



Подострый и хронический постковидный миокардит: диагностика, клинические варианты, подходы к лечению

Савина П.О., Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Седов А.В., Павленко Е.В., Лутохина Ю.А., Коган Е.А.

Цель. Изучить механизмы и клинические формы подострого и хронического миокардита после инфекции SARS-CoV-2 с применением морфологического и вирусологического исследований, разработать подходы к его лечению.

Материал и методы. В исследование включено 89 больных, перенесших подтвержденную новую коронавирусную инфекцию (COVID-19, COroNaVirus Disease 2019). Диагноз постковидного миокардита установлен на основании данных биопсии миокарда и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца в сочетании с анамнезом, повышением титров антикардиальных антител (АкАт) и другими критериями. Средний срок обращения после инфекции составил 8,0 [4; 17,5] мес., средний срок наблюдения 7,0 [6,0; 13,5] мес. Выполнялись электрокардиография, Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, МРТ сердца (n=60), определение уровня АкАт, биопсия миокарда (n=38), исследование аутопсийного материала (n=1).

Результаты. У всех пациентов отмечена связь появления или обострения кардиальных симптомов с COVID-19. Выделены клинические варианты постковидного миокардита: аритмический (n=24) с впервые возникшими нарушениями ритма и/или проводимости сердца (НРС) при нормальной сократимости миокарда; декомпенсированный (n=65) с впервые выявленной сердечной недостаточностью, в их числе выделен вариант, развившийся на фоне первичных (генетических) кардиомиопатий и амилоидоза (n=10). Спектр НРС при аритмическом варианте варьировал от потенциально жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости: устойчивой желудочковой тахикардия, атриовентрикулярной блокады II-III степени до нечастой наджелудочковой экстрасистолии. При декомпенсированном варианте морфологически наиболее часто выявлялся лимфоцитарный миокардит, в более редких случаях — эозинофильный и гигантоклеточный, ассоциированные с более плохим прогнозом. Отмечено одновременное развитие небактериального тромбоэмболического, инфекционного эндокардита с формированием клапанных пороков сердца. В 10 случаях миокардит сочетался с первичными кардиомиопатиями, AL-амилоидозом. Подходы к лечению включали в себя назначение антиаритмической, кардиотропной, иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероиды в дозе 16-32 мг/сут. у 68,5% больных, гидроксихлорохин 200-400 мг/сут. у 33,7%). При аритмической форме полное подавление аритмии достигнуто в 25% случаев, частичное в 58,3%, в одном случае имплантирован кардиостимулятор. У больных с декомпенсированным вариантом миокардита кортикостероиды оказались эффективны независимо от наличия генома/белков вируса в миокарде. **Заключение.** COVID-19 может индуцировать подострый и хронический миокардит с развитием изолированных НРС или тяжелой сердечной недостаточности.

Ключевые слова: постковидный миокардит, COVID-19, иммуносупрессивная терапия, антикардиальные антитела, сердечная недостаточность, биопсия миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Савина П.О.* — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1854-5725, Благова О.В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Айнетдинова Д.Х. — к.м.н., врач отделения кардиологии № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-3333-1936, Седов А.В. — к.м.н., врач отделения кардиологии № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0003-4722-8136, Павленко Е.В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-4510-7763, Лутохина Ю.А. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Коган Е.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1107-3753.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

polina24104@gmail.com

ААТ — антиаритмическая терапия, АкАт — антикардиальные антитела, АНФ — антинуклеарный фактор, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИГХ — иммуногистохимическое исследование, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МА — мерцательная аритмия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, НРС — нарушение ритма сердца, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

Рукопись получена 10.08.2024

Рецензия получена 05.10.2024

Принята к публикации 08.10.2024



Для цитирования: Савина П.О., Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Седов А.В., Павленко Е.В., Лутохина Ю.А., Коган Е.А. Подострый и хронический постковидный миокардит: диагностика, клинические варианты, подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6089. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6089. EDN EYNACD

Subacute and chronic post-COVID myocarditis: diagnostics, clinical variants, treatment approaches

Savina P.O., Blagova O.V., Ainetdinova D.Kh., Sedov A.V., Pavlenko E.V., Lutokhina Yu. A., Kogan E.A.

Aim. To study the mechanisms and clinical variants of subacute and chronic myocarditis after SARS-CoV-2 infection using morphological and virological studies and to develop approaches to its treatment.

Material and methods. The study included 89 patients with documented coronavirus disease 2019 (COVID-19). The diagnosis of post-COVID myocarditis was established based on myocardial biopsy and/or cardiac magnetic resonance

imaging (MRI) data in combination with anamnesis, increased titers of anticardiac antibodies, and other criteria. The average time of presentation after infection was 8,0 [4; 17,5] months, while the average follow-up period was 7,0 [6,0; 13,5] months. Electrocardiography, Holter monitoring, echocardiography, cardiac MRI (n=60), determination of anticardiac antibody levels, myocardial biopsy (n=38), and autopsy (n=1) were performed.

Results. All patients showed an association between the onset or exacerbation of cardiac symptoms and COVID-19. The clinical variants of post-COVID myocarditis were identified: arrhythmic (n=24) with newly developed arrhythmias with normal myocardial contractility; decompensated (n=65) with newly diagnosed heart failure, including a variant developed with primary (genetic) cardiomyopathies and amyloidosis (n=10). The profile of arrhythmias in the arrhythmic variant varied from potentially life-threatening rhythm and conduction disorders (sustained ventricular tachycardia, grade II-III atrioventricular block) to infrequent supraventricular premature beats. In the decompensated variant, lymphocytic myocarditis was most often morphologically detected, while eosinophilic and giant cell myocarditis, associated with a worse prognosis, were rarer. Simultaneous development of nonbacterial thrombotic endocarditis, infective endocarditis with the development of valvular heart defects was noted. In 10 cases, myocarditis was combined with primary cardiomyopathies, AL amyloidosis. Treatment included the administration of antiarrhythmic, cardiotropic, immunosuppressive therapy (glucocorticoids 16-32 mg/day in 68,5% of patients, hydroxychloroquine 200-400 mg/day in 33,7%). In the arrhythmic type, complete arrhythmia suppression was achieved in 25% of cases, while partial in 58,3%. In one case, a pacemaker was implanted. In patients with a decompensated myocarditis, corticosteroids were effective regardless of the viral genome/proteins in the myocardium.

Conclusion. COVID-19 can induce subacute and chronic myocarditis with the development of isolated arrhythmias or severe heart failure.

Keywords: post-COVID myocarditis, COVID-19, immunosuppressive therapy, anticardiac antibodies, heart failure, myocardial biopsy.

Relationships and Activities: none.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Savina P.O.* ORCID: 0000-0002-1854-5725, Blagova O.V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Ainetdinova D. Kh. ORCID: 0000-0002-3333-1936, Sedov A. V. ORCID: 0000-0003-4722-8136, Pavlenko E. V. ORCID: 0000-0002-4510-7763, Lutokhina Yu. A. ORCID: 0000-0002-7154-6794, Kogan E. A. ORCID: 0000-0002-1107-3753.

*Corresponding author: polina24104@gmail.com

Received: 10.08.2024 **Revision Received:** 05.10.2024 **Accepted:** 08.10.2024

For citation: Savina P.O., Blagova O.V., Ainetdinova D. Kh., Sedov A. V., Pavlenko E. V., Lutokhina Yu. A., Kogan E. A. Subacute and chronic post-COVID myocarditis: diagnostics, clinical variants, treatment approaches. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6089. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6089. EDN EYNACD

Ключевые моменты

- Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может приводить к развитию подострого/хронического постковидного миокардита, клинические проявления которого развиваются в среднем через 8 мес. (от 1 мес. до 3 лет) после острой COVID-19.
- Подходы к диагностике, помимо стандартного обследования, включают в себя исследование титров антикардиальных антител, биопсию с применением вирусологического и иммуногистохимического методов исследования.
- Доказана эффективность и безопасность иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и/или гидроксихлорохином.

Key messages

- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can lead to subacute/chronic post-COVID myocarditis, the clinical manifestations of which develop on average 8 months (from 1 month to 3 years) after acute COVID-19.
- Diagnostic approaches, in addition to standard examination, include the assessment of anticardiac antibody titers, biopsy using virological and immunohistochemical diagnostic methods.
- The efficacy and safety of immunosuppressive therapy with glucocorticoids and/or hydroxychloroquine has been proven.

В декабре 2019г в китайском городе Ухань впервые была выявлена новая коронавирусная инфекция (COVID-19, COroNaVirus Disease 2019) — острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Заболевание отличается многообразием проявлений от бессимптомных и стертых форм до развернутой клинической картины вплоть до полиорганной недостаточности и смерти. Вместе с тем в мае 2023г глава Всемирной организации здравоохранения Т.А. Гебреисус объявил, что COVID-19 больше не является чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения, подчеркнув, что несмотря на "тенденцию к снижению заболеваемости", бремя COVID-19 сохраняет за собой статус пандемии. Чем

длительнее и масштабнее вирус циркулирует в популяции, тем более актуальным представляется вопрос не только острого вирус-опосредованного поражения органов и систем, но и отдаленных последствий COVID-19.

Предполагается, что в механизме острого повреждения миокарда, вызванного SARS-CoV-2, одну из ключевых ролей играет ангиотензинпревращающий фермент, который экспрессируется не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе, в частности, в сердце. Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда включают: цитокиновый шторм; тяжелую гипоксемию, обусловленную респираторной дисфункцией; микроваскулярное повреждение сердца, приводящее к развитию коронарного тромбоза, ангиоспазму; эндотелит сосудов сердца. Сообщения об острых SARS-CoV-2-ассоциированных миокар-

дитах появились уже в первые месяцы пандемии [1]. Однако в описанных в литературе случаях диагностики миокардита основывалась главным образом на клинической симптоматике, связи с текущей инфекцией, повышении уровней маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности (СН), данных электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и, лишь в редких случаях, данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. "Золотым стандартом" диагностики миокардита по-прежнему остается биопсия миокарда с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием (ИГХ) [2, 3]. За более чем четырехлетний опыт пандемии сведения о прижизненных и посмертных морфологических исследованиях миокарда, персистенции вируса в миокарде в рамках затяжного SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита до сих пор представлены единичными наблюдениями.

Первые данные морфологического исследования миокарда в эпоху пандемии COVID-19 базировались преимущественно на основании исследований аутопсийного материала, а также на моделях активно индуцированного экспериментального аутоиммунного миокардита у крыс. На таких моделях впервые показано, что даже низкая вирусная нагрузка SARS-CoV-2 может повреждать кардиомиоциты, что приводит к высвобождению сердечного миозина и активации резидентных антигенпрезентирующих клеток (тучные клетки, макрофаги), и в итоге к запуску воспаления [4].

Первые данные прижизненной эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) при остром SARS-CoV-2-ассоциированном миокардите были опубликованы в апреле 2020г в Милане и продемонстрировали развитие острого SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, протекающего под маской синдрома такоцубо [5]. Способность COVID-19-ассоциированного миокардита имитировать под различные сердечно-сосудистые заболевания описана и в клиническом случае инфарктоподобного миокардита (подтвержденного при МРТ), развивавшегося с картиной боли в груди, подъемом сегмента ST на ЭКГ и многократным повышением тропонина при интактных коронарных артериях [6].

Важным является разнообразие вариантов течения миокардита: от острого, с давностью симптомов до месяца и различной степенью их выраженности (от малозаметных до катастрофических) и подострого миокардита (давность симптомов от месяца до полугода) до хронического, который также может иметь яркое начало.

Одно из самых масштабных исследований, посвященное оценке риска развития миокардита в исходе перенесенной COVID-19 и отдаленных рисков его развития, опубликовано в Италии в конце 2022г. Данные были получены путем поиска в Medline

и Scopus по всем исследованиям, опубликованным в любое время до 1 сентября 2022г и сообщаящим о долгосрочном риске возникновения миокардита у выживших после COVID-19. В анализ были включены 20875843 пациента. Из них 1245167 человек перенесли COVID-19 (и выжили). За средний период наблюдения в 9,5 мес. миокардит развился у 0,21 из 1000 пациентов, выживших после заражения COVID-19, по сравнению с 0,09 из 1000 контрольных субъектов [7].

Отдаленные последствия поражения сердца были отражены и в ретроспективном когортном исследовании в Великобритании. Из 718365 пациентов с COVID-19 у 35820 (5,0%) развился миокардит, а у 10706 (1,5%) — перикардит [8].

Рекомендации по лечению миокардитов 2013г исключают назначение иммуносупрессивной терапии (ИСТ) вирусопозитивным больным, в отношении острых (в т.ч. фульминантных) миокардитов. Мнения о целесообразности стероидной терапии расходятся, однако при коронавирусном миокардите терапия стероидами обычно не вызывает опасений, ее эффективность обусловлена высокой воспалительной активностью и способностью коронавируса индуцировать спектр аутоиммунных реакций, в т.ч. затяжных [9].

В одном из недавних исследований авторы с осторожностью заявляют, что, хотя кортикостероиды часто используются при определенных формах миокардита (например, эозинофильном, гигантоклеточном, вторичном по отношению к системным заболеваниям миокардите), в отношении SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита эта практика основана на эмпирических данных и необходимы рандомизированные клинические исследования для разработки оптимального лечения [10].

Целью исследования является изучение механизмов и клинических форм подострого и хронического миокардита после инфекции SARS-CoV-2 с применением морфологического и вирусологического исследований и разработка подходов к его лечению.

Материал и методы

В одноцентровое когортное проспективное исследование включено 89 больных, средний возраст $47,6 \pm 13,5$ лет, от 18 до 80 лет, 38 (42,7%) женщин и 51 (57,3%) мужчина. Исследование проводилось на базе кардиологического отделения Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Критериями включения были лабораторно и/или инструментально подтвержденная перенесенная не менее 2 мес. назад COVID-19, связь кардиальных симптомов (нарушения ритма и проводимости, СН) с перенесенной инфекцией, наличие по крайней мере двух Lake-Louise критериев миокардита (2018г) по

Таблица 1

Характеристика пациентов
с постковидным миокардитом

Параметр	Значение
Количество пациентов	89
Пол (мужской/женский)	51/38
Возраст, лет	47,6±13,5
Перенесенная COVID-19, легкая форма	67 (75,3%)
Перенесенная COVID-19, среднетяжелая форма (с пневмонией)	22 (24,7%)
Срок возникновения симптомов после COVID-19, мес.	8,0 [4; 17,5]
Вакцинация до COVID-19	8 (8,9%)
Вакцинация после COVID-19	18 (20,2%)
Лейкоциты, *10 ⁹	6,9 [5,4; 7,9]
Гемоглобин, г/л	143,8±17,4
С-реактивный белок, мг/л	5,2 [1,0; 5,8]
СОЭ, мм/ч	11,0 [5,0; 14,0]
Выявление специфического АНФ	73 (65%)
Повышение АкАт в ≥3 раза	89 (100%)
Толщина ЗСЛЖ, мм	9,0 [8,0; 10,0]
Толщина МЖП, мм	10,0 [8,0; 11,0]
КДР ЛЖ, см	5,8±1,0
КДО ЛЖ, мл	143,0 [87,5; 193,5]
КСО ЛЖ, мл	85,6 [36,6; 137,3]
ФВ ЛЖ, %	35,5 [27,0; 55,0]
Размер ЛП, см	4,3 [3,7; 4,7]
Объем ЛП, мл	76,5 [51,0; 103,8]
Объем ПП, мл	59,0 [40,5; 82,0]
Размер ПЖ, см	3,2±0,6
СДЛА, мм рт.ст.	31,0 [24,8; 44,3]
МР, степень	1 [1; 1,5]

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, АкАт — антикардиальные антитела, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МР — митральная регургитация, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция.

данным МРТ с контрастированием гадолинием и/или наличие далласских критериев миокардита, дополненных иммуногистохимическими критериями, по данным ЭМБ.

Критериями исключения были миокардит, верифицированный до COVID-19 с помощью МРТ сердца и/или ЭМБ, предшествующая ИСТ, ишемическая болезнь сердца с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий (>70%), инфаркт миокарда в анамнезе, системные заболевания соединительной ткани, операции на сердце давностью <2 мес.

Всем пациентам выполнялось стандартное инструментальное обследование: регистрация ЭКГ при поступлении и в динамике, трансторакальная ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ. МРТ сердца с внутривенным контрастированием гадолинием (НЦССХ им. А. Н. Бакулева; УКБ № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова) выполнена 59 пациентам. Для исключения коронарного атеросклероза, структурной патологии сердца по показаниям выполнялись мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с внутривенным контрастированием (n=7). Коронароангиография (КАГ) выполнялась 35 больным с факторами риска ишемической болезни сердца и при наличии характерных жалоб. Одному пациенту 35 лет показания к КАГ определены в связи с впервые зарегистрированной при ЭКГ полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ).

В 42,7% случаев (n=38) проводилось морфологическое исследование миокарда. Анализ материала выполнялся на кафедре патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, включал в себя стандартное гистологическое исследование в световом микроскопе с окраской гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону, дополнительную окраску конго-рот на амилоид с исследованием препаратов в поляризирующем свете. Проводилось также ИГХ с антителами к CD3, CD20, CD45, CD68, а также к белкам коронавируса (спайк- и нуклеокапсидный белок). Дополнительно проводилось исследование миокарда методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК парвовируса В19, вирусов герпеса 1, 2, 6, 8 типов, герпеса зостер, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, аденовирусов (ООО "ДНК технология"), а также РНК SARS-CoV-2 в 14 случаях (ФГБНУ "ЦНИИ туберкулеза"). В большинстве случаев материал был получен путем выполнения ЭМБ правого желудочка. В четырех случаях исследовался материал, полученный интраоперационно (включая гистологическое исследование стенки брюшной аорты у пациента с аортитом). В двух случаях проводилось исследование аутопсийного материала (у одной из умерших больных при жизни была выполнена ЭМБ).

Дополнительно всем пациентам проводилось исследование крови на уровень антикардиальных анти-

тел (АкАт): антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор (АНФ)), эндотелия, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца. У 9 пациентов проведены ПЦР крови на ДНК вирусов герпетической группы, парвовируса В19 (ЦМД НИИ эпидемиологии; лаборатория "ДНК-технология").

Статистический анализ проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 23. Количественные признаки при их нормальном распределении представлены как $M \pm \delta$ (среднее $\pm$ одно стандартное отклонение), в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей в случае ненормального распределения. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достовер-

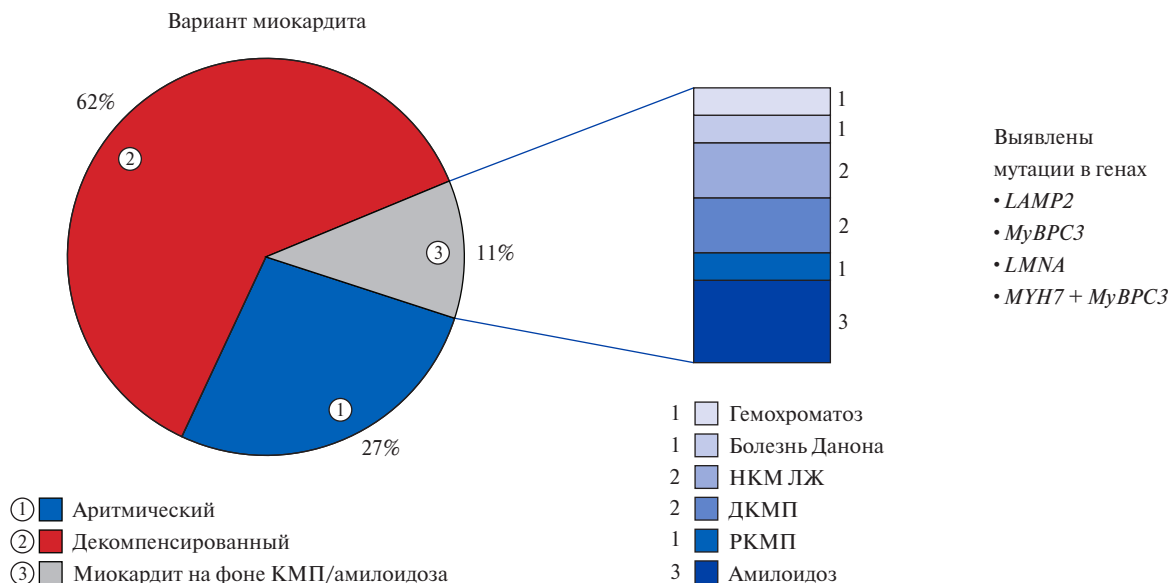


Рис. 1. Варианты постковидного миокардита.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, НКМ ЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия.

ность различий — с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Для сравнения частот (номинальных данных) в сравниваемых группах использовалось построение таблиц сопряженности с определением точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на исследование, одобренное Локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 22-21 от 09.12.2021).

Результаты

Характеристика пациентов и основные лабораторно-инструментальные параметры представлены в таблице 1.

Диагноз постковидного миокардита устанавливался на основании анамнестических, клинко-эпидемиологических, лабораторных и инструментальных данных.

У всех пациентов перенесенная COVID-19 была подтверждена лабораторными методами исследования (во время течения инфекции или ретроспективно): у 29,2% пациентов ($n=26$) определением РНК SARS-CoV-2 в материале назофарингеального мазка методом ПЦР во время болезни, у 8 пациентов — повышением специфических иммуноглобулинов класса М (IgM) к SARS-CoV-2 во время болезни, последующим появлением и сохранением специфических IgG (сероконверсией) у 78 (87,6%) больных. Признаки двусторонней полисегментарной пневмонии при МСКТ органов грудной клетки выявлены у 24,7% пациентов ($n=22$).

У всех пациентов отмечена связь появления или обострения кардиальных симптомов с COVID-19. Выделены следующие клинические варианты постковидного миокардита: аритмический ($n=24$) с впервые возникшими нарушениями ритма и/или проводимости сердца при нормальной сократимости миокарда; декомпенсированный ($n=65$) с впервые выявленной СН, в их числе выделен вариант, развившийся на фоне первичных (генетических) кардиомиопатий и амилоидоза ($n=10$). Первичные кардиомиопатии были представлены некомпактным миокардом левого желудочка (ЛЖ) в двух случаях, рестриктивной кардиомиопатией, дилатационной кардиомиопатией у двух больных, гемохроматозом с поражением сердца, болезнью Данона. При молекулярно-генетическом исследовании выявлены мутации генов *LAMP2*, *MyBPC3*, *LMNA*, сочетание мутации генов *MYH7* и *MyBPC3*. AL-амилоидоз диагностирован у троих больных (рис. 1).

Аритмический вариант постковидного миокардита

До перенесенной COVID-19 анамнестически нарушений ритма и проводимости не было ни у кого. Срок возникновения аритмий после COVID-19 составил 7,5 [3,3; 19,6] (от 2 до 34 мес.).

При ЭКГ обращали на себя внимание признаки недостаточного нарастания амплитуды зубца R в грудных отведениях V_1 - V_3 , феномен ранней реполяризации желудочков.

При ЭхоКГ не выявлено структурной патологии (табл. 2).

При МРТ сердца у всех обследованных больных выявлены признаки диффузного или локального интра-

Таблица 2

**Сравнительная клиническая характеристика больных с аритмическим
и декомпенсированным вариантами постковидного миокардита**

Параметр	Аритмический вариант	Декомпенсированный вариант, включая пациентов с КМП	P
Количество пациентов	24	65	
Возраст, лет	43,5±15,9	49,1±15,2	нд
Пол (мужской/женский)	16/8	22/43	нд
Перенесенная COVID-19, среднетяжелая форма (с пневмонией)	7	15	нд
Выявление специфического АНФ	15	50	нд
Титры специфического АНФ	1:80 [0; 1:320]	1:40 [0; 1:320]	нд
Титры АтЭ	1:160 [1:40; 1:320]	1:80 [0; 1:320]	0,025
Титры АтКМЦ	1:80 [1:40; 1:160]	1:80 [1:40; 1:320]	нд
Титры АтГМ	1:80 [1:40; 1:160]	1:80 [1:40; 1:320]	нд
Титры АтВПС	1:160 [1:80; 1:120]	1:160 [1:40; 1:320]	нд
КДО ЛЖ, мл	87,5±21,6	170,7±67,1	<0,001
КДР ЛЖ, см	4,7±0,4	6,07±0,9	<0,001
ФВ ЛЖ, %	58,3±6,2	32,6±10,1	<0,001
Размер ЛП, см	3,5±0,6	4,7±1,0	0,012
Объем ЛП, мл	45,7±13,4	96,3±35,9	<0,001
Размер ПЖ, см	2,6±0,5	3,4±0,5	<0,001
Объем ПП, мл	40,4±11,9	73,7±35,3	0,048
СДЛА, мм рт.ст.	24,5±5,1	38,4±11,6	0,027
Толщина МЖП, см	8 [7; 12]	10 [6; 18]	0,01

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, АтВПС — антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца, АтГМ — антитела к антигенам гладкой мускулатуры, АтКМЦ — антитела к антигенам кардиомиоцитов, АтЭ — антитела к антигенам эндотелия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МР — митральная регургитация, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ФВ — фракция выброса, COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция.

Таблица 3

Подходы к лечению постковидного миокардита

Клинический вариант	Аритмический	Декомпенсированный, включая пациентов с первичными КМП и амилоидозом	p
Метилпреднизолон	15	46	<0,001
Доза метилпреднизолона, мг/сут.	16 [8; 16]	24 [16; 24]	<0,001
Гидроксихлорохин, 200 мг/сут.	20	10	нд
НОАК, варфарин	5	34	нд
иАПФ/АРА	7/2	9/6	нд
Бета-блокаторы	18	56	нд
Сакубитрил/валсартан	0	46	<0,001
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	3	54	<0,001
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	0	39	<0,001
Петлевые диуретики	1	53	<0,001
Амиодарон	5	30	0,03
Соталол	4	2	0,046
Антиаритмические препараты 1С класса	16	1	<0,001

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КМП — кардиомиопатия, НОАК — новые оральные антикоагулянты.

миокардиального/субэпикардиального отсроченного накопления гадолиния в миокарде, увеличения времени релаксации миокарда в режиме T2, признаки гиперемии, у одного пациента — дилатация обоих пред-

сердий, в одном случае — небольшое увеличение индексированного объема ЛЖ без признаков снижения сократимости, еще в одном случае — признаки отека миокарда (рис. 2). У двух пациентов выявлены призна-

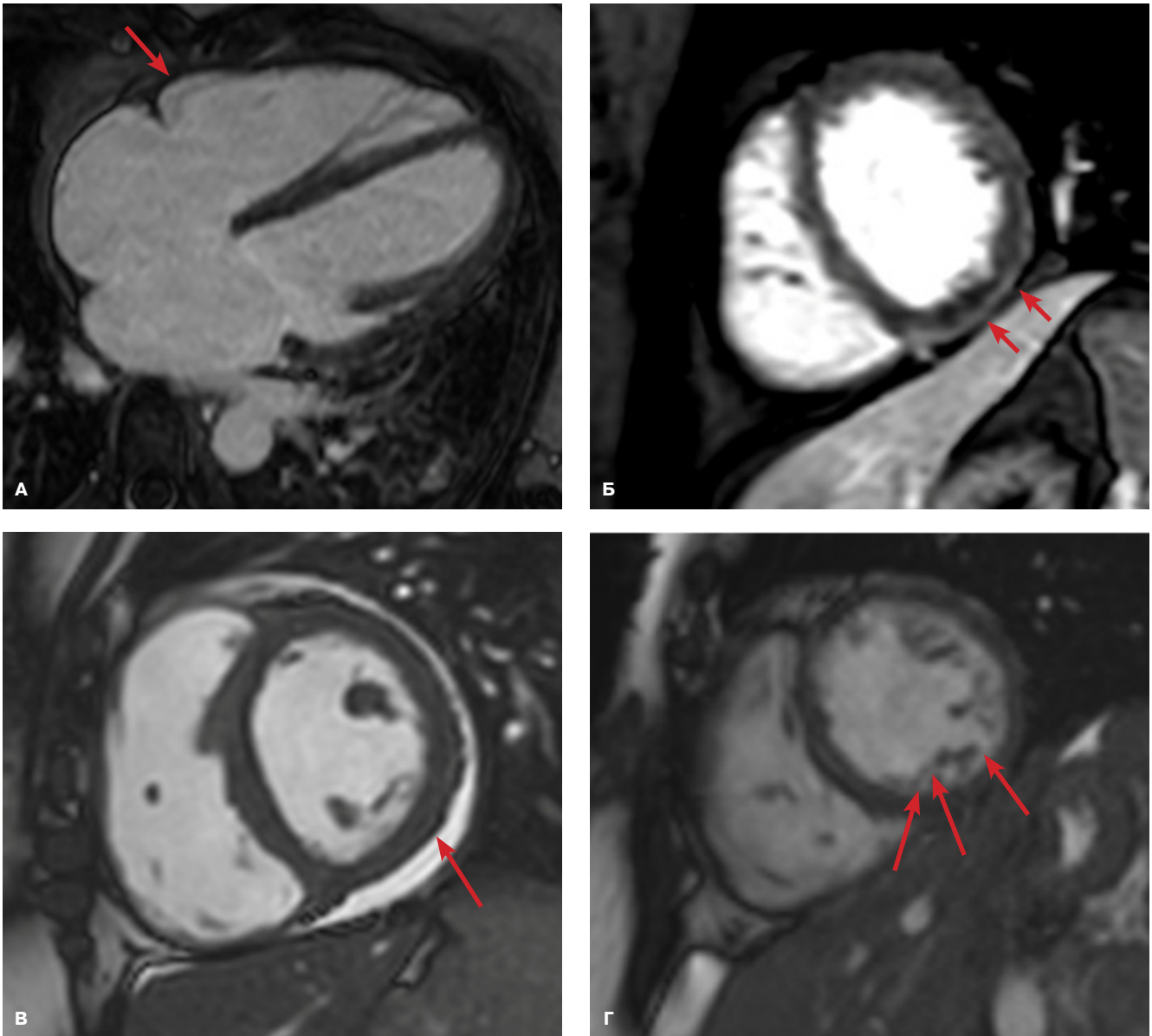


Рис. 2. Данные МРТ сердца у больных с постковидным миокардитом.

Примечание: **А.** Отек миокарда. Последовательность кино-МРТ. Четырехкамерная длинная ось левого желудочка; **Б.** Субэпикардальное отсроченное накопление гадолиния. Последовательность Inversion Recovery. Короткая ось левого желудочка; **В.** Выпот в полости перикарда. Последовательность Inversion Recovery. Короткая ось левого желудочка; **Г.** Признаки повышенной трабекулярности миокарда левого желудочка. Субэпикардальное накопление гадолиния по заднебоковому сегменту левого желудочка. Последовательность Inversion Recovery. Короткая ось левого желудочка.

ки повышенной трабекулярности миокарда ЛЖ, не достигающей критериев некомпактного миокарда.

У всех больных отмечено повышение АкАт в 3 и более раза, у 65,2% (n=15) выявлен специфический АНФ в различных титрах, отсутствующий в норме и отражающий высокую иммунологическую активность миокардита (рис. 3).

Структура аритмий (рис. 4) была представлена как изолированными нарушениями ритма сердца (НРС), так и их сочетанием.

Подходы к терапии включали в себя назначение антиаритмической терапии (ААТ) и ИСТ (табл. 3).

Большинство пациентов (75%, n=18) получали ААТ препаратами IC класса — пропafenоном, этацизином, лаппаконитина гидробромидом (в т.ч. в сочетании с соталолом у 3 больных). 3 пациента получали амиодарон в связи с неэффективностью ААТ препаратами других классов. У 2 пациентов с частой наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭС) проводилась терапия бета-блокаторами.

При контрольном суточном мониторингировании ЭКГ доказан регресс НРС. У 12 пациентов (50%) с частой НЖЭС и желудочковой экстрасистолией (ЖЭС) отмечено снижение частоты эктопии на $\geq 75\%$.

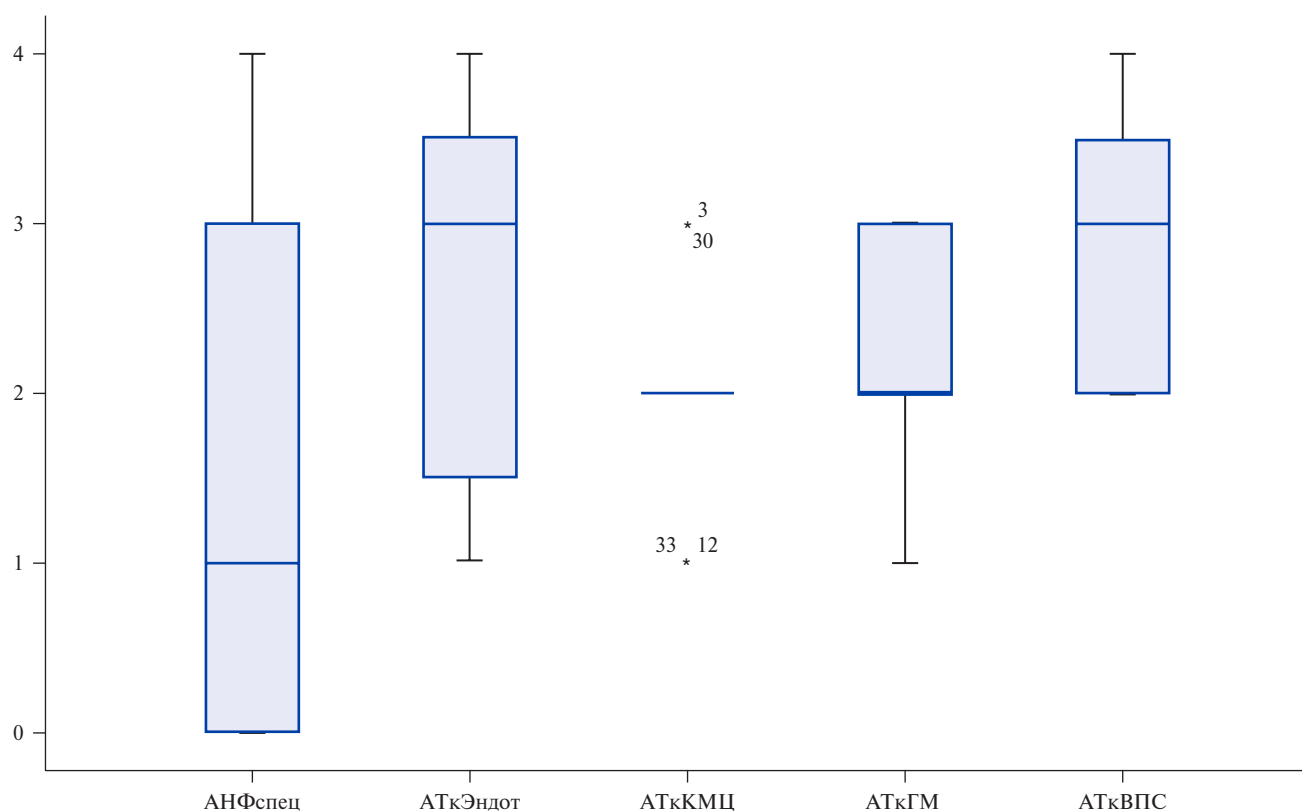


Рис. 3. Титры АкАт у больных с аритмическим вариантом постковидного миокардита.

Примечание: 1:40 (норма для всех видов антител, кроме отсутствующего в норме АНФ), 2 — 1:80, 3 — 1:160, 4 — 1:320.

Сокращения: АНФспец — специфический антинуклеарный фактор, АТВПС — антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца, АТкГМ — антитела к антигенам гладкой мускулатуры, АТкКМЦ — антитела к антигенам кардиомиоцитов, АТкЭндот — антитела к антигенам эндотелия.

У 2 пациентов (8,3%) — снижение частоты эктопии на 50%. У 3 пациенток (12,5%) с исходно зарегистрированными 36 тыс., 22 тыс. и 16 тыс. желудочковых экстрасистол в сутки достигнуто полное подавление эктопии. У 3 пациентов (12,5%) с пароксизмальной формой мерцательной аритмии (МА) удалось добиться стойкого удержания синусового ритма на фоне приема антиаритмических препаратов IC класса и амиодарона. В одном случае имплантирован электрокардиостимулятор.

Кроме того, больным с высокой иммунологической активностью миокардита проводилась ИСТ метилпреднизолоном 8-16 мг/сут., с умеренной — мягкой ИСТ гидроксихлорохином 200 мг/сут., в ряде случаев — их сочетанием. Критериями отмены ИСТ являлись подавление как иммунологической активности миокардита, так и регресс НРС при контрольных суточных мониторированиях ЭКГ. Сроки проведения терапии варьировали от 4 до 24 мес. Предпосылками к пролонгированию ИСТ являлось в первую очередь сохранение высокой иммунологической активности миокардита по данным исследования уровня АкАт.

При контроле титров АкАТ (n=10; средний срок наблюдения 6 [4; 10] мес.) отмечено их снижение.

Снижение титра специфического АНФ было близким к статистически достоверному (p=0,057).

По прошествии 4-6 мес. попытка отмены ААТ была предпринята у 6 пациентов с экстрасистолией, при этом у пятерых она оказалась оправданной, возобновлений перебоев в работе сердца не отмечено. У одной пациентки с частой ЖЭС (до 16 тыс. в сут.) с полным подавлением эктопии на фоне приема этагизина в сочетании с бета-блокаторами, отмечено возобновление аритмии (>4 тыс. ЖЭС в сут.) после отмены ААТ. Остальные пациенты продолжили прием ААТ.

Интервенционное лечение аритмий выполнялось 4 пациентам. 1 пациентке до включения в исследование проводилась безуспешная попытка радиочастотной абляции основания ушка правого предсердия, в дальнейшем была продолжена терапия пропафеноном. У одной пациентки 2 попытки радиочастотной изоляции устьев легочных вен по поводу МА оказались неэффективными, в исходе развился парез правого купола диафрагмы. Принято решение о продолжении приема амиодарона для удержания синусового ритма. Еще двоим пациентам на фоне подавления активности миокардита успешно выполнена радиочастотная катетерная абляция по поводу МА и частой мономорфной ЖЭС.

Спектр нарушений ритма сердца

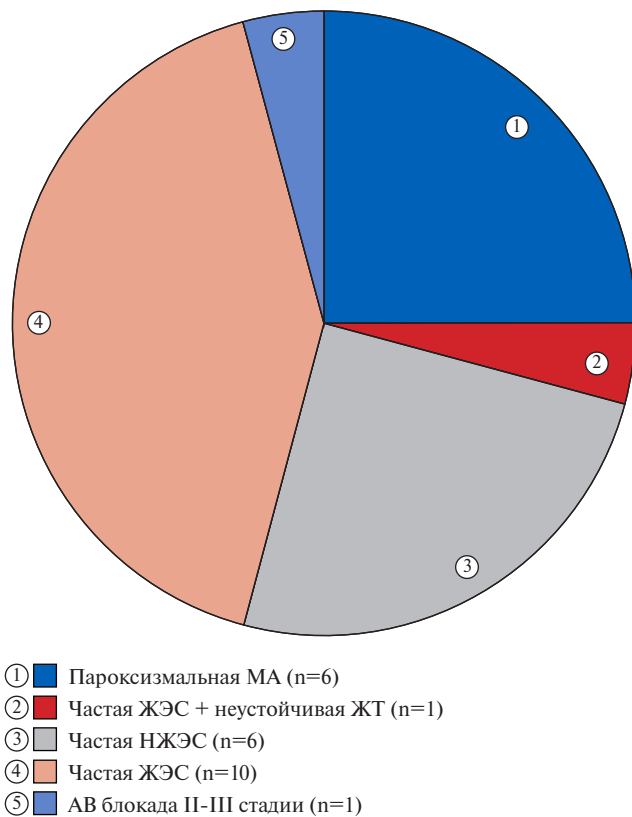


Рис. 4. Структура нарушений ритма и проводимости у больных с аритмическим вариантом постковидного миокардита (общее число случаев n=24).

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, МА — мерцательная аритмия, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия.

Декомпенсированный вариант постковидного миокардита

Пациенты с декомпенсированным вариантом миокардита поступили в клинику в связи с застойной хронической СН II-IV функционального класса, которая у 43% больных носила характер бивентрикулярной. Тяжелое течение COVID-19 ретроспективно отмечено лишь у нескольких больных — дыхательная недостаточность, потребовавшая кислородотерапии, развилась у 6 больных. Троим пациентам понадобилось наблюдение и лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

До включения в исследование 17 человек страдали артериальной гипертензией, у 11 человек был сахарный диабет 2 типа. Один пациент перенес острое нарушение мозгового кровообращения (кардиоэмболический подтип). У двух пациентов выявлен двустворчатый аортальный клапан. Три пациента страдали бронхиальной астмой. У двоих имелся хронический вирусный гепатит С, по поводу чего в дальнейшем была начата противовирусная терапия по месту жительства.

На ЭКГ наиболее часто выявлялись снижение вольтажа комплексов QRS, признаки гипертрофии ЛЖ, отрицательные зубцы Т. НРС были представлены МА в 34,3% случаев. ПБЛНПГ зарегистрирована у 5 больных, в т.ч. у 1 пациента с вероятным SARS-CoV-2-ассоциированным коронариитом.

При ЭхоКГ выявлены систолическая дисфункция, дилатация камер сердца, повышение систолического давления в легочной артерии (табл. 2).

При исследовании титров АкАт доказана высокая иммунологическая активность миокардита. В 67,7% случаев выявлен специфический АНФ (рис. 5), в подгруппе больных с первичными кардиомиопатиями, включая пациентов с амилоидозом, АНФ определялся у всех.

При морфологическом исследовании, наряду с лимфоцитарным миокардитом (86,8% биопсий) отмечена относительно высокая частота наиболее тяжелых и редких форм миокардита — эозинофильного (в 10,5% случаев, n=4) и фатального гигантоклеточного в одном случае (рис. 6).

Методом ПЦР РНК SARS-CoV-2 выявлена в миокарде у 85,7% обследованных больных (n=12), максимальный срок персистенции вируса после острой инфекции составил 18 мес. Спайк- и нуклеокапсидный протеины SARS-CoV-2 методом ИГХ выявлены у всех больных (рис. 6).

Характерно было одновременное с миокардитом развитие эндокардита (рис. 7). У 5 больных (в 13,1%) выявлены морфологические признаки небактериального тромбоэндокардита. В одном случае отмечено развитие подострого инфекционного эндокардита, еще в четырех случаях — менее яркого клинически эндокардита без четких критериев инфекционного (иммунного?) с формированием вследствие этого необратимых клапанных пороков сердца (митральной недостаточности в 2 случаях, аортальной — у 3 больных).

В одном случае миокардит сопровождался IgG4- и ANCA-отрицательным аортитом с формированием прогрессирующей аневризмы аорты, что потребовало оперативного лечения.

В одном случае у молодого пациента 35 лет с впервые зарегистрированной ПБЛНПГ, глобальной систолической дисфункцией с падением фракции выброса до 33% в сочетании с зонами нарушения локальной сократимости при ЭхоКГ, клинической картиной СН диагностирован активный лимфоцитарный миокардит в сочетании с гемодинамически значимым стенозом передней межжелудочковой артерии. На фоне комплексной терапии (кардиотропная терапия, ИСТ метилпреднизолоном 24 мг/сут., реваскуляризация) отмечены исчезновение ПБЛНПГ и нормализация глобальной и локальной систолической функций миокарда. При МСКТ сердца не получено данных за рубцовое поражение, что позволило

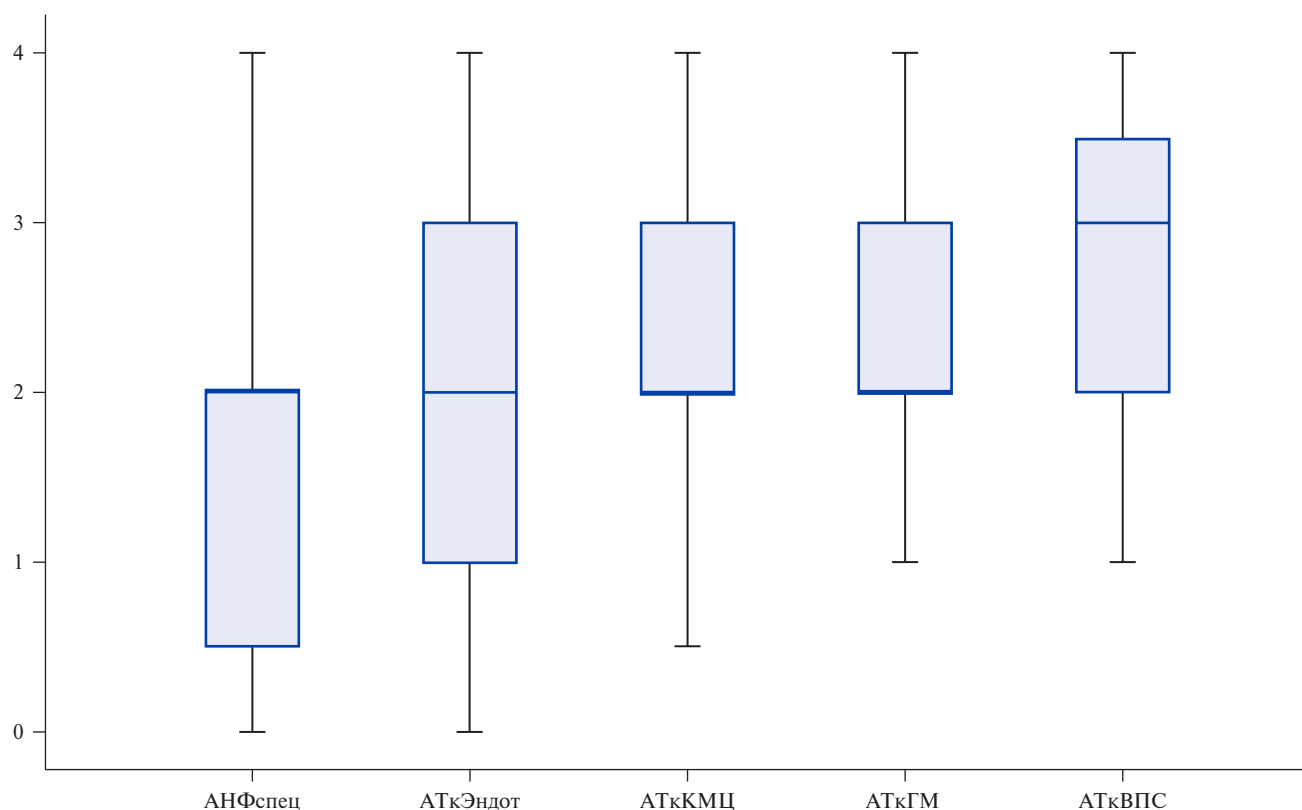


Рис. 5. Титры АкАт у пациентов с декомпенсированным вариантом постковидного миокардита в целом.

Примечание: 1:40 (норма для всех видов антител, кроме отсутствующего в норме АНФ), 2 — 1:80, 3 — 1:160, 4 — 1:320.

Сокращения: АНФспец — специфический антинуклеарный фактор, АТВПС — антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца, АТкГМ — антитела к антигенам гладкой мускулатуры, АТкКМЦ — антитела к антигенам кардиомиоцитов, АТкЭндот — антитела к антигенам эндотелия.

расценить преходящую систолическую дисфункцию как следствие инфарктоподобного варианта миокардита; выявлено диффузное утолщение стенок коронарных артерий, в наибольшей степени соответствующее картине коронарита.

Постковидный миокардит у пациентов с первичными кардиомиопатиями и амилоидозом

В отдельную подгруппу выделены пациенты с миокардитом, развившимся на фоне первичных (генетических) кардиомиопатий и амилоидоза. Включены 10 пациентов (7 мужчин и 3 женщины), средний возраст составил $48,4 \pm 11,8$ лет (от 31 до 67 лет). Ранее диагноз кардиомиопатии либо не подозревался ввиду отсутствия клинических проявлений до присоединения миокардита, либо был ошибочным/не верифицированным. COVID-19 была подтверждена у всех больных положительным результатом ПЦР-теста во время болезни ($n=5$) и/или сероконверсией. Средний срок от момента заболевания COVID-19 до диагностики миокардита составил $8,5 [5,5; 11,5]$ мес. Шестерым больным была выполнена МРТ. Интерпретировать данные МРТ, включая природу отсроченного накопления гадолиния, в контексте имеющихся паттернов кардиомиопатий, было сложно. Тем не менее у всех пациентов наблюдалось субэпикардальное отсро-

ченное накопление гадолиния, признаков отека не наблюдалось ни в одном случае. Отмечались также перикардиальный выпот, повышение объема внеклеточной жидкости и признаки гиперемии миокарда в различных сочетаниях.

В 6 случаях диагноз активного лимфоцитарного миокардита верифицирован морфологически (5 ЭМБ и одна интраоперационная биопсия). РНК коронавируса была обнаружена методом ПЦР у 3 пациентов, а наличие белков коронавируса в миокарде было подтверждено методом ИГХ у всех пациентов. В одном случае (59-летний мужчина с некомпактным миокардом ЛЖ) в миокарде также была обнаружена ДНК парвовируса B19.

Подходы к лечению включали в себя назначение стандартной кардиотропной и ААТ (табл. 3).

Проводилась ИСТ метилпреднизолоном в средних и высоких дозах. Причем в группе больных с декомпенсированным вариантом постковидного миокардита достоверно чаще использовались антагонисты рецепторов неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, петлевые диуретики, амиодарон. Пациенту с генетически верифицированной дилатационной кардиомиопатией

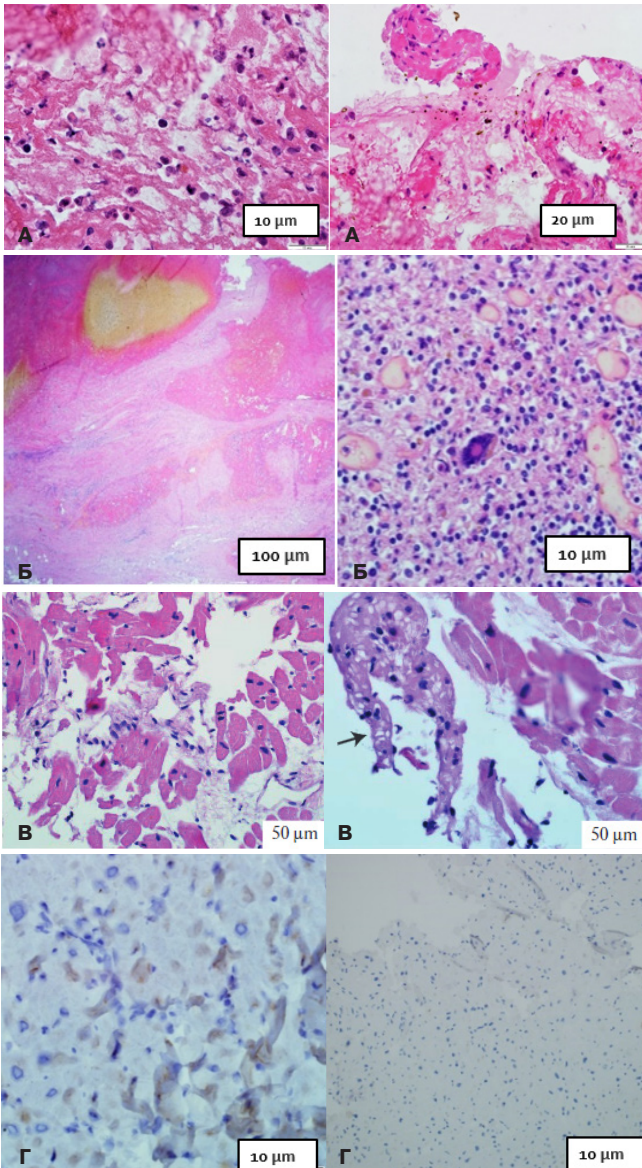


Рис. 6. Данные морфологического исследования миокарда у больных с декомпенсированным вариантом постковидного миокардита (эндомиокардиальные биоптаты правого желудочка).

Примечание: А. Окраска гематоксилин-эозином. Эозинофильный миокардит; Б. Окраска гематоксилин-эозином. Гигантоклеточный миокардит; В. Окраска гематоксилин-эозином. Лимфоцитарный миокардит; Г. ИГХ-исследование. Положительная реакция на нуклеокапсидный белок SARS-Cov-2 в клетках инфильтрата, отдельных кардиомиоцитах и периваскулярно. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

имплантировано устройство сердечной ресинхронизирующей терапии (CRT-D).

При контроле титров АкАТ (n=15; средний срок наблюдения 6 [4; 10]) отмечено статистически достоверное снижение титра антител кардиомиоцитов ($p < 0,05$).

ЭхоКГ в динамике выполнена в 46 случаях. При среднем сроке наблюдения в 10 [6; 15,3] мес. отмечены статистически достоверные улучшения основных структурно-функциональных показателей (рис. 8).

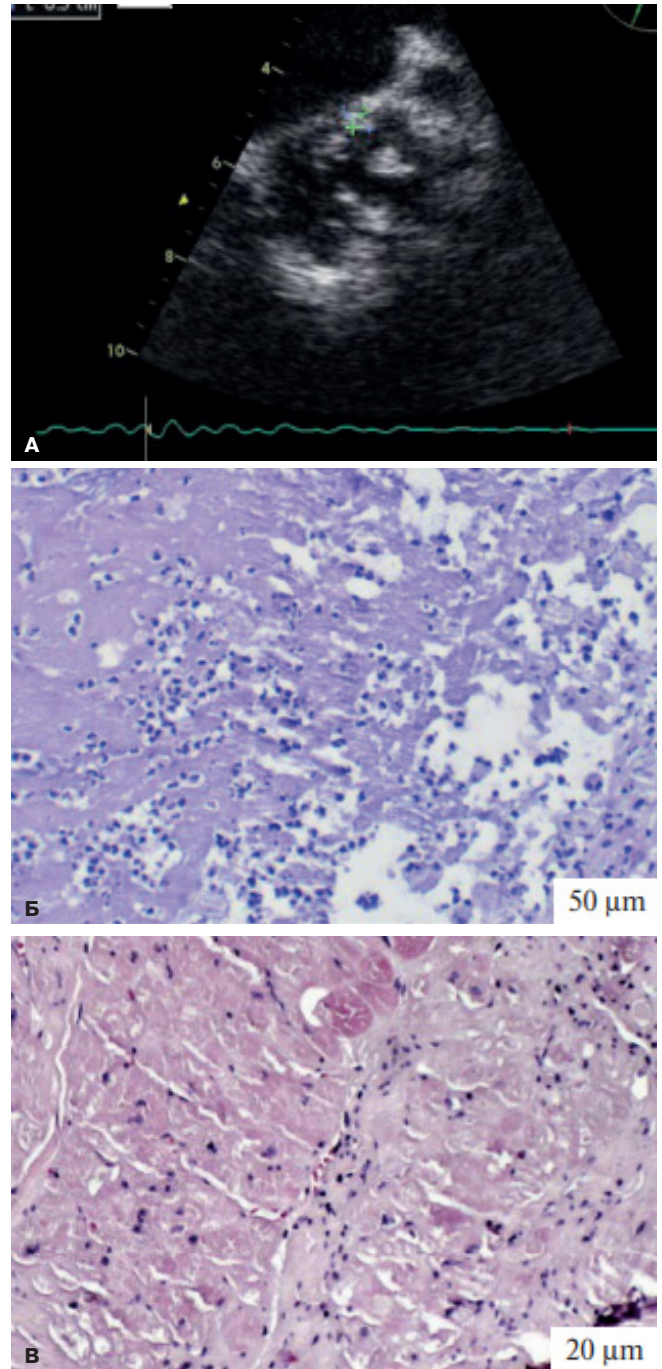


Рис. 7. Инфекционный эндокардит двустворчатого аортального клапана.

Примечание: А. ЭхоКГ. Вегетация на створке двустворчатого аортального клапана; Б. Интраоперационный биоптат эндокарда удаленного аортального клапана — диффузная нейтрофильная инфильтрация; В. Интраоперационный биоптат миокарда левого предсердия — лимфоцитарная инфильтрация. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Летальность составила 6,7% (6 пациентов с декомпенсированной формой постковидного миокардита, включая 1 пациентку с гигантоклеточным миокардитом, 2 пациентов с AL-амилоидозом). В одном случае пациенту с лимфоцитарным миокардитом проведена успешная трансплантация сердца.

Обсуждение

В настоящем исследовании представлено 89 случаев постковидного миокардита, развившегося в среднем спустя 8 мес. после COVID-19. Преобладание в клинической картине изолированных нарушений ритма и проводимости в отсутствие систолической дисфункции миокарда позволило выделить аритмический вариант постковидного миокардита. В большинстве случаев симптомные нарушения ритма, возникшие после инфекции, являлись поводом для обращения к врачу. Спектр аритмий варьировал от потенциально жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости (устойчивая желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени) до нечастой НЖЭС. Не выявлено достоверного влияния степени тяжести перенесенной COVID-19 и характера НРС.

До сих пор в литературе имеется недостаточно сведений об аритмиях как о проявлении миокардита, ассоциированного с COVID-19. Не вызывает сомнений высокая частота развития НРС во время острой COVID-19. Факторы риска аритмии у пациентов с COVID-19 могут включать гипоксию; дисбаланс электролитов; острое повреждение миокарда вследствие поражения коронарных артерий, острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса; также лекарственных взаимодействий, например, с препаратами, влияющими на интервал QT.

В октябре 2021г Всемирная организация здравоохранения ввела новый термин — постковидный синдром ("long-COVID", "post-acute COVID-19 syndrome"). Он определяется как синдром, развивающийся через 3 мес. после COVID-19 с симптомами, которые продолжаются не менее 2 мес. и не могут быть объяснены другим диагнозом. Точный механизм развития этого синдрома неясен. Высказаны предположения о недостаточном иммунном ответе на инфекцию, длительной воспалительной реакции, о расстройстве адаптации и повторном заражении SARS-CoV-2 в качестве возможных механизмов развития постковидного синдрома. Симптомы могут включать в себя утомляемость, миалгии, расстройства сна, сердцебиение, затяжной кашель, одышку, субфебрилитет. Вместе с тем порой "неспецифические" симптомы могут скрывать под собой развитие отдаленных осложнений инфекции [11]. Это подчеркивает необходимость тщательного обследования пациентов с жалобами на приступы сердцебиения, перебои в работе сердца или необъяснимые эпизоды потери сознания.

В 2023г описан случай развития неустойчивой желудочковой тахикардии у 17-летнего пациента с верифицированным лабораторно (повышение уровня тропонина) и при МРТ миокардитом, ассоциированным с вакцинацией мРНК-вакциной против COVID-19, в отсутствие убедительных данных о перенесенной ранее инфекции. Трансторакальная

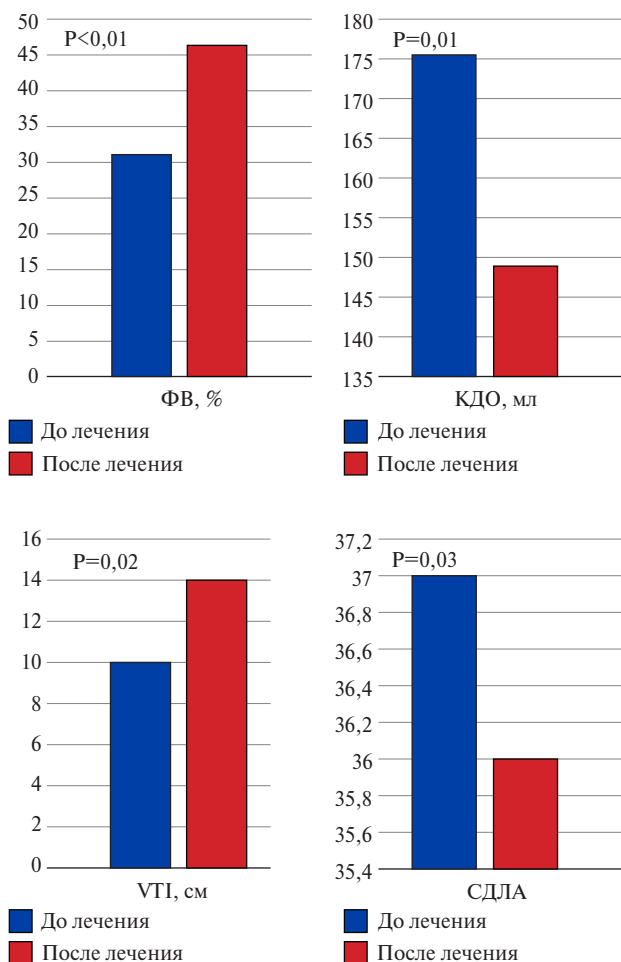


Рис. 8. Динамика структурно-функциональных параметров сердца у больных с декомпенсированным вариантом постковидного миокардита в результате фоне комплексной терапии.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, VTI — интеграл линейной скорости потока (velocity time integral).

ЭхоКГ не выявила структурной патологии сердца, что позволяет расценить состояние как аритмический вариант миокардита, ассоциированного с вакцинацией [12].

Описан случай аутопсийного исследования миокарда у 69-летнего мужчины с рефрактерным кардиогенным шоком [13]. ПЦР мазков из носоглотки и образцов бронхоальвеолярного лаважа РНК SARS-CoV-2 дали отрицательные результаты. При аутопсии выявлен незначительный коронарный атеросклероз. Морфологическое исследование миокарда выявило наличие интенсивной мультифокальной воспалительной инфильтрации в желудочках и в межжелудочковой перегородке. При ИГХ анализе антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2 в клетках миокарда, выявлен положительный их титр. При ПЦР-исследовании выявлена РНК SARS-CoV-2, что впервые показало присутствие вирусного генома в миокарде.

В отечественном исследовании 77 аутопсийных образцов миокарда умерших от тяжелой COVID-19 выявлено, что основным морфологическим проявлением инфекции в миокарде является эндотелий с дисплазией и активацией эндотелиоцитов, приводящий к кровоизлияниям, тромбозу артерий и некрозам [14]. Это нашло отражение и в нашем исследовании — доказана высокая частота развития тромбоза миокардита.

Морфологически верифицированные случаи со сроком развития более одного месяца после острой инфекции до сих пор практически не описаны, тем более отсутствуют серии наблюдений, регистры больных с верифицированным постковидным миокардитом, попытки их активного лечения.

Описан клинический случай проведения ЭМБ ЛЖ у ранее здоровой 59-летней пациентки с симптомами выраженной одышки спустя 4 нед. после развития легочных симптомов. В анализах крови наблюдалось повышение уровней кардиоспецифических маркеров. В биоптатах обнаружен геном SARS-CoV-2, иммуногистохимический анализ подтвердил выраженное интрамиокардиальное воспаление в отсутствие признаков некроза. При гистологическом исследовании выявлены гипертрофированные кардиомиоциты. При повторной ЭМБ через 3 нед. отмечены снижение инфильтрации воспалительными клетками, исчезновение вирусного генома, что в совокупности с клиническим улучшением подтвердило регресс миокардита [15]. В нашем исследовании доказана более длительная персистенция вируса в миокарде — вплоть до 18 мес.

Лечение миокардита, помимо стандартной кардиотропной терапии, базируется на ИСТ глюкокортикоидами. При коронавирусном миокардите терапия стероидами обычно не вызывает опасений, ее эффективность обусловлена высокой воспалительной активностью и способностью коронавируса индуцировать спектр аутоиммунных реакций, в т.ч. затяжных. Нами опубликованы первые данные об эффективности монотерапии кортикостероидами в лечении морфологически верифицированного постковидного миокардита с систолической дисфункцией, в т.ч. при обнаружении РНК в миокарде [16]. В настоящем исследовании эти данные получили подтверждение в более многочисленной когорте больных, причем до назначения ИСТ применение ААТ и/или стандартной кардиотропной терапии хронической СН достаточного эффекта не имело.

В наиболее тяжелых случаях миокардит требует трансплантации сердца. Из более чем 6 тыс. пациентов в возрасте старше 18 лет, перенесших трансплантацию сердца с июля 2020г по май 2022г в базе данных United Network for Organ Sharing (США), у 12 (0,2%) пациентов был постковидный миокардит [17]. При этом однолетняя выживаемость без отторже-

ния трансплантата составила 100% среди пациентов с COVID-19-ассоциированным миокардитом и 88,5% среди пациентов, перенесших трансплантацию сердца по другим причинам. Несмотря на сравнительно небольшой объем выборки, в нашем исследовании отмечен один случай успешной трансплантации сердца у пациента с активным лимфоцитарным миокардитом и падением фракции выброса до 19%. Это доказывает возможность развития крайне тяжелых вариантов SARS-CoV-2-ассоциированных миокардитов, когда возможности медикаментозных и немедикаментозных мер коррекции сердечной деятельности оказываются неэффективными.

В то же время исследования последних лет показали эффективность и безопасность терапии кортикостероидами при обнаружении парвовирусного генома в миокарде при ЭМБ [18, 19]. Данные об успешном использовании гидроксихлорохина в лечении постковидного миокардита ограничены небольшими исследованиями.

Заключение

Инфекция SARS-CoV-2 может приводить к развитию не только острого, но и подострого/хронического миокардита, клинические проявления которого развиваются в среднем через 8 мес. (от 1 мес. до 3 лет) после острой COVID-19. Постковидный миокардит проявляется в двух основных клинических формах — аритмической с изолированными политопными нарушениями ритма и/или проводимости сердца и декомпенсированной с систолической дисфункцией с дилатацией камер или без нее и высокой частотой правожелудочковой недостаточности.

В качестве основных механизмов постковидного миокардита следует рассматривать длительную персистенцию вируса в миокарде в сочетании с высокой аутоиммунной активностью. Постковидный миокардит может сочетаться с первичными (в т.ч. генетическими детерминированными) кардиомиопатиями, с AL-амилоидозом, значительно ухудшая их течение.

Морфологически наиболее часто выявлялся лимфоцитарный миокардит, однако частота неблагоприятных морфологических вариантов (эозинофильного и гигантоклеточного) также была высока и составила 10,5% и 2,6% случаев, соответственно. Отмечено и одновременное развитие небактериального тромбоза миокардита, инфекционного эндокардита с формированием клапанных пороков сердца.

Подходы к лечению постковидного миокардита включали в себя назначение ИСТ (глюкокортикоиды в дозе 16-32 мг/сут. у 68,5% больных, гидроксихлорохин 200-400 мг/сут. у 33,7%). При аритмической форме постковидного миокардита полное подавление аритмии достигнуто в 25% случаев, частичное в 58,3%, в одном случае имплантирован кардиостимулятор. У больных с декомпенсированным

вариантом миокардита кортикостероиды оказались эффективны независимо от наличия генома/белков вируса в миокарде: средняя фракция выброса увеличилась до 47 [38,5%; 53%], $p < 0,01$, достоверно уменьшились размеры левых камер, давление в легочной артерии, степень регургитации на клапанах.

Частота неблагоприятных исходов оказалась достаточно высока и составила 6,7%.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Çınar T, Hayiroğlu Mİ, Çiçek V, et al. COVID-19 and acute myocarditis: current literature review and diagnostic challenges. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66:48-54. doi:10.1590/1806-9282.66.S2.48.
- Galeone A, Bernabei A, Pesarini G, et al. Ten-Year Experience with Endomyocardial Biopsy after Orthotopic Heart Transplantation: Comparison between Trans-Jugular and Trans-Femoral Approach. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(4):115. doi:10.3390/jcdd11040115.
- Blagova OV, Sulimov VA, Nedostup AV, et al. Myocardial biopsy in general care clinic: patients selection, the results, significance for treatment strategy. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(5):82-92. (In Russ.) Благова О. В., Сулимов В. А., Недоступ А. В. и др. Опыт проведения биопсии миокарда в терапевтической клинике: отбор пациентов, Непосредственные результаты, значение в выборе тактики лечения. *Российский кардиологический журнал.* 2015;(5):82-92. doi:10.15829/1560-4071-2015-5-82-92.
- Fairweather D, Beetler DJ, Di Florio DN, et al. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. *Circ Res.* 2023;127(10):1302-19. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321878.
- Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1861-2. doi:10.1093/eurheartj/ehaa286.
- Sassone B, Muser D, Bruno A, et al. Concealed SARS-CoV-2 interstitial pneumonia unmasked by infarct-like acute myocarditis. *Eur Heart J Case Rep.* 2020;4(F1):1-2. doi:10.1093/ehjcr/ytaa158.
- Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, et al. One-Year Risk of Myocarditis After COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2023;39(6):839-44. doi:10.1016/j.cjca.2022.12.003.
- Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, et al. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(11):e13679. doi:10.1111/eci.13679.
- Blagova O, Lutokhina Y, Savina P, et al. Corticosteroids are effective in the treatment of viruspositive post-COVID myoendocarditis with high autoimmune activity. *Clin Cardiol.* 2023;46(3):352-4. doi:10.1002/clc.23978.
- Ammirati E, Moslehi JJ. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. *JAMA.* 2023;329(13):1098-113. doi:10.1001/jama.2023.3371.
- Al-Jahdhami I, Al-Naamani K, Al-Mawali A. The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). *Oman Med J.* 2021;36(1):e220. doi:10.5001/omj.202191.
- Sheth SP, Gandhi R. Ventricular Arrhythmia and COVID-19 Vaccine-associated Myocarditis. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(4):e112-e113. doi:10.1097/INF.0000000000003833.
- Gauchotte G, Venard V, Segondy M, et al. SARS-Cov-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study. *Int J Legal Med.* 2021;135(2):577-81. doi:10.1007/s00414-020-02500-z.
- Mitrofanova LB, Makarov IA, Runov AL, et al. Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):4810. (In Russ.) Митрофанова Л. Б., Макаров И. А., Рунов А. Л. и др. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):4810. doi:10.15829/1560-4071-2022-4810.
- Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. *Int J Infect Dis.* 2021;102:70-2. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.012.
- Blagova OV, Ainnetdinova DK, Kogan EA, et al. Infective and nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with post-COVID-19 viral-immune myocarditis. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(9):4827. (In Russ.) Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Коган Е. А. и др. Инфекционный и небактериальный тромбознокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(9):4827. doi:10.15829/1560-4071-2022-4827.
- Gill G, Roach A, Rowe G, et al. Heart transplantation for COVID-19 myopathy in the United States. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42(4):447-50. doi:10.1016/j.healun.2022.09.020.
- Blagova O, Lutokhina Y, Kogan E, et al. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-Cov-2 persistence and high level of antiheart antibodies. *Clin Cardiol.* 2022;45(9):952-9. doi:10.1002/clc.23886.
- Mele D, Flamigni F, Rapezzi C, et al. Myocarditis in COVID-19 patients: current problems. *Intern Emerg Med.* 2021;16(5):1123-9. doi:10.1007/s11739-021-02635-w.