

Сукмарова З.Н.¹, Ибрагимова Ф.М.¹, Афонина О.В.¹, Симоненко В.Б.²

РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ КАРДИОПАТИИ: УРОКИ ПРОШЛЫХ ЭПИДЕМИЙ

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

Вирусы являются самым частым этиологическим агентом воспалительного поражения миокарда. На сегодня коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) обуславливает высокую частоту миокардита и перикардита, что поднимает вопросы о механизмах его кардиотропности и отдаленных последствиях воспаления. В качестве предположительного сценария мы представляем клинический случай пациента, перенесшего вирусный миокардит на фоне «атипичной пневмонии» 2004 г, с рецидивами воспаления сердечной мышцы при последующих острых респираторных вирусных инфекциях, последняя из которых была инициирована SARS-CoV-2.

Выполнен анализ литературы, включающий описанные случаи воспаления миокарда на фоне предшественников штамма SARS-CoV-2: SARS-CoV-1 и MERS. Также проведен обзор имеющихся данных по диагностике вирусного миокардита в реалиях настоящей пандемии, который демонстрирует большую неоднородность выявления признаков воспаления сердечной мышцы по результатам разных методов исследования и по данным разных специалистов внутри одной методики, что ставит вопросы о необходимости пересмотра традиционных критериев миокардита в случае с COVID-19.

Ключевые слова: миокардит; поствоспалительная кардиопатия; диагностика; прогноз; COVID-19.

Для цитирования: Сукмарова З.Н., Ибрагимова Ф.М., Афонина О.В., Симоненко В.Б. Рецидивирующее течение поствоспалительной кардиопатии: уроки прошлых эпидемий. *Клиническая медицина*. 2022;100(2–3):97–107.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-97-107>

Для корреспонденции: Сукмарова Зульфия Наилевна — e-mail: suzulfia@gmail.com

Sukmarova Z.N.¹, Ibragimova F.M.¹, Afonina O.V.¹, Simonenko V.B.²

RECURRENT COURSE OF POST-INFLAMMATORY CARDIOPATHY: LESSONS FROM PAST EPIDEMICS

¹Central Military Clinical Hospital named after Mandryka P.V. of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

²Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

Viruses are the most common etiological agents of myocardium inflammation. Today the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) causes a high incidence of myocarditis and pericarditis. As a hypothetical scenario, we present a clinical case of a patient who underwent viral myocarditis on the background of SARS in 2004, with recurrent myocarditis in ARVI, the last of which was initiated by SARS-CoV-2. A 61-year-old male patient, in 2004 contacted a representative of the People's Republic of China and after 4 days felt the symptoms of ARVI. Before the viral disease, he had excellent health, the absence of cardiovascular diseases and pathological heredity. Fever 38–39 °C, myalgia, headache, general malaise, dry obsessive cough persisted for a week. After the addition of shortness of breath, he was hospitalized. According to the data of X-ray and computed tomography, infiltrates of the lungs of both the "frosted glass" type were revealed. According to the clinic and laboratory data, a diagnosis of severe "atypical viral pneumonia" was made, and a diagnosis of viral myocarditis was suggested. Echocardiography showed a decrease in the left ventricular ejection fraction up to 50% for the first time, without signs of coronary heart disease based on the results of further examination. Dry cough disturbed in the next 4 months, LVEF 48–50% and 1 functional class of heart failure persisted for 10 years. The patient had a flu with mild respiratory symptoms in 2015, but it triggered a recurrence of myocarditis. The examination revealed a decrease in LVEF up to 35%, the progression of dilatation of the heart cavities also without signs of coronary heart disease according to the results of the treadmill test and coronary angiography. Post-inflammatory cardiopathy progressed relatively quickly during the year. The minimum LVEF was 23%; a cardioverter-defibrillator was implanted for secondary indications; radiofrequency ablation of fascicular tachycardia was performed. It was followed by another period of stabilization: 2 functional class of heart failure, ICD shocks did not occur. The patient underwent COVID-19 with minimal respiratory symptoms in March 2021. It provoked another recurrence of myocarditis, diagnosed with an increase in troponin, cerebral natriuretic peptide, CRP, ESR and increasing heart failure during 3 months. Persistent paroxysms of atrial fibrillation with a decrease of LVEF 15% and anasarca. A successful radiofrequency isolation of the pulmonary vein was performed in 2021. By November 2021, in the absence of paroxysms, it was possible to achieve compensation for heart failure up to class I according to Vasilenko–Strazhesko and NYHA, LVEF 28%.

In order to understand the recurrent nature of myocarditis against the background of various respiratory viral infections, an analysis of the literature was carried out, including the described cases of myocardial inflammation against the background of the predecessors of the SARS-CoV-2 strain: SARS-CoV-1 and MERS. We also reviewed the data on the diagnosis of viral myocarditis in the realities of this pandemic. It reveals a large heterogeneity of signs of inflammation of the heart muscle according to different diagnostic methods and large interobserver variability, and challenges us about the need to revise the criteria for myocarditis in the case of COVID-19.

Key words: myocarditis; post-inflammatory cardiopathy; diagnosis; prognosis; COVID-19.

For citation: Sukmarova Z.N., Ibragimova F.M., Afonina O.V., Simonenko V.B. Recurrent course of post-inflammatory cardiopathy: lessons from past epidemics. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(2–3):97–107.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-97-107>

For correspondence: Sukmarova Zulfiya Nailevna — e-mail: suzulfia@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.11.2021

Вирусы являются самым частым этиологическим агентом воспалительного поражения миокарда [1]. Агрессия микромира каждый год нарастает, и сегодня миокардит и перикардит перешли из категории казуистических случаев в ранг часто встречающихся заболеваний. Новые штаммы вируса гриппа обуславливали скачки заболеваемости миокардитом в течение последних десятилетий, а появившийся 20 лет назад коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) развил не только свойства тотальной патогенности, но и мутировал в сторону кардиотропности (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Новый коронавирус — первое заболевание в череде нарастающих по тяжести эпидемий XXI века — имеет входными воротами АПФ-рецепторы, сконцентрированные в тканях сердца, что отличает его от других микробов [2]. За 2002–2004 гг. описано более 8000 известных случаев SARS-CoV-1 в 33 странах на пяти континентах, причем львиная доля заразившихся были медработниками (13,7%) [3]. Летальность составляла около 10%, среди людей старше 50 лет — 50% [4].

Следующий штамм — Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS) — появился в 2012 г, к 2019 г был диагностирован у около 2500 пациентов (из них 19,3% — медработники), среди которых средняя летальность составляла 34% [5], госпитальная летальность достигала 65% [6]. Точной статистики о случаях SARS-CoV-1 и MERS в России в открытых источниках нет.

Несмотря на тесные торгово-экономические связи и отсутствие карантинных мероприятий в странах, где фиксировались вспышки эпидемий, специфическая диагностика у нас не была широко распространена, и случаи атипичной пневмонии по всей стране проходили без верификации возбудителя. Также и мировое медицинское сообщество недооценило последствия новой угрозы, о чем свидетельствует небольшое количество публикаций. Особенно это касается отдаленных наблюдений за пациентами, выжившими после «свиного» гриппа и коронавирусных острых респираторных дистресс-синдромов.

Схожесть клинической и патогенетической картины при предыдущих возбудителях «атипичной пневмонии» и COVID-19 заставляет с новым вниманием обернуться на прошедшие эпидемии в поисках ответов о прогнозе пациентов, болеющих в настоящее время. Нарастающий поток данных о случаях миокардита, вызванного SARS-CoV-2, порождает большое количество вопросов об исходе кардиопатии: пройдут ли большинство случаев бесследно, как описано при некоронавирусных миокардитах [1], или специфическая тропность к АПФ-рецепторам сыграет свою роль? Какое значение будут иметь большая длительность и тотальная распространенность пандемии, означающие для многих неоднократные контакты с вирусом и неизбежность повторного воспаления? Уви-

дим ли мы через несколько лет эпидемию кардиомиопатии у медработников, и не увеличит ли инфекция бремя кардиоваскулярных заболеваний для детей? С этими вопросами напрямую связано сохраняющееся недоумение по поводу избирательности поражения как различных индивидов, так и различных органов внутри одного организма, что наталкивает ученых на исследование генетической предрасположенности и иммунной реактивности (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки).

Мы представляем клинический случай пациента, перенесшего миокардит на фоне «атипичной пневмонии» в 2004 г, с рецидивами воспаления сердечной мышцы на фоне последующих ОРВИ, как пример возможного сценария для современных пациентов в долгосрочном прогнозе. Также представлен обзор литературы о редких зафиксированных случаях миокардита на фоне инфекции SARS-CoV-1, MERS и ключевых моментах гиподиагностики миокардита в реалиях настоящей пандемии.

Клинический случай

Пациент — мужчина, 61 год, в декабре 2004 г. в течение нескольких дней совершал покупки в торговых китайских павильонах. Через 2–4 дня ощутил симптомы ОРВИ. До вирусного заболевания имел отличное здоровье, отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания и патологическая наследственность. Лихорадка 38–39 °С, миалгия, головная боль, общее недомогание, сухой навязчивый кашель сохранялись в течение недели. Далее присоединилась выраженная одышка, в связи с чем пациент был госпитализирован в стационар. По данным рентгенографии и компьютерной томографии выявлены инфильтраты в обоих легких в виде «матового стекла». В мазках из зева признаков бактериальных патогенов не обнаруживалось, иммуноглобулины на вирусы Эпштейна–Барр и цитомегаловирус были отрицательны. Поставлен диагноз «атипичная вирусная пневмония тяжелого течения», проводилась дезинтоксикационная, антибиотикотерапия, стероиды, кислород. По данным проведенной ЭхоКГ впервые зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до 50% без признаков нарушения локальной сократимости. Ангинозной боли, повышения МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) не зарегистрировано, предположен диагноз «вирусный миокардит». На фоне массивной терапии в течение 3 нед. пневмония разрешилась без вентилиационной поддержки, однако сухой кашель беспокоил в последующие 4 мес. Пациент жил один, а данных на предмет заражения лечащих медработников получить не удалось. Рентгенография в дальнейшем патологии не выявляла, ЭхоКГ в динамике с 2006 по 2011 г. демонстрировала ФВЛЖ 48–50%, сохранялась одышка высоких напряжений.

В январе 2015 г. пациент перенес ОРВИ (грипп?) с легкими респираторными и астеническими явлениями, но затянувшимся периодом восстановления. В марте 2015 г. отметил ухудшение переносимости нагрузок. При обследовании зафиксирована ФВЛЖ 35%, прогрессирование дилатации полостей сердца: конечный диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ) — 81 мм, конечный диастолический объем (КДО) — 270 мл, поперечный размер левого предсердия — 52 мм, правого желудочка — 42 мм, СДЛА — 52%. Тредмил-тест признаков ишемии не выявил. Коронарография: значимого атеросклеротического поражения коронарного русла нет. Сцинтиграфия легких — без признаков тромбоэмболии легочной артерии. Холтеровское мониторирование ЭКГ: 5 пробежек мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) из 3 комплексов, 9 коротких пробежек наджелудочковой тахикардии, 2000 наджелудочковых экстрасистол. Анализы крови на СРБ, АСЛО, РФ, ЦИК, тропонин — без патологии, СОЭ 30 мм/ч. Впервые диагностирован сахарный диабет 2-го типа. Несмотря на подобранную терапию (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, статины, кордарон), сердечная недостаточность постепенно прогрессировала. Магнитно-резонансная томография показала отсутствие данных за ишемическое повреждение или аритмогенную кардиомиопатию, выявила диффузное истончение миокарда с минимальной толщиной в апикальной области слева 2 мм, ФВЛЖ 23%.

В 2016 г. в связи с выявленными устойчивыми пароксизмами ЖТ, сопровождающимися обмороками, имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Из-за повторяющихся срабатываний последнего, происходивших несколько раз в неделю, несмотря на антиаритмическую терапию, проведена радиочастотная абляция (РЧА)

фасцикулярной тахикардии септальной части апикального сегмента левого желудочка.

2017 г. прошел в относительно компенсированном состоянии. В 2018 г. манифестировала фибрилляция предсердий с короткими бессимптомными пароксизмами. Обследование на тот момент не показало нарушения функции щитовидной железы, почек, толщина интимы-медиа по-прежнему оставалась 0,6–0,9 мм. До весны 2021 г. сохранялся II функциональный класс сердечной недостаточности, шоки ИКД не происходили. Вакцинирован не был в связи с тяжестью заболевания.

В марте 2021 г. пациент перенес COVID-19 с умеренно выраженными респираторными симптомами (кратковременным сухим кашлем, субфебрильной температурой в течение около недели), завершившийся затяжным пароксизмом фибрилляции предсердий. В анализах крови выявлено повышение тропонина Т до 0,7 нг/мл, мозгового натрийуретического пептида до 10 000 пг/мл, СРБ до 19 мг/л, СОЭ до 30 мм/ч. В течение последующих 3 мес. декомпенсация сердечной недостаточности нарастала, беспокоили частые длительные пароксизмы фибрилляции предсердий, сопровождавшиеся значительным ухудшением переносимости нагрузок, анasarкой. По данным ЭхоКГ ФВЛЖ 14%, среднее значение глобального стрейна 4% (норма более 21%) (рис. 3, см. 2-ю стр. обложки). Что примечательно, ЭКГ не отражало тяжести поражения миокарда (рис. 4). В августе 2021 г. проведена успешная РЧА-изоляция устьев легочных вен: к ноябрю 2021 г., в отсутствие пароксизмов, удалось добиться компенсации сердечной недостаточности до I-го класса по Василенко–Стражеско и NYHA. На визите в сентябре состояние стабильное, уровень мозгового натрийуретического пептида 4000 пг/мл, тропонина < 0,2 нг/мл.

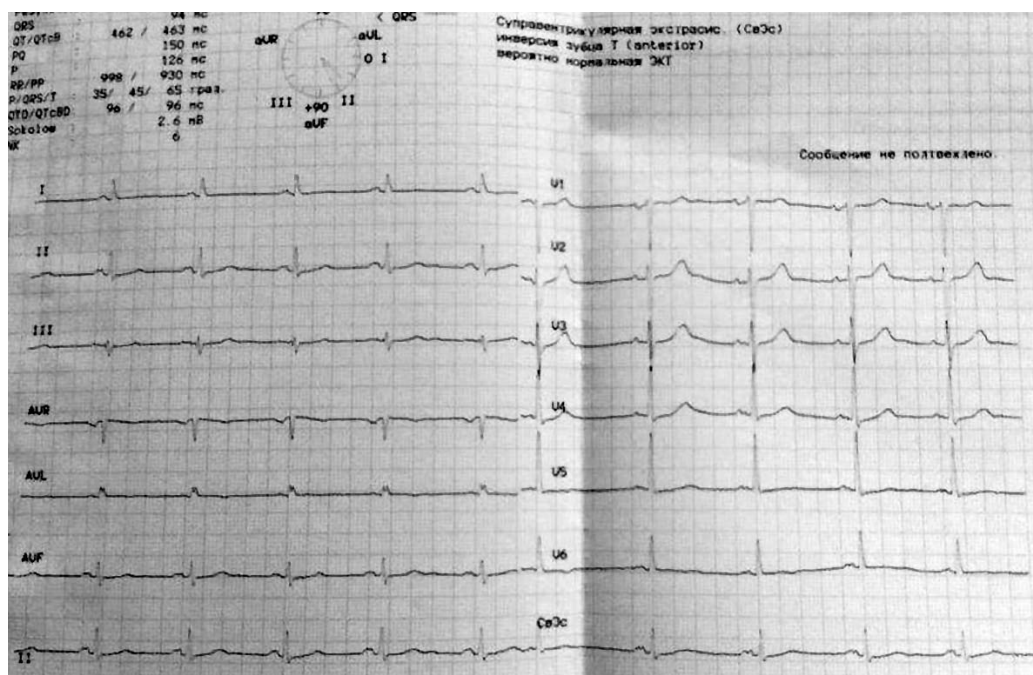


Рис. 4. ЭКГ пациента с поствоспалительной кардиопатией на фоне декомпенсации сердечной недостаточности (ФВЛЖ 14%, анasarка): наблюдается лишь незначительное снижение вольтажа, неспецифические нарушения реполяризации и внутрижелудочковой проводимости, несопоставимые с клиникой и тяжестью поражения миокарда по ЭхоКГ

Обсуждение и обзор литературы

Акцент на сердечно-сосудистые осложнения респираторной вирусной инфекции делается только в последние 2 года из-за высокого распространения кардиальных симптомов COVID-19 и большого развития визуализирующих методик. Хотя, как известно, и во время эпидемий гриппа больше пациентов умирает от сердечно-сосудистых причин, чем от пневмонии [7]. На этом фоне последствия для сердца у переболевших SARS-CoV-1 и MERS выглядят недооцененными, как и в целом заболеваемость, что в том числе связано с меньшей доступностью диагностических систем и неточностью анализов, подтверждающих вирус (большинство контактных пациентов имели симптомы заболевания, но ПЦР-тест был отрицательным) [7]. Цифры общей смертности, рассчитанные на конец эпидемий, составляли для SARS-CoV-1 [4] и MERS 9–12 % [9, 10], и были в 2–4 раза выше, чем демонстрируют последние сводки по COVID-19 [11]. Сопоставимый процент летальности при COVID-19 (10,5%) наблюдаются в настоящее время именно среди пациентов с предшествующей кардиальной патологией [11]. Это также позволяет предположить, что вовлечение сердца и сосудов в патогенез предыдущих штаммов коронавируса описаны не полностью. Наблюдения отдаленных последствий прошлых коронавирусных эпидемий, охватывающие период от 4 нед. после инфекции до года, фиксируют преимущественно посттравматическое стрессовое расстройство и синдром хронической усталости [12], за которыми могут скрываться субклиническое поражение сердца и сосудов. Отчет о последней вспышке, которая произошла в Республике Корея в 2015 г, также концентрируется на респираторных показателях [8]. Мы нашли 3 публикации об остром миокардите на фоне SARS-CoV-1 и MERS [13–15], но нет ни одной работы по наблюдению дальнейшей судьбы таких пациентов. В первом исследовании кардиоваскулярных последствий SARS-CoV-1 с участием 121 пациента (средний возраст 37,5 года) описана преходящая кардиомегалия у каждого десятого, а также один случай, потребовавший циркуляторной поддержки без подробного отчета о патофизиологических причинах. Помимо больных с тяжелым течением заболевания, те или иные кардиологические симптомы были зафиксированы у большинства пациентов: тахикардия — у 72%, гипотония — у 50%, брадикардия — у 15% и пароксизмальная фибрилляция предсердий — у 1 пациента [13]. Вторая работа показала, что у пациентов с SARS-CoV-1 на острооте инфекции наблюдались признаки диастолической дисфункции, купировавшиеся у большинства через 30 дней [14]. Третье наблюдение описывает случай MERS-CoV в Саудовской Аравии у пациента 60 лет с атипичной пневмонией и быстро нарастающей сердечной недостаточностью, повышением тропонина и NT-proBNP до 8000, глобальным гипокинезом миокарда и выпотом в перикард, а также подтверждением миокардита при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Наблюдение продолжалось в течение 3 мес. лечения в стационаре, все это время значительное снижение сократимости левого желудочка сохранялось [15].

Представленный нами пациент мог быть одним из неучтенных случаев заражения SARS-CoV-1 или H1N1, которые проходили в те годы под диагнозом «атипичная пневмония». Эпидемиологический анамнез, зеркальная схожесть клинической картины, особенно длительный сухой навязчивый кашель, нехарактерный ранее существовавшим инфекциям, типичная рентгенологическая картина и тяжелое течение укрепляют предположение о том, что патоген был предком ныне текущей инфекции. Следует отметить, что миокардит в 2004 г. у пациента протекал относительно доброкачественно: снижение глобальной сократимости сердца и переносимости нагрузок было умеренным, сердечная недостаточность долгие годы оставалась стабильной. Однако последующие ОРВИ, последняя из которых была вызвана SARS-CoV-2, провоцировали неадекватно большое прогрессирование сердечной недостаточности, не объяснимое тяжестью респираторных симптомов или признаками общего воспаления. О том, что это были рецидивы миокардита, свидетельствует возникновение кардиологических симптомов после 2–4-недельного периода клинического улучшения, появление нового очага дистрофии миокарда, явившегося причиной манифестации желудочковых нарушений ритма после одной ОРВИ и повышение кардиоспецифических ферментов с неадекватным падением сократимости и фибрилляцией предсердий после следующей, что сопровождалось расширением полостей в острый период и сокращением размеров сердца при стихании воспаления. Авторы, изучающие миокардит и мультисистемный воспалительный синдром при COVID-19, подчеркивают активацию аутоиммунного механизма после взаимодействия с коронавирусом (рис. 5, см. 2-ю стр. обложки). С. Huang [16] считает, что хотя активация врожденного иммунного ответа благотворна для хозяина из-за его противовирусного действия, чрезмерная или постоянная активация иммунной системы может привести к усиленному и/или хроническому воспалительному процессу, который вызывает разрушение и ремоделирование миокарда, что приводит к дисфункции сердца. Острая фаза с активацией адаптивного иммунного ответа может длиться 1–4 нед., а хроническая фаза, в которой отсроченный или неэффективный клиренс вируса вместе с хроническим воспалением и фиброзом может привести к дилатационной кардиомиопатии, — от месяцев до нескольких лет. Возбужденные клетки врожденного иммунитета и сердечные клетки высвобождают цитокины, хемокины, интерфероны и алармины, это приводит к запуску каскада системного иммунного ответа с последующим возвращением в сердце активированных тучных клеток, нейтрофилов, дендритных клеток, моноцитов и макрофагов [17]. Моноциты и макрофаги являются основными подмножествами воспалительных клеток, обнаруживаемых при миокардите человека и экспериментальном миокардите [17]. Среди прочих иммунологических механизмов особое внимание привлекают так называемые паттерны молекулярного повреждения (DAMP), такие как АТФ, S100A8 и S100A9 [18], которые имеют индивидуальные различия, с чем в том чис-

ле может быть связана тропность вирусов к миокарду у отдельных пациентов. На основании данного примера можно предположить, что механизмы иммунологической памяти клеток сердца активируются вирусом надолго и неспецифически, что инициирует более охотное возбуждение воспалительных элементов в миокарде при попадании других вирусных антигенов спустя несколько лет. Именно аутоагрессия, на наш взгляд, являлась у пациента причиной прогрессирования патологии миокарда на 2–4-й неделе после купирования пневмонии, когда сам инфекционный агент, вероятно, был большей частью устранен. S. Malkiel и соавт. [19] утверждают, что аутоиммунный ответ может надолго закрепить непрерывное воспаление и прогрессирующее повреждение миокарда. S.A. Huber [20] и K. Klingel [21] с коллегами описывают случаи, когда в восприимчивых иммунных системах вирусный геном и воспалительная реакция сохраняются длительное время. Вероятно, в последующем хватает небольшого количества вирусных частиц, попавших в организм, например, при сезонном гриппе, для того чтобы вызвать каскад массивного аутоповреждения.

Имеется предположение, что сбой аутоиммунной регуляции, описанный в представленных источниках для энтеровирусов, в случаях коронавирусного поражения приобретает особое значение. В поиске иллюстраций рецидивирующего аутоиммунного миокардита мы обнаружили исследование коллег из Италии, описывающее фульминантный лимфоцитарный миокардит после ОРВИ у здоровой ранее женщины 40 лет в 2015 г., который несколько раз обострялся на фоне коронавирусной инфекции в 2020 г. При этом и в первый раз, и в 2020 г. респираторные симптомы были невыраженными, но ухудшение кровообращения потребовало временной механической поддержки кровообращения; в результате лечения фракция выброса восстанавливалась с 15 до 50%, а биопсия не выявляла вирусных частиц в миокарде [23]. Если провести параллель с нашим случаем, то 2015 г. был годом эпидемии очередного коронавируса, однако и другой кардиотропный вирус мог спровоцировать перекрестную реактивность с SARS-CoV-2 и многократные рецидивы на фоне настоящей пандемии.

Антитела к миокарду присутствуют почти у 60% пациентов с воспалительной кардиомиопатией и у их родственников [23]. Эти аутоантитела распознают многие сердечные аутоантигены, в частности изоформы тяжелой цепи сердечного α - и β -миозина. Иммунизация животных аутоантигенами, которые были идентифицированы у пациентов с воспалительной кардиомиопатией, такими как β_1 -адренорецептор, мускариновый ацетилхолиновый рецептор M2, изоформы тяжелой цепи сердечного миозина и тропонин, приводит к сердечным аномалиям, которые имитируют фенотип заболевания человека [24]. Пассивный перенос очищенных антител от крыс, иммунизированных сердечным миозином, приводит к отложению антител в миокарде и апоптозу миоцитов, вызывая кардиомиопатию у животных-реципиентов [25, 26]. В этой связи, возможно, стоит брать антитела к миокарду у всех пациентов с подозрением

на миокардит, даже несмотря на признаки минимального страдания миокарда. Особенно это касается случаев повторного появления кардиологических симптомов на фоне неоднократных COVID-19. К этой группе в первую очередь относятся медработники, уже в течение 2 лет регулярно получающие вирусную нагрузку, в какой бы специальности они не работали. Если опираться на данные коллег из Китая, стран Юго-Восточной Азии и Канады, Саудовской Аравии, Объединенных Арабских Эмиратов и Республики Корея, то каждый 5–6-й пострадавший работал в медицине [4, 5].

Как известно, 10–14% причин декомпенсации сердечной недостаточности связано с респираторной инфекцией [27]. При COVID-19 сердечная недостаточность стоит на четвертом месте среди осложнений и развивается у 23% пациентов [28]. Острое сердечное повреждение часто описывается при отсутствии поражения легких [29–33]. Кроме того, разрушение миокардиоцитов во время инфекции может быть бессимптомным, определяться только по повышению тропонина, который увеличивается у каждого десятого с COVID-19: 8–12% общей выборки заболевших и 20–28% среди госпитализированных пациентов [34–36]. Несмотря на столь высокую частоту, большинство случаев миокардита при COVID-19 протекают с довольно скромным снижением сократимости. Это перекликается с наблюдениями при SARS-CoV-1, когда только один из 121 пациента с расширением полостей на фоне воспаления имел систолическую, а остальные — диастолическую дисфункцию левого желудочка [14, 37]. По данным литературы и собственному опыту, наряду со снижением ФВЛЖ до 50%, симптоматика у пациентов с COVID-19 относительно скудна и проявляется в виде боли в области сердца перикардиального, псевдоишемического характера, одышки, возникшей впервые не ранее чем в течение последних 3 мес., или обострившейся существующей одышки, невыраженного нарушения переносимости нагрузок и аритмии, которые можно недооценить и счесть дальнейшее наблюдение нерациональным. Однако наш случай высвечивает вероятность закладки механизмов прогностически неблагоприятного исхода на годы вперед. Мы уверены, что со временем аутоиммунная активация возглавит список факторов повреждения миокарда, перечисляемых в многочисленных обзорах, как несоответствие кислородного обмена, стрессовая кардиомиопатия, протромботические и микрососудистые осложнения, прямое вирусное поражение миокарда и цитокиновый шторм [38–41], так как именно она способствует хроническому рецидивирующему течению болезни, определяя долгосрочный прогноз [42].

Сегодня подавляющее большинство кардиологов ставит «вероятный миокардит» на основании лабораторных данных (повышение биомаркеров кардиального повреждения), патологии ЭКГ, ЭхоКГ или МРТ [24]. При отсутствии описанных симптомов, но наличии нарушений по данным одного из вышеперечисленных методов диагноz формулируется как «возможный миокардит» [43]. Учитывая большую частоту клинически подозреваемого миокардита на фоне COVID-19 и необходимость много-

летнего отслеживания истории пациентов, встает вопрос о консенсусе обязательных и достаточных критериев его диагностики. Есть предположение, что при миокардите, ассоциированном с коронавирусами, нельзя применять те же клинические, визуальные, патолого-анатомические и прогностические параметры, как для других форм вирусного миокардита. Особенно это касается гистологического подтверждения. С одной стороны, доказана опасность хирургических процедур при COVID-19, что также актуально в отношении биопсии. С другой стороны, еще не выявлено закономерностей распределения воспаления в ткани сердца, поэтому встает вопрос об информативности добытого материала. Поэтому многие авторы сходятся во мнении, что эндомикардиальную биопсию не следует использовать в повседневной практике, если это не касается фульминантной сердечной недостаточности с тяжелыми гемодинамическими нарушениями, требующими специфической противовирусной терапии [46]. Имеющиеся данные вскрытия или биопсии миокарда при COVID-19 крайне разноречивы и в некоторых работах показывают персистенцию вируса в миокарде до 61,5%, в различном количестве: от клинически значимого до незначимого [44], до 4,5% [45, 46], но в большинстве случаев без признаков массивного повреждения клеток [44, 45]. В других исследованиях, при наличии клиники, позитивных данных ЭхоКГ и МРТ, эндомикардиальная биопсия тех же пациентов может демонстрировать отсутствие вирусных частиц, также различную степень некроза или воспаления миокарда в виде небольшой моноцитарной инфильтрации или интерстициального отека [45–49]. Подобные патологические особенности без четкого соблюдения традиционных критериев наблюдались также при коронавирусной инфекции SARS и MERS [45]. В частности, геном вируса в сердце был обнаружен у 35% пациентов с SARS-CoV-1 независимо от наличия симптомов [50]. Эти данные показывают, что не всегда нахождение самого вируса в структурах сердца играет патогенетическую роль, а доминируют механизмы непрямого повреждения [13, 51–55]. В пользу воспалительного повреждения миокарда, к примеру, говорит исследование P. Libby и соавт. [56], где пациенты с повышенным уровнем тропонинов имеют более высокий уровень С-реактивного белка. Кроме того, утяжеление состояния и развитие осложнений COVID-19 обычно происходит в течение второй недели болезни — время, совпадающее со снижением вирусной нагрузки и увеличением маркеров воспаления [28, 57, 58]. Эти наблюдения подтверждают, что повреждение тканей хозяина является опосредованным, вероятнее всего, врожденной и адаптивной иммунными реакциями [59]. Средний интервал от появления симптомов ОРВИ до появления симптомов мультисистемного воспалительного синдрома также составляет 3–4 нед. [60], а в крови в этот момент регистрируются клинические и лабораторные признаки типичного гипервоспаления. Для большинства же детей, многократно переносящих COVID-19 без Kawasaki-подобного синдрома, пока отсутствуют данные, что инфекция SARS-CoV-2 не оставляет иммуноопосредованных

травм. Появились сведения, что белок нуклеокапсид (N) SARS-CoV потенцирует трансформирующий фиброз, опосредованный фактором роста-бета, и вызывает усиление интерстициального фиброза миокарда, поэтому о безопасности вируса для детей говорить рано [61].

Растерянность по поводу диагностики ковидного миокардита подкрепляют неоднородные данные МРТ-исследований. Наиболее смелые результаты показывают выявление патологических находок у 78% [62], наиболее скромные — у 3% переболевших [63]. Другие группы авторов даже при повышенном уровне высокочувствительного тропонина Т (hsTnT) описывают неинфарктное повреждение по T1- и T2-изображениям только у 25,5% пациентов [64]. Первоначально считалось, что частота поражения сердца в результате заболевания COVID-19 коррелирует с тяжестью клинического течения и наличием сопутствующих заболеваний. В подтверждение этого при МРТ-исследовании пациентов, имевших кардиологические жалобы, аномальные результаты были обнаружены в 58% случаев [65]. Однако более поздние МРТ-исследования людей, выздоровевших от COVID-19, продемонстрировали высокую частоту поражения сердца, несмотря на бессимптомное или доброкачественное течение заболевания. Исследование V.O. Puntmann и соавт. [62] показало, что через 2–3 мес. после инфицирования 78% пациентов, из которых 18% не имели симптомов, а 49% имели симптомы от легкой до умеренной степени тяжести, демонстрировали аномальные результаты МРТ сердца и 60% — продолжающееся воспаление. Объяснить причину того, что результаты МРТ столь варьируют от исследования к исследованию, также можно, опираясь на теорию аутоиммунного повреждения. Так как иммунная реактивность у людей разная и зависит от сотен факторов, включая количество вируса, предрасположенность, сопутствующие заболевания, состояние организма в период заражения, принимаемую терапию, что обуславливает те или иные преобладающие механизмы воспаления, то выделить универсальную картину, вероятно, не представляется возможным. Кроме этого, диагностика в них проводилась в разное время после COVID-19, а воспаление, как известно, имеет стадийность. О фазности воспалительных изменений ковидного сердца мы предположили в начале пандемии по данным ультразвукового исследования, когда разработали шкалу изменений перикарда в динамике [66]. Параллельно нашим исследованиям коллеги со всего мира заявляли о большой распространенности эхокардиографических признаков перикардита у пациентов с COVID-19 [67]. Менее специфичные электрокардиографические методы также фиксируют острые изменения ST, соответствующие перикардиту, у 12% пациентов с атипичной болью в грудной клетке [68]. Как и ЭКГ, МРТ не является чувствительным методом диагностики перикардита, так как не визуализирует минимальный выпот и ранние стадии повреждения, но исследователи из университета Гайдельберга сообщили, что значительный выпот в перикард > 1 см присутствовал у 20% пациентов спустя 3 мес. после COVID-19, хотя большинство из них были бессим-

птомны [62]. Т. Kotecha и соавт. [69] и N. Moulson и соавт. [70] в своих исследованиях описали частоту выпота в перикард в 5% случаев, в основном небольшого размера. Мы согласны с мнением коллег, что небольшой выпот в перикард и другие ЭхоКГ-признаки изменения оболочки сердца являются обычным явлением в подостром периоде COVID-19, возможно, отражающим воспаление миокарда, в то время как канонические симптомы перикардита встречаются реже. Кроме изменения перикарда на самых ранних стадиях заражения, при развитии миокардите ЭхоКГ фиксирует утолщение (отек) стенок сердца, расширение правых и/или левых полостей, усугубление клапанной недостаточности, нарушение диастолической, локальной или глобальной систолической функции желудочков. Появились работы, доказывающие прогностическое значение ЭхоКГ при COVID-19: структурные сердечные аномалии, диагностированные у 65% инфицированных лиц, были связаны с повышением смертности [71]. Новые методы постобработки изображений также демонстрируют эффективность в предсказании смертности у пациентов со снижением напряжения миокарда желудочков [72].

Отдаленные наблюдения прошлых лет за пациентами, выжившими после некоронавирусного миокардита, показывают нетяжелые гемодинамические последствия в большинстве случаев [73, 74]. Однако точные расчеты прогноза провести невозможно, учитывая, что именно за счет таких пациентов пополняется статистика дилатационной кардиомиопатии, «идиопатических» желудочковых нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности у пациентов без традиционных факторов риска. Обзор исследований, изучавших симптомы перенесенной инфекции SARS-CoV-1 и MERS через 3–20 мес., описывает большую распространенность повышенной утомляемости, одышки, слабости, усталости, снижение максимального потребления кислорода [12, 37], а также стойкую утрату трудоспособности у 17% пациентов и то, что еще 9% были вынуждены сменить область деятельности [12]. Динамика клинического течения пациентов с вирусным миокардитом имеет большой диапазон различий: у некоторых пациентов наблюдаются минимальные симптомы [75], у некоторых — молниеносное заболевание, которое часто приводит к летальному исходу [76–78], у других — вялотекущий процесс, который медленно прогрессирует до дилатационной кардиомиопатии [79, 80]. Парадоксально, но, по данным целого ряда источников, пациенты с фульминантным миокардитом, хотя и являются более тяжелыми при обращении, при адекватной терапии, часто включающей левожелудочковый обход, в дальнейшем имеют больше шансов восстановить функцию миокарда, чем пациенты с острым миокардитом [81]. Это наблюдение подтверждается несколькими отчетами о пациентах с молниеносным течением болезни, у которых желудочковая дисфункция разрешилась после агрессивной фармакологической поддержки, механической поддержки кровообращения или и того, и другого [80–83]. В данных исследованиях пациенты с острым или вялотекущим миокардитом изна-

чально были менее больны, но имели прогрессирующее течение, которое чаще приводило к смерти или необходимости трансплантации сердца [81]. Годичная смертность среди пациентов с острым миокардитом, по целому ряду исследований 1995–2000 гг., составляла 15–20% [81, 86, 87]. Использование современных методов лечения, включающих временную механическую разгрузку кровообращения, противовирусную и иммуноопосредованную терапию, позволяет спасать пациентов, у которых раньше не было шанса, однако отдаленный прогноз для здоровья у большинства из них остается плохим. Например, в одноцентровом реестре клиники «Шарите» в Берлине, где с 2015 по 2018 г. наблюдали 210 пациентов с острым миокардитом, вызванным вирусом Эпштейна–Барр, несмотря на терапию, ФВЖЛ в течение 2 лет так и не пришла в норму у 47% пациентов, у 27% ФВ изначально не изменялась и оставалась стабильной и только у 26% ФВ исходно снижалась и нормализовалась [88]. Нужно понимать, что это были пациенты с яркими симптомами, обратившиеся к врачам, тогда как 80% пациентов с вирусным миокардитом описывают лишь неинтенсивные проявления, такие как лихорадка, желудочно-кишечные расстройства и гриппоподобные симптомы, и не идут в клинику [89]. Вероятно, это стоит учитывать, интерпретируя результаты одного из первых метаанализов «ковидного» миокардита, где показана смертность в 27% [90]. Однако это еще раз наталкивает на мысль о большой вероятности недооценки степени распространенности ковидного миокардита сегодня.

Заключение

По рекомендациям Европейского общества кардиологов, миокардит определяется как воспалительное заболевание сердца, которое может возникнуть из-за инфекций, активации иммунной системы или воздействия лекарств. В случае ковидного миокардита все три механизма являются актуальными, что объясняет его высокую распространенность, в том числе, среди молодых некомпорбидных персон. Особое внимание привлекают сообщения о том, что COVID-19 имитирует или ускоряет ревматические заболевания костно-мышечной системы [91]. Это, в свою очередь, указывает на важную роль аутоиммунного звена и возможность сохранения долгосрочной иммунной дисрегуляции [92]. В отсутствие отдаленных наблюдений, несмотря на наличие большого количества разногласий и неопределенностей терминологии и диагностики, многие авторы сходятся во мнении, что в сомнительных случаях следует поставить диагноз «вероятный» или «возможный» миокардит. Как показывают практика и обзор литературы, выявляемые изменения у большинства неявные, а клиника быстропроходящая, однако накапливается пул клинических случаев, описывающих рецидивирующее течение вирусного миокардита. Одним из них стал наш пациент, у которого, несмотря на хорошую наследственность, отменное здоровье до инфекционного заболевания и чистые коронарные сосуды, в 60 лет фракция выброса левого желудочка составляет 15%, а прогрессирование сердечной недостаточности

происходило внезапными скачками в 3 инфекционных волны.

Споры относительно механизмов, которые определяют переход от первоначального триггера к воспалению миокарда и от острого повреждения миокарда к хронической желудочковой дисфункции, продолжаются. Однако, учитывая большую вероятность ухудшения прогноза для жизни, возможно, на фоне COVID-19 необходимо обращать внимание даже на минимальную дисфункцию. Это позволит запланировать регулярное наблюдение, профилактическую терапию, контроль факторов риска, своевременную иммунизацию и особые меры для избегания ОРВИ. Что касается терминологии, миокардит можно охарактеризовать в соответствии с этиологией, фазой и тяжестью заболевания, преобладающими симптомами и патологическими данными. Клинически острый миокардит означает короткое время, прошедшее с момента появления симптомов и постановки диагноза (обычно менее 1 мес.). Напротив, хроническая воспалительная кардиомиопатия указывает на воспаление миокарда с установленной дилатационной кардиомиопатией или гипокINETический недилатированный фенотип, который на поздних стадиях перерастает в фиброз без детектируемого воспаления [1].

Учитывая большую опасность заражения персонала и высокий риск осложнений при травмирующих манипуляциях, а также различные ресурсы здравоохранения в регионах, вероятно, практический клинический подход будет более оправдан, так как избыточная фиксация на гистологии или данных МРТ приведет к тотальной гиподиагностике. При наличии периода боли или дискомфорта в грудной клетке, но отсутствии изменений на ЭКГ, как было у нашего пациента, в пользу диагноза «миокардит» учитывают новые нарушения ритма сердца: отчеты показывают, что частота аритмии через 6 мес. после COVID-19 даже у негоспитализированных пациентов в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе [93]. К ЭКГ-проявлениям миокардита также можно отнести синусовую тахикардию, не соответствующую степени лихорадки, неспецифические аномалии *ST-T*, элевацию *ST*, глубокую инверсию зубца *T* и развитие мерцательной аритмии [94]. По ЭхоКГ, как упоминалось, следует ответственно рассчитывать ФВ и отмечать очаги гипокинеза, так как снижение ФВ до 54% и описание единственного сегмента нарушенной сократимости, а также преходящие нарушения диастолической функции (что пренебрегалось бы ранее в случае подозрения на ишемическую болезнь сердца) при диагностике миокардита могут иметь решающее значение. Незначительные нарушения сократимости и переносимости физических нагрузок в постковидном периоде, помимо воспалительной кардиопатии, требуют тщательной дифференциальной диагностики с ишемической болезнью сердца — некоторые авторы считают, что повышение тропонина у 20–30% пациентов, госпитализированных с COVID-19, связано не с воспалительным разрушением клеток, а с инфарктом миокарда 2-го типа T2MI [35, 95]. Комбинацию воспаления мышцы сердца и локального воспаления сосу-

дов в области предрасполагающей атеросклеротической бляшки также нельзя исключать. Иначе невозможно объяснить трехкратное повышение риска серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с COVID-19 уже через 5 мес. после выписки [96]. Так как даже международные рекомендации по постковиду основываются пока на мнении экспертов, а работы влиятельных центров показывают большую неоднородность данных «классических» критериев миокардита, знание пациента о том, что он, «вероятно», перенес миокардит, возможно, позволит модифицировать образ жизни и заметить рецидив минимальных симптомов. А знание медработников о том, что даже если ты молод, здоров и легко переносишь ОРВИ, но повторные заражения могут запустить иммунологический механизм поражения миокарда, предотвратит недооценку риска и «расслабленность» относительно специализации, наблюдаемую в последнее время.

SARS-CoV-2 является следующим и не последним витком эволюции коронавирусов. Предыдущие штаммы — SARS-CoV-1 и MERS-CoV — были связаны с повреждением миокарда, миокардитом и сердечной недостаточностью, однако в связи с относительно низким числом случаев заражения, а также высокой ранней смертностью, надежных сведений о долгосрочных сердечно-сосудистых осложнениях данных эпидемий к настоящему времени нет. Представленный клинический случай дожившего до наших дней пациента, у которого респираторный вирус спровоцировал миокардит, рецидивирующий при других вирусных инфекциях, дает пищу для размышлений об ожидаемой длительности постковида, об иммунной поломке и программах наблюдения пациентов с постмиокардитической кардиопатией. Нарастающая волна постковидных пациентов на кардиологическом приеме не оставляет сомнений в том, что работать с симптомами и заболеваниями сердца и сосудов, манифестировавшими на фоне инфекции, предстоит долгие годы. Особенно это заметно при неоднократном заражении. Случай, описанный в данной статье, на первый взгляд, кажется маргинальным, однако если учесть, что у огромного количества обследованных пациентов и сотрудников сегодня выявляются изменения сократимости миокарда или признаки перикардита, иметь в виду вероятность усугубления нарушений до продвинутых стадий сердечной недостаточности в течение последующих 10 лет считаем крайне важным. Аутоиммунный механизм ретравматизации миокарда следует учитывать при обращении пациентов с атипичными кардиальными симптомами, возникающими на фоне ОРВИ у пациентов, симптомы которых начинают ухудшаться после начального улучшения, а также при прогрессировании ХСН у пациентов с чистыми коронарными артериями. Мы призываем в течение последующих лет не выпускать из зоны внимания пациентов с дисфункцией миокарда, диагностированной в постковиде, даже если она была минимальной, диагностировать уровень предсердного натрийуретического пептида, назначать соответствующие дозы профилактирующих препаратов и особо тщательно лечить сопутствующие заболевания.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ammirati E., Frigerio M., Adler E.D. et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. An Expert Consensus Document. *Circulation: Heart Failure*. 2020;13:e007405. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405
2. Coronavirus never before seen in humans is the cause of SARS. United Nations World Health Organization. 2006-04-16. Retrieved 2006-07-05.
3. Cherry J.D. The chronology of the 2002-2003 SARS mini pandemic. *Paediatr. Respir. Rev.* 2004;5(4):262-9. DOI: 10.1016/j.prrv.2004.07.009
4. Sørensen M.D., Sørensen B., Gonzalez-Dosal R. et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): development of diagnostics and antivirals. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2006;1067(1):500-505. DOI: 10.1196/annals.1354.072
5. World Health Organization. URL: <https://applications.emro.who.int/docs/EMROPub-MERS-SEP-2019-EN.pdf?ua=1&ua=1>
6. Assiri A., McGeer A., Trish M. et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:407-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1306742
7. Alexander L.K., Keene B.W., Small J.D. et al. Electrocardiographic changes following rabbit coronavirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993;342:365-370. DOI: 10.1007/978-1-4615-2996-5_56
8. Oh M.D., Park W.B., Park S.W. et al. Middle East respiratory syndrome: what we learned from the 2015 outbreak in the Republic of Korea. *Korean J. Intern. Med.* 2018;33(2):233-246. DOI: 10.3904/kjim.2018.031
9. Zhang A.R., Shi W.Q., Liu K. et al. Epidemiology and evolution of Middle East respiratory syndrome coronavirus, 2012-2020. *Infect. Dis. Poverty*. 2021;10:66. DOI: 10.1186/s40249-021-00853-0
10. McIntosh K., Perlman S. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Mandell, Douglas, and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2015;1928-1936.e2. DOI: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00157-0
11. Wu Z. and McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;2648. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
12. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome: a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011;11:37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
13. Yu C.M., Wong R.S., Wu E.B. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2006;82(964):140-4. DOI: 10.1136/pgmj.2005.037515
14. Li S.S., Cheng C.W., Fu C.L. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation*. 2003;108(15):1798-1803. DOI: 10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32
15. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann. Saudi Med.* 2016;36:78-80. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.78
16. Huang C.H., Vallejo J.G., Kollias G. & Mann D.L. Role of the innate immune system in acute viral myocarditis. *Basic. Res. Cardiol.* 2009;104:228-237. DOI: 10.1007/s00395-008-0765-5
17. Heymans S., Eriksson U., Lehtonen J. & Cooper, L.T.Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68:2348-2364. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.937
18. Muller I. et al. Serum alarmin S100A8/S100A9 levels and its potential role as biomarker in myocarditis. *ESC Heart Fail.* 2020;7:1442-1451. DOI: 10.1002/ehf2.12760
19. Malkiel S., Kuan A.P., Diamond B. Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility. *Mol. Med. Today*. 1996;2:336-342. DOI: 10.1016/1357-4310(96)81799-0
20. Huber S.A., Gauntt C.J., Sakkinen P. Enteroviruses and myocarditis: viral pathogenesis through replication, cytokine induction, and immunopathogenicity. *Adv. Virus. Res.* 1998;51:35-80. DOI: 10.1016/S0065-3527(08)60783-6
21. Klingel K., Hohenadl C., Canu A. et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992;89:314-318. DOI: 10.1073/pnas.89.1.314
22. Caraffa R., Marcolongo R., Bottio T. et al. Recurrent autoimmune myocarditis in a young woman during the coronavirus disease 2019 pandemic. *ESC Heart Fail.* 2021Feb;8(1):756-760. DOI: 10.1002/ehf2.13028
23. Caforio A.L. et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur. Heart J.* 2007;28: 1326-1333. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm076
24. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(3):169-193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x
25. Li Y., Heuser J.S., Cunningham L.C., et al. Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis. *J. Immunol.* 2006;177:8234-8240. DOI: 10.4049/jimmunol.177.11.8234
26. Alexander L.K., Small J.D., Edwards S. and Baric R.S. An experimental model for dilated cardiomyopathy after rabbit coronavirus infection. *J. Infect. Dis.* 1992;166:978-85. DOI: 10.1093/infdis/166.5.978
27. Platz E., Jhund P.S., Claggett B.L. et al. Prevalence and prognostic importance of precipitating factors leading to heart failure hospitalization: recurrent hospitalizations and mortality. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20:295-303. DOI: 10.1002/ehfj.901
28. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 28;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
29. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
30. Lala A., Johnson K.W., Januzzi J.L. et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76:533-546. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.007
31. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
32. Iribien-Ortiz Á., Carreras-Mora J., Sionis A. et al. Fulminant myocarditis due to COVID-19. *Rev. Esp. Cardiol.* 2020;73:503-504. DOI: 10.1016/j.recresp.2020.04.001
33. Paul J.-F., Charles P., Richaud C. et al. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;21:776. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa107
34. Tomasoni D., Italia L., Adamo M. et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur. J. Heart. Fail.* 2020;22(6):957-966. DOI: 10.1002/ehfj.1871
35. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Cardiac injury in patients with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
36. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;1017. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
37. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-840. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
38. Atri D., Siddiqi H.K., Lang J.P. et al. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic to Transl. Sci.* 2020;5:518-536. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.04.002
39. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ. Res.* 2020;126:1443-1455. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
40. Pericás J.M., Hernandez-Meneses M., Sheahan T.P. et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *Eur. Heart J.* 2020;41:2092-2112. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa462
41. Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D. et al. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J. Card. Fail.* 2020;26:470-475. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009

42. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
43. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013;34:2636–2648. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210
44. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1281–1285. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551
45. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
46. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K. et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(3):314–325. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.031
47. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? *Eur. Heart J.* 2020;41(22):2123. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa392
48. Kim I.C., Kim J.Y., Kim H.A. and Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur. Heart J.* 2020;41(19):1859. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa288
49. 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):1861–1862. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286
50. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(7):618–625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153
51. Peretto G., Sala S. and Caforio A.L.P. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur. Heart J.* 2020;41(22):2124–2125. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa396
52. Dong N., Cai J., Zhou Y. et al. End-Stage Heart Failure With COVID-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail.* 2020;8(6):515–517. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.04.001
53. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020Jul1;5(7):819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
54. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(5):911–915. DOI: 10.1002/ejhf.1828
55. Zeng J.H., Liu Y.X., Yuan J. et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020;48(5):773–777. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5
56. Libby P., Nahrendorf M., Swirski F.K. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease: an expanded “cardiovascular continuum” *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:1091–1103. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.048
57. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
58. Pan Y., Zhang D., Yang P. et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20:411–412. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4
59. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:269–270. DOI: 10.1038/s41577-020-0308-3
60. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. et al. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multi-system inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
61. Zhao X., Nicholls J.M., Chen Y.G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor- β signaling. *J. Biol. Chem.* 2008;283:3272–80. DOI: 10.1074/jbc.M708033200
62. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
63. Clark D.E., Parikh A., Dendy J.M. et al. COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in Athletes with Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). *Circulation.* 2021;143(6):609–612. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052573
64. Malek L.A., Marczak M., Miłosz-Wieczorek B. et al. Cardiac involvement in consecutive elite athletes recovered from Covid-19: A magnetic resonance study. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2021;53(6):1723–1729. DOI: 10.1002/jmri.27513
65. Huang L., Zhao P., Tang D. et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-19 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020;13:2330–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
66. Сукмарова З.Н., Потапов Е.В., Овчинников Ю.В., Саидова М.А., Громов А.И. Ультразвуковые находки и сопоставления изменений перикарда у пациентов, перенесших COVID-19: проспективное исследование. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2021; 4. [Sukmarova Z.N., Potapov E.V., Ovchinnikov Yu.V., Saidova M.A., Gromov A.I. Ultrasound findings and comparisons of pericardial changes in post-COVID-19 patients: a prospective study. *Ultrasonic and functional diagnostics.* 2021;4. (In Russian)]
67. Furqan M.M., Verma B.R., Cremer P.C., Imazio M., Klein A.L. Pericardial Diseases in COVID19: a Contemporary Review. *Curr. Cardiol. Rep.* 2021;23(7)90. DOI: 10.1007/s11886-021-01519-x
68. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
69. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur. Heart J.* 2021;42(19):1866–1878. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab075
70. Moulson N., Petek B.J., Drezner J.A. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. *Circulation.* 2021;144:256–266. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824
71. Lavie C.J., Sanchis-Gomar F., Lippi G. Cardiac injury in COVID-19: echoing prognostication. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(18):2056–9 PMID: 33121711. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.068
72. Szekeley Y., Lichter Y., Taieb P. et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation.* 2020;142(4):342–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971
73. Cooper L.T. Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:1526–1538. DOI: 10.1056/NEJMra0800028
74. Remes J., Helin M., Vaino P., Rautio P. Clinical outcome and left ventricular function 23 years after acute coxsackie virus myopericarditis. *Eur. Heart J.* 1990;11:182–188. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059675
75. Peters N.S., Poole-Wilson P.A. Myocarditis- continuing clinical and pathologic confusion. *Am. Heart J.* 1991;121:942–947. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90221-3
76. Nemickas R., Fishman D., Killip T. et al. Clinical pathologic conference: massive myocardial necrosis in a young woman. *Am. Heart J.* 1978;95:766–774 DOI: 10.1016/0002-8703(78)90509-4
77. Sobel B., Sagel S., McKeel D. Shock and death in a 43-year-old woman. *Am. J. Med.* 1985;79:245–252. DOI: 10.1016/0002-9343(85)90016-6
78. Fenoglio J.J. Jr., Ursell P.C., Kellogg C.F. et al. Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. *N. Engl. J. Med.* 1983;308:12–18. DOI: 10.1056/NEJM198301063080103
79. Quigley P.J., Richardson P.J., Meany B.T. et al. Long-term follow-up of acute myocarditis: correlation of ventricular function and outcome. *Eur. Heart J.* 1987;8:Suppl J:39-42.
80. Dec GW Jr., Palacios I.F., Fallon J.T. et al. Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies: clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N. Engl. J. Med.* 1985;312:885–890
81. McCarthy R.E., Boehmer J.P., Hruban R.H. et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:690–695. DOI: 10.1056/NEJM200003093421003
82. Rockman H.A., Adamson R.M., Dembitsky W.P. et al. Acute fulminant myocarditis: long-term follow-up after circulatory support with left ventricular assist device. *Am. Heart J.* 1991;121:922–926.
83. Chang A.C., Hanley F.L., Weindling S.N. et al. Left heart support with a ventricular assist device in an infant with acute myocarditis. *Crit. Care Med.* 1992;20:712–715.
84. Jett G.K., Miller A., Savino D., Gonwa T. Reversal of acute fulminant lymphocytic myocarditis with combined technology of OKT3 monoclonal antibody and mechanical circulatory support. *J. Heart Lung. Transplant.* 1992;11:733–738.
85. Yasu T., Murata S., Katsuki T. et al. Acutely severe myocarditis successfully treated by percutaneous cardiopulmonary support applied by a newly developed heparin-binding oxygenator and circuits. *Jpn. Circ. J.* 1997;61:1037–1042.

86. Grogan M., Redfield M.M., Bailey K.R et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;26:80–84.
87. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A. et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:269–275.
88. Tschope C., Cooper L.T., Torre-Amione G. & Van Linthout, S. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults. *Circ. Res.* 2019;124:1568–1583. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578
89. Ammirati E., Cipriani M., Moro C. et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients with Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation.* 2018;138(11):1088–1099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319
90. Ho J.S., Sia C.H., Chan M.Y., Lin W., Wong R.C. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung.* 2020;49(6):681–5. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013
92. Shah S., Danda D., Kavachandana C. et al. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. *Rheumatol. Int.* 2020;40(10):1539–1554. DOI: 10.1007/s00296-020-04639-9
93. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):123–132. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections from a rheumatologist. *Scientific and practical rheumatology.* 2020;58(2):123–132. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
94. Muskantow D.R., Turagam M.K., Sartori S. et al. Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Incidence, Predictors, Outcomes, and Comparison to Influenza. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(9):1120–1130. DOI: 10.1016/j.jacep.2021.02.009
95. Ukimura A., Izumi T., Matsumori A. Clinical research committee on myocarditis associated with 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan organized by Japanese circulation Society. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan. *Circ. J.* 2010;74(10):2193–9. DOI: 10.1253/circj.cj-10-0452
96. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
97. Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *E. Clinical. Medicine.* 2021;31:100683. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683

Поступила 10.11.2021

Информация об авторах/Information about the authors

Сукмарова Зульфия Наилевна (Sukmarova Zulfiya N.) — канд. мед. наук, врач функциональной диагностики, кардиолог, ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России, ORCID 0000-0002-7858-7820

Ибрагимова Фируза Мирдиевна (Ibragimova Firusa M.) — заведующая отделением УЗИ сосудов рентгеновского центра ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России

Афонина Ольга Владимировна (Afonina Olga V.) — врач-кардиолог консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны России

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir B.) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва)