

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32

## Миокардит на фоне COVID-19: клинические особенности и медикаментозное лечение

В.А. Сергеева, Т.Е. Липатова

ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

### РЕЗЮМЕ

Миокардит, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), — трудный со всех точек зрения диагноз. Клинические проявления этой патологии могут быть неспецифичными либо стертыми, при этом неизвестны ее отдаленные последствия для пациента. Диагностические подходы сложны и практически неосуществимы в условиях ковидных клиник. Проводимая у пациентов с COVID-19 терапия несет потенциальную угрозу миокарду.

Целью настоящего обзора стало обобщение имеющейся на сегодняшний день информации о клинических аспектах и медикаментозном лечении воспалительного миокардиального повреждения при COVID-19. Проанализировано более 300 источников литературы соответствующей тематики, а наиболее значимая информация в свете обсуждаемой проблемы приведена в статье.

Результаты анализа актуальной мировой литературы продемонстрировали убедительные доказательства возможного развития миокардита в рамках новой коронавирусной инфекции. Значительные сложности представляет гистологическая верификация миокардиального повреждения, ассоциированного с COVID-19, так как в условиях тяжелого течения инфекции выполнение эндомиокардиальной биопсии не всегда возможно. В связи с этим статистические данные не отражают полной информации о распространенности миокардитов, ассоциированных с COVID-19. Медикаментозные подходы ввиду недостаточной изученности патогенеза воспалительных миокардиальных повреждений не разработаны и носят в основном эмпирический характер. Ввиду неоднозначности прогноза пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, требуется дальнейшее изучение проблемы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, SARS-CoV-2, миокардит, миокардиальное повреждение, сердечно-сосудистая система, клинические проявления, лечение, медикаментозное влияние.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Сергеева В.А., Липатова Т.Е. Миокардит на фоне COVID-19: клинические особенности и медикаментозное лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(1):26–32. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32.

## COVID-19-associated myocarditis: clinical pattern and medical treatment

V.A. Sergeeva, T.E. Lipatova

V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

### ABSTRACT

Myocarditis associated with the novel coronavirus infection (COVID-19) is a challenging diagnosis. Clinical presentations of this disease are either non-specific or occult. Meanwhile, long-term outcomes are unknown. Diagnostic approaches are challenging and virtually impossible to be applied in the COVID-19 hospitals. In addition, therapy for the COVID-19 infection is potentially harmful to the myocardium.

This review article summarizes currently available published data on the clinical aspects and medical treatment for inflammatory myocardial damage in the COVID-19 infection. More than 300 publications were analyzed. This paper addresses the most relevant information.

International published data provide strong evidence of the potential development of myocarditis secondary to the COVID-19 infection. Histological verification of myocardial damage is associated with significant differences since endomyocardial biopsy is not always possible in the setting of severe infection course. As a result, statistical data do not fully represent the prevalence of COVID-19-associated myocarditis. Pharmacotherapeutic strategies are generally empirical due to the understudied pathogenesis of inflammatory myocardial damage. Further studies are needed, given a controversial prognosis of COVID-19-associated myocarditis.

**KEYWORDS:** COVID-19, SARS-CoV-2, myocarditis, myocardial damage, cardiovascular system, clinical presentations, treatment, drug effects.

**FOR CITATION:** Sergeeva V.A., Lipatova T.E. COVID-19-associated myocarditis: clinical pattern and medical treatment. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(1):26–32 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32.

### ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Первичной мишенью вируса стала дыхательная система, однако по мере увеличения числа клинических наблюдений стало очевидным вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы.

Миокардит — воспалительное заболевание сердца, при котором вирусы рассматриваются как наиболее вероятный этиологический фактор [1]. При этом патогенетические механизмы воздействия вирусов на сердце до конца не ясны. Известно как о прямом повреждающем действии вирусов на клетки миокарда, так и об иммуноопосредованном [2]. В настоящее время кардиотропность SARS-CoV-2 обсуждается. Прямое повреждающее

действие SARS-CoV-2 связывают с его проникновением в кардиомиоциты через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), что, вероятно, приводит к развитию миокардита. Иммуноопосредованное действие можно объяснить формированием патологического системного воспалительного ответа, называемого еще «цитокиновым штормом», при котором отмечается гиперпродукция цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) -6, ИЛ-7, ИЛ-22, ИЛ-17 и др.), что приводит к повреждению ткани миокарда и полиорганной недостаточности [3, 4]. Дополнительную роль в повреждении миокарда могут играть поражение микроциркуляторного русла, связанное с прямым повреждающим действием вируса на клетки эндотелия и развитием эндотелиальной дисфункции, а также метаболический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [5]. Последнее нарушение обусловлено развитием гипоксемии на фоне повреждения легочной ткани и описанного некоторыми авторами прямого повреждающего воздействия вируса на эритроциты, при котором SARS-CoV-2 способен связываться с бета-цепью гидроксигемоглобина, в результате чего порфирин диссоциирует от железа, что приводит к гемической гипоксии [6]. Существенная роль отводится дисбалансу в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), который развивается из-за снижения экспрессии рецепторов АПФ-2 при высокой вирусной нагрузке SARS-CoV-2. При этом падает уровень защитного ангиотензина (АТ) на фоне роста количества АТ II, который вызывает активацию симпатно-адреналовой системы, повышение артериального давления, увеличение потребности миокарда в кислороде, вазоконстрикцию, развитие фиброза, активацию воспалительных цитокинов и нарушения в системе гемостаза [4, 7]. Описанные патогенетические механизмы могут способствовать развитию миокардиального повреждения в рамках COVID-19, а также приводить к прогрессированию имеющихся у пациента сердечно-сосудистых заболеваний. Отдельного обсуждения заслуживает кардиотоксичность используемых при лечении COVID-19 лекарственных средств как этиологический фактор развития миокардиального поражения. По мнению некоторых авторов [8, 9], применение определенных препаратов может инициировать развитие лекарственного миокардита.

Частота миокардитов, ассоциированных с COVID-19, точно не установлена. Диагностика миокардита представляет определенные сложности, особенно в условиях ведения пациентов с COVID-19. «Золотым стандартом» диагностики остается эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ), проведение которой у пациентов с COVID-19 далеко не всегда представляется возможным [10]. Наиболее доступными методами инструментального обследования пациентов с предполагаемым поражением сердца в условиях ковидных клиник остаются электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ), а также лабораторные методы (тропонины, мозговой натрийуретический пептид, С-реактивный белок и др.) [11, 12]. Однако результаты этих исследований не всегда напрямую свидетельствуют именно о воспалительном характере поражения миокарда. В этой связи в литературе часто используют термин «миокардиальное повреждение», а не «миокардит», подразумевая, что за этим понятием скрывается довольно большой круг патологий, включающий и воспалительное поражение миокарда [3, 4, 9, 13].

Проанализировав доступные литературные источники, содержащие результаты ЭМБ и аутопсий пациентов с новой коронавирусной инфекцией, R. Kawakami et al. [5] пришли к выводу о том, что миокардит в рамках COVID-19 является достаточно редким клиническим проявлением; частота подтвержденного миокардита в образцах ткани миокарда суммарно составила 4,5%. Согласно другому источнику [14] около 7% смертей пациентов с COVID-19 обусловлено миокардитом. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца — информативный неинвазивный визуализирующий метод диагностики миокардита — к сожалению, тоже не является общедоступной. В этой связи накопление информации о клинических проявлениях миокардита приобретает первостепенное значение для клиницистов.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МИОКАРДИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С COVID-19

Клинические проявления миокардита весьма разнообразны ввиду различия форм, характера течения заболевания, гендерных особенностей и наличия коморбидных состояний пациента [2, 15, 16]. Спектр клинических проявлений может варьировать от легких симптомов, таких как дискомфорт в груди, одышка и утомляемость, до более серьезных симптомов, связанных с право- и левожелудочковой недостаточностью, кардиогенным шоком, аритмией и внезапной сердечной смертью при фульминантном миокардите [15]. По данным крупного метаанализа [17] 10 исследований с участием 1995 пациентов с COVID-19, общими симптомами у них были лихорадка (88,5%), кашель (68,6%), миалгия или усталость (35,8%), кашель с мокротой (28,2%) и одышка (21,9%), а также головная боль или головокружение (12,1%), диарея (4,8%), тошнота и рвота (3,9%). Как было отмечено, фактическая частота миокардитов, ассоциированных с COVID-19, не установлена. Для сравнительной оценки клинических проявлений, возникающих у пациентов с миокардитом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, приводим данные нескольких наиболее значимых метаанализов [18–21], в которые были включены клинические наблюдения пациентов с установленным диагнозом «миокардит» (см. таблицу).

Суммируя данные представленных метаанализов [18–21], можно сделать вывод, что у пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, выявляются в основном неспецифичные жалобы: одышка, лихорадка, кашель. Эти клинические проявления ожидаемы и у пациентов без поражения сердца. Боли в грудной клетке, «перебои» в работе сердца не были ведущими симптомами. В своем обзоре K. Sawalha et al. [20] также отметили, что среди пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, часто регистрировались нарушения гемодинамики в виде шоков (64%), из которых 71% — кардиогенный, 29% — смешанный (кардиогенный и септический шок). Практически все метаанализы демонстрируют преобладание мужчин среди пациентов с миокардитом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией. Возраст пациентов в выборках был различен, но большинство было старше 50 лет. Там, где имелась возможность установить коморбидность пациентов с COVID-19, у мужчин преобладали артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение. Среди женщин фертильного возраста у нескольких па-

**Таблица.** Клинические симптомы у пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, по данным нескольких метаанализов**Table.** Clinical presentations COVID-19-associated myocarditis according to several meta-analyses

Источник, дата публикации References	Количество пациентов (жен./муж.) Number of patients (Women/men)	Медиана возраста, лет Median of age, years	Коморбидность, % Comorbidities, %	Встречаемость клинических проявлений, % Clinical presentations, occurrence, %
Pirzada A. et al. [18], 2020 г.	2/7	32/61	Нет информации No data	<p>Одышка / Dyspnea 100/85,7</p> <p>Боль в грудной клетке / Chest pain 50/28,6</p> <p>Кашель / Cough 50/71,4</p> <p>Мокрота / Sputum 50/14,3</p> <p>Лихорадка / Fever 50/28,6</p> <p>Диарея / Diarrhea 50/42,9</p> <p>Судороги / Seizures 50/0</p> <p>Утомляемость / Fatigue 0/42,9</p> <p>Рвота / Vomiting 0/14,3</p> <p>Тошнота / Nausea 0/14,3</p> <p>Потеря сознания / Loss of consciousness 0/14,3</p>
Çinar T. et al. [19], 2020 г.	6/10	45,8/49,6	<p>Артериальная гипертензия Hypertension 16,7/40</p> <p>Ожирение / Obesity 33,3/10</p> <p>Бронхиальная астма Asthma 0/10</p> <p>Саркоидоз / Sarcoidosis 0/10</p> <p>Эпилепсия / Epilepsy 0/10</p> <p>Беременность у 2 пациенток (сроки: 33 и 39 нед.) Pregnancy (two women, 33 weeks and 39 weeks)</p>	<p>Одышка / Dyspnea 50/80</p> <p>Боль в грудной клетке / Chest pain 33,3/30</p> <p>Кашель / Cough 33,3/20</p> <p>Лихорадка / Fever 16,7/40</p> <p>Рвота / Vomiting 16,7/0</p> <p>Диарея / Diarrhea 16,7/20</p> <p>Утомляемость / Fatigue 16,7/10</p> <p>Миалгия / Myalgia 0/30</p>
Sawalha K. et al. [20], 2021 г.	6/8	48,3/52	<p>Неишемическая кардиомиопатия (фракция выброса левого желудочка 40%) Non-ischemic cardiomyopathy (left ventricular ejection fraction 40%) 16,7/0</p> <p>Туберкулез лимфоузлов Lymph node tuberculosis 16,7/0</p> <p>Артериальная гипертензия Hypertension 16,7/37,5</p> <p>Мигрень / Migraine 16,7/0</p> <p>Аллергический кашель Allergic cough 0/12,5</p> <p>Курение / Smoking 0/12,5</p>	<p>Одышка / Dyspnea 66,7/75</p> <p>Кашель / Cough 66,7/50</p> <p>Лихорадка / Fever 66,7/62,5</p> <p>Боль в грудной клетке / Chest pain 50/50</p> <p>Боль в левом плече Left shoulder pain 16,7/0</p> <p>Утомляемость / Fatigue 16,7/0</p> <p>Диарея / Diarrhea 0/37,5</p> <p>Тошнота / Nausea 0/25</p> <p>Миалгия / Myalgia 0/12,5</p>

**Таблица (продолжение).** Клинические симптомы у пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, по данным нескольких метаанализов

**Table (Continued).** Clinical presentations COVID-19-associated myocarditis according to several meta-analyses

Источник, дата публикации References	Количество пациентов (жен./муж.) Number of patients (Women/men)	Медиана возраста, лет Median of age, years	Коморбидность, % Comorbidities, %	Встречаемость клинических проявлений, % Clinical presentations, occurrence, %
Castiello T. et al. [21], 2021 г.	9/29	42,6/46,5	Сахарный диабет 1 типа / Type 1 diabetes 11,1/0	Одышка / Dyspnea 55,6/44,8
			Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes 0/10,3	Боль в грудной клетке Chest pain 44,4/20,7
			Бронхиальная астма / Asthma 11,1/6,9	Кашель / Cough 22,2/20,7
			Депрессия / Depression 11,1/0	Лихорадка / Fever 22,2/51,7
			Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease 11,1/0	Утомляемость / Fatigue 22,2/24,1
			Ожирение / Obesity 0/10,3	Потеря сознания Loss of consciousness 11,1/13,8
			Артериальная гипертензия / Hypertension 0/24,1	Сердцебиение / Palpitation 11,1/6,9
			Почечный трансплантат / Kidney transplant 0/3,4	Рвота / Vomiting 11,1/0
			Саркоидоз / Sarcoidosis 0/3,4	Диарея / Diarrhea 11,1/0
			Эпилепсия / Epilepsy 0/3,4	Летаргическое состояние Lethargy 11,1/0
			Дислипидемия / Dyslipidemia 0/3,4	Желудочно-кишечное расстройство Gastrointestinal distress 0/24,1
			Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation 0/3,4	Головная боль / Headache 0/6,9
			Инсульт / Stroke 0/3,4	Миалгия / Myalgia 0/6,9
			Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease 0/3,4	Головокружение / Dizziness 0/3,4
			Курение / Smoking 0/3,4	Одинофагия / Odynophagia 0/3,4
			Рак груди / Breast cancer 11,1/0	Бессимптомно / Asymptomatic 0/3,4
			Роды 1 мес. назад / Delivery 1 month ago 11,1	

**Примечание.** Через / указаны показатели для женщин и мужчин.

**Note.** Women/men.

циенток поражение миокарда развилось на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде, возможно, эти периоды могут быть опасны в плане развития воспалительного миокардиального повреждения [22]. По данным большинства исследователей [20, 23], летальность у пациентов с сочетанной патологией была выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний.

Опубликованные недавно результаты проспективного эпидемиологического когортного исследования CORONA Germany [24] продемонстрировали почти пятикратное увеличение риска смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19 при манифестации клинических проявлений острых сердечно-сосудистых событий. Однако не стоит забывать, что существует категория пациентов, у которых симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы отсутствуют, при этом есть лабораторное подтверждение миокардиального повреж-

дения в виде повышения уровня сердечных тропонинов. Некоторые авторы [25, 26] связывают случаи внезапной сердечной смерти у пациентов с неотяжелым течением COVID-19, находящихся дома на амбулаторном лечении или карантине, с вероятным развитием желудочковой тахикардии и острого миокардита. Исследователи подчеркивают необходимость проведения МРТ-диагностики сердца пациентам с новой коронавирусной инфекцией даже после курса лечения и госпитализации ввиду того, что такие структурные изменения, как фиброз предсердий и желудочков, могут стать субстратом для жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма. Имеются публикации [18, 26, 27], согласно которым миокардит может быть случайной находкой на аутопсии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, не имевших клинических проявлений патологии сердечно-сосудистой системы.

## МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МИОКАРДИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Известно, что проникновение SARS-CoV-2 в организм пациента происходит опосредованно через рецепторы АПФ-2 [4, 7, 28]. Все больше публикаций [28, 29] подтверждают наличие внутриклеточного расположения вируса и возможности его прямого повреждающего действия на клетки миокарда. При этом нет понимания роли и механизмов влияния препаратов, блокирующих РААС. В настоящее время, если пациент получал препараты данной группы до заболевания новой коронавирусной инфекцией, то их прием рекомендовано продолжать [28]. Вероятно, у пациентов с миокардитом в рамках COVID-19, так же как и с миокардитом иной этиологии, препараты данной группы могут сыграть положительную роль в предотвращении развития или прогрессирования симптомов недостаточности кровообращения, однако следует ли их назначать пациентам с COVID-19, не получавшим их до этого, пока не ясно [30].

Рассматривая в качестве предиктора тяжелого течения COVID-19 «цитокиновый шторм», практикующие врачи назначают значительно число пациентов различные формы глюкокортикостероидов (ГКС) [18–20]. Согласно российским и европейским рекомендациям по диагностике и лечению миокардитов [2, 15] назначение ГКС требует разумного и взвешенного подхода: исключение острого периода инфекционного процесса, отсутствие положительного эффекта от проводимой терапии препаратами первого ряда (блокаторами РААС,  $\beta$ -адреноблокаторами, диуретиками, антиаритмическими препаратами и пр.). Наибольшая эффективность ГКС описана у пациентов с миокардитами на фоне ревматических заболеваний [4]. Данные о влиянии ГКС на исходы пациентов с новой коронавирусной инфекцией противоречивы. Проведенный китайскими учеными метаанализ [31] 15 исследований с участием 5270 пациентов продемонстрировал, что наиболее часто ГКС назначаются при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2. Назначение препаратов этой группы ухудшает выживаемость, способствует увеличению продолжительности госпитализации, присоединению бактериальной коинфекции и гипокалиемии у пациентов с пневмонией. В то же время, по данным крупного клинического исследования RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY) [32], дексаметазон показал свое преимущество в снижении летальности у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и оксигенотерапии, и в настоящее время включен в рекомендации по ведению пациентов с тяжелым течением COVID-19. Некоторые авторы [33] приводят собственный положительный клинический опыт использования ГКС при наблюдении fulminантных форм миокардита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией. Другие исследователи [34] описывают наблюдения с благоприятным исходом острого течения миокардита без назначения ГКС. Таким образом, окончательная роль этих препаратов в лечении воспалительного процесса в сердечной мышце при COVID-19 остается неясной.

В качестве перспективного альтернативного лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 и клинической картиной «цитокинового шторма» врачами некоторых клиник [8, 9, 35] практикуется назначение тоцилизумаба — комбинационного гуманизированного моноклонального ан-

титела против ИЛ-6. Данный препарат предположительно положительно влияет на исходы у пациентов с тяжелым течением инфекции и снижает риски инвазивной ИВЛ у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, однако число наблюдений невелико [35]. Также отсутствуют данные о влиянии препарата на течение миокардитов, ассоциированных с COVID-19.

В литературе [36, 37] все еще встречаются свидетельства применения при новой коронавирусной инфекции кардиотоксичных препаратов, обладающих слабыми иммуномодулирующими свойствами, таких как гидроксихлорохин, колхицин, а также антибиотиков (азитромицин, фторхинолоны). Известно, что их использование как самостоятельно, так и в составе комбинаций способствует увеличению продолжительности интервала QT, в результате чего может развиваться полиморфная желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [8, 9]. Сходный побочный эффект отмечен у противовирусного препарата лопинавир (ритонавир) [8]. Нежелательными являются также лекарственные взаимодействия фавипиравира с антикоагулянтами, статинами, антиаритмическими препаратами [8, 9]. Описан прямой кардиотоксический эффект интерферонов  $\alpha$  и  $\beta$  [9]. Очевидно, что назначение этих препаратов в условиях предположительного или установленного диагноза миокардита является нежелательным. Некоторые авторы [9] подчеркивают, что назначение данных препаратов само по себе может способствовать развитию миокардиального повреждения и ухудшить прогноз у пациента.

С учетом развития эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции в условиях системного воспаления у пациентов с COVID-19, помимо препаратов, блокирующих РААС, в клинической практике применяются статины, антикоагулянты, дезагреганты [37, 38].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не показаны при воспалительном миокардиальном повреждении, их применение возможно при наличии сопутствующего перикардита [15]. Есть данные, свидетельствующие, что они способны повышать экспрессию АПФ-2-рецепторов на мембранах клеток, что теоретически может увеличивать проникающую способность SARS-CoV-2 внутрь клеток [39]. В противовес этому, есть публикация [40] о снижении синтеза РНК SARS-CoV-1 *in vitro* вне зависимости от активности циклооксигеназы на фоне приема индометацина. Учитывая противоречивые данные о применении НПВП, исследования эффективности и безопасности этих препаратов при новой коронавирусной инфекции следует продолжать. Один из препаратов данной группы (парацетамол) Европейское агентство лекарственных средств [41] считает наиболее предпочтительным выбором для купирования лихорадки и боли при инфекциях дыхательной системы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время идет накопление информации о внелегочных полиорганных проявлениях новой коронавирусной инфекции. Очевидно, что пациенты, имеющие исходно сочетанную патологию, находятся в зоне риска в отношении благоприятного прогноза течения заболевания [42–44]. Миокардиальное повреждение, развивающееся на фоне COVID-19, находится в зоне особого внимания исследователей, так как обуславливает увеличение

летальности [45]. Предположительно имеется несколько патогенетических механизмов, ответственных за развитие миокардита, ассоциированного с COVID-19. Наиболее вероятен иммунопосредованный механизм, возникающий вследствие «цитокинового шторма». Однако продолжается обсуждение и прямого цитопатического воздействия вируса на кардиомиоциты. Также свой вклад вносят эндотелиальная дисфункция, нарушение работы РААС, негативное медикаментозное воздействие препаратов, используемых для лечения инфекции SARS-CoV-2.

Установление диагноза «миокардит» с учетом особенностей клинической картины и неспецифичности симптоматики представляет значительные трудности. Термин «миокардиальное повреждение», базирующийся, по данным литературы, на определении повышения уровня сердечного тропонина, является, по сути, более емким понятием, чем «миокардит», так как может включать также состояния, обусловленные ишемией миокарда, и кардиомиопатию Такоцубо [46]. Для подтверждения диагноза «миокардит» необходимы дополнительные диагностические манипуляции: ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ и в конечном итоге эндомикардиальная биопсия, проведение которых не всегда возможно в условиях ковидного стационара [47].

Медикаментозная терапия пациентов с воспалительным поражением миокарда, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, не разработана. По данным нескольких метаанализов, пациенты получают лечение согласно протоколам ведения COVID-19, при этом неизвестно о влиянии большинства препаратов на течение миокардита. Многие препараты, используемые для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, имеют потенциально негативное влияние на миокард и могут сами по себе спровоцировать миокардиальное повреждение.

Ответы на многие вопросы могут быть получены в рамках проведения эпидемиологического исследования пациентов с миокардитами, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией.

### Литература/References

- Dominguez F, Kuhl U, Pieske B. et al. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:178–187. DOI: 10.1016/j.recesp.2015.10.018.
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение миокардитов. 2020 (Электронный ресурс.) URL: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_Miokardit.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit.pdf) (дата доступа: 09.10.2021). [Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of myocarditis. 2020 (Electronic resource.) URL: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_Myokardit.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Myokardit.pdf) (access date: 09.10.2021) (in Russ.)].
- Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and longterm implications. *Eur Heart J.* 2020;2:1–3. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
- Chen L., Li X., Chen M. et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078.
- 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.
- Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the I-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism (Electronic resource.) URL: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c74fa50f50db305139743d> (access date: 15.10.2021). DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v8.
- Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
- Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
- Long B., Brady W.J., Koefman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;18:1–4. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
- Ho J.S., Sia C.H., Chan M.Y. et al. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung.* 2020;49(6):681–685. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013.
- Kariyanna P.T., Sutarjono B., Grewal E. et al. A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. *Am J Med Case Rep.* 2020;8(9):299–305. DOI: 10.12691/ajmcr-8-9-11.
- Practice of echocardiography during the COVID-19 pandemic: guidance from the Canadian Society of Echocardiography (Electronic resource.) URL: [http://csecho.ca/wp-content/uploads/2020/03/CSE-COVID-19-Guidance\\_English-1.pdf](http://csecho.ca/wp-content/uploads/2020/03/CSE-COVID-19-Guidance_English-1.pdf) (access date: 15.10.2021).
- Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–277. DOI: 10.7326/M20-2003.
- Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *China Intens Care Med.* 2020;6:1–4. DOI: 10.1007/s00134-020-06028-z.
- Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636–2648. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd210.
- Сергеева В.А., Шмойлова А.С. Клинические проявления инфекционного миокардита у мужчин и женщин. *Клиницист.* 2017;11(4–1):45–49. [Sergeeva V.A., Shmoylova A.S. Clinical manifestations of infectious myocarditis in men and women. *Klinicist.* 2017;11(4–1):45–49 (in Russ.)].
- Li L., Huang T., Wang Y. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92:577–583. DOI: 10.1002/jmv.25757.
- Pirzada A., Mokhtar A.T., Moeller A.D. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open.* 2020;2(4):278–285. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.05.005.
- Cinar T., Hayiroglu M.I., Cicek V. et al. COVID-19 and acute myocarditis: current literature review and diagnostic challenges. *Rev Assoc Méd Bras.* 2020;66(2):48–54. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S2.48.
- Sawalha K., Abozenah M., Kadado A.J. et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;23:107–113. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.08.028.
- Castiello T., Georgiopoulos G., Finocchiaro G. et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev.* 2021;27(1):251–261. DOI: 10.1007/s10741-021-10087-9.
- Сергеева В.А., Елисева С.П., Журавлева Е.В. Перипартальная кардиомиопатия: 10-летнее клиническое наблюдение. *Фарматека.* 2018;6(359):80–83. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.6.80-83. [Sergeeva V.A., Eliseeva S.P., Zhuravleva E.V. Peripartum cardiomyopathy: 10-year clinical follow-up. *Farmateca.* 2018;6(359):80–83 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.6.80-83.
- Kariyanna P.T., Sutarjono B., Grewal E. et al. A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. *Am J Med Case Rep.* 2020;8(9):299–305. DOI: 10.12691/ajmcr-8-9-11.
- Gunawardene M.A., Gessler N., Wohlmuth P. et al. Prognostic Impact of Acute Cardiovascular Events in COVID-19 Hospitalized Patients — Results from the CORONA Germany Study. *J Clin Med.* 2021;10(17):3982. DOI: 10.3390/jcm10173982.
- Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. DOI: 10.1111/jce.14479.
- Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-nCoV infection (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

27. 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(11):1281–1285. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
28. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intens Care Med.* 2020;46:586–590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
29. Escher F., Pietsch H., Aleshcheva G. et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2440–2447. DOI: 10.1002/ehf2.12805.
30. Goha A., Mezue K., Edwards P. et al. COVID-19 and the heart: An update for clinicians. *Clin Cardiol.* 2020;43(11):1216–1222. DOI: 10.1002/clc.23406.
31. Yang Z., Liu J., Zhou Y. et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(1):13–20. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.
32. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
33. Doyen D., Mocerri P., Ducreux D., Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet.* 2020;395(10235):1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30912-0.
34. Garot J., Amour J., Pezel T. et al. SARS-CoV-2 Fulminant Myocarditis. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1342–1346. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.05.060.
35. Liu B., Li M., Zhou Z. et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS). *J Autoimmun.* 2020;111:102452. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
36. Echeverría-Esnal D., Martín-Ontiyuelo C., Navarrete-Rouco M.E. et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(2):147–163. DOI: 10.1080/14787210.2020.1813024.
37. Trivedi N., Verma A., Kumar D. Possible treatment and strategies for COVID-19: review and assessment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(23):12593–12608. DOI: 10.26355/eurrev\_202012\_24057.
38. Reiner Ž., Hatamipour M., Banach M. et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16(3):490–496. DOI: 10.5114/aoms.2020.94655.
39. Qiao W., Wang C., Chen B. et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology.* 2015;131(2):97–106. DOI: 10.1159/000375362.
40. Amici C., di Caro A., Ciucci A. et al. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus. *Antivir Ther.* 2006;11(8):1021–1030.
41. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 (Electronic resource.) URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-antiinflammatories-covid-19> (access date: 01.09.2021).
42. Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76:428–455. DOI: 10.1111/all.14657.
43. Guo L., Shi Z., Zhang Y. et al. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108346. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108346.
44. Angeli F., Masnaghetti S., Visca D. et al. Severity of COVID-19: The importance of being hypertensive. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90:1372. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1372.
45. Bonow R.O., Fonarow G.C., O’Gara P.T., Yancy C.W. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5:751–753. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
46. Giustino G., Croft L.B., Oates C.P. et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):628–629. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.068.
47. D’Andrea A., Di Giannuario G., Marrazzo G. et al. The role of multimodality imaging in COVID-19 patients: from diagnosis to clinical monitoring and prognosis. *G Ital Cardiol.* 2020;21:345–353.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Сергеева Виктория Алексеевна** — к.м.н., доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0003-3517-8231.

**Липатова Татьяна Евгеньевна** — д.м.н., заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0002-7401-9930.

**Контактная информация:** Сергеева Виктория Алексеевна, e-mail: [viktoria sergeeva@mail.ru](mailto:viktoria sergeeva@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 17.11.2021.**

**Поступила после рецензирования 10.12.2021.**

**Принята в печать 11.01.2022.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Victoria A. Sergeeva** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Therapy with the Courses of Cardiology, Functional Diagnostics, and Geriatrics, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3517-8231.

**Tatjana. E. Lipatova** — D. Sc. (Med.), Head of Department of Therapy with the Courses of Cardiology, Functional Diagnostics, and Geriatrics, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7401-9930.

**Contact information:** Victoria A. Sergeeva, e-mail: [viktoria sergeeva@mail.ru](mailto:viktoria sergeeva@mail.ru).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 17.11.2021.**

**Revised 10.12.2021.**

**Accepted 11.01.2022.**