

Благова О.В.¹, Коган Е.А.¹, Лутохина Ю.А.¹, Куклева А.Д.¹,
Айнетдинова Д.Х.¹, Новосадов В.М.¹, Рудь Р.С.¹, Зайцев А.Ю.¹,
Зайденов В.А.², Куприянова А.Г.³, Александрова С.А.⁴, Фомин В.В.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² Городская клиническая больница №52 ДЗМ, Москва, Россия

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной

научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва, Россия

ПОСТКОВИДНЫЙ МИОЭНДОКАРДИТ ПОДОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, РОЛЬ ПЕРСИСТЕНЦИИ КОРОНАВИРУСА И АУТОИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ

<i>Цель</i>	Изучение клинических особенностей миоэндокардита и его возможных механизмов (включая персистенцию SARS-Cov-2 в миокарде) в отдаленные сроки после COVID-19.
<i>Материал и методы</i>	В когортное проспективное исследование включены 15 больных 47,8±13,4 лет (из них 8 мужчин) с постковидным миокардитом. Диагноз COVID-19 подтвержден у всех пациентов. Медиана времени обращения после COVID-19 составила 4 [3; 7] мес. Диагноз миокардита подтвержден при магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца (n=10) и с помощью эндомикардиальной биопсии правого желудочка (n=6). Выполнялись ПЦР (для выявления вирусов в миокарде), иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к антигенам SARS-Cov-2, определение уровня антикардиальных антител, эхокардиография, Холтеровское мониторирование. Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз исключен у всех больных старше 40 лет.
<i>Результаты</i>	У всех пациентов отмечена четкая связь появления или обострения кардиальных симптомов с перенесенным COVID-19. У 11 из них до COVID-19 не было признаков заболевания сердца; у 4 пациентов ранее наблюдалась умеренная аритмия или сердечная недостаточность (СН) при отсутствии диагноза миокардита. Симптомы миокардита возникли через 1–5 мес. после COVID-19. При МРТ выявлены типичное отсроченное накопление гадолиния, признаки гиперемии, в одном случае – отек. Уровень антикардиальных антител оказался повышен в 3–4 раза у 73% больных. Наблюдались два основных клинических варианта постковидного миокардита. 1. Аритмический (n=6) – вновь развившаяся экстрасистолия, мерцательная аритмия при отсутствии систолической дисфункции. 2. Декомпенсированный вариант с систолической дисфункцией и бивентрикулярной СН (n=9). Средняя фракция выброса левого желудочка составила 34,1±7,8%, его конечно-диастолический размер 5,8±0,7 см. В одном случае миокардит сопровождался признаками IgG4-негативного аортита. РНК SARS-Cov-2 обнаружена в 5 из 6 биопсий миокарда. Самый длительный период персистенции SARS-Cov-2 в миокарде составил 9 мес. после COVID-19. При использовании антител к Spike-антигену и нуклеокапсиду SARS-Cov-2 обнаружен в кардиомиоцитах, эндотелии и макрофагах. У 5 больных диагностирован лимфоцитарный миокардит; у 1 – гигантоклеточный. У 3 пациентов наблюдались признаки эндокардита (инфекционного, лимфоцитарного с пристеночным тромбозом).
<i>Заключение</i>	Подострый/хронический постковидный миоэндокардит (с изолированными аритмиями либо систолической дисфункцией) характеризуется длительной (до 9 мес.) персистенцией SARS-Cov-2 в миокарде в сочетании с высокой иммунной активностью. Эндокардит может протекать как инфекционный либо небактериальный тромбоэндокардит. Требуется изучения возможности использования кортикостероидов и антикоагулянтов в лечении постковидного миоэндокардита.
<i>Ключевые слова</i>	Постковидный миокардит; постковидный эндокардит; COVID-19; SARS-Cov-2; эндомикардиальная биопсия
<i>Для цитирования</i>	Blagova O.V., Kogan E.A., Lutokhina Yu.A., Kukleva A.D., Ainetdinova D.H., Novosadov V.M. et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(6):11–27. [Russian: Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. <i>Кардиология</i> . 2021;61(6):11–27]
<i>Для цитирования</i>	Благова Ольга Владимировна. E-mail: blagovao@mail.ru

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), официально объявленная в марте 2020 г., продолжает-ся больше года и в значительной степени определяет ежедневную клиническую практику врачей самых разных специальностей, в том числе кардиологов. Те аналогии, которые проводились с гриппом и другими вирусными инфекциями в первые месяцы пандемии, на сегодня уже не выдерживают критики по целому ряду причин. Мы не будем касаться масштабов самой пандемии и уровня летальности при COVID-19 – они говорят сами за себя. С точки зрения кардиолога наиболее значимыми отличиями инфекции, вызванной SARS-Cov-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), являются ее несомненное отрицательное влияние на течение хронических болезней сердца [1] и способность индуцировать затяжной миокардит. По масштабу этих последствий COVID-19 трудно сопоставить с какой-либо иной респираторной инфекцией.

Достаточно сказать, что на момент написания данной статьи (март 2021 г.) среди пациентов нашего кардиологического отделения от 50 до 80% перенесли COVID-19 и связывают с ней ухудшение своего состояния (нарастание одышки, сердцебиения, дестабилизацию артериального давления, нарушений ритма, значительное снижение переносимости физических нагрузок и т.д.). При этом сроки после острой COVID-19 варьируют от нескольких недель до полугода и более. У части больных именно прогрессирование кардиологических симптомов стало основанием для исследования уровня иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-Cov-2 и ретроспективной диагностики этой инфекции. Отдельную категорию представляют собой пациенты с ранее диагностированным хроническим миокардитом, по поводу которого проводится иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Первые наблюдения за такими больными говорят об относительно благоприятном течении COVID-19 на этом фоне [2], однако необходимо длительное специальное исследование. То же касается и пациентов с различными кардиомиопатиями (гипертрофической и т.п.).

Предметом настоящего исследования стал в первую очередь миокардит, непосредственно индуцированный SARS-Cov-2. В первые месяцы пандемии оставался открытым и вызывал определенный скепсис экспертов вопрос о возможности прямого повреждения вирусом миокарда с развитием типичного воспаления – чаще обсуждались невоспалительные механизмы поражения сердца. В последовательной серии работ разных авторов коронавирусный миокардит был, в конце концов, несомненно верифицирован. Следует назвать первое выявление SARS-Cov-2 (при электронной микроскопии) с минимальной инфильтрацией в прижизненных биоптатах мио-

карда больного с COVID-19 и кардиогенным шоком [3], а также идентификацию РНК вируса в миокарде больных с морфологической и клинической картиной миокардита [4, 5]. В этом ряду стоит и наше описание панкардита в аутопсийных наблюдениях пациентов с COVID-19 [6]; позднее в миокарде всех больных также была выявлена РНК SARS-Cov-2.

Однако все эти и немногочисленные последующие описания касаются только случаев острого коронавирусного миокардита. Максимальный срок после острой COVID-19, в который выявляли морфологические признаки миокардита в сочетании с персистенцией SARS-Cov-2, составляет лишь 4 недели [7]. В отношении поражения сердца и, в частности, миокардита, прилагательное «постковидный» пока не используется. Вместе с тем общепризнанной особенностью COVID-19 стала ее способность индуцировать пролонгированные во времени, устойчивые симптомы как общего (астения, снижение когнитивных функций), так и специфического характера, что послужило основанием для появления термина «постковидный синдром» [8]. Используется также понятие «long COVID», которое обычно подразумевает пролонгированный воспалительный ответ у больных с коронавирусной инфекцией [9]. Воспалительное поражение миокарда может быть компонентом этого синдрома и следствием пролонгированного системного воспаления, что требует специального изучения с применением прижизненной морфологической диагностики (биопсии миокарда).

Цель исследования

Изучение клинических особенностей миокардита и его возможных механизмов (в том числе персистенцию SARS-Cov-2 в миокарде) в отдаленные сроки после острой COVID-19.

Материал и методы

В одноцентровое когортное проспективное исследование включены 15 больных (8 мужчин и 7 женщин, средний возраст $47,8 \pm 13,4$, 24–65 лет) с диагнозом «постковидный миокардит». Обследование и лечение проводилось в кардиологическом отделении Факультетской терапевтической клиники им.В.Н. Виноградова Сеченовского университета.

Критериями включения были перенесенная и верифицированная серологически COVID-19 в анамнезе, появление или заметное прогрессирование симптомов поражения сердца [нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности (ХСН)] после COVID-19, наличие хотя бы двух из трех Lake Louise критериев миокардита 2018 г. по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием и/или далласских

морфологических критериев миокардита согласно рекомендациям ESC 2013 г. [10, 11].

Критериями исключения явились наличие верифицированного при МРТ и/или эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) миокардита в анамнезе, проведение ИСТ, гемодинамически значимые (более 50%) стенозы коронарных артерий (для пациентов старше 40 лет), приобретенные пороки сердца, гипертоническое сердце (гипертрофия более 14 мм), диффузные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты, саркоидоз.

Особенности острой COVID-19. Диагноз COVID-19 был подтвержден положительными результатами ПЦР в 40% и последующим появлением и сохранением IgG к SARS-Cov-2 у всех пациентов. На момент поступления в клинику ПЦР-тест был отрицательным у всех больных. Низкий процент положительных назофарингеальных мазков объясняется их поздним выполнением либо их невыполнением (отсутствием подозрения на COVID-19 в период лихорадки). Перенесенная COVID-19 заподозрена и диагностирована ретроспективно у 1/3 больных (5 из 15). Ни в одном случае течение COVID-19 не было тяжелым.

Госпитализация по поводу острой COVID-19 потребовалась лишь 4 больным. Двусторонняя вирусная пневмония была диагностирована у 7 из 10 пациентов, которым выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: в 5 случаях объем поражения не превышал 25% (КТ-1), у двоих больных он составил 25–50% (КТ-2) [12]. У троих пациентов развилась дыхательная недостаточность 1-й степени; необходимости в неинвазивной или инвазивной вентиляции легких не возникло ни в одном случае. Уровень тропонина не оценивался. Лечение было различным, однако стероидная терапия (дексаметазон внутримышечно) проводилась лишь одному больному. У него же признаки систолической дисфункции выявлялись уже во время госпитализации [снижение фракции выброса (ФВ)]; у других больных кардиальных симптомов не было.

Сопутствующие заболевания. Средний индекс массы тела составил $26,0 \pm 4,6$ кг/м², ожирение 1-й степени имело у 3 больных. По одному пациенту имели сахарный диабет 2 типа и перенесенный в детстве острый лимфолейкоз, по 6 больных – гиперлипидемию и артериальную гипертензию 2–3-й степени (в анамнезе), которая хорошо контролировалась и не привела к развитию значимой гипертрофии левого желудочка (ЛЖ).

У большинства (11 из 15) пациентов до развития COVID-19 никаких симптомов заболевания сердца не было. У одного из бессимптомных на момент COVID-19 больных в юности был диагностирован двусторонний аортальный клапан без значимого нарушения функции клапана. У 4 пациентов до развития COVID-19

имелись симптомы возможного заболевания сердца, характер которого оставался неясным. В одном случае это были полиморфные нарушения ритма [желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), мерцательная аритмия (МА)] без значимой систолической дисфункции, еще у троих больных выявлялась дисфункция ЛЖ (умеренное снижение ФВ на уровне 45–50%), которая ретроспективно могла рассматриваться как дебют миокардита. Однако диагноз ни в одном случае поставлен не был, ИСТ не проводилась.

После COVID-19 у всех больных отмечены появившиеся выраженные кардиальные симптомы и значительное ухудшение их состояния. Непосредственно во время COVID-19 диагноз миокардита не был поставлен или заподозрен ни в одном случае. Медиана обращения в клинику после COVID-19 составила 4 месяца [3; 7], от 2 до 9 месяцев, срок появления симптомов после острой COVID-19 составлял от 3 недель до 5 месяцев.

Методы обследования. Диагноз миокардита был подтвержден с помощью МРТ сердца у 10 больных и с помощью ЭМБ правого желудочка (ПЖ) у 6 больных. Исследование биоптатов миокарда проводилось на кафедре патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова Сеченовского университета. Оно включало окраски гематоксилин-эозином и по Ван Гизону, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к CD3, CD20, CD45, CD68, тул-подобным рецепторам 4-го и 9-го типов, а также к антигенам SARS-Cov-2 (нуклеокапсидному и Spike-антигену). Последнее исследование выполнено в рамках гранта РФФИ №20-315-90021/20.

Дополнительно проводилось исследование миокарда методом ПЦР на ДНК парвовируса В19, вирусов герпеса 1, 2, 6, 8 типов, герпеса зостер, вируса Эпштейн-Барра, цитомегаловируса, аденовирусов (ООО «ДНК-технология»), а также РНК SARS-Cov-2 (материал направлялся на исследование в ФГБНУ ЦНИИ туберкулеза). Из полученных фрагментов ткани сердца выделяли тотальную РНК с применением RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия). Для идентификации SARS-CoV-2 использовали набор для одноэтапной ПЦР в реальном времени QuantiTect (Qiagen). Подбор праймеров осуществлялся на основании общедоступных материалов о последовательностях ДНК и мРНК генов в базе данных NCBI с использованием программы Primer-BLAST.

Всем пациентам выполнены определение уровня антикардиальных антител (АКА) в крови методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа, эхокардиография (ЭхоКГ) и Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз исключен у всех больных старше 40 лет (у 7 при коронарографии, у 4 при мультиспиральной КТ сердца).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с постковидным миокардитом

Параметр	Аритмический вариант	Декомпенсированный вариант	Все больные
№	6	9	15
Мужчины/ женщины	2/4	6/3	8/7
Средний возраст, лет	34 [27; 57]	55 [45; 60]	47,8±13,4
Отсутствие симптомов до COVID-19	6 (100%)	5 (55,6%)	11 (73,4%)
Срок обращения после COVID-19, мес.	3 [2; 4,75]	6 [4; 7]	4 [3; 7]
Давность симптомов, мес.	2 [2; 3]	6 [3,5; 18]	3 [2; 10]
Класс ХСН, NYHA	0	3 [3; 3,5]	3 [0; 3]
Лейкоциты, ×10 ⁹	5,4 [4,42; 6,65]	6,6 [5,2; 11,15]	6,37 [4,7; 7,49]
Нейтрофилы, ×10 ⁹	2,7 [2,2; 3,6]	3,2 [2,65; 8,7]	2,89 [2,46; 4,33]
Лимфоциты, ×10 ⁹	2,0 [1,3; 2,9]	1,7 [1,35; 2,5]	1,81 [1,38; 2,9]
Гемоглобин, г/л	146,5±18,2	136,8±25,0	140,7±22,4
СРБ, мг/л	1 [0,75; 1,25]	5 [2; 30]	2 [1; 13]
Специфический АНФ, п	3 (50%)	5 (55,6%)	8 (44,4%)
Повышение АКА в 3 и более раза, п	6 (100%)	8 (88,9%)	14 (93,3%)
КДР левого желудочка, см	4,7±0,4	5,8±0,7	5,3±0,8
КДО левого желудочка, мл	82,3±18,3	153,8±46,2	125,2±51,5
КСО левого желудочка, мл	33,2±8,2	104,8±37,6	60 [37; 128]
ФВ левого желудочка, %	59,2±5,3	34,1±7,8	44,1±14,4
Левое предсердие, см	3,4±0,6	4,5±1,0	4,1±1,0
Объем левого предсердия, мл	43,8±17,5	66 [52; 99]	58 [38; 78]
Объем правого предсердия, мл	37,5±13,7	52 [37,5; 73,5]	43 [33; 65]
Правый желудочек, см	2,1±0,4	3,5±0,4	2,9±0,8
СДЛА, мм рт. ст.	24,2±4,3	40,7±11,2	34,1±12,2
Митральная регургитация, степень	0,25 [0; 1,125]	1 [1; 1,75]	1 [0,5; 1,5]
Трикуспидальная регургитация, степень	0,5 [0; 1]	1 [1; 1,75]	1 [0,5; 1]
Метилпреднизолон, п	3 (50%)	8 (88,9%)	11 (73,3%)
Доза метилпреднизолона, мг/сут.	16 [16; 16]	28 [12; 32]	16 [16; 32]
Гидроксихлорохин 200 мг, п	6 (100%)	–	6 (40%)

ХСН – хроническая сердечная недостаточность. СРБ – С-реактивный белок, АНФ – антинуклеарный фактор, АКА – антикардиальные антитела, КДР – конечно-диастолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ – фракция выброса, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS statistics v.22. Дискретные данные представлены в виде абсолютного значения и процентов, непрерывные данные – в виде среднего арифметического ± среднее квадратичное отклонение в случае нормального распределения (оценивалось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова) или в виде квартилей 50 [25; 75], если распределение отличалось от нормального.

Этический комитет. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на исследования (включая биопсию миокарда), одобренную локальным этическим комитетом Сеченовского университета.

Результаты

Общая клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. На основании анализа клинической картины заболевания выделено два основных варианта постковидного миокардита, который у части больных

сочетался с эндокардитом: аритмический и декомпенсированный.

Аритмический вариант постковидного миокардита (6 больных)

Основным проявлением данного варианта стало развитие нарушений ритма сердца, которые субъективно плохо переносились, ранее никогда не ощущались и не регистрировались. Острая фаза COVID-19 протекала легко у всех больных – лишь в двух случаях выявлена минимальная пневмония (КТ-1), в одном случае изменений при КТ не было, остальным исследование не проводилось. Ни один пациент не был госпитализирован по поводу COVID-19, у двоих она диагностирована ретроспективно. Аритмии отсутствовали в острую фазу у всех больных, появились в сроки от 1 до 3 месяцев и стали поводом для обращения в клинику в среднем через 3 месяца. У одной из пациенток развитие аритмии совпало со второй волной лихорадки (через 3–4 недели от начала забо-

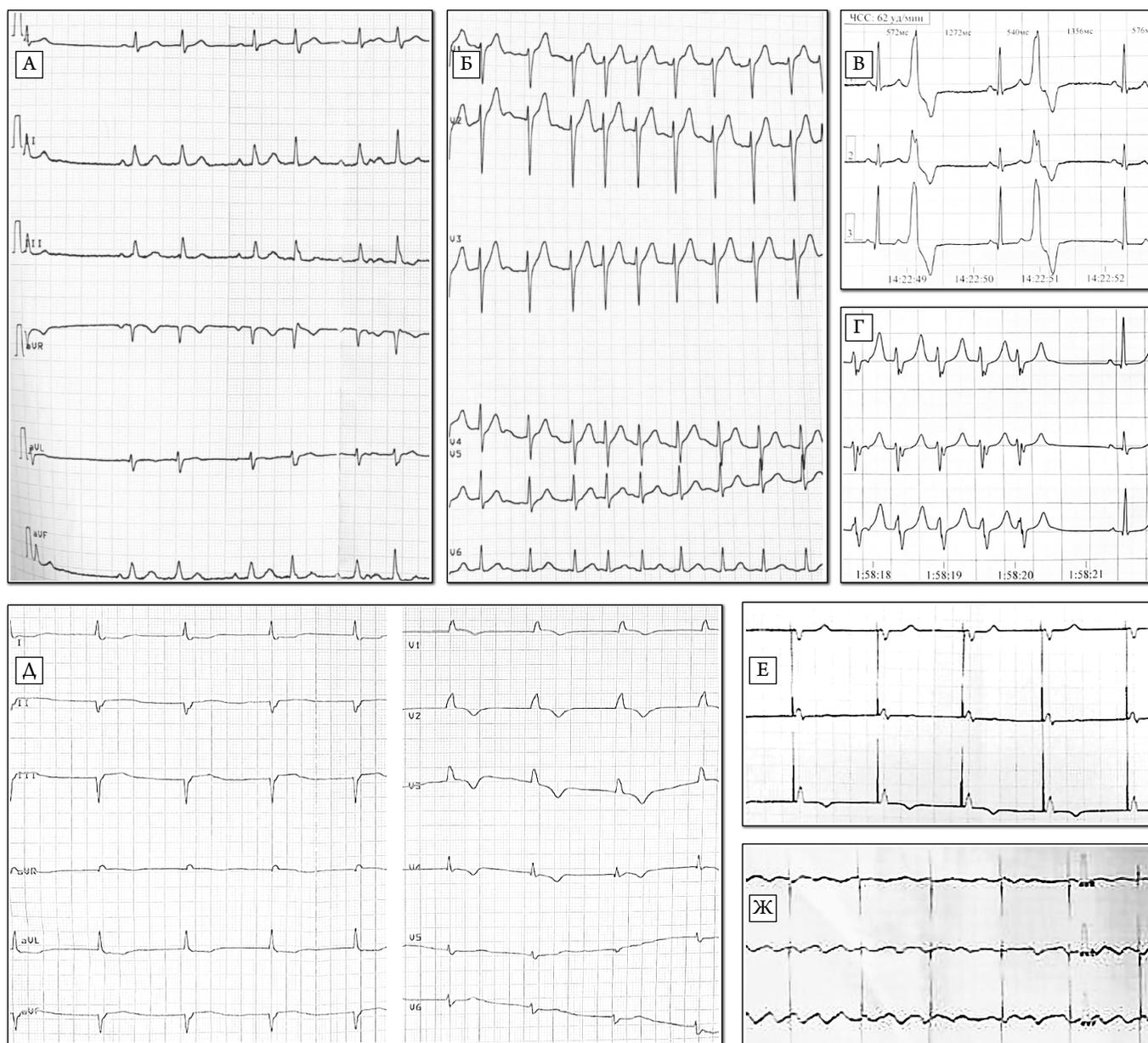
левания), у остальных кардиальные симптомы разворачивались позже и изолированно.

Нарушения ритма были представлены непрерывно рецидивирующей МА (у двоих мужчин), изолированной частой наджелудочковой (4–15 тыс./сутки) или желудочковой (22–36 тыс./сутки) экстрасистолией у женщин, рис. 1 А–Г. Других изменений на ЭКГ отмечено не было. При ЭхоКГ не выявлено гипертрофии, дилатации камер сердца и снижения сократимости, а также выпота в полости перикарда. Диагноз миокардита подтвержден при МРТ: выявлялись диффузное или очаго-

вое субэпикардальное/интрамиокардиальное отсроченное накопление гадолиния в миокарде желудочков и предсердий, признаки гиперемии, увеличенное время релаксации миокарда в режиме T2 и «нативного» миокарда в режиме T1, в единичных случаях – отека (рис. 2 З, И). Данных за иные аритмогенные заболевания (правожелудочковую кардиомиопатию, некомпактный миокард) при данном варианте миокардита получено не было.

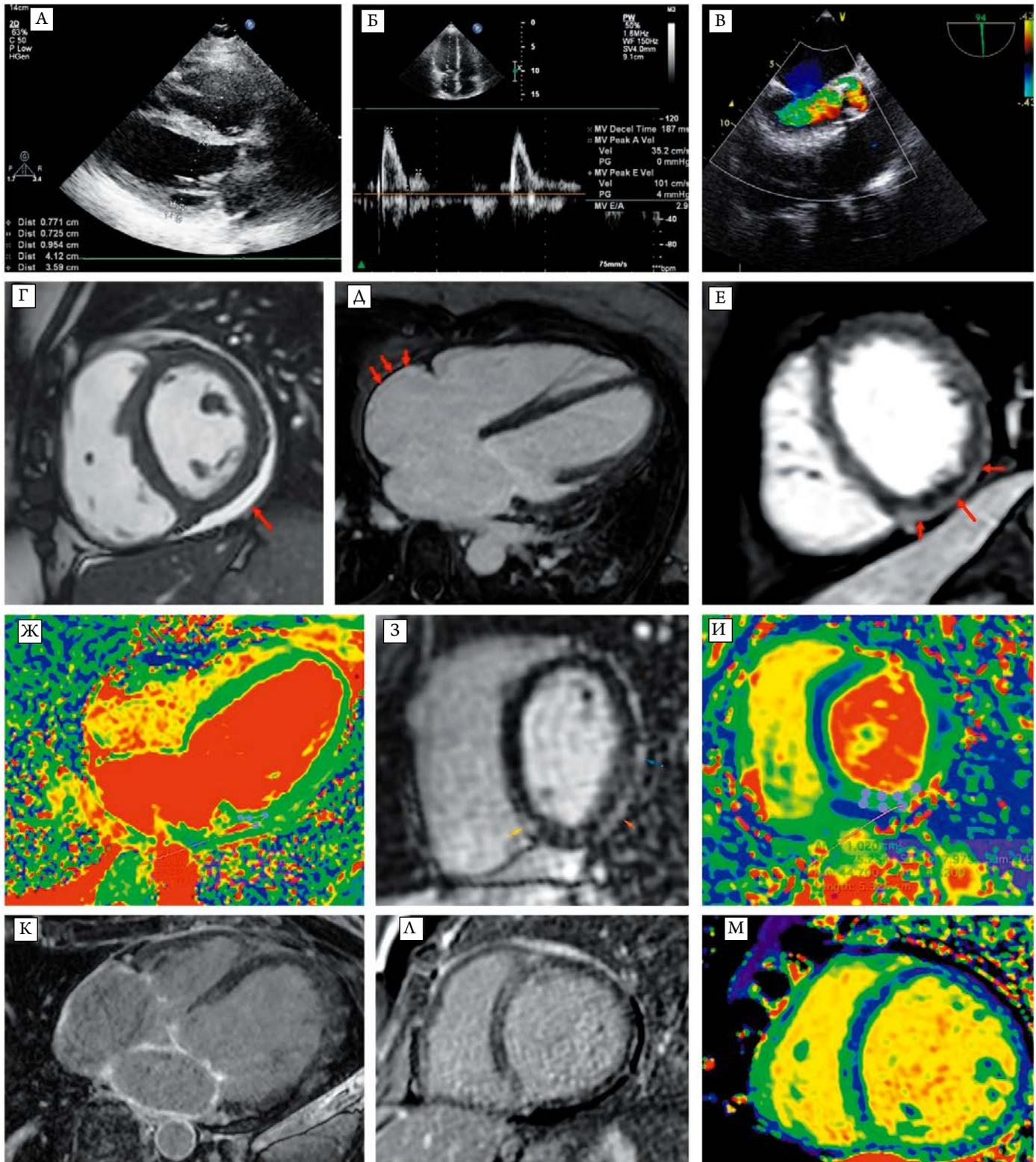
Кроме того, у всех больных выявлено повышение в 3–4 раза антител к различным антигенам сердца (чаще

Рисунок 1. Нарушения ритма и проводимости у больных с аритмической (А–Г) и декомпенсированной (Д–Ж) формами постковидного миокардита



А, Б – ЭКГ, скорость записи 25 мм/с; частая наджелудочковая экстрасистолия и мерцательная аритмия у больного 33 лет;
 В, Г – фрагменты Холтеровского мониторинга ЭКГ; желудочковая бигеминия, неустойчивая желудочковая тахикардия у больной 28 лет.
 Д–Ж – ЭКГ, скорость записи 25 мм/с: замещающий АВ узловой ритм (Д) и навязанный стимулятором желудочковый ритм (Е)
 у больной 46 лет с гигантоклеточным миокардитом и синдромом «немного предсердия»;
 трепетание-фибрилляция желудочков с неэффективной работой ЭКС и полной электромеханической диссоциацией (Ж).

Рисунок 2. ЭхоКГ (А–В) и МРТ-проявления (Д–М) постковидного миоэндокардита у больных с аритмической (З, И) и декомпенсированной (А–Ж, Л–М) формами



Больная 46 лет с гигантоклеточным миокардитом и синдромом «немного предсердия»:

А – дилатация ПЖ при нормальном размере ЛЖ; Б – диастолическая дисфункция по рестриктивному типу (Е/А 2,9);
 Г – выпот в полости перикарда (стрелка); Д - очаги отсроченного накопления по миокарду правого предсердия (стрелки);
 Е – очаги отсроченного накопления по миокарду задней стенки ЛЖ и задне-перегородочному сегменту (стрелки).

Больной 39 лет с сочетанием инфекционного эндокардита и лимфоцитарного миокардита:

В – вегетация на двустворчатом аортальном клапане (стрелка) и регургитация II степени; Ж – карта T2, отек по боковой базальной трети.
 Больная 28 лет с аритмическим миокардитом: З – отсроченное контрастирование в ЛЖ; И – карта T2, отек по задней стенке ЛЖ.

Больной 44 лет с сочетанием аритмогенной кардиомиопатии и миокардита: отсроченное контрастирование миокарда в предсердиях (К) и желудочках (Л); М – карта T1 – диффузные изменения по задне-перегородочному сегменту.

всего – к антигенам волокон проводящей системы). Антитела к ядрам кардиомиоцитов [специфический антинуклеарный фактор (АНФ)] в титрах от 1:40 до 1:160 обнаружен у 3 больных (в норме он отсутствует). Общевоспалительные изменения в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы не были отмечены ни разу.

Подходы к лечению аритмического варианта постковидного миокардита

Пациенту с ФП потребовалось назначение амиодарона, у остальных полный антиаритмический эффект был достигнут назначением лаптаконитина гидробромида, в одном случае в сочетании с соталолом. В половине случаев базисная терапия миокардита была представлена метилпреднизолоном 16 мг/сутки в сочетании с гидроксихлорохином 200 мг раз в день, остальным назначена монотерапия гидроксихлорохином. Побочных реакций на стационарном этапе лечения не отмечено.

Декомпенсированный вариант постковидного миоэндокардита (9 больных)

Все пациенты с данным вариантом поступили в клинику в связи с застойной ХСН III–IV функционального класса, которая у 7 из 9 больных носила характер бивентрикулярной (с периферическими отеками, гепатомегалией, выпотом в полостях). Тяжелого течения острой фазы COVID-19 не отмечено ни в одном случае: два пациента узнали о перенесенной коронавирусной инфекции ретроспективно, остальным в период лихорадки или несколько позже была выполнена КТ легких, показавшая отсутствие пневмонии у двоих, двустороннюю вирусную пневмонию у остальных (стадия КТ-1 у троих и КТ-2 у двоих). Госпитализированы по этому поводу были четверо, однако ни в одном случае показанием к госпитализации не стало поражение сердца.

У 4 пациентов данной подгруппы еще до развития COVID-19 имелись симптомы заболевания сердца, однако ни в одном случае не ставился диагноз миокардита и не проводилась ИСТ. Так, у пациента 44 лет с наиболее длительным кардиологическим анамнезом (табл. 2 и рис. 2 К–М, 3Г) многие годы регистрировались нарушения ритма (частая ЖЭ, пароксизмальная ФП), в 2019 г. была выполнена радиочастотная изоляция устьев легочных вен с хорошим эффектом, однако этиология аритмии установлена не была, выраженной дисфункции ЛЖ не отмечено.

Еще у троих имелись больных признаки дисфункции ЛЖ (умеренное снижение ФВ на уровне 45–50%, ретроспективно можно предполагать дебют миокардита), однако именно инфицирование SARS-Cov-2 привело к заметному усугублению симптоматики и, в первую очередь, прогрессированию ХСН. У всех четырех пациентов с предшествующим анамнезом диагноз миокарди-

та не только подтвержден морфологически, но и доказана его непосредственная связь с COVID-19 (выявлена РНК SARS-Cov-2 в миокарде, см. далее), что послужило основанием для включения их в настоящее исследование. У оставшихся 5 больных кардиальные симптомы, а также изменения при ЭхоКГ до развития COVID-19 полностью отсутствовали.

Появление и/или нарастание явлений застойной ХСН отмечалось в сроки от 2 до 5 месяцев после COVID-19, в клинику пациенты обратились в среднем через полгода (табл. 1). По данным ЭхоКГ у большинства имелась дилатация всех (в том числе правых) камер сердца со снижением ФВ ЛЖ до 20–30%, однако степень дилатации ЛЖ была умеренной, что подтверждало недавний характер процесса (рис. 2 А, Б). Высокой легочной гипертензии и признаков тромбоэмболии легочной артерии не выявлено ни разу, что исключало вторичную природу дисфункции миокарда. Лишь у двоих больных имелась персистирующая ФП, которая вносила некоторый вклад в усугубление ХСН, но не играла ведущей роли. У 2/3 пациентов регистрировались ЖЭ и неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ). По одному больному имели впервые возникшую блокаду левой ножки пучка Гиса и атриовентрикулярную блокаду с паузами до 5 с на фоне ФП (имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, ИКД).

Наиболее злокачественные нарушения ритма и проводимости отличали пациентку 46 лет с сочетанием развившегося за несколько месяцев синдрома «немного предсердия» с замещающим узловым ритмом, чередованием блокады левой и правой ножек пучка Гиса, и возникшими лишь в финале ЖЭ и устойчивой ЖТ, которая привела к внезапной смерти и безуспешной реанимации с полной электромеханической диссоциацией. Убедительных показаний к имплантации ИКД не было (ФВ составляла 37%), с большими техническими трудностями был имплантирован электрокардиостимулятор, удалось навязать ритм лишь через желудочковый электрод (рис. 1 Д–Ж). При МРТ (рис. 2 Г–Е) был выявлен участок интрамиокардиального отсроченного контрастирования в области межжелудочковой перегородки, но лишь ЭМБ и аутопсия объяснили всю тяжесть миокардита (табл. 2).

У 4 из 9 больных с декомпенсированным миокардитом на момент обследования оставался повышенным уровень С-реактивного белка (СРБ), у троих из них сохранялся умеренный лейкоцитоз. Титры АКА оказались повышены в 3–4 раза у всех пациентов, за исключением одного, специфический АНФ (антитела к ядрам антигенов кардиомиоцитов) выявлен более чем у половины больных. Наиболее яркие общевоспалительные изменения отмечены у пациента с диагностированным при КТ бессимптомным аортитом (в отсутствие критериев болезни Такаясу, антител к цитоплазме нейтрофилов и IgG4),

а также у больного 39 лет с сочетанным инфекционным эндокардитом (ИЭ) (табл. 2).

При МРТ сердца лишь у больного с ИЭ отмечены признаки отека миокарда, у остальных имелись 1–2 критерия миокардита (субэпикардальное и интрамиокардальное отсроченное накопление гадолиния в миокарде преимущественно ЛЖ, увеличение времени релаксации «нативного» миокарда в режиме T1, увеличение ECV (extracellular volume, фракция внеклеточного объема), нарушения перфузии, а также избыточное количество жидкости в перикарде. Особый интерес представляло выполнение МРТ у больного 44 лет с давним аритмическим анамнезом, а также клиническим подозрением на гемохроматоз с поражением сердца. МРТ показала сочетание локальной перегрузки железом (выявлена гетерозиготная мутация в гене HFE), возможных

признаков аритмогенной кардиомиопатии и миокардита. В этой ситуации лишь ЭМБ могла дать точное объяснение возникшей после COVID-19 тяжелой дисфункции ЛЖ (табл. 2).

Результаты морфологического и ИГХ-исследования миокарда

Эндомиокардиальная биопсия ПЖ была выполнена пациентам с наиболее выраженной и устойчивой к лечению ХСН, в том числе с предшествующим кардиологическим анамнезом, когда верификация диагноза была особенно сложна. Клиническая и морфологическая характеристика больных, которым проведена ЭМБ, представлена в табл. 2 и на рис. 3.

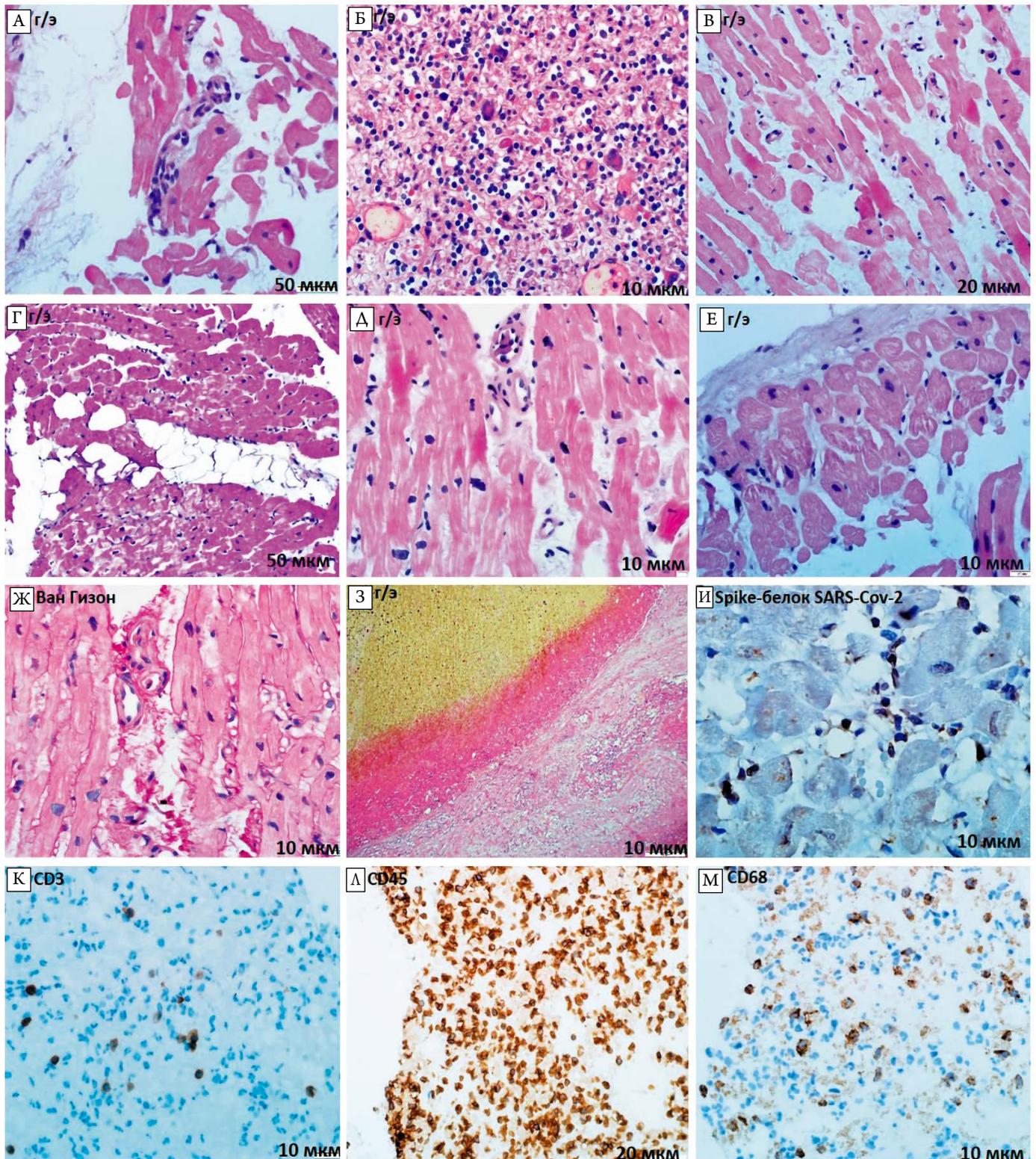
Во всех случаях диагноз активного миокардита был подтвержден. Об активности свидетельствовали призна-

Таблица 2. Характеристика больных с верифицированным морфологически постковидным миокардитом (декомпенсированный вариант)

Параметры/больные	1	2	3	4	5	6
Пол	м	ж	м	ж	м	м
Возраст, лет	56	46	64	45	44	39
Функциональный класс ХСН	III	III–IV	III	III–IV	III–IV	IV
Срок после появления симптомов COVID-19, мес.	6	5	4	2	9	7
Давность кардиологического анамнеза, мес.	6	10	180	16	230	3
Результаты ЭМБ	ЛМ	ГКМ	ЛМ	ЛМ	ЛМ	ЛМ
Эндокардит по данным ЭМБ	–	+	+	–	–	–
Тромбоз по данным ЭМБ	эндокард	эндокард, сосуды	эндокард	сосуды	–	–
РНК SARS-Cov-2 в миокарде	–	+	+	+	+	+
Другие вирусы в миокарде	–	парвов19	–	парвов19	–	–
CD3-лимфоциты на 1 мм ²	15	40	15	10	12	40
CD45-лимфоциты на 1 мм ²	20	60	20	15	35	60
Некроз/цитоллиз	+	++	+	+	+	++
Эндотелиит	++	+	–	++	+	+
Фиброз	+	+++	+	+	+	–
Липоматоз	–	++	–	–	+++	–
Уровень АКА	+	+++	+++	+++	++	+++
Специфический АНФ	–	–	–	–	1:80	1:160
Снижение вольтажа QRS	+	+	+	++	+	–
МРТ (Lake Louise критерии)	–	+(2)	+(1)	–	+(2)	+(2)
КДР ЛЖ, см	5,5	4,1	6,4	6,4	5,6	6,4
КДО ЛЖ, мл	158	63	177	167	163	193
СДЛА, мм рт. ст.	37	50	57	29	40	50
Исходная ФВ ЛЖ, %	43	37	27	21	20	25
Метилпреднизолон, мг/сутки	24	500 в/в 32	32	32	32	–
ФВ ЛЖ в динамике*, %	46	–	48	47	41	39
Имплантиция устройств	–	ЭКС	ИКД	–	–	–
Внезапная сердечная смерть	–	+	–	–	–	–

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия, ЛМ – лимфоцитарный миокардит, ГКМ – гигантоклеточный миокардит, РНК – рибонуклеиновая кислота, АКА – антикардиальные антитела, АНФ – антинуклеарный фактор, МРТ – магнитно-резонансная томография, КДР – конечно-диастолический размер. ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ – фракция выброса, ЭКС – электрокардиостимулятор, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; * – через 1–2 месяца от начала бизисной терапии; степень выраженности морфологических симптомов оценивалась качественно от минимальной (+) до максимальной (+++).

Рисунок 3. Морфологическое (А-З) и иммуногистохимическое (И-М) исследование миокарда у больных с декомпенсированной формой постковидного миоэндокардита



Окраска гематоксилин-эозином (г/э), по Ван Гизону, ИГХ-исследование с антителами к CD3, CD45 лимфоцитам, CD68 (макрофагам) и Spike-белку SARS-Cov-2. Межлужочная лимфогистиоцитарная инфильтрация в миокарде (А-Е), эндотелиит (А, Д), тромбоз микрососуда (А), гигантские многоядерные клетки в составе инфильтрата (Б), некроз и выраженная дистрофия кардиомиоцитов с утратой поперечно-полосатой исчерченности (В, Д), отек интерстиция (В), периваскулярный и перимускулярный кардиосклероз (Ж) и липоматоз (Г), склероз и утолщение эндокарда с лимфоидными инфильтратами и пристеночным тромбом (Д), небольшое утолщение эндотелия правого желудочка в отсутствие инфильтратов на фоне эффективной антибактериальной терапии инфекционного эндокардита (Е), пристеночный тромб (З). Экспрессия Spike-протеина SARS-Cov-2 в эндотелии сосудов, клетках инфильтрата (И). Инфильтрация миокарда макрофагами (М) и Т-лимфоцитами – более 7 CD3-позитивных клеток (К) и более 14 CD45-позитивных клеток (Л).

ки гибели (некроз, лизис) и тяжелой дистрофии кардиомиоцитов, а также наличие отека интерстиция у всех больных (рис. 3 А–Д). Клеточные инфильтраты были представлены лимфогистиоцитарными элементами, в одном случае в их составе были также обнаружены гигантские многоядерные клетки (рис. 3 Б), что позволило расценить миокардит, как гигантоклеточный (ГКМ; больная 46 лет с «немым предсердием»). Характерным признаком миокардита был коронариит (эндотелиит), который выявлен в 83% случаев. Тромбозы микрососудов выявлены у 2 из 6 больных (рис. 3 Д).

Наиболее выраженные фиброзные изменения отмечены у больной с ГКМ. В остальных случаях перимускулярный и периваскулярный фиброз был выражен умеренно (рис. 3 Ж), что отражало небольшую давность миокардита, в том числе у больных с предшествующим кардиологическим анамнезом. У пациента с клиническим и МРТ-подозрением на аритмогенную кардиомиопатию выявлен интрамиокардиальный липоматоз (по площади – до 20% биоптата, рис. 3 Г) в сочетании с начальным фиброзом и активным миокардитом; для верификации первичной кардиомиопатии проводится ДНК-диагностика. Субэндокардиальный липоматоз выявлен также у больной с ГКМ и тяжелыми аритмиями.

При сопоставлении морфологических и клинических данных выявлена очень сильная положительная корреляция уровня СРБ с количеством CD3-позитивных ($r=0,926$, $p<0,01$) и CD45-позитивных ($r=0,883$, $p<0,05$) клеток в биоптате, а также количества CD68-позитивных клеток (макрофагов) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ($r=0,883$, $p<0,05$).

Результаты вирусологического (методами ПЦР и ИГХ) исследования миокарда

При исследовании миокарда методом ПЦР в реальном времени генома аденовирусов и герпетических вирусов не обнаружено. У двоих пациенток, включая больную с ГКМ, выявлена ДНК парвовируса В19 (табл. 2). Каких-либо морфологических особенностей миокардита в этих случаях не отмечено.

РНК SARS-CoV-2 выявлена у 5 из 6 больных. Минимальным объемом исследуемого материала может объясняться отсутствие вируса у шестого пациента. Миокардит в его случае протекал несколько легче, чем у вирус-позитивных больных, не отмечено значимого повышения титра АКА, срок выполнения биопсии после острой фазы COVID-19 был средним (6 месяцев) и сам по себе не мог служить объяснением отрицательного результата. Максимальный срок после COVID-19, по истечении которого вирус был выявлен в миокарде больного с активным миокардитом, составил 9 месяцев (пациент 44 лет, табл. 2).

Проведено ИГХ-исследование с антителами к нуклеокапсиду и Spike-белку вируса SARS-CoV-2. Выявлена выраженная положительная экспрессия к нуклеокапсиду вируса в кардиомиоцитах и клетках инфильтрата (преимущественно в макрофагах). Положительная реакция к Spike-белку обнаружена в эндотелии сосудов, клетках инфильтрата, включая инфильтрат в эндо- и перикарде (рис. 3 И).

Эндокардит у больных с постковидным миокардитом

Небольшой выпот в полости перикарда (с сепарацией листков менее 1 см) отмечался у трех больных с постковидным миокардитом – если у пациентки с аритмической формой это расценено нами как сопутствующий перикардит, то у двух больных с декомпенсированной формой выпот мог быть проявлением застойной ХСН. В результате диуретической терапии он регрессировал.

Более определенно можно говорить о сопутствующем постковидному миокардиту эндокардите. Клинически, несмотря на небольшое число наблюдений, также необходимо выделить два варианта.

ИЭ, соответствующий критериям этого заболевания в модификации 2015 г., диагностирован у пациента 39 лет с тяжелым миокардитом (табл. 2) и двустворчатым аортальным клапаном. Проявления ИЭ включали затяжную фебрильную лихорадку (с ознобами и потами), которая возобновилась примерно через месяц после острой фазы COVID-19 и непостоянно регистрировалась на протяжении 5 месяцев (регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов сглаживал картину), потерю в весе более 20 кг, нарастание ЭхоКГ признаков аортального стеноза (площадь аортального отверстия оценивалась на уровне 0,9–1,1 см², максимальный градиент до 50 мм рт. ст., скорость на аорте до 4,4 м/с) и аортальной регургитации до II степени, подвижные (до 5 мм) и неподвижные эхопозитивные образования на створках клапана (рис. 2 В), умеренную спленомегалию, анемию до 84 г/л с повышением уровня ферритина (1 832 мкг/л) и умеренной спленомегалией, общевоспалительные изменения в крови (СРБ 177 мг/л, СОЭ 25 мм/час, лейкоциты до 21×10^9 /л со сдвигом формулы влево), повышение уровня прокальцитонина до 1,94 нг/мл (при норме до 0,07 нг/мл), иммунологические феномены (ревматоидный фактор до 41 МЕ/мл). Повторные посеы крови роста не дали.

В то же время отмечались прогрессирующая одышка и стойкое снижение ФВ до 25%, появление периферических отеков, двустороннего выпота в плевральных полостях и в перикарде, повышение титра АКА (включая специфический АНФ в титре 1:160), признаки отека миокарда по данным МРТ (рис. 2 Ж). Через 3 недели от начала антибактериальной терапии цефтриаксоном 2 г/сутки

и ванкомицином 2 г/сутки и в/в введения 50 г иммуноглобулина сохранялась тяжелая систолическая дисфункция. Назначение адекватной кардиотропной терапии не представлялось возможным в связи с выраженной гипотонией (80/60 мм рт. ст.) и развитием ишемического гепатита. При ЭМБ выявлена картина активного лимфоцитарного миокардита с отеком интерстиция, однако признаков эндокардита (как бактериального, так и лимфоцитарного) в ПЖ не было, отмечено лишь утолщение эндокарда (рис. 3 Е). При посеве биоптата роста не получено, методом ПЦР выявлена РНК SARS-CoV-2.

Небактериальный тромбоэндокардит (НБТЭ) у больных 46 и 64 лет с декомпенсированным вариантом постковидного миокардита, в том числе ГКМ (табл. 2). Клинических подозрений на ИЭ и пристеночный тромбоз не было (в том числе при МРТ), в одном случае проводилась антикоагулянтная терапия по поводу ФП. При ЭМБ выявлены признаки лимфоцитарного эндокардита с утолщением и склерозом эндокарда, отдельные биоптаты были полностью представлены тромботическими массами, состоящими из фибрина и эритроцитов и пронизанными нейтрофилами (рис. 3 З). Еще в одном случае (пациент 56 лет, табл. 2) при биопсии выявлен пристеночный тромбоз без эндокардита.

Общей особенностью больных с сочетанием миоэндокардита (как ИЭ, так и НБТЭ) стали обнаружение РНК SARS-CoV-2 в миокарде и низкий титр антител к антигенам эндотелия в крови, что может расцениваться, как результат выхода этих антител в эндотелий в составе иммунных комплексов. Титры других АКА были значительно повышены.

Подходы к лечению декомпенсированного варианта постковидного миокардита

Большинству (7 из 9) пациентов назначена терапия кортикостероидами, при отсутствии SARS-CoV-2 в миокарде – в сочетании с цитостатиками (микофенолата мофетилом 2 г/сутки или азатиоприном 150 мг/сутки). Больной с ГКМ была начата пульс-терапия метилпреднизолоном (по 500 мг). Одному пациенту, отказавшемуся от ЭМБ, ИСТ не назначалась, в том числе с учетом его низкой комплаентности. У всех больных, которым проводится ИСТ (за исключением пациентки с ГКМ), в сроки 1–6 месяцев получен хороший непосредственный ответ на лечение в виде уменьшения выраженности ХСН, общевоспалительных изменений в крови и возрастания ФВ (табл. 2). Это касается и больного с предварительно пролеченным ИЭ, у которого стероидная терапия только начата.

На момент написания данной статьи все больные (за исключением погибшей) наблюдались не менее 1–2 месяцев от начала базисной терапии миокардита, отмечено значимое клиническое улучшение, возрастание

ФВ (табл. 2), однако оценка отдаленных результатов лечения требует более длительного наблюдения.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые представлена серия из 15 случаев постковидного миокардита, который клинически манифестировал после острой фазы COVID-19 и был диагностирован 2–9 месяцев спустя, в том числе с применением биопсии миокарда.

До сих пор в литературе встречались описания лишь острого коронавирусного миокардита, в единичных случаях подтвержденного при ЭМБ (по данным недавнего обзора, таких случаев всего 9, в основном без вирусологического исследования [13]). Дальнейшее развитие процесса у больных с миокардитом в рамках COVID-19 не отражено в публикациях совсем, либо отслежено на очень коротком промежутке времени. В отношении любых вирусных миокардитов известно, что исходами их могут быть клиническое выздоровление, смерть или хронизация. Для коронавирусного миокардита описаны пока лишь первые два исхода. Примерами клинического улучшения с регрессом сердечной недостаточности являются случаи острого инфарктоподобного миокардита [14], миокардита под маской синдрома такотсубо [15]. Среди фатальных случаев – SARS-CoV-2-позитивные эозинофильный (у молодого пациента без пневмонии [16]), лимфоцитарный миокардит (у больных с тяжелой пневмонией [6]), изолированный миокардит, позитивный по нуклеокапсидному антигену SARS-CoV-2 в миокарде [17]. Морфологи из Падуи выявили лимфоцитарный миокардит в 14% фатальных случаев COVID-19 (3 из 21), однако РНК вируса не изучалась [18].

Вопрос хронизации COVID-19 вообще и миокардита, в частности, является одним из самых интригующих и важных с точки зрения долгосрочного прогноза. В эксперименте *in vitro* показана способность SARS-CoV-2 инфицировать непосредственно кардиомиоциты и активировать врожденный противовирусный иммунитет [19]. Это подтверждают и наши данные о повышенной экспрессии тулл-подобных рецепторов 4 и 9 типов у больных с острым миокардитом [6]. Ряд исследований показывает, что SARS-CoV-2 обладает способностью длительно персистировать в макрофагах [20], вопрос о сроках и возможности его элиминации из организма остается открытым. Возможно, оправданы аналогии с герпетическими инфекциями, инфекцией вирусами гепатита (РНК-содержащим вирусом гепатита С), при которых вирусы пожизненно остаются в организме, поддерживают выработку как противовирусных, так и аутоантител, и при благоприятных для себя условиях вызывают клинически значимые висцеральные поражения. Сопоставление можно проводить и с инфекцией ВИЧ, с которым SARS-CoV-2

имеет общие фрагменты генома, приводя к иммуносупрессии.

Данных о длительной персистенции вируса в миокарде и затяжных постковидных миокардитах пока практически нет. Группой авторов из клиники Шарите описан 59-летний пациент с явлениями ХСН, у которого через 4 недели после развития легочных симптомов при ЭМБ выявлены признаки воспаления и обнаружен геном SARS-CoV-2 [7]. При этом не отмечено некроза кардиомиоцитов, что не позволяло расценить миокардит как активный. Три недели спустя при повторной ЭМБ отмечены редукция воспалительной инфильтрации и элиминация вирусного генома (с явным клиническим улучшением). Таким образом, описан коронавирусный миокардит у пациента с тяжелыми респираторными проявлениями COVID-19, который регрессировал уже к концу второго месяца болезни.

Еще одна публикация представляет случай вируснегативного лимфоцитарного миокардита, диагностированного при ЭМБ через месяц после начала COVID-19 и также быстро регрессировавшего [21]. Описания более позднего SARS-Cov-2-позитивного миокарда нам пока не известны. Опубликована серия МРТ, выполненных в среднем через 71 день после подтверждения COVID-19, однако выявленные изменения напрямую не сопоставляются с клиникой, лишь у 3 больных с наиболее яркими МРТ-изменениями диагноз миокардита подтвержден с помощью ЭМБ [22]. Клинические особенности этого миокардита (давность, наличие вирусного генома?) также не известны.

Наши данные впервые демонстрируют подострый и хронический постковидный миокардит. Его основными критериями, как и при других поствирусных миокардитах, следует считать четкую связь развития или выраженного прогрессирования кардиальных симптомов с перенесенной COVID-19, их появление спустя некоторый латентный период после возникновения лихорадки и респираторных проявлений болезни (от 3–4 недель до 2–4 месяцев), отсутствие четкой корреляции с тяжестью течения COVID-19 (в нашем исследовании это была преимущественно легкая пневмония, стадия КТ-1), возможность разворачивания признаков поражения сердца на фоне «второй волны» лихорадки (аутоиммунная фаза болезни?), стойкое повышение общевоспалительных (лейкоциты, СОЭ, СРБ, фибриноген) и ряда иммунных показателей в крови (ревматоидный фактор, АНФ и пр.) у пациентов с тяжелым течением миокардита, выраженное повышение титров АКА (в т.ч. специфического АНФ) в крови, типичные для миокардита изменения при МРТ (относительная редкость отека), сохранение симптомов в течении многих месяцев.

Нами выделены две основных клинических формы постковидного миокардита: аритмическая и декомпен-

сированная. У представленных в данном исследовании больных мы не наблюдали трансформации одной формы в другую, что позволяет говорить об устойчивости проявлений миокардита в каждом конкретном случае. Аритмический миокардит, ввиду его меньшей тяжести, мы верифицировали только с помощью МРТ, и в связи с этим не имеем возможности говорить о частоте персистенции вируса в миокарде и морфологических вариантах миокардита. По аналогии с нашими прежними исследованиями можно предполагать, что именно высокая частота персистенции вируса в сочетании с гибелью кардиомиоцитов являются детерминантами более тяжелого течения болезни [23]. Различий по срокам манифестации миокардита, уровню АКА мы не отметили, однако с тяжелым течением ассоциировался бóльший уровень СРБ.

К своеобразной клинической особенности декомпенсированного постковидного миокардита следует отнести высокую частоту поражения ПЖ уже на ранних этапах болезни. Так, бивентрикулярная форма ХСН диагностирована нами у 7 из 9 больных. Ни в одном случае не было получено убедительных данных за хроническую или острую тромбоэмболию легочной артерии, однако при единственном аутопсийном исследовании в мелких ветвях легочной артерии все же обнаружены тромбы. Несмотря на умеренную степень легочной гипертензии, нельзя исключить подобный механизм перегрузки ПЖ и у других больных – как вследствие гиперкоагуляции в рамках COVID-19, так и в результате эмболии из правых отделов сердца. Можно также предполагать, что степень поражения различных отделов миокарда определяется неравномерной плотностью распределения рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту 2, который выступает в качестве посредника для проникновения вируса в кардиомиоцит [19]. При анализе трех аутопсийных случаев острого ковидного миокардита поражение ПЖ выявлено у всех и доминировало у одного [18]. Преимущественную дилатацию ПЖ при тяжелом остром миокардите в отсутствие легочной гипертензии описывают и клиницисты [24].

Другой особенностью тяжелого постковидного миокардита следует считать отсутствие выраженной дилатации ЛЖ (у трети наших больных ее вообще не было) в сочетании с выраженным нарушением не только систолической, но и диастолической его функции, в том числе по рестриктивному типу. Это может быть связано с быстротой развития миокардита, выраженным отеком интерстиция (выявлен в 100% биопсий). Существенным механизмом повреждения миокарда является ишемия вследствие тромбоза микрососудов, выявленная нами в трети случаев (по другим данным, до 80% [25]). Клиническая картина включает также разнообразные нарушения ритма и проводимости сердца (включая крайне

АТТЕНТО®

амлодипин + олмесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:



Эффективное снижение АД^{1,2}



Кардио- и ангиопротективный эффект^{3*}



Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Аттенито®

Показания к применению: Эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином).

Противопоказания: повышенная чувствительность к олмесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин; опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью: стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента СYP3A4; ангионевротический отек в анамнезе; гипонатриемия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный гиперальдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; одновременное применение с ингибиторами АПФ или препаратами, содержащими алискирен; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III-V функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС); артериальная гипотензия; ишемические цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); пожилой возраст (старше 65 лет); применение у пациентов негроидной расы.

Способ применения и дозы: Препарат Аттенито® принимают внутрь 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Для подбора оптимального режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую дозировку препарата. Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг. Максимальная суточная доза олмесартана медоксомила составляет 40 мг.

Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Аттенито® являются периферические отеки (11,3%), головная боль (5,3%) и головокружение (4,5%).

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Аттенито® ЛП - 003818-191219.

* Олмесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней АД – артериальное давление

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495)785-01-00, факс: (495) 785-01-01,

<http://www.berlin-chemie.ru>.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускают по рецепту.

RU_Attento_04_2020_v1_print одобрен 07.2020

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.

2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604

3. De la Sierra A, Volpe M. J.Hypertens.2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7

необычный синдром «немного предсердия» у пациентки с ГКМ, атриовентрикулярную блокаду). Пока не удалось выделить какие-либо особенности МРТ-паттерна, однако при большем количестве наблюдений можно ожидать их обнаружения.

Следует сказать также о 4 случаях тяжелого постковидного миокардита, который диагностирован у пациентов с предшествующим поражением сердца. У одного пациента это была первичная кардиомиопатия, верифицированная, как вероятная аритмогенная правожелудочковая в сочетании с гетерозиготной формой гемохроматоза (и локальным вовлечением сердца). Оснований думать о наличии миокардита до COVID-19 в этом случае у нас нет. У троих больных можно говорить о дебюте миокардита еще до развития COVID-19, однако диагноз своевременно поставлен не был, ИСТ не проводилась, именно коронавирусная инфекция привела к выраженной декомпенсации и дала основания для проведения ЭМБ, подтвердившей не только миокардит, но и персистенцию SARS-Cov-2. Несомненно, SARS-Cov-2 может инфицировать ранее пораженный миокард и способствовать прогрессированию предшествующего миокардита. Эти случаи отличались особенной тяжестью клинических проявлений (аритмий и ХСН).

У больных с декомпенсированным миокардитом, которым выполнена ЭМБ, в 5 случаях из 6 обнаружена РНК SARS-CoV-2 в миокарде. Наибольший срок после острой COVID-19 составил 9 месяцев, при этом миокардит сохранял все признаки активности и плохо отвечал на стандартную кардиотропную терапию. ИГХ-исследование с антителами к нуклеокапсидному и Spike-антигену коронавируса показало их наличие не только в макрофагах, но и в эндотелии и кардиомиоцитах. Эти данные свидетельствуют о том, что длительная персистенция коронавируса в миокарде (и непосредственно в кардиомиоцитах) является одним из главных механизмов поддержания активного миокардита с развитием некроза, отека и клинической декомпенсацией. Недавние публикации с применением ИГХ подтверждают возможность прямого поражения кардиомиоцитов [17, 26].

Однако даже среди больных с развернутой ХСН SARS-Cov-2 был обнаружен в миокарде не во всех случаях, что свидетельствует о возможности вируснегативного постковидного миокардита и иных механизмах его развития и поддержания. Это прежде всего выработка АКА, которые при острой COVID-19 выявлены нами у 73,5% стационарных больных с коронавирусной пневмонией. Установлена корреляция уровня АКА с признаками поражения сердца (МА, выпотом в полости перикарда), однако повышение титров АКА отмечено и у больных без явных кардиальных симптомов и могло привести к развитию миокардита в будущем [27]. В то же время уровень

АКА коррелировал с общей иммунновоспалительной активностью болезни, тяжестью пневмонии и прогнозом: аутоиммунная реакция на антигены сердца встраивалась в единый аутоиммунный (цитокиновый) шторм. Неоднократно описаны случаи индукции системных аутоиммунных заболеваний после COVID-19 [28], и среди наших больных с постковидным миокардитом мы наблюдали случай аортита (с высоким уровнем АНФ), который требует дальнейшего наблюдения.

В настоящем исследовании высокие титры АКА были выявлены у 93,3% больных, они должны рассматриваться, как один из основных патогенетических механизмов и одновременно – клинических маркеров постковидного миокардита, независимо от степени его тяжести. Установленная нами сильная корреляция количества CD3- и CD45-позитивных лимфоцитов в биоптатах миокарда с уровнем СРБ (и макрофагов – с уровнем СОЭ) отражает связь тяжелого постковидного миокардита с уровнем системного воспаления и также должна учитываться при постановке диагноза. Таким образом, полученные клиничко-морфологические данные позволяют выделить вирусопозитивную и вируснегативную формы постковидного миокардита, причем при этих двух формах существенную роль в поддержании воспаления играют аутоиммунные механизмы. То же касается, очевидно, и случаев постковидного эндокардита.

В литературе встречаются единичные описания эндокардита, развившегося во время или после COVID-19. Так, описан сходный с нашим молодой пациент с двустворчатым аортальным клапаном, у которого на высоте коронавирусной пневмонии появились симптомы ИЭ аортального клапана в сочетании с признаками ишемии на ЭКГ и атриовентрикулярной блокадой, однако о снижении ФВ не сообщается, ЭМБ не проводилась [29]. Также в острую фазу COVID-19 развился ИЭ протезированных митрального [30], аортального клапана [31]; в обоих случаях из крови получен рост *Staphylococcus aureus*. В качестве предрасполагающих к ИЭ механизмов рассматривают способность SARS-Cov-2 вызывать функциональное истощение CD4 и CD8 Т-лимфоцитов [31], а также активировать прокоагулянтный каскад [32].

В целом, пока не выявлено нарастания частоты ИЭ в период пандемии COVID-19 [33]. Однако в этих условиях диагностика ИЭ затягивается ввиду необходимости дифференциальной диагностики с COVID-19 и обусловленных этим сложностей с госпитализацией [34]. Еще более сложно верифицировать НБТЭ в рамках COVID-19. По сути, это возможно только при ЭМБ или аутопсии, и такие случаи описаны. Так, у пациента с подозрением на миокардит (повышение уровня тропонина, депрессия сегмента ST) ЭМБ не выявила активного миокардита, но показала нейтрофильную инфильтрацию в эндокарде

[35]. На наш взгляд, несмотря на отсутствие вегетаций на клапанах, нарушения их функции и отрицательную гемокультуру, исключить бактериальную этиологию эндокардита все же не представляется возможным. Столь же неоднозначен случай ИЭ митрального клапана с эмболией в мозг [34]. Описан случай посмертной диагностики марантического (небактериального) эндокардита при COVID-19 [36].

Мы наблюдали два случая тромбоэндокардита, в которых его небактериальная природа подтверждалась исключительно лимфоцитарным составом инфильтратов в миокарде. В обоих случаях диагноз эндокардита был поставлен с помощью ЭМБ, он сочетался с тяжелым SARS-Cov-2-позитивным миокардитом, что позволяет говорить о прямой роли вируса в индукции такого эндокардита. Его особенностью было образование пристеночных тромбов в ПЖ, которые не были распознаны клинически; трикуспидальная недостаточность рассматривалась как относительная, поскольку явных признаков поражения клапана не было. Нам представляется, что такой тромбоэндокардит специфичен для инфекции SARS-Cov-2 и может predispose к ИЭ. Пока не вполне ясно, может ли он развиваться изолированно от миокардита.

Наконец, безусловный интерес представляет описанный нами пациент с сочетанием ИЭ двустворчатого аортального клапана и тяжелого SARS-CoV-2-позитивного лимфоцитарного миокардита. Подобное сочетание ранее не описано, оно напрямую связано с патогенезом COVID-19 и представляет наибольшие сложности как в диагностике, так и в лечении. Учитывая отрицательные посевы (в том числе биоптатов миокарда) и отсутствие признаков эндокардита при ЭМБ, мы не можем до конца исключить вирусную природу поражения клапана, хотя спленомегалия и резкое повышение уровня прокальцитонина в сочетании с эффектом антибиотиков говорят в пользу ИЭ. Для «классического» ИЭ возможность сочетания с миокардитом (как иммунным, так и бактериальным) хорошо известна, однако на практике тяжелый миокардит с резким падением ФВ развивается редко, описания подобных случаев буквально единичны [37]. Назначения кортикостероидов рекомендуют всячески избегать, используя иные возможности (плазмаферез, иммуноглобулин внутривенно) [38]. Однако у больных с ИЭ на фоне коронавирусной пневмонии стероиды успешно назначались вместе с антибиотиками [30].

На сегодняшний день кортикостероиды (короткие курсы дексаметазона, гидрокортизона, метилпреднизолона в умеренных дозах) остаются единственной группой препаратов, для которых доказано положительное влияние на прогноз (достоверное снижение летальности) у больных с тяжелой коронавирусной пневмонией [39, 40]. У больных с миокардитом, и тем бо-

лее эндокардитом, их эффективность пока специально не оценивалась, однако их с успехом применяли в составе комплексной терапии [41]. Наиболее интересным нам представляется случай успешного применения ИСТ (стероиды с цитостатиком) в течение двух месяцев у больного с ретроспективным диагнозом COVID-19 – исходно при ЭМБ от февраля 2020 г. миокард на SARS-Cov-2 не исследовался, миокардит расценен как вируснегативный [42]. Обнаружение РНК в биоптатах стало основанием для срочной отмены ИСТ, что едва ли оправдано. Не меньше оснований обсуждать целесообразность применения антикоагулянтов у больных с миокардитом, тромбозом микрососудов миокарда и тем более тромбоэндокардитом.

В итоге, следует констатировать, что пандемия COVID-19 создает новую реальность в и без того недостаточно изученной области воспалительных заболеваний миокарда. Настоящее исследование показывает, что это касается не только и не столько острых, сколько хронических миокардитов, которые в большинстве случаев расцениваются в широкой клинической практике, как «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП). В своих публикациях нам не раз приходилось отмечать, что этот диагноз является синдромным, собирательным, и зачастую только ЭМБ позволяет распознать истинную природу болезни. С 2020 г. структура больных с синдромом ДКМП, несомненно, претерпит изменения – в нее волеется значительный пул пациентов с хроническим постковидным миокардитом, в том числе вирусопозитивным. Уже в первой публикации на эту тему SARS-Cov-2-позитивный миокардит был выявлен у 5 из 104 больных с синдромом ДКМП [4]. Истинную частоту и подходы к лечению такого миокардита еще предстоит определить.

Выводы

1. Инфекция SARS-Cov-2 приводит к развитию не только острого, но и подострого/хронического миокардита, клинические проявления которого развиваются в сроки от 1 до 4–6 месяцев после острой COVID-19. Постковидный миокардит проявляется в двух основных клинических формах – изолированной аритмической и декомпенсированной (систолическая дисфункция с дилатацией камер или без нее).
2. Основными механизмами постковидного миокардита являются длительная персистенция SARS-Cov-2 в миокарде (кардиомиоцитах, эндотелии, макрофагах) у части больных (83,3% в настоящем исследовании, максимальный срок выявления SARS-Cov-2 после COVID-19–9 месяцев) в сочетании с высокой иммунной активностью (высокие титры антикардиальных антител у 93,3% больных).
3. К его особенностям следует отнести закономерное вовлечение ПЖ (преимущественно бивентрикуляр-

ный характер сердечной недостаточности), возможность развития тяжелой систолической и диастолической дисфункции ЛЖ без его дилатации, стойкое повышение острофазовых показателей и иммуновоспалительных маркеров у части больных, высокую частоту коронарита с развитием ишемии, а также сочетания с перикардитом и эндокардитом. SARS-CoV-2 может присоединяться к предшествующим заболеваниям миокарда (как генетической, так и воспалительной природы) и существенно утяжелять их течение.

4. В условиях пандемии любая неясная дисфункция миокарда требует проведения серодиагностики новой коронавирусной инфекции.

5. Инфекция SARS-CoV-2 способна индуцировать как хронический небактериальный лимфоцитарный тромбоэндокардит, так и инфекционный эндокардит (первый может становиться фоном для развития второго). В обоих случаях значительную роль играют персистенция вируса в миокарде и аутоиммунные механизмы; типично сочетание с лимфоцитарным миокардитом.

6. В лечении постковидного миоэндокардита следует рассматривать возможность применения кортикостероидов и антикоагулянтов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 17.04.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saeed S, Tadic M, Larsen TH, Grassi G, Mancia G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *Journal of Hypertension*. 2021;39(7):1282–92. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002819
2. Blagova O.V., Varionchik N.V., Beraia M.M., Zaidenov V.A., Kogan E.A., Sarkisova N.D. et al. COVID-19 Pneumonia in Patients with Chronic Myocarditis (Recurrent Infectious Immune): Specifics of the Diseases Course, the Role of Basic Therapy (Part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):550–6. [Russian: Благова О.В., Вариончик Н.В., Берая М.М., Зайденов В.А., Коган Е.А., Саркисова Н.Д. и др. COVID-19 пневмония у больных с хроническими миокардитами (рецидивирующий инфекционно-иммунный): особенности течения заболеваний, роль базисной терапии (Часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(4):550–6]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-08-16
3. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):911–5. DOI: 10.1002/ehfj.1828
4. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2440–7. DOI: 10.1002/ehf2.12805
5. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, Jansen T, Geyer M, Hahn F et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):1661–3. DOI: 10.1093/cvr/cvaa160
6. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Blagova O.V., Kukleva A.D., Bogacheva G.A., Kurilina E.V. et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologiya*. 2020;60(7):4–10. [Russian: Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020;60(7):4–10]. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209
7. Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, Baumeier C, Morawietz L, Elsaesser A et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 102:70–2. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.012
8. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research*. 2020;6(4):00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020
9. Doykov I, Hällqvist J, Gilmour KC, Grandjean L, Mills K, Heywood WE. “The long tail of Covid-19” – The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Research*. 2021;9: 1349. DOI: 10.12688/f1000research.27287.2
10. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(24):3158–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072
11. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. 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. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz210
12. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 7 (03.06.2020). Moscow. Av. at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Москва. Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf]
13. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(3):314–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.031
14. Sassone B, Muser D, Bruno A, Campo G, Righi R, Zerbini M et al. Concealed SARS-CoV-2 interstitial pneumonia unmasked by infarct-like acute myocarditis. *European Heart Journal - Case Reports*. 2020;4(F11):1–2. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa158
15. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1861–2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286
16. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal and Pediatric Pathology*. 2020;39(3):263–8. DOI: 10.1080/15513815.2020.1761491
17. Gauchotte G, Venard V, Segondy M, Cadoz C, Esposito-Fava A, Barraud D et al. SARS-CoV-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study. *International Journal of Legal Medicine*. 2021;135(2):577–81. DOI: 10.1007/s00414-020-02500-z
18. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry M-C et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *European Heart Journal*. 2020;41(39):3827–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa664

19. Sharma A, Garcia G, Wang Y, Plummer JT, Morizono K, Arumugawami V et al. Human iPSC-Derived Cardiomyocytes Are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *Cell Reports Medicine*. 2020;1(4):100052. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100052
20. Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshani M, Armstrong SD, Penrice-Randal R et al. Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(2):192–201. DOI: 10.1164/rccm.202008-3265OC
21. Nicol M, Cacoub L, Baudet M, Nahmani Y, Cacoub P, Cohen-Solal A et al. Delayed acute myocarditis and COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):4371–6. DOI: 10.1002/ehf2.13047
22. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1265–73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
23. Blagova O.V., Osipova Yu.V., Nedostup A.V., Kogan E.A., Sulimov V.A. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. *Therapeutic Archive*. 2017;89(9):30–40. [Russian: Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):30-40]. DOI: 10.17116/terarkh201789930-40
24. Oleszak F, Maryniak A, Botti E, Abraham C, O. Salifu M, Youssef M et al. Myocarditis Associated with COVID-19. *American Journal of Medical Case Reports*. 2020;8(12):498–502. DOI: 10.12691/ajm-cr-8-12-19
25. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry M-C, Alexander MP, Roden AC et al. COVID-19–Associated Nonocclusive Fibrin Microthrombi in the Heart. *Circulation*. 2021;143(3):230–43. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050754
26. Albert CL, Carmona-Rubio AE, Weiss AJ, Procop GG, Starling RC, Rodriguez ER. The Enemy Within: Sudden-Onset Reversible Cardiogenic Shock with Biopsy-Proven Cardiac Myocyte Infection by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Circulation*. 2020;142(19):1865–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050097
27. Blagova O.V., Varionchik N.V., Zaydenov V.A., Savina P.O., Sarkisova N.D. Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):85–97. [Russian: Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденов В.А., Савина П.О., Саркисова Н.Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):85-97]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4054
28. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 2021;33(2):155–62. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000776
29. Toth E, Dancy L, Amin-Youssef G, Papachristidis A, Dworakowski R. Collateral implications of the COVID-19 pandemic: belated presentation of infective endocarditis in a young patient. *European Heart Journal*. 2020;41(45):4365. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa633
30. Alizadehasl A, Salehi P, Roudbari S, Peighambari MM. Infectious endocarditis of the prosthetic mitral valve after COVID-19 infection. *European Heart Journal*. 2020;41(48):4604. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa852
31. Choudhury I, Han H, Manthani K, Gandhi S, Dabhi R. COVID-19 as a Possible Cause of Functional Exhaustion of CD4 and CD8 T-cells and Persistent Cause of Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus Bacteremia. *Cureus*. 2020;12(7):e9000. DOI: 10.7759/cureus.9000
32. Mantero V, Rigamonti A, Basilico P, Sangalli D, Scaccabarozzi C, Salmaggi A. Stroke in a Feverish Patient with COVID-19 Infection and Unknown Endocarditis. *Journal of Clinical Neurology*. 2020;16(4):707–8. DOI: 10.3988/jcn.2020.16.4.707
33. Havers-Borgersen E, Fosbøl EL, Butt JH, Petersen JK, Dalsgaard A, Kyhl F et al. Incidence of infective endocarditis during the coronavirus disease 2019 pandemic: A nationwide study. *IJC Heart & Vascular*. 2020;31:100675. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100675
34. Dilan Balata, Johan Mellergård, David Ekqvist, Jacek Baranowski, Isidro Albert Garcia, Marina Volosyraki et al. Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis: A Presentation of COVID-19. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020;7(8):001811. DOI: 10.12890/2020_001811
35. Aikawa T, Ogino J, Kudo T, Kashiwagi Y. Late-onset endocarditis after coronavirus disease 2019 infection. *European Heart Journal*. 2021;ehab065. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab065
36. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245–53. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4
37. Royston AP, Gosling OE. Patient with native valve infective endocarditis and concomitant bacterial myopericarditis. *BMJ Case Reports*. 2018;2018:bcr-2018-224907. DOI: 10.1136/bcr-2018-224907
38. Tyrin V.P. Infective endocarditis. 2nd edition, expanded and revised. -M.: GEOTAR-Media;2013. - 368 p. [Russian: Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. 2-е издание, дополненное и переработанное. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 368с]. ISBN 978-5-9704-2080-5
39. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
40. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317–29. DOI: 10.1001/jama.2020.17022
41. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal*. 2020;42(2):206. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa190
42. Hudowenz O, Klemm P, Lange U, Rolf A, Schultheiss H-P, Hamm C et al. Case report of severe PCR-confirmed COVID-19 myocarditis in a European patient manifesting in mid January 2020. *European Heart Journal – Case Reports*. 2020;4(6):1–6. DOI: 10.1093/ehjcr/ytta286