах не має абсолютної діагностичної точності й навіть комплексний підхід до діагностики міокардиту не завжди гарантує встановлення правильного діагнозу.

Міокардит – це ушкодження серцевого м'яза запального характеру, обумовлене безпосереднім або опосередкованим через імунні механізми впливом інфекції, паразитарної або протозойної інвазії, хімічних та фізичних чинників, а також може виникати при алергічних, аутоімунних захворюваннях і трансплантації серця [8].

Нещодавно до світової та вітчизняної клінічної практики було введено два нових поняття, що

стосуються залучення перикарда в запальний процес – міоперикардит та периміокардит [2, 32]. Термін міоперикардит означає наявність чітких критеріїв гострого перикардиту, що поєднуються з наявністю маркерів пошкодження міокарда (підвищення рівнів тропоніну Т або І, МВ-фракції креатинфосфокінази) без ознак нового вогнищового або дифузного порушення функції лівого шлуночка (ЛШ) за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) або магнітно-резонансної візуалізації (МРВ) серця. Термін периміокардит означає первинне ураження міокарда. Периміокардит можуть діагностувати в пацієнтів з клінічними критеріями гострого перикардиту, підвищеними маркерами пошкодження міокарда та ознаками нового вогнищового або дифузного зниження скоротливої функції ЛШ за даними ЕхоКГ або МРВ серця.

На цей час в Україні використовують класифікацію міокардиту, в основу якої покладено термінологію, що відповідає Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду, з доповненнями до клінічного застосування [2]:

I. Варіанти перебігу:

- гострий (до 3 міс від початку захворювання) – I40;
- підгострий (3–6 міс від початку захворювання) – I40.10;
- хронічний (більше 6 міс від початку захворювання) – I51.3;
- міокардіофіброз – I51.4.

**II. Етіологія:**

– з установленною етіологією – I40, I41 (інфекційний – I40, бактеріальний – I41.0, вірусний – I41.1, паразитарний – I41.2, при інших хворобах – I41.8);  
– неуточнений – I40.9.

**III. Поширеність:**

– ізольований – I40.1;  
– дифузний – I40.8.

**IV. Характер перебігу:**

– легкий;  
– середньої тяжкості;  
– тяжкий.

**V. Ускладнення:**

– міоперикардит;  
– периміокардит;  
– порушення серцевого ритму і провідності, тромбоемболії та ін.

**VI. Серцева недостатність (СН) 0–III стадії, I–IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА):**

– зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ;  
– зі збереженою ФВ ЛШ.

Міокардит залишається однією з небагатьох кардіологічних нозологій, для якої до нинішнього часу не існує сучасних рекомендацій з діагностики і лікування Європейського товариства кардіологів. Так само не розроблено відповідних рекомендацій в інших розвинених країнах світу, зокрема США, Японії, Канаді. Історія цього питання починається в 1964 р., коли були вперше розроблені діагностичні критерії міокардиту за НУНА, які згодом були доповнені в 1973 і 1998 р. [1, 19]. Однак частина цих критеріїв здебільшого втратила свою актуальність на сучасному етапі розвитку кардіологічної науки і фактично не застосовується для верифікації міокардиту в клінічній практиці. У 2013 р. колектив авторів Європейського товариства кардіологів на чолі з A.L.P. Saforio опублікував положення робочої групи із захворювань міокарда та перикарда щодо етіології, діагностики та лікування міокардиту із введенням нового поняття «клінічно підозрюваного міокардиту» на основі виявлення певних клінічних виявів і діагностичних критеріїв захворювання [12]. Тим не менше, верифікація діагнозу міокардит, згідно з цими положеннями, потребує проведення ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ), що далеко не завжди можливо в клінічній практиці [17, 37, 65].

**Поширеність**

Точних даних щодо поширеності міокардиту в популяції до нинішнього часу не отримано, оскільки для цього необхідне гістологічне дослідження серцевого м'яза при біопсії або при автопсії [11, 17]. Слід також зауважити, що реальний показник захворюваності на міокардит складно встановити, оскільки нерідко спостерігається швидке спонтанне одужання пацієнтів без тривалої клінічної симптоматики [18, 23]. За даними різних авторів, поширеність міокардиту варіює в межах 4–11 % усіх захворювань серцево-судинної системи і до 20 % усіх некоронарних хвороб серця, а захворюваність становить 22 випадки на 100 000 осіб на рік [1, 23, 30]. Встановлено також, що після перенесеної гострої вірусної інфекції міокардит може розвиватися в 1–5 % випадків [19, 26]. За даними Американської асоціації кардіологів / Американської колегії кардіологів, міокардит посідає третє місце серед причин раптової смерті спортсменів під час змагань або інтенсивних тренувань [23]. Крім того, отримано дані, що під час близько 20 % автопсій після раптової смерті з невстановленою причиною виявляють запальні зміни міокарда [23, 35]. У кількох дослідженнях показано, що міокардит частіше спостерігається в чоловіків і має більш тяжкий перебіг у молодому віці [20, 38, 39].

**Клінічні вияви**

Клінічні вияви міокардиту неспецифічні, варіюють залежно від тяжкості захворювання, поширеності та інтенсивності запального процесу в міокарді й можуть маскувати запальне ураження серцевого м'яза під інші серцево-судинні захворювання [1, 5, 27, 55]. Основні клінічні симптоми: поява або прогресування ознак СН – задишки, серцебиття, втомлюваності, периферичних набряків, що часто спостерігаються через 1–4 тижні після перенесеної респіраторної або гастроінтестинальної інфекції [12, 55]. Причому вираження клінічних виявів СН може варіювати від субклінічних її ознак до тяжкої СН з розвитком асцити, гідротораксу, анасарки, набряку легень і навіть кардіогенного шоку. Типовою є поява перебоїв у роботі серця через наявність порушень ритму та провідності. У клінічній практиці інколи виникає потреба диференціювати гострий міокардит із гострим коронарним синдромом, оскільки в 3–9 % випадків, за даними

різних авторів, при міокардиті виникає гострий біль у грудях, частіше атипового характеру, що супроводжується задишкою і серцебиттям [9, 23, 54, 55]. У такому випадку встановити правильний діагноз неможливо без проведення коронароангіографії. Крім цього, при міокардиті можуть спостерігатися клінічні вияви, які не можна напряму пов'язати з ураженням серця – загальна слабкість, втомлюваність, підвищення температури тіла, пітливість, головний біль, зниження працездатності [1, 8].

### Інструментальні методи діагностики

#### *Електрокардіографія*

Електрокардіографічні (ЕКГ) зміни при міокардиті не мають високої специфічності, однак принциповою є їх поява і прогресування. Можуть спостерігатися різноманітні порушення ритму від поодиноких надшлуночкових екстрасистол до тяжких загрозливих для життя аритмій – стійкої шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків [1, 10, 58]. Характерними є порушення синоатріальної й атріовентрикулярної провідності різних градацій, блокади ніжок пучка Гіса [19, 23]. Нерідко виявляються депресія або елевация сегмента ST, у деяких випадках з'являється патологічний зубець Q [9].

Останніми роками з'явилися результати досліджень, присвячених вивченню інформативності показників варіабельності ритму серця (ВРС) при холтерівському моніторингу (ХМ) ЕКГ у комплексі з даними МРВ серця для діагностики й прогнозування перебігу міокардиту, однак для встановлення конкретних критеріїв необхідні, очевидно, подальші дослідження із залученням більшої кількості пацієнтів [6, 39, 49].

#### *Ехокардіографія*

Двомірна ЕхоКГ – одне з основних досліджень, що допомагають запідозрити міокардит і заперечити деякі незапальні захворювання, зокрема клапанну патологію, моніторувати зміни розмірів порожнин серця, товщину стінок, скоротливу функцію шлуночків та наявність перикардіального випоту. При міокардиті можуть виявлятися глобальні або регіональні порушення скоротливості міокарда ЛШ, систолічна та/або діастолічна дисфункція шлуночків, тромби в порожнинах передсердь та шлуночків [3, 19, 24]. Проте двомірна ЕхоКГ не має достатньої специ-

фічності для встановлення діагнозу міокардиту і є лише методом вибору для оцінки ремоделювання і змін систолічної функції ЛШ.

Протягом останнього десятиліття у вітчизняній і зарубіжній літературі з'являється все більше даних про застосування для діагностики міокардиту спекл-трекінг ехокардіографії (СТ-ЕхоКГ), що заснована на оцінці деформації та швидкості деформації міокарда в повздовжньому, радіальному і циркулярному напрямках [3, 4, 29, 34]. Метод характеризується високою інформативністю: чутливість і специфічність СТ-ЕхоКГ порівняно з МРВ серця для виявлення порушень скоротливості шлуночків у зоні накопичення контрасту при міокардиті становлять відповідно 78–87 і 71–93 % [22, 34].

На початку 2013 р. також отримано результати досліджень прогностичної цінності СТ-ЕхоКГ з вимірюванням глобальної повздовжньої і циркулярної деформації міокарда та їх швидкостей у пацієнтів з міокардитом [4, 12, 29]. В одному з них на підставі вивчення показників глобальної повздовжньої і циркулярної деформації міокарда у 45 пацієнтів з гострим дифузним міокардитом виявлено, що позитивна прогностична цінність методу становить 78 %, а негативна прогностична цінність – 93 %. Крім того, в цьому дослідженні доведено прогностичну цінність результатів СТ-ЕхоКГ для оцінки ймовірності виживання хворих з міокардитом як зі зниженою, так і зі збереженою ФВ ЛШ.

#### *Магнітно-резонансна візуалізація*

У межах однієї діагностичної методики на сьогодні для діагностики міокардиту розроблено два типи критеріїв: неінвазивні, засновані на оцінці зображень при МРВ серця, та інвазивні, на підставі результатів ЕМБ.

Згідно з рекомендаціями міжнародної робочої групи експертів з МРВ-діагностики міокардиту, висувають три діагностичних критерії захворювання (критерії Lake Louise) [22, 31]:

- 1) локальне або дифузне посилення інтенсивності T2-сигналу;
- 2) збільшення відношення інтенсивності раннього T1-сигналу від міокарда до сигналу від скелетних м'язів;
- 3) візуалізація як мінімум однієї зони з підвищеним накопиченням гадолінію на відстрочених T1-зважених зображеннях, що може свідчити про наявність некротичних або фібротичних змін міокарда.

Необхідна одночасна наявність не менше двох вищевказаних критеріїв на тлі відповідної клінічної симптоматики. Наявність дисфункції ЛШ та перикардіального випоту є додатковими ознаками, що свідчать на користь міокардиту.

У разі наявності одного критерію і клінічних симптомів міокардиту робоча група рекомендує повторне проведення МРВ у термін між 1-м і 2-м тижнем після ініціального дослідження. Чутливість МРВ щодо виявлення запальних змін серцевого м'яза при зіставленні T1-, T2-зважених і T1-зважених відстрочених зображень досягає 78 %, а специфічність доходить до 100 % [22, 53].

Одним із нових і найбільш перспективних МРВ-підходів для характеристики тканини міокарда на сьогодні вважається T1- та T2-картування, яке деякі автори називають «неінвазивною ЕМБ» [28, 33, 50]. Цей метод заснований на кількісному підрахунку фракції екстрацелюлярного об'єму рідини і має більшу чутливість щодо виявлення фібротичних змін навіть порівняно з відстроченим контрастуванням гадолінію [51, 57]. Запальні зміни міокарда, такі як набряк, гіперемія і некроз, також можуть бути оцінені за допомогою T1-картування із використанням контрасту [28, 48]. Особливо високу цінність T1- та T2-картування має для диференційної діагностики міокардиту з кардіоміопатіями, амілоїдозом серця, хворобами накопичення.

#### *Ендоміокардіальна біопсія*

Першими гістологічними критеріями міокардиту були розроблені в 1984 р. так звані Даллаські критерії, засновані на оцінці ендоміокардіального біоптату за допомогою світлової мікроскопії [17, 18]. Наступним етапом у розвитку гістологічної діагностики міокардиту стало затвердження Марбурзьких критеріїв, за якими обов'язковою умовою оцінки біоптату є додаткове імуногістохімічне дослідження й визначення кількості інфільтрувальних клітин на 1 мм<sup>2</sup> біоптату [1, 23]. У 1998 р. Всесвітня кардіологічна федерація прийняла Консенсус для визначення міокардиту за допомогою ЕМБ [1, 17, 65]. Згідно з цим консенсусом при первинній ЕМБ розрізняють гострий (активний) міокардит, хронічний міокардит, відсутність міокардиту. При повторних ЕМБ може визначатися персистентний міокардит, міокардит, що розв'язується, і міокардит, що розв'язався. Необхідно наголосити, що на сучасному етапі оцінка біоптату серцевого м'яза передбачає три складові:

дослідження за допомогою світлової мікроскопії, імуногістохімічне дослідження зі встановленням кластерної приналежності інфільтрувальних клітин та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для виявлення конкретного вірусного геному [12, 19, 23, 40, 63].

#### *Сцинтиграфія та комп'ютерна томографія*

Донедавна для діагностики міокардиту широко використовували радіоізотопні методи дослідження, такі як сцинтиграфія міокарда с галієм-67 ( $\text{Ga}^{67}$ ) і технецієм-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), однак ці методики мають досить низьку чутливість – близько 40 % [3, 10]. Вищу чутливість (до 83 %) при відносно низькій специфічності (53 %) має одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія (КТ) з антимиозинними антитілами, міченими індієм-111 ( $\text{In}^{111}$ ), однак з появою МРВ серця широкого застосування в клінічній практиці цей метод не має [3, 12, 34].

Діагностичну цінність позитронної емісійної томографії для виявлення запальних і фібротичних змін у міокарді в цей час активно вивчають. Метод заснований на введенні глюкози, міченої радіофармпрепаратом (як правило флуорином-18), і її накопиченні в органах і тканинах з підвищеною метаболічною активністю, яка може бути пов'язана із запаленням або інтоксикацією [3, 18, 19]. Метод має високу діагностичну точність для виявлення токсичного міокардиту, обумовленого впливом адриаміцину, паклітакселю, променевим навантаженням, біологічною терапією [23].

#### **Лабораторна діагностика**

Лабораторні дослідження не мають першочергового значення в діагностиці міокардиту, і їх використовують додатково до інструментальних методів. Швидкість осідання еритроцитів та рівень С-реактивного протеїну часто підвищені при міокардиті, але вони не мають цінності для підтвердження діагнозу і часто підвищуються також при гострому перикардиті або будь-якому запальному захворюванні, на тлі якого розвинулося запальне ураження серцевого м'яза [7, 18]. Кількісне визначення вмісту тропонінів I та T має високу чутливість, однак дуже низьку специфічність, це також стосується натрійуретичного пептиду, цитокінів, маркерів деградації клітинного матриксу та нових біомаркерів, таких як галектин, астрогалазедин і остеопонтин [13, 14, 19, 21, 25, 40, 61]. На сьогодні також доведено, що

серологічне визначення протівірусних антитіл недоцільне, оскільки лише в 24 % випадків результат зіставний із даними ПЛР у матеріалі, отриманому при ЕМБ [12, 18].

Більш інформативне визначення антитіл до міокарда (АТМ). Наприклад, при негативних результатах ПЛР при ЕМБ можна запідозрити наявність автоімунного міокардиту [17, 37]. Наявність АТМ класу G до різних структур серцевого м'яза, специфічних для міокардиту, може розглядатися як чинник ризику розвитку захворювання у безсимптомних родичів, хворих на міокардит або дилатаційну кардіоміопатію [23]. Також при відсутності активного запального процесу в міокарді виявлення АТМ може бути актуальним при вирішенні питання про призначення імуносупресивної та імуномодулювальної терапії [7, 61, 64]. Виявлення високих титрів АТМ проти скоротливих білків міокарда,  $\beta_1$ -адренорецептора, міолеми, сарколеми може вказувати на перспективність використання імуноадсорбції, а деякі види АТМ у літературі описані як негативні предиктори перебігу міокардиту [47, 53, 60, 62].

Еволюція молекулярно-біологічних технологій на сучасному етапі дозволила почати використання аналізу профілю мікро-РНК для діагностики міокардиту, зокрема для оцінки тяжкості ураження серцевого м'яза [15, 16, 43]. Наприклад, у розвитку запального ураження міокарда доведено роль експресії мРНК-208b і мРНК-499, які активуються при пошкодженні серцевого м'яза, а одночасна їх наявність асоціюється із фульмінантним перебігом міокардиту [16, 59]. Активно вивчають також роль мРНК-155, мРНК-21, мРНК-146b, мРНК-511 і мРНК-512 як чинників, що можуть індукувати розвиток гострого міокардиту [42, 59].

### Диференційна діагностика

До недавнього часу діагноз міокардиту нерідко встановлювали методом заперечення, особливо в разі неможливості проведення ЕМБ або МРВ серця. Суттєві труднощі, що виникають при діагностуванні міокардиту, обумовлені складністю диференційної діагностики цього захворювання з іншою серцево-судинною патологією, оскільки характер розвитку ураження міокарда неоднорідний. Наприклад, нещодавно опубліковано кілька клінічних випадків ураження правого шлуночка в пацієнтів з міокардитом, що неможливо відрізнити від аритмогенної кардіоміопатії правого шлуночка на підставі клініч-

них скарг і симптомів та тяжкості структурно-функціональних порушень правого шлуночка [23].

Нерідко гострий міокардит необхідно диференціювати з ішемічною хворобою серця, зокрема з гострим інфарктом міокарда, що є класичною клінічною ситуацією в молодих пацієнтів з болями за грудниною і свіжими ЕКГ-змінами сегмента ST. За даними багатьох зарубіжних дослідників у хворих з клінічними виявами гострого інфаркту міокарда відсутність гемодинамічно значущих стенозів вінцевих судин при ангіографії спостерігається в 4–10 % випадків [1, 9, 19]. Приблизно в третини цих пацієнтів після дообстеження із проведенням ЕМБ встановлюють діагноз міокардиту [17].

Крім того, міокардит доводиться диференціювати з кардіальним саркоїдозом, амілоїдозом серця, перикардитом. Залучення в патологічний процес перикарда при дифузному міокардиті спостерігається досить часто і за різними даними варіює в межах 25–55 %, тому нещодавно в клінічну практику було введено нові поняття міо-перикардиту і периміокардиту, визначення яких представлені вище [2, 32].

Останніми роками з'явилася велика кількість зарубіжних публікацій, присвячених диференційній діагностиці гострого міокардиту і кардіоміопатії такоцубо [23, 27, 30]. В усіх випадках захворювання імітувало клініку гострого коронарного синдрому на тлі відсутності гемодинамічно значущих стенозів вінцевих судин із наявністю локальних порушень скоротливої функції міокарда. Однак при проведенні МРВ серця виявлялися характерні запальні та/або фібротичні зміни серцевого м'яза, а діагноз міокардиту згодом підтверджували гістологічно. Більшість дослідників вважають, що частота гострого міокардиту в пацієнтів із первинним діагнозом кардіоміопатії такоцубо недооцінена і що такі хворі потребують детальнішого обстеження.

### Пошук нових підходів до діагностики

У період з початку 2015 р. до нинішнього часу нами проведено спостереження 64 пацієнтів з міокардитом – 39 (60,9 %) чоловіків і 25 (39,1 %) жінок віком у середньому (38,5±2,8) року, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця і ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Діагноз міокардиту встановлювали на підставі положень робочої групи із

Таблиця 1

Гендерні особливості клінічних виявів міокардиту

Показник	Чоловіки (n=39)	Жінки (n=25)
Дані анамнезу і фізикального обстеження		
Зв'язок клінічних виявів з інфекційно-запальним процесом	24 (61,5 %)	16 (64,0 %)
Субфебрилітет	12 (30,7 %)	7 (28,0 %)
Поява або посилення ознак СН	39 (100 %)	25 (100 %)
ЕКГ і ХМ ЕКГ		
Поява порушень ритму і провідності	25 (64,1 %)	21 (84,0 %)
Поява змін ЕКГ (дислокація сегмента ST, інверсія зубця T, патологічний зубець Q)	30 (76,9 %)	22 (88,0 %)
Зниження SDNN	27 (69,2 %)	20 (80,0 %)
Зменшення HF/LF	23 (58,9 %)	19 (76,0 %)
ЕхоКГ і СТ-ЕхоКГ		
Порушення локальної і глобальної скоротливості	39 (100 %)	25 (100 %)
Зниження ПГСД ЛШ	37 (94,8 %)	23 (92,0 %)
Зниження ШПГСД ЛШ	36 (92,3 %)	22 (88,0 %)
MPB серця		
Набряк	27 (69,2 %)	16 (64,0 %)
Гіперемія	28 (71,8 %)	18 (72,0 %)
Фіброз	25 (64,1 %)	15 (60,0 %)
Набряк і гіперемія + зниження ПГСД ЛШ і ШПГСД ЛШ	37 (94,8 %)	24 (96,0 %)
Кардіоспецифічні лабораторні маркери		
АТМ	24 (61,5 %)	20 (80,0 %)
РБТЛм	21 (53,8 %)	18 (72,0 %)

**Примітка.** SDNN – середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами; HF/LF – відношення потужності спектра високочастотних коливань (HF) до потужності низькочастотних коливань (LF) інтервалу між шлуночковими комплексами; ПГСД – позадвожня глобальна систолічна деформація; ШПГСД – швидкість позадвожньої глобальної систолічної деформації.

захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів 2013 р. [12]. Методом верифікації міокардиту слугувала MPB серця з оцінкою змін міокарда за критеріями Lake Louise. Усі обстежені мали систолічну дисфункцію ЛШ (ФВ ЛШ  $\leq 45$  %) згідно зі стандартами діагностики й лікування серцево-судинних захворювань, чинних на момент залучення пацієнта в дослідження [8].

Контрольну групу становили 35 осіб з іншою серцево-судинною патологією, без міокардиту, – 15 (42,8 %) жінок і 20 (57,2 %) чоловіків віком у середньому (39,7 $\pm$ 2,9) року.

Вивчено гендерні особливості наявності певних клінічних виявів і встановлено що на тлі частішого виявлення низьких показників ВРС у жінок порівняно з чоловіками частіше спостерігали патологічні зміни ЕКГ та порушення ритму і провідності за даними ХМ ЕКГ (табл. 1). Крім того встановлено, що в жінок частіше виявляли АТМ і підвищення активності реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом (РБТЛм). Частота виявлення запальних і фібро-

тичних змін серцевого м'яза, а також порушень глобальної деформації міокарда була приблизно однаковою.

За допомогою кореляційного аналізу в жінок встановлено обернені кореляційні зв'язки між титром АТМ і показником SDNN ( $r=-0,53$ ;  $P<0,05$ ) та відношенням HF/LF ( $r=-0,62$ ;  $P<0,02$ ), а також між активністю РБТЛм і SDNN ( $r=-0,77$ ;  $P<0,01$ ). У чоловіків статистично значущих кореляційних зв'язків між імунологічними маркерами та показниками ВРС не встановлено. Таким чином, можна стверджувати, що в жінок інтенсивність автоімунних реакцій клітинного та гуморального типу асоціюється зі зниженням показників ВРС. Отримані дані потребують глибшого аналізу на підставі динамічного спостереження.

Ми визначили клінічні вияви захворювання, які реєстрували в пацієнтів з підтвердженим міокардитом найбільш часто, порівняли з частотою їх виявлення в контрольній групі і таким чином оцінили їх чутливість та специфічність (табл. 2).

Таблиця 2  
Чутливість і специфічність клінічних виявів міокардиту

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %
Дані анамнезу і фізикального обстеження		
Зв'язок клінічних виявів з інфекційно-запальним процесом	62,5	85,7
Субфебрилітет	29,6	28,5
Поява або посилення ознак СН	100	40,0
ЕКГ і ХМ ЕКГ		
Поява порушень ритму і провідності	71,8	31,4
Поява змін ЕКГ (дислокація сегмента ST, інверсія зубця T, патологічний зубець Q)	81,2	28,5
Зниження SDNN	73,4	60,0
Зменшення HF/LF	65,6	54,2
ЕхоКГ і СТ-ЕхоКГ		
Порушення локальної і глобальної скоротливості	100	48,5
Зниження ПГСД ЛШ	93,8	68,5
Зниження ШПГСД ЛШ	92,2	65,7
МРВ серця		
Набряк	67,2	88,5
Гіперемія	71,9	94,2
Фіброз	62,5	68,5
Набряк і гіперемія + зниження ПГСД ЛШ і ШПГСД ЛШ	95,3	94,2
Кардіоспецифічні лабораторні маркери		
АТМ	68,7	94,2
РБТЛм	60,9	91,4

У 62,5 % пацієнтів встановлено зв'язок міокардиту з перенесеною інфекцією або наявністю вогнищ хронічної інфекції. Клінічними виявами міокардиту, що траплялися у всіх пацієнтів, були поява або посилення симптомів СН та порушення локальної і глобальної скоротливості при ЕхоКГ, однак вони не були характерними тільки для міокардиту, тому показники специфічності становили відповідно 40,0 і 48,5 %. Різноманітні зміни ЕКГ, не специфічні (показник дорівнював 28,5 %) для міокардиту, виявлялися в 81,2 % випадків. Досить часто (71,8 % випадків) реєстрували порушення ритму і провідності при ХМ ЕКГ.

Недостатньо вивчене питання на сьогодні – дослідження показників ВРС у хворих з міокардитом. Зниження показника SDNN (середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами) і HF/LF (відношення потужності спектра високочастотних коливань HF до потужності низькочастотних коливань LF інтервалу між шлуночковими комплексами) відповідно в 73,4 і 65,6 % випадках свідчить про порушення балансу симпатичної і парасимпатичної регуляції серцевого ритму в пацієнтів з запальним ураженням міокарда (див. табл. 2). Очевидно, необхідні подальші дослідження по-

казників ВРС у хворих з міокардитом для вивчення можливостей прогнозування порушень ритму, зокрема життєво небезпечних шлуночкових аритмій.

Високу чутливість і специфічність щодо наявності міокардиту мало зниження повздовжньої деформації міокарда ЛШ і її швидкості при СТ-ЕхоКГ та дані МРВ серця, що на сьогодні вважаються одними з найбільш інформативних неінвазивних методів діагностики міокардиту [4, 29, 49, 54]. Чутливість і специфічність щодо діагностики міокардиту при одночасному виявленні порушень повздовжньої деформації міокарда ЛШ і ознак активного запалення (набряку і гіперемії міокарда) становили 95,3 і 94,2 %.

АТМ виявляли в 68,7 % випадків, а підвищення активності РБТЛм – у 60,9 %. Слід відзначити, що ці високоспецифічні маркери аутоімунного ураження серцевого м'яза виявлялися також серед невеликої кількості осіб контрольної групи і тому не мали абсолютної специфічності (див. табл. 2).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між наявністю порушень ритму і провідності та присутністю фібротичних змін у міокарді ( $r=0,83$ ;  $P<0,01$ ). Окрім цього, виявлено прямі кореляцій-

ні зв'язки між запальними змінами міокарда (одночасною наявністю набряку і гіперемії) та активністю РБТЛМ ( $r=0,60$ ;  $P<0,02$ ) і присутністю АТМ у сироватці крові ( $r=0,56$ ;  $P<0,05$ ).

Таким чином, у жінок з міокардитом порівняно з чоловіками частіше виявляються порушення ритму і провідності при ХМ ЕКГ та зменшення величини показників ВРС (SDNN та відношення HF/LF), що асоціюється із високими титрами АТМ та високою активністю РБТЛМ.

Найбільш високу чутливість і одночасно достатньо високу специфічність для діагностики міокардиту мають патологічні зміни, що визначаються при МРВ серця (наявність набряку, гіперемії або фіброзу) та СТ-ЕхоКГ (зниження ПГСД та ШПГСД ЛШ) – при виявленні відповідних патологічних змін обома методами їх чутливість і специфічність досягає 95,3 і 94,2 %, а також кардіоспецифічні імунологічні маркери (підвищення активності РБТЛМ та титру АТМ).

Проблема діагностики й диференційної діагностики міокардиту надзвичайно актуальна. Очевидно, що встановлення правильного діагнозу в складних випадках потребує залучення команди експертів: досвідчених клініцистів, імунологів, патоморфологів, спеціалістів з ультразвукової діагностики, МРВ. Одним із основних завдань світової кардіологічної спільноти нині є розробка уніфікованих критеріїв та алгоритмів діагностики міокардиту, а також офіційних рекомендацій з діагностики та лікування.

## Література

1. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Миокардит // Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – 971 с.
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В. Класифікація міокардиту, перикардиту, інфекційного ендокардиту // Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Морион, 2016. – 192 с.
3. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Роль современных неинвазивных методик визуализации сердца в диагностике миокардита // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 3. – С. 101–108.
4. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В., Даниленко А.А. Значение спекл-трекинг эхокардиографии в дифференциальной диагностике хронического дифузного миокардита и дилатационной кардиомиопатии // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 1. – С. 64–69.
5. 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 (проект) // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 3. – С. 15–21.
6. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С.В. та ін. Дослідження варіабельності серцевого ритму і структурно-функціонального стану серця в пацієнтів з міокардитом та дилатационою кардіоміопатією // Укр. кардіол. журн. – 2016. – № 2. – С. 48–53.
7. Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Характеристика иммунного статуса, оксидативного стресса и функционального состояния сердца у пациентов с миокардитом в динамике заболевания // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 5. – С. 35–40.
8. Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. – К.: Морион, 2011. – 408 с.
9. Basic D., Gupta S., Kwong R.Y. Parvovirus B19-induced myocarditis mimicking acute myocardial infarction // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 40–42.
10. Biestroek P. S., Beek A. M., Germans T. et al. Diagnosis of myocarditis: current state and future perspectives // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 15. – P. 191–211.
11. Breinholt J.P., Dreyer W.J., Moulik M. et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of cardiac transplant patients // J. Heart Lung Transp. – 2010. – Vol. 29. – P. 739–746.
12. Caforio A.L.P., 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. – P. 2422–2436.
13. Chen P., Baldeviano G.C., Ligons D.L. et al. Susceptibility to autoimmune myocarditis is associated with intrinsic differences in CD4(+) cells // Clin. Exp. Immunol. – 2012. – Vol. 169 (2). – P. 79–88.
14. Chen P., Xie Y., Shen E. et al. Astragaloside IV excepts attenuates myocardial fibrosis by inhibiting TGF B1 signaling in coxsackievirus-induced myocarditis // Eur. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 47. – P. 190–195.
15. Corsten M.F., Dennert R., Jochems S. et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2010. – Vol. 3. – P. 499–506.
16. Corsten M.F., Heymans S., Verhsen W. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – P. 1420–1432.
17. Dominguez F., Kuhl U., Pieske B. et al. Update on Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy // Rev. Cardiol. – 2016. – Vol. 69 (2). – P. 178–187.
18. Elamm C., Fairweather D.L., Cooper L.T. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis // Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 835–840.
19. Esher F., Tschoepe C., Lassner D., Schultheiss H.P. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment // Turc. Cardiol. Dem. Ars. – 2015. – Vol. 43. – P. 739–748.
20. Fairweather D., Cooper L.T., Blauwet L.A. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy // Curr. Probl. Cardiol. – 2013. – Vol. 38 (1). – P. 37–46.
21. Fairweather D., Yusung S., Frischach S. et al. IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL-18 associated myocarditis and coxsackievirus replication // J. Immunol. – 2008. – Vol. 170. – P. 731–737.
22. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a Journal of the American College of Cardiology White Paper // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53 (17). – P. 1475–1487.
23. Fung G., Luo H., Qiu Y. et al. Myocarditis // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118. – P. 496–514.
24. Goitein O., Matetzky S., Beinart R. et al. Acute myocarditis: noninvasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography // Am. J. Rentgenology. – 2009. – Vol. 192. – P. 254–258.
25. Han L.N., Wang Y.T., Liu J.W., Ding G.L. The protective role of interlukin-6 monoclonal antibody on experimental autoimmune myocarditis and its mechanism // Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. – 2014. – Vol. 30. – P. 119–123.
26. Heidecker B.B., Kittleson M.M., Kasper E.K. et al. Transcriptomic biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis // Circulation. – 2011. – Vol. 123 (11). – P. 1174–1184.



27. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive and therapeutic tools // *Eur. Heart J.*– 2007.– Vol. 28.– P. 1279–1280.
28. Hinojar R., Nagel E., Puntmann V.O. T1 mapping in myocarditis – headway to a new era for cardiovascular magnetic resonance // *Expert Rev. Cardiovasc. Therap.*– 2015.– Vol. 13 (8).– P. 871–874.
29. Hsiao J. F., Koshino Y., Bonninchsen C.R. et al. Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis // *Int. J. Cardiovasc. Imag.*– 2013.– Vol. 29.– P. 275–284.
30. Huber S.A. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: etiology and pathogenesis // *Curr. Pharm. Des.*– 2016.– Vol. 22.– P. 408–426.
31. Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P. et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents // *Circulation.*– 2010.– Vol. 121.– P. 2462–2508.
32. Imazio M, Cooper L.T. Management of myopericarditis // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2013.– Vol. 11.– P. 193–201.
33. Jeuthé S., Wassilew K., O H-Ici D. et al. Myocardial T1 maps reflect histological findings in acute and chronic stages of myocarditis in a rat model // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2016.– Vol. 18.
34. Kadkhodayan A., Chareonthaitawee P., Raman S.V., Cooper L.T. Imaging of inflammation in unexplained cardiomyopathy // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2016.– Vol. 9 (5).– P. 603–617.
35. Kandolf R., Klingel K., Mertsing H. et al. Molecular studies on enteroviral heart disease: patterns of acute and persistent infections // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 12.– P. 779–792.
36. Kuchynka P., Palecek T., Cerny V. et al. Current diagnostic and therapeutic aspects of eosinophilic myocarditis // *Biomed. Res. Int.*– 2016.– Vol. 10.– P. 28–29.
37. Kuhl U., Schultheiss H.P. Viral myocarditis // *Swiss Med. Wkly.*– 2014.– Vol. 144.– P. 971–984.
38. Kyto V., Sipila J., Rautava P. Gender differences in myocarditis: a nation wide study in Finland // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34 (Suppl.1).– P. 3505.
39. Lewek J., Kaczmarek K., Cygankiewicz I. et al. Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2014.– Vol. 129.– P. 1077–1085.
40. Linder D., Li J., Savvatis K. et al. Cardiac fibroblasts aggravate viral myocarditis: cell specific coxsackievirus B3 replication // *Mediators Inflamm.*– 2014.– Vol. 10.– P. 519–528.
41. Lisewski U., Shi Y., Wrackmeyer U. et al. The tight junction protein CAR regulates cardiac conduction and cell-cell communications // *J. Exp. Med.*– 2008.– Vol. 205.– P. 2369–2379.
42. Liu Y.L., Wu W., Xue Y. et al. MicroRNA-21 and -146b in the pathogenesis of viral myocarditis by regulating TH-17 differentiation // *Arch. Virol.*– 2013.– Vol. 158.– P. 1953–1963.
43. Luo H., Wong G., Wong B. Protein degradation systems in viral myocarditis leading to dilated cardiomyopathy // *Cardiovasc. Res.*– 2010.– Vol. 85.– P. 347–356.
44. Lurz P., Luecke C., Eitel I. et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the myoRacer-Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 15.– P. 1800–1811.
45. Magnani J.W., Danic H.J., Di Salvo T.G. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical and hemodynamic predictors // *Am. Heart J.*– 2006.– Vol. 151.– P. 463–470.
46. Maisch B., Ruppert V., Pankweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options // *Cur. Heart Fail. Rep.*– 2014.– Vol. 112.– P. 166–167.
47. Marchant D.J., Boyd J.H., Lin D.C. et al. Inflammation in myocardial diseases // *Circ. Res.*– 2012.– Vol. 110.– P. 126–144.
48. Mewton N., Derris A., Bresson D. et al. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).*– 2015.– Vol. 161.– P. 696–703.
49. Nowak J., Wasilewski J., Reichman-Warmusz E. et al. The relationship between late gadolinium enhancement imaging and myocardial biopsy in the evaluation of chronic heart failure patients with suspected myocarditis // *Kardiochir. Torokochirurgia Pol.*– 2014.– Vol. 11.– P. 404–408.
50. Puntmann V.O., Voigt T., Chen Z. et al. Native T1-mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy // *JACC: cardiovascular imaging.*– 2013.– Vol. 6.– P. 322–329.
51. Roller F.C., Harth S., Schneider C., Krombach G.A. T1, T2 mapping and extracellular volume fraction (ECV): application, value and further perspectives in myocardial inflammation and cardiomyopathies // *Rofo.*– 2015.– Vol. 187.– P. 760–770.
52. Rootgten R., Christiani R., Freyhardt P. et al. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters // *Eur. Radiol.*– 2011.– Vol. 21 (6).– P. 1259–1266.
53. Rose N.R. Learning from myocarditis: mimicry, chaos and black holes // *F1000Prime. Rep.*– 2014.– Vol. 6.– P. 6–25.
54. Sachedeva S., Song X., Dham N. et al. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis // *Am. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 115.– P. 499–504.
55. Saji T., Matsuura H., Hasegawa K. et al. Comparison of the clinical presentations, treatment and outcome of fulminant and acute myocarditis // *Circ. J.*– 2012.– Vol. 76.– P. 1222–1228.
56. Shauer F., Gotsman I., Keren A. et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment // *Isr. Med. Assoc.*– 2013.– Vol. 15.– P. 180–185.
57. Siepen F., Buss S.J., Messroghli et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 16.– P. 210–216.
58. Ukena C., Mahford F., Kinderman I. et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis // *Eur. Heart Fail.*– 2011.– Vol. 13.– P. 398–405.
59. Van Den Hoogen P., Van Den Akker F., Deddens J.C., Sluijter J.P. Heart failure in chronic myocarditis: a role for microRNAs? // *Curr. Genomics.*– 2015.– Vol. 16.– P. 88–94.
60. Van Tassel B.W., Raleigh J.M., Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart failure and inflammatory heart disease // *Cur. Heart Fail. Rep.*– 2015.– Vol. 12.– P. 33–41.
61. Wang B., Xi X., Lei X. et al. Enterovirus 71 protease 2Apro targets MAVS to inhibit anti-viral type I interferon responses // *Pathol.*– 2013.– Vol. 9.– P. 31–32.
62. Wrigley B.J., Lip G.Y., Shantsilla E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure // *Eur. J. Heart Fail.*– 2011.– Vol. 13 (11).– P. 1161–1171.
63. Yajima T., Knowlton K. U. Viral myocarditis: from the perspective of the virus // *Circulation.*– 2009.– Vol. 119.– P. 2615–2624.
64. Yang F., Mo W., Tan B. et al. Increased frequency of follicular helper T cells in mice viral myocarditis is relevant with anti-ANT autoantibody // *Virol. J.*– 2011.– Vol. 11.– P. 12–20.
65. Yilmaz A., Kindermann I., Kindermann M. et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance // *Circulation.*– 2010.– Vol. 122.– P. 900–909.

**Миокардит: современное состояние проблемы и поиск новых подходов к диагностике**

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

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев*

В статье освещена проблема распространенности миокардита, представлена характеристика современных подходов к диагностике, описана эволюция диагностических критериев данного заболевания, проанализированы вопросы, возникающие при дифференциальной диагностике миокардита. Несмотря на то, что на сегодняшний день эндомиокардиальная биопсия остается золотым стандартом для верификации диагноза миокардита, ее использование в клинической практике в значительной степени ограничено. В последнее десятилетие наблюдается быстрое развитие неинвазивных методов диагностики воспалительного процесса в миокарде, таких как магнитно-резонансная визуализация с контрастированием, в том числе T1- и T2-картирование, позитронная эмиссионная томография, а также новейших эхокардиографических методик, таких как спекл-трекинг эхокардиография. Также представлен собственный опыт с оценкой гендерных особенностей различных клинических проявлений миокардита и определением их чувствительности и специфичности для постановки диагноза.

**Ключевые слова:** миокардит, диагностика, спекл-трекинг эхокардиография, магнитно-резонансная визуализация, чувствительность и специфичность методов.

**Myocarditis: state of art and search for new diagnostic approaches**

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, O.O. Danylenko, R.M. Kirichenko, Y.Y. Hires, E.Yu. Titov, N.S. Polenova

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

The article reviews contemporary data focused on the incidence of myocarditis, characteristics of the different diagnostic approaches, problems related to differential diagnosis and to the evolution of diagnostic criteria. Despite that endomyocardial biopsy remains the «gold standard» of the diagnosis its use in real clinical practice is strictly limited. The last decade is characterized by the rapid development of non-invasive imaging techniques capable to detect myocardial inflammation, such as cardiac MRI with T1 and T2 mapping, positron-emission computer tomography as also contemporary echocardiographic techniques, such as speckle-tracking. Also we demonstrate our own experience with evaluation of the gender features of myocarditis clinical manifestations and assessment of their sensitivity and specificity for the diagnosis.

**Key words:** myocarditis, diagnosis, speckle-tracking echocardiography, magnetic-resonance imaging, sensitivity and specificity of the methods.