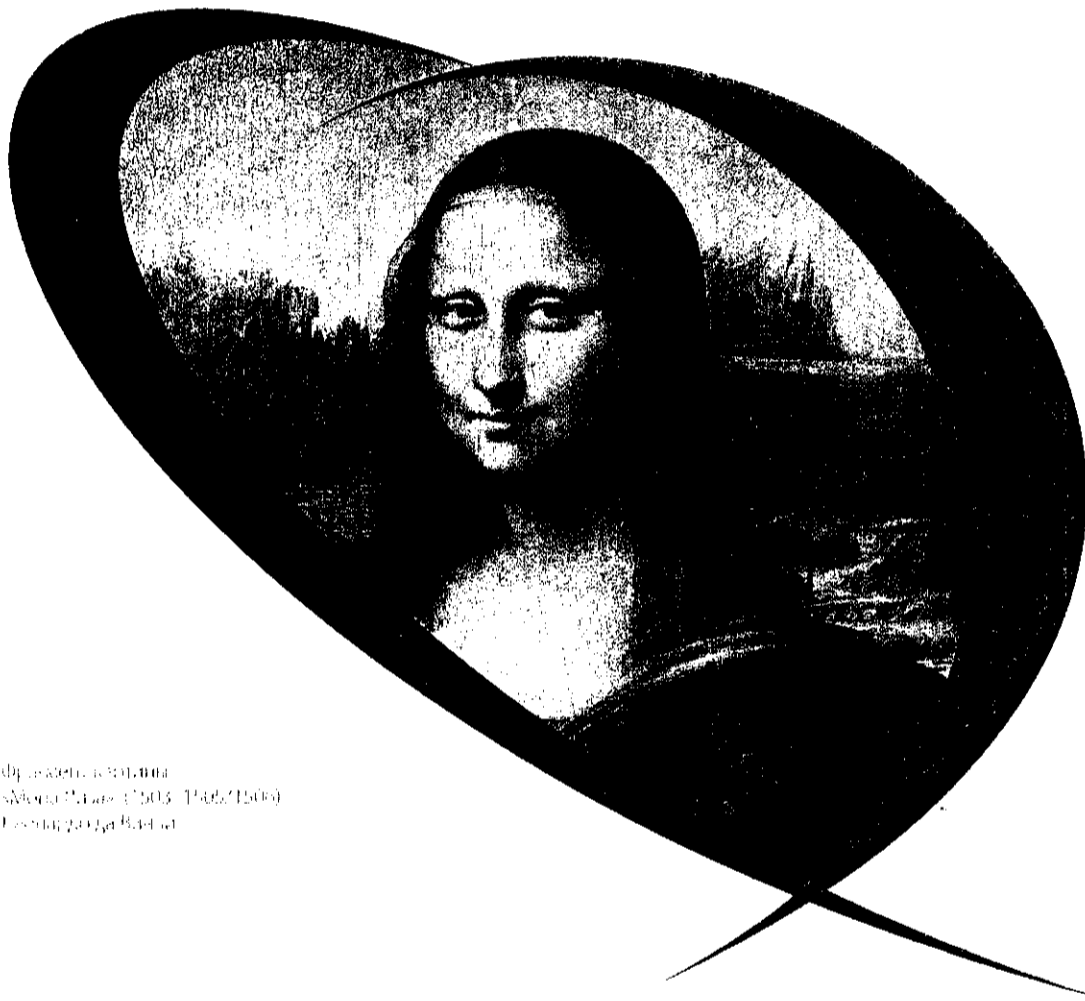


МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ

№ 3 (40) 2015



Фонд «Сколково»
№ ISSN 2072-912X
Лицензия № 0000000000

ISSN 2072-912X



9 772072 912000



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

УДК 616.127-002-07-08

Митьковская Н.П.¹, Адаменко Е.И.¹, Ильина Т.В.¹, Амвросьева Т.В.², Поклонская Н.В.²
¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
²Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Mitkovskaya N.¹, Adamenka A.¹, Ilyina T.¹, Amvrosieva T.², Paklonskaya N.²
¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
²The Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Миокардиты: современные представления об этиологии, диагностике, тактике ведения и лечении

Myocarditis: current knowledge on etiology, diagnosis, management, and therapy

Резюме

В статье представлен обзор существующих знаний о клинической картине, диагностике и лечении миокардита, а также анализируются новые диагностические критерии рабочей группы по болезням миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов для клинически подозреваемого миокардита и его отдельных патогенетических форм, рекомендаций по ведению пациентов с миокардитом. Цель настоящей статьи – улучшение выявления пациентов с миокардитами, усиление контроля за течением заболевания и обеспечение адекватного лечения с учетом этиологии.

Ключевые слова: миокардит, кардиомиопатия, диагностика, лечение.

Abstract

The article presents an overview of current knowledge on the clinical, diagnosis and treatment of myocarditis, analyses new diagnostic criteria for clinically suspected myocarditis and its distinct biopsy-proven pathogenetic forms of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, an expert consensus group, recommendations for the management of patients with myocarditis. The purpose of this article is to improve the detection of patients with myocarditis, increased control over the management of the disease and ensuring adequate treatment with regard to etiology.

Keywords: myocarditis, cardiomyopathy, diagnosis, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Клинические исследования причин внезапной сердечной смерти у молодых людей сообщают о высокой распространенности миокардита,

Вопросы диагностики и лечения миокардита. Журнал «Миокардиты». 2013; 1(1): 1-7.

по данным разных авторов, от 2 до 42% случаев [3]. При этом до настоящего времени количество вопросов по диагностике, особенно ранней, и эффективному лечению значительно превышает количество убедительных и общепризнанных ответов. Два типичных клинических примера двадцатилетней давности, когда у двух 19-летних студенток при весьма схожей клинической картине в одно время и в одной клинической больнице в первом случае при клиническом диагнозе «миокардит» после интенсивной противовоспалительной терапии и постельного режима на 21-й день лечения наступила клиническая смерть, а во втором – при диагнозе «дилатационная кардиомиопатия» назначенная эмпирически аналогичная терапия привела к регрессии тяжелой клинической симптоматики, нормализованию нарушений ритма, значимому уменьшению камер сердца и проявлению сердечной недостаточности, при каждой встрече с пациентом с подозреваемым миокардитом напоминают о том, что по настоящее время это заболевание представляет значимые трудности в диагностике, дифференциальной диагностике и лечении.

Миокардит – воспалительное заболевание миокарда с вовлечением в процесс кардиомиоцитов, проводящей системы сердца, соединительной ткани, сосудов и нередко перикарда, характеризующееся широким спектром клинических проявлений: от невыраженной одышки и неинтенсивных болей в грудной клетке, проходящих, как правило, самостоятельно, до кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной смерти – трудное для диагностики заболевание в связи с неоднородностью клинических проявлений. Фактическую заболеваемость миокардитом сложно определить в связи с тем, что эндокардиальная биопсия (ЭМБ) – диагностический золотой стандарт – используется редко [20, 27, 49].

У пациентов с невыраженной симптоматикой и минимальной дисфункцией левого желудочка миокардит может разрешаться спонтанно, без специального лечения [41, 45]. Согласно опубликованным данным в 30% случаев подтвержденный биопсией миокардит может прогрессировать до развития КМП, что резко ухудшает прогноз заболевания, который варьирует в зависимости от ведущего этиологического фактора [11, 27, 28, 45]. В настоящее время лечение многих форм миокардита является симптоматическим, однако подчеркивается важность использования иммуногистохимического и молекулярно-биологического анализа ЭМБ так же, как и исследования сывороточных аутоантител, для выявления пациентов, которым показана специфическая терапия [3, 35, 40].

В руководстве рабочей группы по болезням миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов, опубликованном в 2013 г. в журнале *European Heart Journal*, эксперты рассмотрели имеющуюся на данный момент литературу по клинической картине, диагностике и лечению миокардитов и предложили новые диагностические критерии для клинически подозреваемого миокардита.

Европейские эксперты рекомендуют использовать следующие определения миокардита и воспалительной кардиомиопатии, но признают, что существует некоторая путаница терминов дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и воспалительной кардиомиопатии (КМП), и предлагают следующий подход к определению (табл. 1).

Таблица 1
 Определения A.L. Saforio [3]

Нозология	Определение	Примечание
Миокардит (BO3/ISFC)	Воспалительное заболевание миокарда, определяемое по установленным гистологическим*, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям**	Используются Далнагские гистологические критерии, определяемые следующим образом: гистологические доказательства наличия воспалительного инфильтрата в пределах миокарда, ассоциированного с дегенерацией миоцитов и нарушением ишемического генеза. Специфические иммунологические критерии на данный момент не определены, эксперты предлагают определять воспалительный инфильтрат следующим образом: >14 лимфоцитов/мм ² , в том числе до 4 моноцитов/мм ² с наличием CD3 положительных, Т-лимфоциты > 7 клеток/мм ²
Воспалительная кардиомиопатия (BO3/ISFC)	Миокардит, ассоциированный с дисфункцией миокарда	Воспалительная кардиомиопатия, способствующая развитию ДКМП, которая включает в себя идиопатический, аутоиммунный и инфекционный подтипы
Дилатационная кардиомиопатия (ESC, BO3/ISFC)	Клиническая нозология, характеризующая развитием дилатации и нарушением сократительной функции левого или обоих желудочков, которые не могут быть объяснены повышенной нагрузкой или ишемической болезнью сердца	ДКМП включает идиопатический, семейный/генетический, вирусный и/или иммунный, алкогольный/токсический подтипы

Клинический диагноз ДКМП основывается на морфологической и функциональной характеристике левого желудочка; воспалительная же КМП является и гистологической, и функциональной характеристикой миокардита в связи с развившейся систолической и/или диастолической дисфункцией миокарда. Таким образом, воспалительная КМП и ДКМП не исключают друг друга [3].

Гистологический диагноз миокардита включает в себя различные формы, классифицируемые в соответствии с типом воспалительных клеток инфильтрата: лимфоцитарные, эозинофильные, полиморфные, гигантоклеточный миокардит и саркоидоз миокарда [14, 16]. Эксперты рекомендуют следующие критерии для подтипа миокардита или воспалительной кардиомиопатии [3]:

Вирусный миокардит – гистологически доказанный миокардит, ассоциированный с положительной вирусной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) (табл. 2).

Аутоиммунный миокардит – гистологически подтвержденный миокардит с отрицательной вирусной ПЦР, с наличием или без сывороточных кардиальных аутоантител (AABS) (табл. 3).

Необходимо заметить, что существуют аутоиммунные заболевания, где AABS являются основными биомаркерами (например, тиреоидит Хашимото), аутоантител-опосредованные формы, при которых AABS могут наблюдаться (например, болезнь Грейвса), и клеточно-опосредованные

Таблица 2
Причины миокардита/воспалительной кардиомиопатии по A.L. Caforio [3]

1. Инфекционный миокардит	
Бактериальный	Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium (tuberculosis), Mycoplasma pneumoniae, Brucella
Спирохетальный	Borrelia (болезнь Лайма), Leptospira (болезнь Уэйла – острое инфекционное заболевание, вызываемое лептоспирами и сопровождающееся лихорадочной реакцией, поражением паренхимы печени с развитием желтухи, многочисленными геморрагиями)
Грибковый	Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix
Протозойный	Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania
Паразитический	Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium
Риккетсиальный	Coxiella burnetii (Q лихорадка), R. rickettsii (пятнистая лихорадка Скалистых гор – острая риккетсиозная болезнь, характеризуется симптомами общей интоксикации и появлением обильной макулопапулезной экзантемы, которая при тяжелом течении болезни становится геморрагической), R. tsutsugamuschi
Вирусный	РНК-содержащие вирусы: вирусы Коксаки А и В, ЕСНО-вирусы, вирус полиомиелита, вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, вирус кори, вирус краснухи, вирус гепатита С, вирус лихорадки Денге, вирус желтой лихорадки, вирус Чикунгунья, вирус Хунин, вирус лихорадки Ласса, вирус бешенства, вирус иммунодефицита человека-1
ДНК-содержащие вирусы: аденовирусы, парвовирус В19, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6, вирус Эпштейна – Барр, вирус ветряной оспы, вирус простого герпеса, вирус натуральной оспы, вирус коровьей оспы	
2. Иммуноопосредованный миокардит	
Аллергический	Столбнячный анатоксин, вакцины, сывороточная болезнь Лекарства: пенициллин, цефаклор, колхицин, фуросемид, изониазид, лидокаин, тетрациклин, сульфаниламиды, фенитоин, фенилбутазон, метилдопа, тиазидные диуретики, amitriptilin
Аллопатический	Реакция отторжения трансплантата сердца Неинфекционный лимфоцитарный, неинфекционный гигантоклеточный
Аутоантителенный	Ассоциированные с аутоиммунными или иммуноориентированными поражениями: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Черджа – Стросса, болезнь Кавасаки, воспалительные заболевания кишечника, склеродермия, полимиозит, миастения, инсулинозависимый сахарный диабет, тиреотоксикоз, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, ревматическое поражение миокарда
Ито	

3. Токсический миокардит

Лекарственный	Амфетамины, антрациклины, кокаин, циклофосфамид, этанол, фторурацил, литий, катехоламины, гометин, интерлейкин-2, трастузумаб, клозапин
Язвельне металлы	Медь, железо, свинец (редко, чаще является причиной интрамиокардиотарного накопления)
Разное	Яды скорпионов, змей, пауков, пчел, ос; угарный газ, различные ингаляции, фосфор, мышьяк, натриевая соль азотоводородной кислоты
Гормоны	Феохромоцитомы, бери-бери
Физические факторы	Радиация, электрический ток

Таблица 3

Сывороточные кардиальные аутоантитела при аутоиммунном миокардите/дилатационной кардиомиопатии: частота при миокардите/дилатационной кардиомиопатии, других сердечно-сосудистых заболеваниях (ДССЗ) и норма согласно A.L. Safferio [3]

Кардиальное анти-тело	% положительных AABS		% положительных антител		Функциональный эффект и клиническое проявление
	миокар-дит	ДКМП	иная болезнь	в норме	
1	2	3	4	5	6
Мышечно-специфичные ASA, (ATA, IFA, AMLA)	28-59 ^o	9-41 ^o	NT	0-25	Миоцитолит
Сердечно-специфичные ANA	41-56 ^o	26-30 ^o	1-4	3	Ранние показатели заболевания сердца демонстрируют склонность к ДКМП
Сердечно-специфичные AIDA	17 ^o	16 ^o	2-4	0	
Anti-Beta1-AR	33	40-51 ^o	13-55	0-13	Негативные показатели индуцируют апоптоз и другие эффекты in vitro ¹
	NT	35 ^o	16	7	
	73-96 ^o	29-95 ^o	8	0	
Anti-Beta2-AR	NT	27-28	10	0	Связь с идиопатической аритмией
	NT	30-38 ^o	33	15	
	NT	30-75 ^o	37	18	
Антимускариновый ацетилхолиновый рецептор-2	11	30-77 ^o	23 ^o 61	8-13	Отрицательный инотропный мускариновый эффект
	NT	83 ^o			Связь с аритмией предсердий
Кардиодепрессант (Гу-гамма-рецептор-2a)	NT	64			Негативные инотропные эффекты на миоцитах мышеч и людей in vitro
Anti-Ku канал-взаимодействующий протеин 2, KChIP2.6-EIISA	NT	14 ^o	8	4	Провоцирует смерть миоцитов in vitro
Anti-AlphaMHC (сердечно-специфичное)	17-37 ^o	20-46 ^o	4-16	0-2,5	Негативные показатели, индукция апоптоза

Миокардиты: современные представления об этиологии, диагностике, тактике ведения и лечении

Обозначения: табл. 3

Anti Beta MHC					
Anti-MHC Iv	NT	17 ^b -35	25	0-15	
Anti tropomyosin	NT	55 ^a	21	NT	
Anti tropomyofibrillar	NT	46 ^{b,c}	17	0	Негативные показатели
Anti-MHC	NT	67 ^b	42	NT	
Anti actin	NT	71 ^b	21	NT	
Anti troponin I, T	NT	1,7 ^b -20 ^b	0-18	0-4	
Anti laminin	73	78	25-35	6	
Anti HSP60,70	NT	10-85 ^b	1-42	3	Показатели желудочковой тахикардии
Anti s.Na/K ATPase	26 ^c	-	NT	2	
Anti ANI	91 ^{b,c}	57 ^{b,c}	0	0	Негативные инотропные
Anti M7	13 ^b	31 ^b	10	0	
Anti BCKD E2	100 ^{b,c}	60 ^{b,c}	4	0	

Примечания:

^b - p < 0,05 в сравнении с нормой;

^a - p < 0,05 в сравнении с ОСС;

ANA - антифибрилярное антитело;

ANA - органспецифическое и частично органнеспецифическое антикардиальное AABS;

AIDA - AABS против интеркалярных дисков;

ANI - аденанн-булеинный триггер;

Anti A - антимиоцеллюлярные AABS;

AN - адреналиновый рецептор;

ASA - антиархисеминное AABS;

IFA - антиинтерфибрилярное AABS;

BCKD - дегидрогеназа разветвленных α-кетокислот;

HSP - белок теплового шока;

NT - не тестируемый;

ОСС - другая болезнь сердца;

MHC - миосатин цепи миомера;

MHC Iv - мышечная миолиновая желудочковая цепь I;

a - кардиальная и специфичный для миокардита ЦКМ1-показатель;

b - увеличивает кальциевый ток L-типа, кратковременные позитивные инотропные эффекты, увеличение cAMF и цитоплазматическая /Ca²⁺ в случае болезни Шагса;

c - у пациентов с фибрилляцией предсердий;

d - у иммунодепрессивно-положительных пациентов с сердечной недостаточностью.

аутоиммунные заболевания, при которых AABS не обнаруживаются. Во всех случаях аутоиммунного миокардита также не обнаруживаются инфекционные агенты.

Вирусный и иммунный миокардит – гистологически подтвержденный миокардит с положительной вирусной ПЦР, с наличием сывороточных кардиальных аутоантител (AABS) (табл. 3). Вместе с тем эксперты отмечают, что последующая ЭМБ может определить персистирующий вирусный миокардит, гистологическое и вирусологическое разрешение или персистирующий вирус-отрицательный миокардит с наличием или без AABS, например постинфекционное аутоиммунное поражение.

Этиология миокардита

Причиной заболевания могут быть самые разнообразные инфекционные агенты, системные заболевания, лекарственные средства и токсины (табл. 3). Некоторые теории этиологии миокардита уже стали ча-

стью истории, некоторые вызывают миокардит в очень специфических состояниях, таких как сепсис, аутоиммунные заболевания, иммунодефицит. Чаще у пациентов с миокардитом и ДКМП встречаются геномы энтеровирусов, аденовирусов, вирусов гриппа, герпеса человека-6, Эпштейна – Барр, цитомегаловирусов, гепатита С и парвовируса В19. Лимфоцитарный и гигантоклеточный миокардит считается идиопатическим или аутоиммунным в случае, если ЭМБ не показала наличие вирусов, исключены другие известные причины [20]. Аналогичным образом диагноз «идиопатический гранулематозный миокардит» (кардиосаркоидоз) нуждается в исключении микроорганизмов как возможного этиологического фактора [19]. Аутоиммунный миокардит может проявляться в виде изолированного поражения сердца либо в контексте аутоиммунных заболеваний с внесердечными проявлениями [50, 54] и наиболее часто встречается при саркоидозе, гиперэозинофильном синдроме, системной красной волчанке, ревматоидном артрите и системном склерозе [54].

В Республике Беларусь хорошо изучена связь энтеровирусной инфекции с развитием миокардита [52, 53]. Представляет интерес изучение вклада других вирусов в развитие воспалительного процесса в миокарде и их влияния на исход миокардита в белорусском регионе.

Патогенез миокардита

При миокардите у человека с имеющимися данными о вирусных и аутоиммунных механизмах поражения процесс развивается вне зависимости от генетической предрасположенности (семейные или спорадические случаи) [19, 29, 32]. Исследования вирусного миокардита на мышцах с использованием Коксаки В3-инфицированных животных [3] показали зависимость восприимчивости от штамма вируса. Энтеровирусы, которые преимущественно проникают в кардиомиоциты через специфические рецепторы, могут вызвать серьезные цитопатические эффекты вследствие репликации вируса в течение первых 2 недель после инфицирования. Как следствие, инициированный у резистентных животных (мышей C57BL/6, мышей Sv129) гуморальный и клеточный иммунный ответ, состоящий в основном из макрофагов и CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, приводил к ликвидации инфекционного агента в течение 2 недель после инфекции. У восприимчивых штаммов мышей (например, A/J, ASW/SNJ, ACA/SNJ, KCB/J, Balb/c) вирусная РНК и воспаление сохраняются в сердце в течение нескольких недель [3]. Существуют доказательства того, что у этих штаммов мышей длительная инфекция и воспаление запускают аутоиммунные реакции в сердце, вероятнее всего, вследствие некроза миоцитов и последующего выброса аутоантигенов, ранее скрытых для иммунной системы [3]. У тех же генетически предрасположенных штаммов животных развиваются аутоиммунные лимфоцитарный или гигантоклеточный миокардит, а затем и ДКМП либо спонтанно, либо после иммунизации кардиальными аутоантигенами (например, сердечный миозин). Показано, что главный комплекс гистосовместимости (ГКГ), равно как и не-ГКГ-гены, совместно с другими аутоиммунными заболеваниями, например с сахарным диабетом 1-го типа, ответственен за предрасположенность к миокардиту у мышей [3].

Модель аутоиммунного миокардита у человека, вызванного вирусом, была предложена в 1970-х годах [21]. В настоящее время считается, что вирусная инфекция является триггером аутоиммунного миокардита. Однако механизм взаимодействия вируса и иммунной системы остается неясным [22].

Вполне вероятно, что генетическая предрасположенность имеет существенное значение для развития вирусного и/или аутоиммунного миокардита и его прогрессирования до КМП в организме человека [47, 49]. Прогрессирование миокардита в КМП, по-видимому, происходит преимущественно у пациентов с гистологически подтвержденным персистирующим (хроническим) воспалением, не способных элиминировать инфекционные агенты, либо вследствие выработки патогенных кардиальных аутоантител, направленных против миокардиальных структурных, саркоплазматических или сарколемных белков (табл. 3) [3]. В патогенезе развития миокардитов также остается невыясненной роль генетического полиморфизма и мутаций генов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Носительство некоторых полиморфных аллелей, как выяснилось при исследовании генов ренин-ангиотензиновой системы, аполипротеиновых генов и ряда других, может предрасполагать к развитию ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Появляется предположение, что существуют гены, предрасполагающие к развитию миокардитов.

Клиническая картина

Клинические проявления миокардита разнообразны, начиная от легкого дискомфорта в грудной клетке и учащенного сердцебиения с кратковременными изменениями на ЭКГ до развития угрожающих жизни кардиогенного шока и желудочковых аритмий (табл. 4). Болезнь наиболее часто встречается у молодых; разнообразие клинических проявлений и тяжесть исходов предполагают, что диагноз миокардита должен быть заподозрен как можно раньше, и для выявления его причины должны быть использованы все возможные диагностические исследования. Во всех случаях предполагаемого миокардита первоначально обязательно исключение ишемической болезни сердца, особенно острого коронарного синдрома и других сердечно-сосудистых заболеваний, которые могли бы объяснить развившуюся клиническую картину [6]. Изредка у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, артериальная гипертензия, онкологические заболевания) наблюдается ухудшение состояния, связанное с миокардитом, который ошибочно принимается за проявление выявленных ранее заболеваний. Если в этой ситуации лечащий врач все же подозревает миокардит, целесообразно провести дальнейшее обследование, включая ЭМБ.

По нашим данным, нарушения ритма и проводимости у лиц, при аутопсии у которых установлен миокардит, занимали более значимую позицию в сравнении с той, которая представляется Европейскими экспертами. Достаточно жестко сцепленной триадой представляется одышка, нарушения ритма, «мучительная» слабость.

Миокардит может быть случайной находкой при аутопсии лиц, умерших не от болезней системы кровообращения, или при исследовании биоптата миокарда, полученного по показаниям, не связанным с подозрением на миокардит, например после протезирования клапана или в трансплантированных сердцах, взятых у пациентов, получавших инотропные препараты. В этих условиях значение воспаления миокарда рекомендуется интерпретировать с осторожностью с учетом клинической ситуации [34].

дискомфорт
в грудной клетке
и учащенное
сердцебиение
с кратковременными
изменениями на ЭКГ
до развития угрожающих
жизни кардиогенного
шока и желудочковых
аритмий (табл. 4).
Болезнь наиболее
часто встречается у
молодых; разнообразие
клинических проявлений
и тяжесть исходов
предполагают, что
диагноз миокардита
должен быть заподозрен
как можно раньше,
и для выявления его
причины должны быть
использованы все
возможные
диагностические
исследования.

Таблица 4
Клинические проявления у пациентов с доказанным биопсией воспалительным повреждением миокарда согласно A.L. Caforio [3]

Клиника, подобная острому коронарному синдрому («псевдо-инфаркт»)	Острая боль в груди Изменение ST и T на ЭКГ С или без нарушения глобальной или очаговой сократимости или дисфункцией левого или правого желудочка на эхокардиографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца С или без повышения уровня тропонинов T и I, повышение которых может быть временным, как при остром инфаркте миокарда, так и длительным в течение нескольких недель или месяцев	Часто начинается в течение 1-4 недель после возникновения респираторной или кишечной инфекции; часто ассоциируется с тяжелыми и рецидивирующими симптомами; отсутствуют ангиографические данные в пользу ИБС. Подъем или депрессия сегмента ST; инверсия зубца T
Начало или прогрессирование сердечной недостаточности в отсутствие коронарной недостаточности и других известных причин сердечной недостаточности	Начало или прогрессирование сердечной недостаточности от 2 недель до 3 мес. Нарушение систолической функции левого и/или правого желудочка с/без утолщения стенок, с/без развития дилатации желудочков на эхокардиографии или МРТ Возможное появление симптомов после респираторной или желудочно-кишечной инфекции либо в околородовом периоде Неспецифические ЭКГ-признаки, блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада и/или желудочковая аритмия	Одышка; периферические отеки; неприятные ощущения в грудной клетке; утомляемость
Хроническая сердечная недостаточность в отсутствие коронарной недостаточности и других известных причин сердечной недостаточности	Симптомы сердечной недостаточности (с рецидивирующими обострениями) на протяжении более 3 мес. Утомляемость, сердцебиение, одышка, атипичная боль в грудной клетке, аритмия у амбулаторных пациентов Нарушение систолической функции левого и/или правого желудочка на эхокардиографии или МРТ, позволяющее предположить ДКМП или другую неишемическую кардиомиопатию Неспецифические ЭКГ-признаки, блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада и/или желудочковая аритмия	
Опасные для жизни состояния в отсутствие коронарной недостаточности и других известных причин сердечной недостаточности	Жизнеугрожающие аритмии или внезапная сердечная смерть Кардиогенный шок Тяжелые нарушения функции левого желудочка	

Диагностика миокардита

В постановке диагноза миокардита, как и для мониторинга заболевания, могут быть полезны такие методы неинвазивной визуализации, как магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца [25, 33, 37, 47], тем не менее, европейские эксперты поддерживают концепцию, согласно которой именно ЭМБ должна быть золотым стандартом для диагностики определенного миокардита [3, 37]. Это означает, что всем пациентам

с подозрением на миокардит должна быть выполнена ЭМБ, не являющаяся рутинной процедурой; более того, современные руководства рекомендуют выполнение ЭМБ лишь в отдельных случаях, к которым не относятся некоторые общие проявления миокардита, в частности «псевдоинфаркт» [2, 7, 13, 33]. С целью улучшения выявления лиц с миокардитом, а также для отбора пациентов, которым требуется дальнейшее диагностическое обследование и лечение, европейские эксперты предлагают новые критерии клинически подозреваемого миокардита, требующие выполнения биопсии (табл. 5). Эти критерии основаны на позиции экспертов и требуют проверки в будущих многоцентро-

Таблица 5
Диагностические критерии клинически подозреваемого миокардита согласно A.L. Caforio [3]

Клинические проявления*	<ul style="list-style-type: none"> Острая боль в груди, проявления перикардита или псевдоишемическая боль Появление (от нескольких дней до 3 мес.) или прогрессирование одышки в покое или при физической нагрузке, и/или утомляемости, с/без признаков лево- и/или правожелудочковой сердечной недостаточности Подострое/хроническое начало (>3 мес.) или прогрессирование одышки в покое или при физической нагрузке, и/или утомляемости, с/без признаков лево- и/или правожелудочковой сердечной недостаточности Сердцебиение и/или другие необъяснимые симптомы аритмий и/или обмороки, и/или внезапная смерть Необъяснимый кардиогенный шок
Диагностические критерии	—
Особенности ЭКГ/холтеровского мониторинга/стресс-тестов	Недавние следующие изменения 12-канальной ЭКГ, и/или холтера, и/или стресс-тестов: АВ-блокады любой степени, или блокада любой из ножек пучка Гиса, или изменения сегмента ST или зубца T, синус-арест, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, асистолия, фибрилляция предсердий, уменьшение амплитуды зубца R, нарушения внутрижелудочковой проводимости, патологический зубец Q, низкий вольтаж ЭКГ, частая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия
II. Маркеры цитолиза миокарда	Повышение уровня тропонина T/I
III. Функциональные и структурные аномалии при визуализации сердца (Эхо/ангио/MРТ)	Новые, необъяснимые известными причинами, лево и/или правожелудочковые структурные и функциональные отклонения (в том числе случайные находки у бессимптомных пациентов): локальное нарушение сократимости миокарда и/или изменение глобальной систолической и/или диастолической функции, с/без желудочковой дилатации, с/без утолщения стенок, с или без признаков перикардита, с или без внутрисосудистых тромбов
IV. Изменения на МРТ	Отек и/или классический паттерн (набор критериев) миокардита (см. ниже)
<p>Подозрение на миокардит возникает в случае, если у пациента наблюдается >1 клинического проявления и >1 диагностического критерия из разных категорий при отсутствии ангиографических признаков поражения коронарных артерий (стеноз коронарных артерий $\geq 50\%$); ранее выявленных сердечно-сосудистых заболеваний или экстракардиальной патологии, которые могли бы объяснить существующую симптоматику (например, гипертироз, пороки сердца и др.). Вероятность тем выше, чем больше критериев присутствует у пациента</p>	
<p>Примечание: а) при отсутствии клинических симптомов у пациента должно присутствовать не менее 2 диагностических критериев</p>	

ных рандомизированных исследованиях среди пациентов, которые подверглись ЭМБ [3]. Медицинским учреждениям, не имеющим возможность свободно выполнять ЭМБ или не имеющим доступ к современной МРТ-аппаратуре, рекомендуется направлять пациентов с клинически подозреваемым миокардитом в учреждения более высокого уровня, с персоналом, имеющим опыт выполнения и интерпретации МРТ сердца и ЭМБ, особенно в тех случаях, когда у пациентов отмечается нестабильность гемодинамики или присутствуют опасные для жизни аритмии.

Вызывает сомнение возможность и безопасность проведения нагрузочных тестов у пациента при подозрении миокардита, наличие же стеноза коронарных артерий $\geq 50\%$ не исключает вероятность миокардита.

Диагностика миокардита

Эксперты рабочей группы по болезням миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов предлагают использовать следующие тесты для верификации диагноза миокардита, которые разделены по первоочередности выполнения (табл. 6).

Таблица 6
Диагностика миокардита согласно A.L. Caforio [3]

Рекомендации	Комментарии
Тесты первой линии	
ЭКГ - всем пациентам с клинически подозреваемым миокардитом следует выполнять стандартную 12-канальную ЭКГ	Изменения ЭКГ при миокардите не специфичны и не обладают чувствительностью (табл. 5) [2, 28, 51, 54, 55]. АВ блокада в сочетании с незначительной дилатацией левого желудочка может быть связана с различными причинами (в том числе с мембранопатией), но также позволяет предполагать болезнь Лайма, кардиосаркоидоз или гигантоклеточный миокардит. Недавние исследования показали, что расширение комплекса QRS является независимым отрицательным прогностическим фактором выживания (которое также может быть связано исключительно с асинхронностью проведения в левой ножке пучка Гиса), в то время как появление патологического зубца Q и нарушений реполяризации не были связаны с исходом или иммуногистологическими особенностями воспаления по результатам ЭМБ. Подъем сегмента ST-T при миокардите чаще волнообразный (а не выпуклый, как при ишемии миокарда) и диффузный без реципрокных изменений
ЭхоКГ - всем пациентам с клинически подозреваемым миокардитом должна быть выполнена стандартная трансторакальная ЭхоКГ	ЭхоКГ помогает исключить другие невоспалительные заболевания миокарда и проанализировать динамику размеров камер сердца, толщины стенок желудочков, их функцию и состояние перикарда. При миокардите может наблюдаться глобальная дисфункция желудочков, локальные нарушения сократимости стенок миокарда и диастолическая дисфункция с сохраненной фракцией выброса [14, 24]. Гистологически подтвержденный миокардит при ультразвуковом исследовании иногда имитирует дилатационную, гипертрофическую рестриктивную кардиомиопатию, может имитировать ИБС [26]. Молниеносный миокардит иногда протекает с нерасширенной полостью левого желудочка, утолщенными стенками и сниженной сократительной способностью как результат реагирования на интенсивное воспаление и развитие интерстициального отека и потерю сократительной способности желудочка [26]
Трансторакальную ЭхоКГ рекомендуется повторять во время госпитализации, если нарастет нестабильность гемодинамики	

Радиоизотопные исследования - не рекомендуется широко использовать радиоизотопные технологии для диагностики миокардита, за исключением случаев подозрения на саркоидоз миокарда

КМРТ - признаки миокардита по данным КМРТ должны быть основаны на критериях Lake Louise. КМРТ не заменяет ЭМБ в диагностике миокардита и не должна быть причиной задержки выполнения ЭМБ в жизнеугрожающих состояниях

Биомаркеры у всех пациентов с подозрением на миокардит должны быть определены: уровни тропонина, скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка

Рутинно выполнять серологические тесты на вирусы не рекомендуется

Сведения о радиоизотопном исследовании, включая томографию антимозиновых антител, довольно скудны, однако предполагается, что чувствительность этих методов для обнаружения воспаления миокарда варьирует, а специфичность низка. Из-за ограниченной доступности метода и риска лучевого поражения ядерные методы не являются общепринятыми для диагностики миокардита, возможно, за исключением саркоидоза [3]. Сцинтиграфия с использованием таллия-201 и технеция-99m использовалась для обнаружения саркоидоза миокарда, однако зарекомендовала себя как низкоспецифичный метод. Сцинтиграфия с галлием-67 и появившаяся позже позитронно-эмиссионная томография с использованием [18F]-флюороредоксиглюкозы более чувствительны и могут быть полезны в острой фазе саркоидоза миокарда, а также для мониторинга течения заболевания [3].

Кардиоваскулярная магнитно-резонансная томография (КМРТ) является неинвазивным методом оценки ткани миокарда и может подтвердить диагноз миокардита [15, 37, 47]. Время проведения КМРТ зависит от доступности метода и опыта его использования, но целесообразно проводить КМРТ у клинически стабильных пациентов до выполнения ЭМБ. Не следует прибегать к данному методу в ситуациях, угрожающих жизни пациента, когда показана экстренная ЭМБ [16, 20, 51].

Опубликованы показания для выполнения и анализа соответствующих методик КМРТ для неинвазивной диагностики миокардита (критерии Lake Louise) [3]. Предложено совместное использование трех различных импульсных последовательностей КМРТ (табл. 7). КМРТ может быть предложена для обследования клинически стабильных пациентов до выполнения ЭМБ [8, 10].

При миокардитах часто наблюдается увеличение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка, но эти показатели не могут подтвердить диагноз.

Сердечные тропонины более чувствительны к повреждению миокарда у пациентов с клинически подозреваемым миокардитом, чем креатинкиназа, однако они не являются специфичными, и их нормальное значение не исключает миокардит [26, 50]. Это относится и к сердечным гормонам, таким как мозговой натрийуретический пептид, циркулирующим цитокинам, маркерам, связанным с внеклеточной деградацией матриц, и новым биомаркерам - пентаксину-3, галектину-3 и фактору дифференцировки роста-15 [3]. Устойчиво повышенный уровень тропонина Т может объясняться наличием гетерофильных антител, препятствующих анализу.

Эксперты отмечают тот факт, что положительный результат серологического исследования на вирусы не означает миокардиальную инфекцию, а, скорее, указывает на взаимодействие периферической иммунной системы с инфекционным агентом, который непосредственно на миокард не влияет. Серологические исследования на вирусы имеют ограниченную ценность в диагностике вирусного миокардита вследствие высокой распространенности антигел IgG к кардиотропным вирусам в общей популяции и в отсутствие вирусного поражения сердца [3]. Более того, заражение организма некардиотропными энтеровирусами может привести к иммунному ответу, не отличимому от иммунного ответа при заражении кардиотропными вирусами. В недавно проведенном исследовании было продемонстрировано отсутствие корреляции между вирусными серологическими исследованиями и результатами ЭМБ. Серологические исследования могут быть полезны при подозрении на гепатит С, риккетсиозные фазы 1 и 2, болезнь Лайма в эндемичных районах, вирус ВИЧ у пациентов с высоким риском

AABS образцы сыворотки по возможности стоит исследовать на сердечные AABS, если доступен один (или более) из опубликованных тестов (табл. 3), согласно специфической для данного центра экспертизе. Специфичные для заболевания AABS, по возможности, следует исследовать

Эксперты отмечают обнаружение AABS к различным сердечным и мышечным аутоантигенам при миокардите и ДКМП [2] (табл. 2). Отсутствие вирусных геномов в результатах ЭМБ при наличии сывороточных AABS позволяет предположить иммунный генез ДКМП или миокардита [4]. Антитела класса IgG, определенные как сердечные и специфичные для миокардита/ДКМП, могут использоваться как аутоиммунные биомаркеры для оценки риска, а наличие AABS при отсутствии активной инфекции миокарда может быть показателем иммуносупрессии и/или иммуномодуляции [3, 24]. Обнаружение при ДКМП антител кардиодепрессантов также предполагает улучшение гемодинамики при использовании иммуносорбентов в сочетании с экстракорпоральными технологиями. Некоторые AABS считаются негативными предикторами миокардита и ДКМП (табл. 3). В настоящее время Европейские лаборатории по исследованию антиген-антител работают над созданием тестов на выявление кардиальных аутоантител, адаптированных к клинической практике [3].

Описываются комбинированные диагностические технологии (МРТ и радионуклидная томография и др.), позволяющие показать зоны повреждения неинфарктного повреждения и определить их размеры без применения контрастных веществ, с использованием топографических карт [9].

Эксперты рабочей группы по болезням миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов предлагают новые критерии для диагностики клинически подозреваемого миокардита. Они основаны на клинических проявлениях, соответствующих диагнозу (табл. 4), и наличии одного или более отклонений от нормы по результатам неинвазивного обследования (табл. 5).

Миокардит имеет смысл подозревать при наличии [3]:

- одного или более клинических проявлений, описанных в табл. 5, в совокупности (или при отсутствии) дополнительных симптомов (см. ниже);
- одного или более диагностических критериев из различных категорий (I-IV), описанных в табл. 5;
- в случае отсутствия у пациента клинических симптомов - два или более диагностических критерия из различных категорий (I-IV), описанных в табл. 5.

Дополнительные симптомы, поддерживающие клиническое подозрение:

- лихорадка выше 38,0 °C во время клинических проявлений либо не ранее 30 дней до них при наличии либо отсутствии симптомов острой респираторной вирусной инфекции (озноб, боль в голове или мышцах, общее недомогание) или кишечной инфекции (снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея);
- околородовой период;
- ранее предполагаемый или перенесенный миокардит (согласно табл. 5);
- наличие у пациента или отягощенного наследственного анамнеза по аллергической астме или другим видам аллергии, экстракардиальным аутоиммунным заболеваниям, наличие в организме токсических агентов;
- отягощенный наследственный анамнез по ДКМП или миокардиту (согласно данным критериям).

Таблица 7
Диагностические критерии миокардита по результатам КМРТ согласно A.L. Caforio [3]

При клиническом подозрении на миокардит КМРТ-признаки соответствуют миокардиальному воспалению, если выявлено как минимум два из следующих критериев

1. Регионарное или общее повышение сигнальной интенсивности миокарда отек в T2-взвешенных изображениях (a).
2. Повышение уровня раннего контрастирования миокарда по отношению к скелетной мышце на Gd-контрастных T1-взвешенных изображениях (b).
3. Как минимум одно очаговое поражение с «неишемическим» регионом расположения и инверсия -- восстановление в T1-взвешенных изображениях (позднее Gd-контрастное усиление) (c)

КМРТ данные соответствуют повреждению миоцитов и/или рубцу, обусловленному миокардиальным воспалением, если присутствует 3-й критерий

Повторное КМРТ исследование в срок 1–2 недели после первичного КМРТ рекомендуется, если:

увеличение общей сигнальной интенсивности (СИ) определяется как отношение СИ миокарда к скелетной мышце $\geq 2,0$. Если отек расположен преимущественно субэндокардиально или трансмурально в комбинации с соответствующим по локализации ишемическим (включая субэндокардиальный слой) паттерном позднего контрастного усиления, острый инфаркт миокарда более вероятен и должен быть описан в заключении; общее отношение СИ миокарда к скелетной мышце $\geq 4,0$ или абсолютное миокардиальное усиление более 45% соответствует миокардиту

Ни один из критериев не выявлен, но имеется острое начало симптоматики и выраженные клинические данные за миокардиальное воспаление

Наличие дисфункции ЛЖ или экссудативного перикардита является дополнительными доказательными признаками миокардита

Тесты второй линии

Коронароангиография и ЭМБ

У всех пациентов с подозрением на миокардит должны рассматриваться показания для выполнения коронарографии и ЭМБ. Пациентам, удовлетворяющим диагностическим критериям клинически подозреваемого миокардита, эксперты рекомендуют проводить коронарографию и ЭМБ [3, 7]. Такие же исследования рекомендуется проводить пациентам с клинической симптоматикой, схожей с острым коронарным синдромом (с или без подъема ST-сегмента), при повышении уровня тропонина, а также при сохраненной систолической функции желудочков независимо от наличия или отсутствия на МРТ сердца признаков, указывающих на миокардит [19]. В настоящее время данные о прогностических возможностях МРТ сердца в диагностике миокардита немногочисленны, эта рекомендация не была включена в недавно опубликованное АНА/ACC/HFSA руководство, касающееся ЭМБ [3]. По мнению экспертов, при отсутствии четких проспективных данных (при подозрении на миокардит с наличием в клинической картине «псевдоинфаркта» и нормальными коронарными артериями) окончательное подтверждение

миокардита все равно будет проводиться на основе ЭМБ, которая имеет решающее значение в диагностике миокардита и способна определить его этиологию и тип воспаления, что определяет прогноз и методы лечения. Также немаловажен тот факт, что ЭМБ, помимо прочего, является основой для безопасной (подтверждает отсутствие инфекции) иммуносупрессии и противовирусного лечения. В случае если ЭМБ выполняется квалифицированными и опытными людьми, вероятность осложнений невысока (0–0,8) [37]. Однако это утверждение спорно, так как означает, что всем пациентам с подозрением на миокардит должна быть выполнена биопсия миокарда, которая в настоящее время не является рутинным исследованием не только в Республике Беларусь, но и в других странах. Кроме того, последний научный отчет, посвященный ЭМБ, дал ей наивысшие рекомендации для использования в опасных для жизни клинических ситуациях [3].

Вместе с тем эксперты признают, что диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение ЭМБ основано на Далласских гистопатологических критериях и не предполагает использование иммуногистохимии и анализ вирусных геномов. А эти методы для выявления этиологии общепризнаны [49], что требует пересмотра критериев.

Для оптимизации диагностической точности и снижения вероятности ошибки при взятии биопсии из очагов воспаленного миокарда ЭМБ выполняется на ранней стадии заболевания [27].

Эксперты рекомендуют брать как минимум 3 пробы размером 1–2 мм (из левого или правого желудочка), после чего немедленно фиксировать их в 10%-м буферизованном формалине при комнатной температуре для световой микроскопии; для вирусной ПЦР дополнительные образцы следует заморозить в жидком азоте и хранить при температуре -80°C либо в пробирке с реагентом RNALater при комнатной температуре [27]. В случае если у пациента наблюдается исключительно право- или левожелудочковая сердечная недостаточность, биопсия берется из левого или правого желудочка на основании дополнительной клинической информации.

ЭМБ может быть проведена повторно в случаях необходимости контроля ответной реакции на терапию с учетом этиологии или в случае предполагаемой ошибки при анализе ранее взятых биоптатов у пациента с необъяснимо прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Значение ЭМБ для диагностики миокардита увеличивается благодаря использованию методов молекулярного анализа, среди которых основными являются ДНК-РНК-экстракция и амплификация вирусного генома с помощью ОТ-ПЦР [3].

В Беларуси ЭМБ не рутинная процедура, в основном выполняется она в РНПЦ «Кардиология». В других стационарах даже при наличии технических возможностей отсутствует расходный материал. Кроме того, в Беларуси не разработаны показания для проведения ЭМБ. Все эти факторы существенно ограничивают возможность выполнения биопсии миокарда для верификации диагноза миокардита и других некоронарогенных заболеваний миокарда.

Иллюстрацией вышеизложенного может служить ранее описанное нами в журнале «Кардиология в Беларуси» (2014, № 2 (33), с. 26–36) клиническое наблюдение за пациентом М., 25 лет, поступившим в Городскую

Биопсия миокарда
рекомендуется
выполнять в условиях
гистопатологической
лаборатории
для подтверждения
диагноза миокардита
и выявления
этиологии заболевания
с помощью
иммуногистохимии
и ПЦР

Таблица 8
Результаты диагностических тестов у пациента М., 25 лет

Тест	Результаты	Комментарии
ЭКГ	Нарушение ритма и проводимости: желудочковая экстрасистолия, синус арест с выскальзывающими сокращениями из предсердия	Наличие жалоб и изменений на ЭКГ позволяет клинически заподозрить миокардит
ЭхоКГ	Умеренное снижение систолической функции левого желудочка (фракция выброса по Simpson составила 50%)	Что усиливает клиническое подозрение миокардита
Лабораторные данные	Лейкоцитоз до $9,9 \times 10^9$ /л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево; повышение кардиоспецифических ферментов: КФК МВ – 26,4 ng/ml (норма – 0,0–4,3 ng/ml), тропонин I – 4,59 ng/ml (норма – 0,0–0,4 ng/ml). Через 12 ч наблюдался рост кардиоспецифических ферментов: КФК МВ – 42,1 ng/ml, тропонин I – 10,1 ng/ml, миоглобин – 130 ng/ml (норма – 0,0–107 ng/ml).	Рост кардиоспецифических ферментов не позволяет исключить острый инфаркт миокарда. С учетом жалоб изменений инструментальных методов обследования, динамики кардиоспецифических ферментов для исключения острого инфаркта миокарда пациенту выполнена коронарография
Коронарография	Данных о поражении коронарных артерий не выявлено	
КМРТ 10.10.2014	Выявлены 2 из вышеописанных диагностических признаков: – регионарное повышение интенсивности МР сигнала миокарда в Т2-ИП, отражающее тканевой отек; – регионарное повышение интенсивности МР сигнала миокарда в Т1-ИП и Т1-IR-ИП в фазу раннего контрастирования, отражающее тканевой отек и повышенную капиллярную проницаемость	Диагноз был подтвержден при выполнении КМРТ 10.10.2014
КМРТ 14.04.2015	После введения контрастного препарата определяется раннее и позднее контрастное накопление интрамурально в средних слоях миокарда (неишемический паттерн накопления) (в раннюю и позднюю фазы контрастирования), что является признаками постмиокардитического (с учетом анамнеза) фиброза миокарда левого желудочка	После выписки из стационара при динамическом наблюдении пациент жалоб не предъявлял, изменений ЭКГ и ЭхоКГ не наблюдалось. Вместе с тем изменения, выявляемые на КМРТ в динамике, подтверждают перенесенное воспаление миокарда

клиническую больницу скорой медицинской помощи г. Минска (далее – ГКБСМП) 21.12.2013 с жалобами на боли за грудиной с иррадиацией в левую руку, повышение температуры до 39 °С, жидкий стул, боли в гипогастрии, выраженную слабость, которые появились остро за 2 дня до госпитализации (табл. 8) [55].

Лечение

Прогнозы и исход миокардита зависят от этиологии, клинических проявлений и стадии развития болезни [21, 32]. Согласно исследованиям чаще всего приводит к летальному исходу или трансплантации бивентрикулярная дисфункция. Быстро прогрессирующий миокар-

дит, как принято считать, отличается от (под)острого лимфоцитарного миокардита течением заболевания, степенью гемодинамического риска и несколько лучшим исходом, но данных по взрослым больным опубликовано довольно мало [29, 32]. Быстро прогрессирующий миокардит невыясненной этиологии чаще встречается среди детей, особенно среди младенцев, прогноз в этом случае пессимистичный [3]. Большинство исследований показывает, что при гигантоклеточном миокардите шансы пациента выжить заметно снижаются [44, 47].

Методы молекулярного обнаружения вирусного генома в образцах ЭМБ дают противоречивую прогностическую информацию. Персистенция вируса в миокарде связывалась с вентрикулярной дисфункцией, а уничтожение вирусной популяции – с восстановлением сократительной функции миокарда и улучшением прогноза на срок до 10 лет [3]. Однако в недавних публикациях было сказано, что независимым фактором выживания является не существование вирусного генома как такового, а иммуногистологическое подтверждение воспаления. Это разногласие может быть связано с разнящейся вирусной эпидемиологией в различных популяциях и с небольшим количеством наблюдений [3].

Эксперты отмечают, что конкретный этиологический фактор среди пациентов с вирусным миокардитом и самопроизвольным выздоровлением практически неизвестен. Это может вызывать упреки в необъективности опубликованных прогностических исследований [3]. Молекулярные механизмы реактивации латентной вирусной инфекции, влияние иммунной активации, запускающее репликацию вируса во время хронического миокардита, иммуно-независимый вирусный патогенез в миокарде без наблюдаемого воспаления – оставшиеся проблемы в понимании вирусного патогенеза [3].

Поскольку крупные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования, изучающие различные патогенные группы, неосуществимы, рекомендации по лечению миокардитов основаны на соглашениях рабочих групп экспертов [3]. Основные принципы лечения миокардита – оптимальный уход и контроль аритмии и сердечной недостаточности, а также в случаях верификации этиологического фактора – этиологически направленная терапия.

Гемодинамически нестабильные пациенты

Гемодинамически нестабильные пациенты должны быть немедленно госпитализированы в отделение интенсивной терапии с респираторными и механическими сердечно-легочными аппаратами, и им следует незамедлительно назначить лечение согласно текущим установкам ESC, касающимся сердечной недостаточности [33]. В случаях острых/быстротечных форм с кардиогенным шоком и тяжелой дисфункцией желудочков могут потребоваться вспомогательные устройства или устройства экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) для того, чтобы обеспечить время до выполнения трансплантации сердца или наступления выздоровления [3, 31]. Больше чем две трети пациентов с молниеносным миокардитом, осложненным кардиогенным шоком и/или остановкой сердца, остаются в живых при применении ECMO при поступлении в стационар [5, 33].

Острый миокардит – редкая, но потенциально смертельная причина сердечной недостаточности. Клиническая картина варьирует от бессимптомного течения до тяжелой сердечной недостаточности и дисфункции левого желудочка. Для острого миокардита характерны следующие особенности: внезапное начало, прогрессирующая дисфункция левого желудочка, наличие воспалительных изменений в миокарде. Лечение основано на поддерживающей терапии сердечной недостаточности и аритмий. Прогноз зависит от тяжести течения и своевременности оказания помощи. В большинстве случаев прогноз благоприятный, но в некоторых случаях возможен летальный исход.

Гемодинамически стабильные пациенты

В случае, если подозревается миокардит у пациентов без клинической симптоматики или с умеренно выраженными симптомами (согласно критериям табл. 5), рекомендуется госпитализация в клинику с последующим наблюдением, пока диагноз не прояснится окончательно, поскольку ситуация может развиваться быстро и внезапно перейти в критическую даже несмотря на сохранение систолической функции желудочков (к примеру, тяжелая АВ-блокада или смертельно опасная аритмия). В острой фазе заболевания противопоказаны нагрузочные тесты – они могут спровоцировать аритмию.

Пациентам гемодинамически стабильным, с признаками сердечной недостаточности назначаются диуретики, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона [3]. Четких рекомендаций по продолжительности лекарственной терапии у этой категории пациентов нет. Наш клинический опыт свидетельствует о том, что только у молодых пациентов при благоприятном течении процесса может быть достигнута клиническая картина, позволяющая отменить вышеперечисленную терапию, однако подобное решение должно быть обоснованным и взвешенным. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) не рекомендуется, в экспериментальных моделях миокардита было продемонстрировано повышение смертности на фоне лечения НПВС. Клиническая информация о назначении их при миокардите неубедительна, требуются контролируемые исследования [3].

Аритмия

Не существует конкретных рекомендаций по лечению аритмий, связанных с миокардитом, поэтому лечение должно проводиться в соответствии с текущими рекомендациями ESC [3]. Синусовая брадикардия, уширение комплекса QRS, появление зон гипокинеза на эхокардиографии, повышение уровня тропонина могут предшествовать развитию жизнеугрожающей аритмии. В случае развития полной атриовентрикулярной блокады может потребоваться временная кардиостимуляция. Эксперты отмечают, что показания для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ICD) противоречивы, поскольку миокардит может полностью разрешиться. У пациентов с миокардитом и тяжелой желудочковой аритмией (желудочковая тахикардия или фибрилляция) временно решить проблему может использование наружного кардиовертера дефибриллятора с монитором [3].

Ограничение физических нагрузок

Физическая активность пациента во время острой фазы миокардита должна быть ограничена до полного выздоровления. После исчезновения клинических проявлений (минимум 6 мес. после первых признаков болезни) требуется повторное клиническое обследование, только после этого спортсмен может вновь участвовать в соревнованиях. Диспансерное наблюдение должно проводиться впоследствии каждые 6 мес. Несмотря на то, что длительность ограничения физической активности пациентов, не занимающихся спортом, не определена, согласно мне-

нию экспертов рабочей группы имеет смысл давать им такие же рекомендации [3].

Иммуномодулирующая терапия

Антивирусная терапия

До сих пор не существует рекомендуемой антивирусной терапии для лечения энтеровирусных инфекций. Возможным вариантом в будущем будет применение вакцин [3]. Лечение ацикловиром, ганцикловиром и валацикловиром может рассматриваться в отношении инфицированных герпесвирусом пациентов, хотя их эффективность при миокардите не доказана. Предварительные данные о лечении бета-интерфероном, позволяющие предположить успешную ликвидацию геномов энтеровирусов и аденовирусов у пациентов с дисфункцией левого желудочка [16], ассоциируются согласно опубликованным исследованиям с улучшением функционального класса NYHA, в особенности по энтеровирусным инфекциям, с хорошим десятилетним прогнозом [3]. В целом эксперты рекомендуют привлекать специалистов по инфекционным заболеваниям при принятии решения о начале специфической вирусной терапии.

Большие дозы внутривенного иммуноглобулина

Внутривенный иммуноглобулин в больших дозах модулирует иммунный и воспалительный ответ с помощью определенных механизмов и используется для лечения ряда системных аутоиммунных болезней. Его применение ассоциируется с улучшением фракции выброса левого желудочка при хронической сердечной недостаточности с клинической симптоматикой различной этиологии, но он не был эффективен в контролируемом исследовании IMAC при лечении недавно возникшей ДКМП, при которой только 15% пациентов имели миокардит неспецифической природы, подтвержденный биопсией [3]. Тем не менее, внутривенный иммуноглобулин не имеет серьезных побочных эффектов и может быть использован при лечении миокардита с отсутствием эффекта от стандартных методов лечения сердечной недостаточности, причем как вирусного, так и аутоиммунного, в частности вызванного аутоантителами [40]. Вместе с тем, ввиду отсутствия мультицентровых рандомизированных исследований по лечению подтвержденного биопсией миокардита/КМП вирусного или аутоиммунного происхождения, использование внутривенного иммуноглобулина не рекомендуется [3].

Иммунсорбция

У пациентов с миокардитом и ДКМП были обнаружены различные AABS, для некоторых из них была предположена патогенетическая роль (табл. 3). Таким образом, терапевтические стратегии, используемые при лечении других аутоиммунных заболеваний, как, например, нейтрализация или иммуноадсорбция патогенных AABS, могут быть предложены как варианты лечения, в том числе и аутоиммунного миокардита/ДКМП [3]. Небольшие рандомизированные исследования пациентов с ДКМП показали, что иммуноадсорбция индуцирует улучшение функции левого желудочка и уменьшает воспаление миокарда; более крупные рандомизированные контролируемые исследования на данный момент

Таблица 5
Контролируемые исследования иммуносупрессивной терапии при миокардите и дилатационной кардиомиопатии согласно A.L. Safarik [3]

Проба	Год	Тип	n	Диагноз	Основная критическая точка	Результат	Автор
Преднизонная попытка для ДКМП	1989	Рандомизированная контролируемая попытка преднизон	102	«Реактивная» ДКМП (небС, гиперреактивная ДКМП, ИАК)	Али повышение выброса левого желудочка за 3 мес. или повышение конечной диастолического диаметра левого желудочка и бо́льшая выносливость	Эффективно	Parrillo
MTT	1995	Рандомизированная контролируемая попытка преднизон и циклоспорин или азатиоприн	111	Острый миокардит подтвержденный биопсией; этиология неизвестна	Повышение фракции выброса за 6 мес.	Не доказана эффективность	Mason
	2008	Потенциальная преднизон и циклоспорин	11	Гигантоклеточный миокардит (аутоиммунный) Активный миокардит и хроническая сердечная недостаточность (этиология предполагалась по волеpromнаниям)	Выживаемость в течение 1 года	Эффективно	Cooper
Попытка лечения гигантоклеточного миокардита	2003	Потенциальная, преднизон и азатиоприн	41	Воспалительная ДКМП (этиология неизвестна, повышена выработка HLA на ЭМБ)	Повышение фракции выброса за 1 год	Эффективно при вирус-негативных AABS-положительных аутоиммунных формах	Frustaci
	2001	Рандомизированная контрольная попытка преднизон и азатиоприн	64	Воспалительная вирус-негативная ДКМП	Повышение фракции выброса за 3 мес., устойчивость в течение 2 лет	Эффективно	Wojnicz
TIMIC	2009	Рандомизированная контрольная попытка преднизон и азатиоприн	85	Воспалительная вирус-негативная ДКМП	Повышение фракции выброса за 6 мес.	Эффективно	Frustaci
Эффективность кортикостероидной терапии	2015	Мета-анализ 8 рандомизированных исследований (2 – в педиатрии)	719	Вирусный миокардит	Не получено различий в показателях летальности, в группе пациентов, принимавших кортикостероиды, были более высокие значения фракции выброса	Не получено достаточных данных в пользу применения кортикостероидов у пациентов с вирусным миокардитом	D. Caldeira
Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации	2015	Мета-анализ	170	Молниеносный миокардит	Больше чем две трети пациентов с молниеносным миокардитом, осложненным кардиогенным шоком и/или остановкой сердца, остаются в живых при применении ECMO при поступлении в стационар	Эффективно	R. Cheng

проводятся в Европе. Пока они не дадут результаты, иммуноадсорбцию использовать не рекомендуется [3].

Иммуносупрессивная терапия

Большая часть информации по иммуносупрессивным режимам при миокардите была получена с использованием глюкокортикоидов, комбинации глюкокортикоидов с азатиоприном или глюкокортикоидов с азатиоприном и циклоспорином А. Информация по другим препаратам отсутствует. Эксперты приводят данные о иммуносупрессии при миокардите и ДКМП, полученные в результате немногих рандомизированных клинических исследований (табл. 9). О реакции на терапию сообщали преимущественно в случаях хронических вирус-негативных формах, гигантоклеточного миокардита, а также активного миокардита, признанного аутоиммунным (вирус-негативного, аутоантитело-положительного) [3]. Напротив, иммуносупрессия имела нейтральный эффект во время Myocarditis Treatment Trial, где участвовали пациенты с миокардитом неизвестной этиологии [3]. По данным исследования D. Caldeira et al. (2015), не получено достаточных данных в пользу применения кортикостероидов у пациентов с вирусным миокардитом, возможно, в связи с разнородностью групп пациентов, включенных в анализ [4].

Эксперты обращают внимание на необходимость определения возможных лекарственных препаратов, вызывающих реакцию гиперчувствительности, в частности у пациентов с гиперэозинофилией, и не рекомендуют использовать эти препараты повторно после выздоровления [3].

Рекомендуется иммуносупрессивную терапию назначать только после исключения активной инфекции, исследовав ЭМБ с помощью ПЦР. Согласно информации о лечении аутоиммунных заболеваний рабочая группа рекомендует рассмотрение использования иммуносупрессивной терапии при доказанных аутоиммунных формах миокардита, саркоидоза миокарда и миокардита, связанного с известными аутоиммунными заболеваниями. Лечение стероидами показано при саркоидозе миокарда при наличии желудочковой дисфункции и/или аритмии, а также при некоторых формах неинфекционного эозинофильного или токсического миокардита с сердечной недостаточностью или аритмией. Иммуносупрессивная терапия может быть предложена на индивидуальной основе при неинфекционном лимфоцитарном миокардите, устойчивом к стандартной терапии. Может быть целесообразна повторная ЭМБ для того, чтобы оценить интенсивность и длительность иммуносупрессии.

Последующее наблюдение

У пациентов с миокардитом может наступить полное или частичное клиническое выздоровление; у других могут развиваться рецидивы через много лет после начала заболевания. Рецидивы следует лечить так же, как и первый эпизод. У некоторых пациентов болезнь может развиваться субклинически и привести к КМП.

Пациент с миокардитом и признаками псевдоинфаркта, нормальными коронарными артериями и нормальной функцией желудочков

может быть выписан после нормализации уровня тропонинов, после чего у него должна быть возможность проходить долгосрочное неинвазивное кардиологическое наблюдение. В случае длительного (недели или месяцы) документированного повышения уровня тропонинов либо прогрессирующего нарастания дисфункции желудочков пациент должен быть направлен в больницу для выполнения ЭМБ [3].

Таким образом, проблема миокардита далека от своего разрешения. Современная верификация диагноза основана на использовании МРТ сердца, выявлении AABS и обязательном выполнении ЭМБ с последующим исследованием биоптата с помощью гистологических и иммуногистохимических методов диагностики, а также ПЦР, что в Беларуси доступно в единичных медицинских учреждениях и для постановки диагноза миокардита на современном уровне требует совместных усилий врачей разных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baksi A.J., Kanaganayagam G.S., Prasad S.K. (2015) Arrhythmias in Viral Myocarditis and Pericarditis. *Card Electrophysiol Clin*, vol. 7 (2), pp. 269-281.
2. Bitar Z.I., Swede M., Almerri K. (2014) ST elevation without myocardial infarction. *BMJ Case Rep*, vol. 12, pp. 1136-1141.
3. Caforio A.L. (2013) 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 Journal*, vol. 34, iss. 33, pp. 2636-2648.
4. Caldeira D. (2015) Cochrane Corner: Corticosteroids for viral myocarditis. *Rev Port Cardiol*, vol. 34 (1), pp. 65-67.
5. Cheng R. (2014) Clinical outcomes in fulminant myocarditis requiring extracorporeal membrane oxygenation: a weighted meta-analysis of 170 patients. *J Card Fail*, vol. 20 (6), pp. 400-406.
6. Chow S. (2014) High dose interleukin 2-induced myocarditis: can myocardial damage reversibility be assessed by cardiac MRI? *J Immunother*, vol. 37 (5), pp. 304-308.
7. Cooper L.T. (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*, vol. 50, pp. 1914-1931.
8. Deilegottaglie S. (2014) A case of acute myocarditis associated with Chlamydia trachomatis infection: role of cardiac MRI in the clinical management. *Infection*, vol. 42 (5), pp. 937-940.
9. Ferreira V.M. (2014) Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 5, pp. 16-36.
10. Fozing T. (2014) Management of a patient with eosinophilic myocarditis and normal peripheral eosinophil count: case report and literature review. *Circ Heart Fail*, vol. 7 (4), pp. 692-694.
11. Friedrich M.G. (2009) International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*, vol. 53, pp. 1475-1487.
12. Mogyorósy G. (2014) Pediatric myocarditis: A sentinel of non-cardiac chronic diseases? *Interv Med Appl Sci*, vol. 6 (4), pp. 154-159.

13. Gambetti S. (2014) Focal acute myocarditis mimicking ST-elevation myocardial infarction: a case report and literature review. *Vestn Rentgenol Radiol*, vol. 5, pp. 54-59.
14. Gambetti S. (2014) The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *G Ital Cardiol (Rome)*, vol. 15 (11), pp. 634-637.
15. Goenka A.H., Wang H., Flamm S.D. (2014) Cardiac magnetic resonance imaging for the investigation of cardiovascular disorders. Part 2: emerging applications. *Tex Heart Inst J*, vol. 41 (2), pp. 135-143.
16. Grasmeyer S., Madea B. (2015) Immunohistochemical diagnosis of myocarditis on (infantile) autopsy material: Does it improve the diagnosis? *Forensic Sci Med Pathol*, vol. 11 (2), pp. 168-176.
17. Han L. (2014) Experimental drugs for treatment of autoimmune myocarditis. *Chin Med J (Engl)*, vol. 127 (15), pp. 2850-2859.
18. Läubli H. (2015) Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*, pp. 3-11.
19. Schultheiss H.-P. (2011) The management of myocarditis. *Eur Heart Journal*, vol. 32, pp. 2616-2625.
20. Hinojar R. (2015) T1 mapping in myocarditis – headway to a new era for cardiovascular magnetic resonance. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, vol. 5, pp. 1-4.
21. Hucker W.J. (2014) Myocardial catastrophe: a case of sudden, severe myocardial dysfunction. *Circulation*, vol. 130 (10), pp. 854-862.
22. Jeserich M. (2014) Acute results and long-term follow-up of patients with accompanying myocarditis after viral respiratory or gastrointestinal tract infection. *Int J Cardiol*, vol. 174 (3), pp. 853-855.
23. Juhasz Z. (2014) Sudden cardiac death from parvovirus B19 myocarditis in a young man with Brugada syndrome. *J Forensic Leg Med*, vol. 25, pp. 8-13.
24. Kindermann I. (2012) Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, vol. 59, pp. 779-792.
25. Kumar A., Bagur R. (2015) Cardiac magnetic resonance in clinical cardiology. *World J Cardiol*, vol. 7 (1), pp. 6-9.
26. Kytö V. (2015) Acute myocardial infarction or acute myocarditis? Discharge registry based study of likelihood and associated features in hospitalised patients. *BMJ Open*, vol. 5, pp. 354-360.
27. Leone O. (2012) Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*, vol. 21, pp. 245-274.
28. Lewek J. (2014) Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, vol. 12 (9), pp. 1077-1085.
29. Lobo M.L. (2014) Fulminant myocarditis associated with the H1N1 influenza virus: case report and literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*, vol. 26 (3), pp. 321-326.
30. Luetkens J.A. (2014) Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging. *Radiology*, vol. 273 (2), pp. 383-392.
31. Loforte A. (2014) Extracorporeal membrane oxygenation support in refractory cardiogenic shock: treatment strategies and analysis of risk factors. *Artif Organs*, vol. 38 (8), pp. 129-141.
32. Maisch B., Ruppert V., Pankuweit S. (2014) Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options. *Curr Heart Fail Rep*, vol. 11 (2), pp. 166-177.
33. McMurray J.J. (2012) ESC committee for practice guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA). *Eur Heart J*, vol. 33, pp. 1787-1847.
34. Nielsen T.S. The presence of enterovirus, adenovirus, and parvovirus B19 in myocardial tissue samples from autopsies: an evaluation of their frequencies in deceased individuals with myocarditis and in non-inflamed control hearts// Nielsen T.S. [et al.]// *Forensic Sci Med Pathol.* – 2014. – Vol. 10 (3). P.344-350.
35. Quaranta F. (2015) Myocarditis in athlete and myocardial bridge: An innocent bystander? *World J Cardiol*, vol. 7 (5), pp. 293-298.
36. Patil K.G., Salagre S.B., Itolikar S.M. (2014) Left ventricular non-compaction with viral myocarditis: a rare presentation of a rarer disease. *J Assoc Physicians India*, vol. 62 (3), pp. 261-263.

37. Perazzolo Marra M. (2014) Cardiac magnetic resonance features of biopsy proven endomyocardial diseases. *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 7 (3), pp. 309-312.
38. Premkumar M. (2015) Acute Viral Hepatitis E Is Associated with the Development of Myocarditis. *Case Reports Hepatol*, vol. 1, pp. 11-17.
39. Phong Feck Lee (2015) Electrocardiographic changes in acute perimyocarditis. *Singapore Med J*, vol. 50 (1), pp. 1-3.
40. Prasad A.N. (2014) Intravenous immunoglobulin in children with acute myocarditis and/or early dilated cardiomyopathy. *Indian Pediatr*, vol. 51 (7), pp. 583-584.
41. Ramos Motos C. (2014) Myocarditis with normal left ventricular function and troponin of 266. *Am J Emerg Med*, vol. 32 (11), pp. 1443-1446.
42. Savta J. (2014) Adolescent age and heart transplantation outcomes in myocarditis or congenital heart disease. *J Heart Lung Transplant*, vol. 33 (9), pp. 943-949.
43. Scholtz L., Sarkin A., Lockhat Z. (2014) Current clinical applications of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Cardiovasc J Afr*, vol. 25 (4), pp. 185-190.
44. Sohn K.H. (2015) Eosinophilic myocarditis: case series and literature review. *Asia Pac Allergy*, vol. 5 (2), pp. 123-127.
45. Stiefelhagen P. (2014) Palpitations, tachycardia and dyspnea. Myocarditis - what else? *MMW Fortschr Med*, vol. 156 (9), pp. 28-31.
46. Strickland P.T. (2014) Right ventricular myocarditis and its deceptive electrical signal. *Int J Cardiol*, vol. 175 (1), pp. 16-28.
47. Sujino Y. (2014) Cardiac magnetic resonance imaging in giant cell myocarditis: intriguing associations with clinical and pathological features. *Circulation*, vol. 129 (17), pp. 467-469.
48. Von Oshausen G. (2014) Detection of acute inflammatory myocarditis in Epstein Barr virus infection using hybrid 18F-fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography/magnetic resonance imaging. *Circulation*, vol. 130 (11), pp. 925-926.
49. Wang X. (2014) The frequency of invariant natural killer T cells correlates with the severity of myocarditis. *Viral Immunol*, vol. 27 (3), pp. 88-95.
50. Wu L.L., Han B. (2014) Diagnosis and treatment of myocarditis. *Glob Heart*, vol. 9 (1), pp. 121-129.
51. Ukena C. (2011) Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail*, vol. 13, pp. 398-405.
52. Anvroseva T. (2005) Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti i laboratornaya diagnostika enterovirusnoj infekcii v Respublike Belarus' [Clinical and epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of enterovirus infection in Belarus]. *Journal of Epidemiology and Microbiology, Immunology*, no 2, pp. 20-25.
53. Anvroseva T. (2004) Enterovirusnye infekcii serdca u bol'nyh miokarditami i kardiomiopatiyami [Enteroviral infections of the heart in patients with myocarditis and cardiomyopathy]. *News of the National Academy of Sciences Belarusi. Series of Medical Sciences*, no 3, pp. 73-79.
54. Mil'kovskaya N. (2004) *Metody ekstrakorporal'noj korrekcii gomeostaza i intensivnaya medikamentoznaya terapiya sistemnyh zabolevanij soedinitel'noj tkani* [Methods of homeostasis correction and extracorporeal intensive medical therapy of systemic diseases of connective tissue]. Minsk, 260 p. (in Russian).
55. Mil'kovskaya N., Adamenko E., Il'ina T., Sakovich R. (2014) Virusnye miokardity: trudnosti diagnostiki i lecheniya [Viral myocarditis: the difficulty of diagnosis and treatment]. *Cardiology in Belarus*, no 2 (33), pp. 26-36.

Получена в редакцию 23.06.2015
Ветковская Наталья Павловна
(Мильковская Наталья Павловна - д.м.н., профессор, заведующая 3-й кафедрой внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета)