

## РОЛЬ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МИОКАРДИТА

Frustacci A.<sup>1,2</sup>, Kimenti K.<sup>1,2,3</sup>, Тарадин Г.Г.<sup>4,5</sup>

Несмотря на всеобщий достигнутый консенсус в отношении благоприятного воздействия иммуносупрессии при эозинофильном, гранулематозном, гигантоклеточном миокардите и лимфоцитарном миокардите, ассоциирующимся с системными заболеваниями соединительной ткани, а также при реакции отторжения трансплантированного сердца, терапевтическая роль иммуносупрессивной терапии (ИСТ) в лечении лимфоцитарной воспалительной кардиомиопатии продолжает быть предметом дискуссий. Предыдущие ретроспективные исследования выявили клиническое улучшение у 90% больных с вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией и отсутствие ответа либо ухудшение функции сердца у 85% больных с вирус-позитивной воспалительной кардиомиопатией после проведения иммуносупрессии. Другие исследования идентифицировали повышенную экспрессию HLA в кардиомиоцитах в качестве дополнительного индикатора чувствительности воспалительной кардиомиопатии к ИСТ. Недавно было проведено одноцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое исследование с применением преднизолона и азатиоприна в качестве дополнения к поддерживающей терапии у 85 больных вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией. Результаты исследования показали существенное улучшение фракции выброса левого желудочка и уменьшение размеров левого желудочка у 88% больных из 43 пролеченных по сравнению с 42 пациентами, получавших плацебо и продемонстрировавших ухудшение работы сердца в 83% случаев (исследование TIMIC).

Эти данные подтверждают эффективность иммуносупрессии при вирус-негативной воспалительной кардиомиопатии. Недостаточность ответа в 12% случаев предполагает наличие невыявленных вирусов или механизмов повреждения и воспаления, нечувствительных к иммуносупрессии. Восстановление кардиальной функции у пациентов, позитивно ответивших на иммуносупрессию, было обусловлено ингибированием гибели кардиомиоцитов и увеличением клеточной пролиферации с вновь синтезированным контрактильным материалом.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 114–118

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-114-118>

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, воспалительная кардиомиопатия, иммуносупрессивная терапия, миокардит, лечение, восстановление функции, вирусы.

<sup>1</sup>Университет Ля Сапиенца, Рим, Италия (La Sapienza University); <sup>2</sup>Научно-исследовательский клинический институт Л. Спалланцани, Рим, Италия (IRCCS L. Spallanzani); <sup>3</sup>Научно-исследовательский клинический институт Сан Раффаэле Ля Пизана, Рим, Италия (IRCCS San Raffaele La Pisana); <sup>4</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина; <sup>5</sup>Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Донецк, Украина.

Frustacci A.\* — врач-кардиолог, отделение сердечно-сосудистой, нефрологической, гериатрической и анестезиологической наук, Kimenti K. — врач-кардиолог, Тарадин Г.Г. — врач-кардиолог, кафедра госпитальной терапии, отдел неотложной кардиологии и кардиохирургии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
biocard@inmi.it

ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ЛЖ — левый желудочек, МНС — тяжелая цепь миозина, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Рукопись получена 29.06.2016

Рецензия получена 18.07.2016

Принята к публикации 25.07.2016

## THE ROLE OF IMMUNITY SUPPRESSION IN TREATMENT OF MYOCARDITIS

Frustacci A.<sup>1,2</sup>, Kimenti K.<sup>1,2,3</sup>, Taradin G. G.<sup>4,5</sup>

Regardless the common consensus on the benefits of immunity suppression in eosinophilic, granulomatous, giant cell and lymphocyte myocarditis, associated with systemic connective tissue diseases, and in rejection of transplanted heart, role of immune suppression therapy (IST) in treatment of lymphocyte inflammatory cardiomyopathy remains controversial. Previous retrospective studies revealed clinical improvement in 90% of patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy and absence of response or worsening of heart function in 85% of virus-positive inflammatory cardiomyopathy after immunity suppression. Other studies identified the enhanced expression of HLA in cardiomyocytes as an additional indicator of sensitivity of inflammatory cardiomyopathy to IST. Recently, the single-center randomized study was performed with double blind application of prednisone and azathioprin as addition to maintenance therapy in 85 patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy. The results of the study showed significant improvement of the left ventricle ejection fraction and decrease of the left ventricle dimensions in 88% patients among 43 of treated comparing to 42 patients on placebo demonstrated worsening of cardiac functioning in 83% cases (the TIMIC study).

This data confirms the efficacy of immunity suppression in virus-negative inflammatory cardiomyopathy. Insufficiency of response in 12% cases undermines

existence of non-revealed viruses and mechanisms of damage and inflammation, non-sensitive to immunity suppression. Restoring of cardiac function in patients actively responded to immunity suppression, was determined by inhibition of cardiomyocytes death and increase of cells proliferation with ad novo synthesized contractile material.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 114–118

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-114-118>

**Key words:** heart failure, inflammatory cardiomyopathy, immunity suppression therapy, myocarditis, treatment, function restoring, viruses.

<sup>1</sup>La Sapienza University, Rome; <sup>2</sup>IRCCS L. Spallanzani, Rome; <sup>3</sup>IRCCS San Raffaele La Pisana, Rome, Italy; <sup>4</sup>Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky, Donetsk; <sup>5</sup>V.K.Gusak Institute of Emergent and Reparative Surgery, Donetsk, Ukraine.

Миокардит представляет воспалительное заболевание сердца, вызванное вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией, системными заболеваниями, аутоиммунной дисрегуляцией, лекарственными

препаратами и токсинами. С клинической точки зрения миокардит варьирует от субклинических форм со скудной симптоматикой до жизнеугрожающих аритмий, кардиогенного шока и внезапной смерти.

Хотя около 40% случаев острого миокардита могут спонтанно разрешаться [1], у оставшихся пациентов он переходит в хроническую фазу как следствие патологического иммунного ответа с дилатацией желудочков, снижением сократительной способности миокарда и клиническим прогрессированием в сердечную недостаточность [2, 3]. Несмотря на достижения диагностических технологий в определении этиологии миокардита, специфическая стандартизированная терапия все еще не разработана. Это, главным образом, связано со все еще не известными механизмами, регулируемыми нормальный и измененный иммунный ответ организма, что приводит либо к элиминации вируса и спонтанному разрешению воспалительного процесса, либо к иммуно-опосредованному повреждению, сохраняющемуся с или без элиминации вируса [4-6]. Более того, тип инфекционного агента и его преобладающий механизм клеточного повреждения (прямое цитотоксическое или иммуно-опосредованное) может также влиять на эволюцию миокардиального воспаления.

В частности, применение иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при лимфоцитарном миокардите является до сих пор противоречивым [7] как у детей [8, 9], так и у взрослых [10, 11], проявляясь либо аритмиями [12], либо сердечной недостаточностью [13]. На основании данных мета-анализа, выполненного Chen HS, et al. [14], не обнаружено благоприятного эффекта глюкокортикоидов при лечении вирусного миокардита по показателям смертности, как и изменения класса NYHA в группе больных, получавших стероиды, по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты.

В действительности, при отсутствии специфических маркеров, подтверждающих целесообразность ИСТ, крупное исследование, выполненное в 1995г Mason JW, et al. [11], ошибочно привело к результатам, демонстрирующим отсутствие явного улучшения по выживаемости больных с миокардитом, пролеченных иммуносупрессивными препаратами, по сравнению с плацебо. В связи с этим, применение ИСТ ограничивается пока в лечении эозинофильного [15, 16], гранулематозного [17] и гигантоклеточного миокардита [18-21], так же как лимфоцитарного миокардита, сочетающегося с системными заболеваниями соединительной ткани [22, 23] или с реакцией отторжения трансплантата сердца. В 2001г Wojnicz R, et al. [24] на основании результатов рандомизированного плацебо-контролируемого исследования предположили, что усиление экспрессии антигенов HLA в миокардиальной ткани больных с лимфоцитарным миокардитом может указывать на гомогенную подгруппу воспалительной дилатационной кардиомиопатии, поддерживаемой аутоиммунными механизмами повреждения, и может выступать в качестве маркера восприимчивости к терапии. Однако в этом

исследовании определение вирусного генома в миокарде не проводилось.

Наша группа в ретроспективном и проспективном исследованиях определяла характеристики больных, ответивших на ИСТ, а также клеточные и молекулярные механизмы восстановления сердца после иммуносупрессии.

### Ретроспективное исследование

В ретроспективном исследовании были проанализированы вирусологические и иммунологические профили пациентов с активным лимфоцитарным миокардитом и хронической сердечной недостаточностью, ответившие или нет на проведенную ИСТ [25]. Был изучен 41 больной с гистологическим диагнозом “активный миокардит” и характеризовавшийся прогрессирующей сердечной недостаточностью с фракцией выброса (ФВ) менее чем 40% на протяжении >6 мес., несмотря на проведение традиционной поддерживающей терапии. Все пациенты были сравнимы по срокам длительности и выраженности кардиальной патологии, гистологическим признакам, а также демонстрировали низкую эффективность в ответ на проведение полной поддерживающей терапии. Больные получали ИСТ, которая включала 1 мг/кг массы тела/сутки преднизолона в течение 4 нед., а затем переход его на режим 0,33 мг/кг массы тела/сутки на протяжении 5 мес. и азатиоприн в режиме 2 мг/кг массы тела/сутки в течение 6 мес. Пациенты расценивались как “ответившие”, если у них отмечалось снижение выраженности сердечной недостаточности по NYHA, по крайней мере, на один класс, и улучшение ФВ  $\geq 10\%$  по сравнению с исходными данными. Больные классифицировались как “неответившие”, если не отмечалось улучшения со стороны класса сердечной недостаточности по NYHA или ФВ либо наблюдалось ухудшение, либо регистрировались серьезные события, такие как кардиогенный шок, необходимость в трансплантации сердца или кардиальная смерть. Среди 41 больного 21 ответил быстрым улучшением ФВ и признаками излеченного миокардита по результатам контрольной биопсии. В свою очередь, 20 пациентов не смогли ответить, из числа которых 12 оставались на стабильном уровне, 3 перенесли трансплантацию сердца, а 5 умерли с морфологическими признаками гистологической эволюции заболевания в дилатационную кардиомиопатию.

Ретроспективный анализ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) замороженных эндомиокардиальных образцов и оценка циркулирующих кардиальных аутоантител в сыворотке больных показали, что неответившие имели более высокую распространенность вирусных геномов в миокарде (85%) и отсутствие аутоантител в сыворотке, в то время как у 90% ответивших были позитивные результаты

на аутоантитела и лишь у 3 больных (15%) выявлялись вирусные геномы при анализе с помощью ПЦР. Среди тех, кто не ответил на ИСТ, персистенция в миокарде энтеровирусов, аденовирусов или их сочетание ассоциировалось с худшим клиническим прогнозом. Эти данные означают, что отсутствие кардиальных вирусных геномов является предварительным условием для иммуносупрессии, в то время как у больных с вирус-позитивной воспалительной кардиомиопатией возможно эффективное воздействие на патологический процесс благодаря антивирусным агентам. Интересно, что серологическое исследование на определение кардиотропных вирусов не позволило предсказать наличие вирусного генома в миокарде. Этот результат был также подтвержден в исследовании Mahfoud F, et al. [26], тем самым предполагая, что при диагностике миокардита серологический метод не может быть использован в качестве альтернативного ПЦР эндомиокардиальной ткани.

### Проспективное исследование

Для подтверждения этих результатов в проспективном варианте мы выполнили одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с включением больных миокардитом и с хронической сердечной недостаточностью, без признаков миокардиальной вирусной инфекции по данным ПЦР перед ИСТ [27]. Восемьдесят пять больных, разделенные на две группы, получали преднизолон из расчета 1 мг/1 кг массы тела/сутки на протяжении 4 нед., с последовавшим изменением режима на 0,33 мг/1 кг массы тела/сутки в течение 5 мес. и азатиоприн 2 мг/кг массы тела/сутки в течение 6 мес. (43 больных, Группа 1) или плацебо (42 больных, Группа 2) в дополнение к традиционной терапии сердечной недостаточности. Основным результатом считалось достижение улучшения функции левого желудочка (ЛЖ). В Группе 1 было отмечено существенное улучшение фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и значительное уменьшение его размеров и объемов по сравнению с первоначальными показателями. Примечательно, что 38 из 43 больных первой группы на фоне ИСТ (88%) продемонстрировали улучшение функции и размеров сердца. У оставшихся пяти пациентов продолжали сохраняться стабильная клиническая картина и параметры функции сердца. Следует отметить, что даже у больных с крайне тяжелым заболеванием (конечно-диастолический размер ЛЖ  $\leq 90$  мм и ФВ ЛЖ 20%) было отмечено существенное улучшение до степени, позволяющей больным приступить к выполнению своей предыдущей работы. Период длительности сердечной недостаточности не коррелировал со степенью восстановления кардиальной функции. Ни у одного больного из Группы 2 к шестимесячному периоду наблюдения не отмечено улучшения ФВ ЛЖ, а даже наоборот, выявлено существенное ухудше-

ние по сравнению с исходными показателями. В частности, у 35 из 42 больных Группы 2 было обнаружено последующее ухудшение функции сердца, в то время как у оставшихся 7 больных показатели оставались стабильными. Ни в одном случае не было отмечено серьезных побочных реакций как результата проведенной иммуносупрессии. Гистологический анализ показал активный миокардит с диффузными воспалительными инфильтратами, ассоциирующимися с фокальным некрозом близлежащих миоцитов (совпадающий с Далласскими критериями) с интерстициальным и фокальным замещением фиброзной тканью в большинстве образцов правого и ЛЖ, полученных у всех пациентов. Инфильтраты включали, в основном, активированные Т-клетки (CD45R+, CD3+) с умеренным количеством цитотоксических лимфоцитов (CD8+) и макрофагов (CD68+).

Морфометрический анализ не выявил разницы относительно обширности фиброза и количества воспалительных клеток между пациентами Групп 1 и 2. Контрольное гистологическое исследование, выполненное на 1-ый и 6-ой месяцы, показало, что в Группе 1 38 больных, у которых отмечено улучшение на фоне иммуносупрессии, излеченный миокардит характеризовался исчезновением воспалительных инфильтратов и ассоциировался с интерстициальным и фокальным заместительным фиброзом. У пяти больных Группы 1, без улучшения на фоне иммуносупрессии, воспаление миокарда уменьшилось или исчезло в контрольных образцах, но наблюдались некоторые дегенеративные изменения кардиомиоцитов.

У больных Группы 2 контрольные анализы биоптатов были не отличимыми от исходных, свидетельствуя о персистенции миокардита наряду с разрастанием интерстициального и заместительного фиброза.

Результаты этого исследования подтвердили позитивное воздействие иммуносупрессии на процесс восстановления функции ЛЖ в большинстве случаев (88%) у больных с вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией. Примечательно, что поразительное улучшение изучаемых параметров наблюдалось даже у больных с выраженной дилатацией и дисфункцией ЛЖ. В этой группе пациентов воспаление миокарда было, по всей вероятности, результатом иммуно-опосредованного повреждения, направленного на сегрегированные (миозиновые) или новые антигены, имевшие сходство с компонентами вируса (по типу антигенной мимикрии).

Эффективность ИСТ у больных миокардитом была подтверждена в недавнем мета-анализе [28] результатов рандомизированных клинических исследований, посвященных этой теме. В выбранных 9 сообщениях с 1966 по 2013гг проанализировано 342 больных, находившихся на ИСТ и 267 — на традиционной терапии. В группе больных, получавших ИСТ,

отмечено существенное улучшение ФВ ЛЖ в краткосрочном (<3 мес.) и долгосрочном периоде наблюдения.

Наконец, недавние положения Европейского общества кардиологов [29], Совместной Рабочей группы JSC [30] и Российской Рабочей группы [31] все рекомендуют применение иммуносупрессии только после исключения активной инфекции по результатам ПЦР эндомикардиальных биоптатов, а также при доказанной аутоиммунной природе миокардитов.

В нашем исследовании неспособность ответа в 12% случаев вероятно обусловлена наличием не выявленных вирусов или механизмов повреждения/воспаления, не чувствительных к иммуносупрессии. Учитывая наличие не выявленных вирусных геномов, перспективным представляется использование метагеномного анализа миокардиального виroma (уникальной вирусной среды), включая экстракцию ДНК и РНК из ПЦР-негативных эндомикардиальных биоптатов, и использование платформы GS-FLX, что может идентифицировать новые инфекционные агенты и предоставить показания для более избирательного назначения ИСТ.

#### **Клеточные механизмы восстановления сердца**

У получавших иммуносупрессию больных с воспалительной кардиомиопатией были также проанализированы клеточные механизмы восстановления сердца, включая клеточную смерть, активацию клеточной пролиферации и реконструкцию содержания клеточных миофибрилл [32], для уточнения эффекта клеточного восстановления по сравнению с пролиферацией клеток или возможного участия ингибирования клеточной смерти.

Для анализа клеточных событий, сочетающихся с противоположными клиническими исходами, ретроспективно были изучены следующие категории больных: 10 ответивших пациентов с обнаруженными циркулирующими аутоантителами и отсутствием вирусного генома в миокарде по данным ПЦР-анализа и 10 неответивших больных, характеризовавшихся нарастанием дисфункции ЛЖ, отсутствием циркулирующих кардиальных аутоантител и наличием миокардиального вирусного генома [25].

Исследования трансмиссионной электронной микроскопии показали у всех пациентов до лечения крупные цитоплазматические зоны явно опустошенные или наполненные мелкозернистым материалом как результат уменьшения миофибрилярного содержимого (миофибриллолизис). После 6 мес. ИСТ у ответивших больных миофибрилярные образования и архитектура восстановились, в то время как в миоцитах у неответивших больных было обнаружено дальнейшее уменьшение миофибрилярного содержимого.

Более того, обнаружены очередные доказательства мощной активации синтеза сократительных белков у ответивших больных по данным изучения молекулярной биологии  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ тяжелой цепи миозина (МНС). Увеличенная экспрессия  $\alpha$ -МНС и ингибирование синтеза  $\beta$ -МНС с увеличенным соотношением  $\alpha/\beta$  МНС после эффективной терапии дает веские основания полагать активацию генов изоформ фетального протеина, что обычно отмечается в процессе восстановления клеток.

Клеточная гибель кардиомиоцитов по апоптозному или некротическому пути была более выражена в исходных биоптатах ответивших и не ответивших лиц, чем в контрольных образцах, демонстрируя тем самым, что гибель миоцитов является важным механизмом миокардиального повреждения при миокардите с кардиальной дисфункцией.

Важно отметить, после 6 мес. эффективной ИСТ апоптоз и некроз снизились на 85% и 62%, соответственно. Эти процессы усилились в дальнейшем у неответивших больных на 42% и 46%, соответственно, по анализу биоптатов. Количество митотически активных миоцитов в исходной миокардиальной ткани как у ответивших, так и не ответивших больных, было большим, чем у лиц контроля, и существенно возросло после иммуносупрессии в обеих группах, предполагая, что при хроническом миокардите, как и при любой другой форме сердечной недостаточности, происходит активация регенерации миоцитов в качестве способа компенсации утраченных клеток.

Таким образом, наше исследование предполагает, что восстановление кардиальной функции у больных с миокардитом, отвечающих на иммуносупрессию, ассоциируется со значимыми клеточными событиями, включая мощное подавление гибели и дегенерации клеток, активацию клеточной пролиферации и, в основном, появление вновь синтезированных контрактных элементов.

#### **Заключение**

ИСТ является важным ресурсом в ведении больных хронической вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией. Неспособность идентифицировать новые или нетрадиционные вирусные агенты остается главным ограничением этого терапевтического подхода, что объясняется небольшой группой больных, не ответивших на терапию. Дальнейшие перспективы предусматривают разработку молекулярных программ (в частности, метагеномное определение миокардиального виroma), способных выявить трудно определяемые геномные последовательности.

***Благодарности.*** Это исследование было поддержано грантами RF-2009-1511346 и RBFR081CCS от Министерства Здравоохранения Италии.

## Литература

- Dec GW Jr, Palacios IF, Fallon JT, et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med* 1985; 312: 885-90.
- Miyagawa M, Yokoyama R, Nishiyama Y, et al. Positron emission tomography-computed tomography for imaging of inflammatory cardiovascular diseases. *Circ J* 2014; 78: 1302-10.
- Kawai S, Shimada T. Inflammation in takotsubo cardiomyopathy? Inquiry from "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS 2009)". *J Cardiol*. 2014; 63: 247-9. doi: 10.1016/j.jicc.2013.11.002.
- Moiseeva OM. The outstanding issues of myocarditis treatment. *Serdts (Heart)*. 2013; 12(1): 57-64. Russian: (Моисеева О.М. Спорные вопросы лечения миокардитов. Сердце. 2013; 12(1): 57-64).
- Amoah BP, Yang H, Zhang P, et al. Immunopathogenesis of myocarditis: the interplay between cardiac fibroblast cells, dendritic cells, macrophages and CD4+ T cells. *Scand J Immunol*. 2015; 82(1): 1-9. doi: 10.1111/sji.12298.
- Jensen LD, Marchant DJ. Emerging pharmacologic targets and treatments for myocarditis. *Pharmacol Ther*. 2016; 161: 40-51. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.006
- Nakamura H, Kunitzugu I, Fukuda K, et al. Diverse stage-dependent effects of glucocorticoids in a murine model of viral myocarditis. *J Cardiol*. 2013; 61: 237-42.
- Matitiau A, Perez-Atayde A, Sanders SP, et al. Infantile dilated cardiomyopathy. Relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics, and histology at the time of presentation. *Circulation* 1994; 90: 1310-8.
- Lee KJ, McCrindle BW, Bohn DJ, et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart* 1999; 82: 226-33.
- Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, et al. A prospective, randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1061-8.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: the Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-75.
- Chimenti C, Calabrese F, Thiene G, et al. Inflammatory left ventricular microaneurysms as a cause of apparently idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 2001; 104: 168-73.
- Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388-98.
- Chen HS, Wang W, Wu SN, et al. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (10): CD004471. doi: 10.1002/14651858.CD004471.pub3.
- Frustaci A, Gentiloni N, Chimenti C, et al. Necrotizing myocardial vasculitis in Churg-Strauss syndrome: clinicohistologic evaluation of steroids and immunosuppressive therapy. *Chest*. 1998; 114: 1484-9.
- Fozing T, Zouri N, Tost A, et al. Management of a patient with eosinophilic myocarditis and normal peripheral eosinophil count. *Circ Heart Fail*. 2014; 7: 692-4. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001130.
- Badorff C, Schwimmbeck PL, Kühl U, et al. [Cardiac sarcoidosis: diagnostic validation by endomyocardial biopsy and therapy with corticosteroids]. *Z Kardiol*. 1997; 86: 9-14.
- Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis — natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1860-6.
- Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail*. 2013; 6: 15-22. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969261
- Steinhaus D, Gelfand E, VanderLaan PA, et al. Recovery of giant-cell myocarditis using combined cytolytic immunosuppression and mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transpl*. 2014; 33(7): 769-71. doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.018
- Chaudhry MA, Correa A, Lee C, et al. Modern day management of giant cell myocarditis. *Int J Cardiol*. 2015; 178: 82-4. doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.131.
- Frustaci A, Gentiloni N, Caldarulo M. Acute myocarditis and left ventricular aneurysm as presentations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 1996; 109: 282-4.
- Fairley SL, Herron B, Wilson CM, et al. Acute fulminant necrotising lymphocytic myocarditis in a patient with mixed connective tissue disease: a rapid clinical response to immunosuppression. *Ulster Med J*. 2014; 83(2): 119-20.
- Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001; 104: 39-45.
- Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003; 107: 857-63.
- Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011; 32: 897-903.
- Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009; 30: 1995-2002.
- Lu C, Qin F, Yan Y, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014 July 4, doi:10.2459/JCM.000000000000134.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2636-48, 2648a-48d.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): Digest version. *Circ J* 2011; 75: 734-43.
- Tereshchenko SN, Arutyunov GP, Gilyarevskii SR, et al. The Clinical Guidelines on Myocarditis Diagnostics and Treatment. *Evrasiiskii kardiologicheskii zhurnal (Eurasian J Cardiology)*. 2015; 3: 5-17. Russian: (Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Гиляревский С.Р., и др. Диагностика и лечение миокардитов: клинические рекомендации. Евразийский кардиологический журнал. 2015; 3: 5-17).
- Frustaci A, Chimenti C, Pieroni M, et al. Cell death, proliferation and repair in human myocarditis responding to immunosuppressive therapy. *Mod Pathol*. 2006; 19: 755-65.