

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи
УДК: 612.127-005.8-07-06-08--058.9-07

ХУРСАНДОВ ГИЁСИДДИН ЗАЙНИТДИНОВИЧ

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ
МИОКАРДИТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (COVID-19)**

Диссертация на соискание академической степени магистра по
специальности Кардиология-5А510105

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор ТАШКЕНБАЕВА Э.Н.

Самарканд-2023 год

	Оглавление	
	ВВЕДЕНИЕ	
I	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1	Современные этиопатогенетические аспекты развития миокардитов	
1.2	Новая коронавирусная инфекция - современный взгляд на патогенез	
1.3	Иммунно-патогенетические механизмы поражения миокарда при новой коронавирусной инфекций	
1.4	Современные стратегии лечения миокардитов у больных, перенесших COVID-19	
II	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1	Клиническая характеристика больных методы исследования	
2.2	Клиническая характеристика больных в сравниваемых группах	
2.3	Методы исследования	
III	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1.	Структура клинико-лабораторных вариантов поражения сердца у больных миокардитом с новой коронавирусной инфекцией и без нее	
3.2.	Оценка динамики клинико-лабораторных и инструментальных показателей поражения сердца у больных миокардитом с новой коронавирусной инфекцией	
3.3.	Динамика сывороточных уровней цитокинов и антимиокардиальных антител при новой коронавирусной инфекций и их роль в поражении сердца	
3.4.	Оценка вероятности развития поражения сердца после перенесенной новой коронавирусной инфекций	
IV	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	
	ВЫВОДЫ	
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	
	СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 типа

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВКМП – воспалительная кардиомиопатия

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ЗС – задняя стенка

ИА – индекс аллергизации

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГ – индекс напряженности и адаптации Гаркави

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИИ – индекс иммунореактивности

ИЛСОЭ – индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ

ИМ – инфаркт миокарда

ИСЛ – индекс сдвига лейкоцитов

ИСЛМСОЭ – индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ

ИСЛЭ – индекс соотношения лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов

ИСНМ – индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов

ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов

ИФН – интерферон

КА – коронарная артерия

КАГ – коронарная ангиография

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

ВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Сведений о природе и тем более морфологии поражения миокарда в рамках новой коронавирусной инфекции пока немного. Прежде всего на нечастое, но закономерное вовлечение сердца в единый патологический процесс при этом заболевании обратили внимание клиницисты. Так, по данным исследователей из Уханя, повреждение миокарда диагностировано в 12 % случаев (всего изучено 41 больных) [Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, 2020]. Отмечена четкая корреляция тяжелого течения (с переводом в отделения реанимации) и летальных исходов с развитием кардиальной симптоматики [Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al 2020].

При этом для объяснения симптоматики миокардитов и лабораторных изменений чаще всего используется такое не вполне определенное понятие, как «острое повреждение миокарда». В соответствии с последним европейским консенсусом относительно миокардита [Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Wax JJ, Morrow DA et al. 2019], острое повреждение миокарда может быть диагностировано на основании увеличения уровня биомаркеров (тропонина) в отсутствие ишемии, его морфологическим доказательством является гибель кардиомиоцитов. Очевидно, что это понятие слишком общее; в частности, некроз миокарда в рамках тяжелого (в том числе вирусного) миокардита также подпадает под это определение. Вместе с тем при описании пациентов с коронавирусной инфекцией клиницисты стараются избегать термина «миокардит». Это связано в первую очередь с жесткой приверженностью европейских экспертов по болезням миокарда к обязательной морфологической и иммуногистохимической верификации миокардита [Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. 2020]. Можно с осторожностью говорить лишь о двух верифицированных случаях своеобразного миокардита при COVID-19 [Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D 2020]. В то же время клинические

данные (как отдельные случаи, так и серии наблюдений) свидетельствуют о высокой частоте «острого повреждения миокарда». Одним из самых важных механизмов такого повреждения является тромбоз, в том числе крупных коронарных артерий. Называют также следующие механизмы повреждения сердца при COVID-19: связывание вируса в миокарде содержащимися там в большом количестве (как и в легких) ангиотензинпревращающим ферментом 2 в качестве функционального рецептора с последующей дисрегуляцией ренин-ангиотензиновой системы; индуцированный гипоксемией окислительный стресс с развитием внутриклеточного ацидоза и дисфункции митохондрий; поражение микроциркуляторного русла (повышенная проницаемость, ангиоспазм, микротромбозы с формированием дефектов перфузии); синдром системного воспалительного ответа (цитокиновый шторм, неконтролируемое воспаление) [Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. 2020]. Считается, что сама тяжелая респираторная инфекция может приводить к повышению уровня тропонина. Кроме того, потенциальной кардиотоксичностью обладает целый ряд препаратов, применяемых при COVID-19. На этом фоне остаются недостаточно изученными конкретные морфологические проявления поражения миокарда у больных с новой коронавирусной инфекцией, по прежнему не доказана возможность развития истинного лимфоцитарного вирусного миокардита при COVID-19, что делает настоящее исследование высоко актуальным.

Цель исследования: доказать возможность развития лимфоцитарного миокардита и изучить его морфологические особенности у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Задачи исследования:

1. Установить потенциальные факторы риска развития Covid-19 у больных с миокардитами нашего региона и определить удельный вес различных клинических вариантов течения миокардита в структуре стационарных больных с хронической сердечной недостаточностью;

2. Оценить динамику клинического течения миокардитов и гемодинамических параметров у больных с Covid-19 с оценкой факторов, влияющих на прогрессирование заболевания;
3. Сравнить клинические проявления, изменения на ЭКГ, биохимический профиль, а также параметры внутрисердечной гемодинамики с особенностями ремоделирования сердца у больных миокардитом Covid-19 и провести сравнительную оценку длительного приема стандартной терапии для устранения ХСН на клинико-гемодинамические показатели заболевания.
4. На основании комплексного изучения клинических проявлений заболевания и ранних отклонений функциональных показателей разработать способ определения риска развития Covid-19 на доклинической стадии с целью ее ранней профилактики у больных с миокардитом.

Научная новизна

Разработан дизайн исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных Covid-19 с миокардитом госпитализированных в СФРНЦЭМП. Определены наиболее информативные критерии оценки тяжести состояния пациентов Covid-19, течения заболевания и прогноза, стабилизации состояния или прогрессирования и предикторы неблагоприятного исхода у больных с миокардитом. Отработана стратегия и тактика ведения больных Covid-19 с миокардитом.

Научно-практическая значимость работы. Полученные результаты наблюдения за больными Covid-19 с миокардитом позволило охарактеризовать различные варианты, особенности течения заболевания. Характеристика набора полиморфизмов и сопоставление полученных результатов с клинико-инструментальными данными позволит сформулировать дополнительные критерии диагностики, прогноза и тактики ведения больных при изучаемой патологии.

I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1.Современные этиопатогенетические аспекты развития миокардитов

Миокардит – это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т. ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [7, 8, 10, 14].

Миокардит представляет собой воспалительное заболевание сердца, индуцируемое кардиотропными вирусами, но также и другими инфекционными агентами, включая бактерии, простейшие и грибы. Миокардит также может быть вызван широким спектром токсических веществ и лекарств и системными миокардит-опосредованными заболеваниями [19, 25, 51]. Важно отметить, что этиопатогенез, индукция и течение миокардита, связанного с различными инфекционными агентами, значительно различаются. Наиболее распространенные вирусы, связанные с воспалительной кардиомиопатией, включают: первичные кардиотропные вирусы, которые могут быть выделены из сердца, включая аденовирусы и энтеровирусы (такие как вирусы Коксаки А или вирусы Коксаки В и эховирусы); васкулотропные вирусы, которые могут сохраняться в течение всей жизни, включая парвовирус В19 (В19V; из семейства эритровирусов); лимфотропные вирусы с пожизненной персистенцией, принадлежащие к семейству Herpesviridae (такие как вирус герпеса человека 6 (HHV6), вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус человека); вирусы, которые косвенно вызывают миокардит, активируя иммунную систему, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус гепатита С (ВГС),

вирус гриппа А и вирус гриппа В; и вирусы из семейства Coronaviridae, включая коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и SARS-CoV-2, которые обладают тропизмом к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2) и потенциально могут опосредованное прямое повреждение сердца. Также предполагается, что эти коронавирусы косвенно вызывают миокардит, подобно вирусам гриппа А и В, посредством цитокин-опосредованной кардиотоксичности или запуская аутоиммунный ответ против компонентов сердца. Точные патологические механизмы, лежащие в основе заболевания сердца, связанного с SARS-CoV-2, до сих пор неизвестны и требуют углубленного изучения образцов ЭМБ и вскрытия пораженных пациентов.

В [4, 43, 45], крупнейшем анализе биопсийного материала за последнее десятилетие, наиболее частой причиной развития миокардита в Европе и Северной Америке является вирусная инфекция. В ЭМБ идентифицировался геном энтеровирусов, аденовирусов, вирусов гриппа, вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6), вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, вируса гепатита С, парвовируса.

Необходимо различать вирус-индуцированную воспалительную кардиомиопатию и вирус-ассоциированную воспалительную кардиомиопатию (в случае вирусной латентности), которая зависит от причинно-следственной связи между вирусом и патогенезом воспалительной кардиомиопатии. Кроме того, необходимо провести четкую классификацию, чтобы различать вирусы, которые прямо (кардиотропные и васкулотропные вирусы) или опосредованно проникают в сердце, и вирусы, которые могут не обязательно инфицировать сердечные клетки, но косвенно вызывать повреждение сердца и отрицательную инотропию, вызывая цитокиновый шторм или клеточный иммунный [54, 66-67].

Руководящие принципы ESC требуют вирусной диагностики, включающей анализ вирусного генома образцов ЭМБ с помощью

количественной ПЦР, чтобы определить основную этиологию воспалительной кардиомиопатии. Напротив, АНА не рекомендует рутинный анализ вирусного генома для диагностики (вирусной) воспалительной кардиомиопатии, но этот метод обсуждается в научном заявлении 2020 года как потенциальный вариант в случаях диагностической неопределенности. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения и подтверждения роли обнаружения вирусного генома в сердце в диагностике и лечении воспалительной кардиомиопатии [39, 69-71, 105].

1.2. Роль иммунных клеток в патогенезе миокардита

Важность иммунных клеток в патогенезе вирусного миокардита и вирусной воспалительной кардиомиопатии была продемонстрирована на экспериментальных моделях мышей. Патогенный процесс вирусной воспалительной кардиомиопатии можно условно разделить на три фазы: острая фаза проникновения вируса в клетку и активация врожденного иммунного ответа (который может длиться 1-7 дней), подострую фазу с активацией адаптивного иммунного ответа (которая может длиться 1-4 недели) и хроническую фазу, которая может длиться от месяцев до лет, при которой или неэффективный клиренс вируса вместе с хроническим воспалением и ремоделированием сердца может привести к DCM [22, 113, 115].

При заражении активируется врожденный иммунный ответ. Клетки врожденного иммунитета, а также клетки сердца, включая кардиомиоциты, активируются посредством распознавания рецепторами распознавания образов, включая Toll-подобные рецепторы (TLR) и рецепторы, подобные доменам олигомеризации, связывающмиокардит нуклеотиды, специфических молекулярных паттернов патогенов. называемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP)) и паттерны, высвобождаемые из эндогенных поврежденных клеток (называемые молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMP)), такие как высвобождаемый

АТФ, S100A8 и S100A9. Тип рецептора распознавания образов и нижестоящая передача сигналов могут различаться в зависимости от патогена или DAMP. Активированные врожденные миокардитмунные клетки и кардиальные клетки высвобождают цитокины, хемокины, интерфероны и алармины, что приводит к дальнейшей активации и возвращению в сердце клеток врожденного иммунитета, включая тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, моноциты и макрофаги. Моноциты и макрофаги являются основными подмножествами воспалительных клеток, обнаруженными при миокардите человека и экспериментальном. Хотя активация врожденного иммунного ответа в сердце полезна для хозяина благодаря его противовирусным эффектам, чрезмерная или постоянная активация врожденной миокардитмунной системы может привести к хроническому воспалительному процессу, который запускает деструкцию и ремоделирование миокарда, достигая кульминации в сердечной недостаточности [32, 121, 124].

Боль, тревога и высвобождаемые сигналы опасности ($\text{IL-1}\beta$), запускаемые повреждением сердца, индуцируют экстренный гемопоэз в костном мозге, приводя к медуллярному моноцитопоэзу. Моноциты и миелоидные клетки-предшественники покидают костный мозг, а миелоидные клетки-предшественники мигрируют в селезенку, где происходит экстрамедуллярный моноцитопоэз. Следовательно, пул провоспалительных моноцитов в селезенке пополняется и может быть мобилизован к поврежденному сердцу. Направление иммунных клеток, в основном моноцитов, из селезенки в сердце (так называемая кардиоселезеночная ось) особенно оценивается в контексте ишемической болезни сердца [40, 74, 76]. Наше понимание важности кардиоселезеночной оси при воспалительной кардиомиопатии и как мишени для модулирования переноса иммунных клеток в сердце при воспалительной кардиомиопатии основано на находках у мышей с CVB3-индуцированным миокардитом. В этой мышинной модели притупление оси CCR2-CCL2, которая участвует в рекрутировании

провоспалительных моноцитов в сердце, ослабляет миокардит [46, 81, 84, 140, 141, 146].

Таким образом, возвращение CVB3-инфицированных иммунных клеток в сердце может дополнительно способствовать сердечной вирусной инфекции и хроническому воспалению [48, 148, 150-152]. Модуляция сердечно-селезеночной оси может помочь заблокировать этот процесс; например, при терапии, снижающей моноцитопоез, такой как ингибиторы IL-1 β , или при переносе регуляторных T-клеток и мезенхимокардитальных стромальных клеток, которые блокируют рекрутирование провоспалительных моноцитов в сердце.

В сердце инфекция кардиомиоцитов вирусом Коксаки В3 приводит к повреждению и гибели клеток, а также к высвобождению IL-1 β и связанных с повреждением молекулярных паттернов (DAMP), которые запускают рекрутирование и активацию клеток врожденной иммунной системы. Боль, тревога и высвобождение сигналов опасности в большой круг кровообращения запускают экстренный гемопоэз в костном мозге, что приводит к медуллярному моноцитопоезу, а также высвобождению миелоидных клеток-предшественников в кровотоке. Затем миелоидные клетки-предшественники мигрируют в селезенку, где происходит экстрамедуллярный моноцитопоез для пополнения пула провоспалительного LybC высокого уровня моноциты, которые могут быть быстро мобилизованы в поврежденное сердце. В сердце IFN γ , высвобождаемый инфицированными кардиомиоцитами, повышает продукцию фибробластами провоспалительных хемокинов CCL2 и CCL7 с мотивом CC, которые способствуют возвращению моноцитов LybC high к сердцу. Учитывая, что селезенка является органом-мишенью вируса Коксаки В3, а моноциты – клетки-мишени вируса Коксаки В3, рекрутируемый LybC высок моноциты могут быть инфицированы вирусом Коксаки В3 и, таким образом, транспортировать вирус в сердце, что еще больше способствует вирусной инфекции. Активация врожденной иммунной системы в сердце полезна

благодаря ее противовирусным эффектам, но чрезмерная или постоянная активация может привести к преувеличенному и/или хроническому воспалению, которое вызывает деструкцию и ремоделирование миокарда, достигая кульминации в сердечной дисфункции.

Тучные клетки, естественные клетки-киллеры и дендритные клетки

Тучные клетки являются одним из первых клеток, которые реагируют на вирусную инфекцию сердца. Тучные клетки дегранулируют в течение 6 часов после заражения и продуцируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF), IL-1 β и IL-4 [50, 133]. Вирусная инфекция также приводит к рекрутированию естественных клеток-киллеров и дендритных клеток, которые предотвращают развитие миокардита. После проглатывания мертвых и поврежденных кардиомиоцитов дендритные клетки мигрируют в регионарные миокардитфатические узлы и селезенку, чтобы представить антигены наивным В-миокардитфоцитам и Т-миокардитфоцитам, что инициирует активацию адаптивного иммунного ответа.

Нейтрофилы

Нейтрофилы являются одной из первых линий защиты от инфекции. Количество нейтрофилов в крови положительно коррелирует со степенью некроза кардиомиоцитов (измеряемой по уровню тропонина I в плазме) у пациентов с острым коронарным синдромом. Сходным образом, уровни гетеродмиокардитера S100A8-S100A9 в плазме повышаются у пациентов с острым миокардитом, когда происходит миоцитоллиз, по сравнению с уровнями у здоровых людей [3,138].

Моноциты

Моноциты являются ключевыми эффекторными клетками при миокардите, составляя большую часть инфильтрирующих клеток в сердце. Моноциты представляют собой гетерогенную, многофункциональную клеточную

популяцию, играющую решающую роль в патогенезе миокардита. Инфильтрированные моноциты дифференцируются в воспалительные макрофаги, которые секретируют провоспалительные цитокины, такие как TNF и IL-6, и способствуют деградациии тканей и активации Т-клеток [104, 145].

Т-клетки и В-клетки

Активация системы Т-клеток считается основным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе аутоиммунного миокардита и аутоиммунной воспалительной кардиомиопатии [53, 88, 90]. Присутствие активированных Т-клеток необходимо для повреждения сердца при вирус-индуцированном миокардите, как показали исследования, показывающие, что нарушение созревания Т-клеток защищает от CVB3-индуцированного миокардита у мышей [68, 85-87]. Типичные симптомы и признаки у пациентов с острым миокардитом включают боль в груди, одышку, утомляемость, учащенное сердцебиение, обмороки и кардиогенный шок [57]. Острый миокардит также может проявляться внезапной сердечной смертью, что составляет примерно 10% смертей от внезапной сердечной смерти у молодых людей (в возрасте <35 лет). Продромальные проявления, включающие лихорадку, желудочно-кишечные расстройства и гриппоподобные миокардитоптомы, регистрируют до 80% больных острым миокардитом в течение недель, предшествующих острой фазе. Многоцентровое исследование показало, что тип проявления — в частности, осложненный миокардит (фракция выброса ЛЖ <50% при первой эхокардиографии, устойчивая желудочковая тахикардия или гемодинамическая нестабильность при поступлении) по сравнению с неосложненным миокардитом — связан с исходами у пациентов, госпитализированных с подозрением на острый миокардит (сердечная смерть или трансплантация сердца через 5 лет были 14,7% против 0%) []. У пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ оценка паттернов распределения позднего

усиления гадолиния (LGE) на МРТ сердца может улучшить стратификацию риска у пациентов [58, 83]. Среди пациентов с фульминантным миокардитом (пациенты с кардиогенным шоком, нуждающиеся в инотропных средствах и/или механической поддержке кровообращения (MCS)), гистологический подтип, сопровождающий миокардит, включая гигантоклеточный и эозинофильный миокардит, независимо связан с повышенной смертностью [59, 79].

Наконец, воспалительная кардиомиопатия может быть первым проявлением у пациентов с симптомами СН и может быть результатом поздней диагностики острого миокардита. Поэтому определение времени появления сердечных симптомов имеет решающее значение. Легкое повышение уровня тропонина в плазме, непропорциональное тяжести нарушения фракции выброса левого желудочка и связанное с дилатацией левого желудочка при поступлении, указывает на воспалительную кардиомиопатию, а не на острый миокардит. Пациенты с воспалительной кардиомиопатией часто гемодинамически стабильны из-за постепенного и нераспознанного ослабления систолической дисфункции и ремоделирования ЛЖ. Однако показатель выздоровления больных с осложненным миокардитом составляет всего 50%. В настоящее время нет установленных клинических маркеров для характеристики прогноза пациентов с воспалительной кардиомиопатией [60-63].

1.3. Новая коронавирусная инфекция - современный взгляд на патогенез.

Коронавирусы (семейство *Coronaviridae*) являются распространенными патогенами человека и животных. Эндемичными для человека являются четыре коронавируса – коронавирус человека (HCoV) NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1, способные поражать дыхательные пути, вызывая симптомы респираторной инфекции. За последние два десятилетия три зоонозных коронавируса (коронавирус тяжелого острого респираторного

синдрома (SARS-CoV), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и SARS-CoV-2) стали патогенными для людей после распространения из животных резервуаров [1, 18, 26]. SARS-CoV возник в Китае и вызвал эпидемию в 2003 году, тогда как MERS-CoV в настоящее время вызывает периодические вспышки на Ближнем Востоке. SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, был впервые обнаружен в г.Ухань (Китай), в конце 2019 года у группы пациентов с пневмонией [28, 138]. Эти три вируса могут размножаться в нижних дыхательных путях и вызывать потенциально смертельный острый респираторный дистресс синдром (ОРДС).

Пандемия COVID-19 продолжает вызывать огромный глобальный кризис в области здравоохранения, унесший более 6 миллионов жизней. От 3 до 20% больных COVID-19 нуждаются в госпитализации [1, 11], из которых значительная часть (10-30%) требует интенсивной терапии [28, 138], что вызывает большую нагрузку на систему здравоохранения. Общий уровень летальности при COVID-19 составляет около 1% [6, 31].

SARS-CoV-2, который имеет сходство последовательностей с SARS-CoV на 79%, принадлежит к роду Sarbecovirus [30]. РНК вируса кодирует набор структурных белков (мембранный белок, нуклеокапсидный белок, оболочечный белок и шиповидный гликопротеин), неструктурных белков (большинство из которых составляют вирусный комплекс репликации и транскрипции) и вспомогательных белков. Структурные белки вместе с липидным бислоем, полученным от хозяина, образуют оболочечный вирион (или вирусную частицу), который доставляет вирусную геномную РНК в клетку. Дополнительные белки незаменимы для репликации, но также способствуют ускользанию от иммунной системы человека. Основной детерминантой тропизма коронавируса является шиповидный гликопротеин, который образует тримеры на поверхности вирионов [33]. Спайковый белок состоит из двух субъединиц: субъединицы S1, которая связывается с «входным» рецептором хозяина - ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2) [24, 34], и субъединицы S2, которая обеспечивает слияние мембран.

Эти две субъединицы разделены сайтом S1-S2, который содержит фуриновую протеазу и расщепляется в вируспродуцирующей клетке. После связывания с АПФ2 на клетке-мишени шиповидный белок расщепляется трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2 в S2'-сайте [35]. Это расщепление активирует тримеры субъединицы S2 для слияния липидных бислоев вируса и хозяина, высвобождая вирусный рибонуклеопротеиновый комплекс в клетку. Другой путь проникновения, который может быть использован вирусом, - эндосомальный, через который катепсины могут расщеплять спайковый белок, но этот путь менее эффективно реализуется в первичных эпителиальных клетках [36]. Предполагается, что другие корцепторы (например, нейропилин 1) и протеазы (например, катепсин L, трансмембранные сериновые протеазы 13, 11D (TMPRSS13, TMPRSS11D) также участвуют в проникновении SARS-CoV-2 [37], но их соответствующий вклад в патогенез SARS-CoV-2 остается неясным [38].

Первыми клетками-мишенями SARS-CoV-2 во время естественной инфекции у людей являются клетки реснитчатого эпителия носоглотки или трахеи, а также обонятельные клетки слизистой оболочки носа [36-38]. После проникновения геном SARS-CoV-2 непосредственно инициирует синтез вирусных белков, включая белки репликазы [34]. Считается, что основным цитоплазматическим рецептором распознавания образов (PRR), способным обнаруживать SARS-CoV-2, является белок, ассоциированный с дифференцировкой меланомы (MDA5) [28], который распознает длинные двухцепочные РНК (дцРНК) и инициирует сигнальный каскад, способствующий транскрипции интерферонов типа I и типа III. Интерфероны и хемокины также продуцируются соседними эпителиальными клетками и тканевыми иммунными клетками (например, нейтрофилами и макрофагами) в ответ на появление SARS-CoV-2 с использованием эндосомальных Toll-подобных рецепторов (TLR) или паракринных эффектов локально продуцируемых интерферонов [62]. Интерфероны сигнализируют аутокринным и паракринным образом, чтобы вызвать стимуляцию

активности интерферон-стимулированных генов, которые участвуют в реализации прямых или косвенных (привлечение иммунных клеток) противовирусных эффектов. В то же время выработка цитокинов также способствует развитию адаптивного В- и Т-клеточных ответов, направленных на элиминацию вируса. Если вирус не элиминируется за счет врожденных или адаптивных реакций, он может распространиться в нижние дыхательные при вдыхания вирусных частиц из верхних дыхательных путей или путем постепенного распространения по трахеобронхиальному дереву. В качестве альтернативы начальным очагом инфекции могут быть нижние дыхательные пути. В конечном итоге это может привести к инфицированию альвеол, вызывая воспаление и ограничивая газообмен. Как *in vivo*, так и *in vitro* было показано, что в альвеолах SARS-CoV-2 в первую очередь поражает альвеолоциты 2 типа (AT2) [6, 7]. В то время как альвеолоциты 1 типа (AT1) покрывают большую часть альвеолярной поверхности и опосредуют газообмен, клетки AT2 секретируют легочный сурфактант, необходимый для снижения поверхностного натяжения в альвеолах во время дыхания и предотвращения их ателектазирования. Кроме этого, клетки AT2 являются клетками-предшественниками клеток AT1 в легком взрослого человека [30].

Клинические проявления COVID-19

SARS-CoV-2 передается воздушно-капельным и аэрозольным путем, а средний инкубационный период составляет 4–5 дней до появления симптомов, хотя в некоторых случаях инфекция протекает бессимптомно [5, 11]. У большинства пациентов наблюдаются легкие или умеренные клинические проявления респираторного заболевания, такие как кашель, лихорадка, головная боль, миалгия, а также диарея [3]. Тяжелое заболевание обычно развивается через 1 неделю после появления симптомов. Наиболее частым симптомом тяжелого заболевания является одышка, которая является результатом гипоксемии [6, 32]. Вскоре после появления одышки и гипоксемии у пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается прогрессирующая дыхательная недостаточность, что соответствует

критериям ОРДС [2], который идентифицируется по тяжелой нарастающей гипоксемии и характерной рентгенографической картине с двусторонними затемнениями, возникающими в течение 7 дней после воздействия различных предрасполагающих факторов [29]. У пациентов с COVID-19 с гипоксической дыхательной недостаточностью имеются признаки системного гипервоспаления, включая высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли (TNF), а также повышенные концентрации маркеров воспаления, включая D-димер, ферритин и С-реактивный белок (СРБ) [64]. Сывороточные уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF во время госпитализации являются предикторами исхода пациентов [11]. Тяжелая форма COVID-19 может также привести к внелегочным заболеваниям, включая желудочно-кишечные симптомы и острое повреждение сердца, почек и печени, вызывая при этом сердечные аритмии, рабдомиолиз, коагулопатии и шок. Несмотря на низкий уровень идентифицированной РНК SARS-CoV-2 в некоторых органах, до настоящего времени дискутируется вопрос о степени прямого вирусного поражения. Очевидно, что SARS-CoV-2 также может заражать кишечник, а желудочно-кишечные симптомы возникают относительно часто, однако неизвестно, как кишечная дисфункция способствует развитию тяжелого течения COVID-19. Имеются также доказательства выделения вирусной РНК с фекалиями [28].

Пожилой возраст, ожирение и мужской пол являются общепризнанными факторами риска развития тяжелой формы COVID-19 [33]. Сопутствующие заболевания включают гипертонию, сердечную недостаточность, аритмии, сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность и заболевания легких [18]. Кроме того, существует генетическая предрасположенность к развитию тяжелой формы COVID-19, что важно для понимания патофизиологии SARS-CoV-2. Полногеномные ассоциативные исследования выявили связанные локусы, содержащие варианты в *DPP9* и *FOXP4*, которые были ассоциированы с легочным

фиброзом [22], а также варианты генов хемокиновых рецепторов *CXCR6* и *CCR 9*, предрасполагающих к развитию тяжелой формы COVID-19. Кроме того, генетическая предрасположенность к тяжелой форме COVID-19 связана с генами, участвующими в TLR3-зависимой и TLR7-зависимой индукции и амплификации интерферона I типа [5], а также с рецепции интерферона I типа [28]. Эти данные указывают на важную роль передачи сигналов интерферона в борьбе с SARS-CoV-2. В ряде исследований была установлена связь с тяжелой формой COVID-19 и продукцией нейтрализующих аутоантител к интерферону- α (IFN- α) [2]. Эти антитела присутствуют примерно у 4% неинфицированных лиц старше 70 лет и, по оценкам экспертов, являются причиной примерно 20% смертей при COVID-19 [26].

1.3. Иммуно-патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции

Традиционно COVID-19 обсуждается в контексте поражения легких, однако у многих пациентов также развиваются различные сердечно-сосудистые осложнения [64-65]. Диапазон их проявлений может варьировать от незначительных, таких как боль в груди, слабость и одышка, до выраженной недостаточности левого и правого желудочков, аритмий, кардиогенного шока и внезапной сердечной смерти. Острое миокардиальное повреждение (ОМП), обычно определяемое как повышение уровня кардиального тропонина I выше 99 перцентиля от верхней границы нормы, наблюдается более чем у 20% госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 и связано с более чем 3-кратным внутрибольничным показателем увеличения смертности по сравнению с пациентами без повреждения миокарда [139]. Дифференциальная диагностика причин, вызывающих повышение уровня тропонина I в крови, на сегодняшний день является одной из ключевых задач. Данный показатель является отражением начавшегося повреждения кардиомиоцитов [137]. Повышение значений данного маркера возникает вследствие ишемии при тромбозе коронарных артерий (ИМ 1

типа), либо вследствие иных причин, приводящих к дисбалансу между потребностью и доставкой кислорода к миокарду (ИМ 2 типа). В свою очередь миокардит, микроангиопатия, стрессорная кардиомиопатия (Такотсубо), последствия инфекционного процесса (например, повреждение миокарда при сепсисе) могут выступать в качестве не ишемических причин повреждения миокарда при НКИ. Следовательно, чем тяжелее форма COVID-19, тем больше оснований для проведения параллели повреждения миокарда с инфекционным процессом [132].

Имеющиеся данные показывают, что COVID-19 у больных с ССЗ имеет более тяжелое течение и худший прогноз. Одно из исследований доказывает, что у 53 из 99 больных COVID-19, имевших при госпитализации поражение сердца (ИБС, ХСН, ФП), регистрировались высокие уровни креатинина, NTproBNP, тропонина I, прокальцитонина [131]. Данным пациентам стандартно были назначены сартаны, антикоагулянты и статины. Однако, даже в случае вовремя назначенной терапии летальность и частота возникновения септического шока у пациентов с ССЗ оказалась намного выше (36 % против 15 %, $p = 0,02$ и 11 % против 0%, $p = 0,02$). Кроме этого, у данных пациентов отмечалось более частое возникновение острого респираторного дистресс-синдрома, а также венозных и артериальных тромбозов. Также, повышенная летальность была связана и с более высокими значениями NTproBNP [129]. Оценивая летальность при инфекции COVID-19, в другом исследовании указывается на 2-х кратное её повышение у больных с ССЗ и повышенным уровнем тропонина I по сравнению с пациентами с нормальным его значением (37,5% против 69,4%). Летальность у больных в группе без ССЗ в данном исследовании была самой низкой – 13,3%. [198]. Отмечается, что повышение уровня тропонина I было в большей степени свойственно для пожилых больных и больных с ССЗ (54,5% против 13,2%). Также данный показатель коррелировал с концентрацией СРБ и NTproBNP в крови. Кроме этого, высокий уровень тропонина I являлся предиктором возникновения желудочковых аритмий,

Другое исследование 671 больного тяжелой формой COVID-19, проведенное в г.Ухане, демонстрирует корреляцию высокого уровня тропонина I с пожилым возрастом, наличием ССЗ, а также высоким уровнем СРБ [6].

Корреляция повышенного тропонина I с повышенными значениями МВ-фракции креатинфосфокиназы и NTproBNP в одном из исследований также являлись независимым предиктором смерти в стационаре. При анализе стационарных 5257 больных г. Нью-Йорка с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью было выявлено, что предикторами смерти в стационаре явились возраст, наличие ИБС или ХСН [1].

Все полученные данные указывают на системное поражение органов-мишеней. Патогенетический механизм возникновения и развития COVID-19 приводит к повреждению эндотелиоцитов сосудов легких, тонкого кишечника, почек, сердца, печени, вызывая при этом системный иммунный/воспалительный ответ, прогрессирующий до запуска «цитокинового шторма» [74].

Дисфункция эндотелия в данном случае, как звено патогенеза развития ССЗ, также в свою очередь ухудшает течение НКИ, вызывая ряд осложнений со стороны различных органов и систем [114].

Кроме того, сердечно-сосудистой патологии *de novo* также оказывает влияние на течение и исход НКИ. Активация тромбообразования при COVID-19 приводит в последствии к истощению кроветворного ростка и развитию коагулопатии потребления (тромбогеморрагического синдрома) [41]. Это вызывает развитие тромботических/тромбоэмболических осложнений (в основном венозных) [42]. Также описано поражение сосудов мелкого калибра, обусловленное не только повышенным тромбообразованием, но и прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелий, вызывая при этом процессы запуска «иммуотромбоза» [44].

Описанные выше изменения играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Однако, отсутствие единого подхода к стандартизации проведения исследования в отношении форм поражения, диагностических, профилактических лечебных мероприятий не позволяют дать четкую характеристику частоте возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Несмотря на тропность к легочной ткани, выражающуюся в развитии интерстициального пневмонита, в большинстве случаев тяжелой формы НКИ развивается полиорганная недостаточность. Сердечно-сосудистая система так же имеет сложные взаимодействия с возбудителем НКИ [56, 102].

Повреждение миокарда (ИМ, острая сердечная недостаточность, сердечные аритмии и внезапная сердечная смерть) встречается у 20-40% госпитализированных пациентов [102,188,197,237]. Пациенты с обострениями имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний (например, гипертонический криз) имеют наибольшую летальность (10,5%) после перенесенной инфекции [59,250].

На сегодняшний день исследования ведущих ученых подтверждают возникновение постинфекционной ковидной гипертонии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности [83, 236]. Также в следствие развития тяжелого респираторного синдрома было заподозрено развитие тяжелого миокардита [100].

По данным УЗИ, снижение фракции выброса или дилатационная кардиомиопатия наблюдалось в 48% случаев и свидетельствовало о развитии миокардита [189]. Однако, лишь в редких случаях (10%) выполнялась биопсия миокарда [166,189]. В подтверждение этому у 61,5% обследованных пациентов, причиной смерти которых явилась ковидная пневмония, было выявлено наличие вируса в самом сердце, что объясняет факт прямого повреждающего действия SARS-CoV-2 на миокард [137].

В другом исследовании [52] при проведении МРТ сердца у 78% пациентов в течение последующих 71 дня после подтвержденного диагноза

COVID-19 наблюдалось явное поражение сердца. У 76% исследуемых выявлен повышенный уровень тропонина I, а у 60% - были выявлены признаки активного воспаления миокарда по аномальным нативным T1 и T2 на МРТ сердца [178].

Повышение уровня тропонина I при НКИ связано с комбинированным воздействием вируса на сосуды в сочетании с индуцированной протромботической эндотелиальной дисфункцией и системным сосудистым воспалением [202].

Имеется ряд данных подтверждающих, что повышение уровня тропонина I и D-димера у больных НКИ происходит наряду с элевацией сегмента ST на электрокардиограмме. Проведенная коронарная ангиография (КАГ) выявила, что более, чем в 50% случаев визуализируется обструктивное поражение коронарных артерий. Эти данные подтверждают, что повреждение сердца с повышенными уровнями тропонина I и других биохимических показателей связано с тяжелой гипоксией, сепсисом, системным воспалением, цитокиновым штормом, тромбозом и разрывом атеросклеротической бляшки на фоне прямого эндотелиального и сосудистого повреждения. Другие недавние исследования показали, что низкое отношение лимфоцитов к С-реактивному белку (СРБ) [122], соотношение тромбоцитов к лимфоцитам [181] и тромбоцитопения [122] могут быть связаны с тяжелой формой заболевания.

Таким образом, системная активация коагуляции, обусловленная как прямым воздействием вируса, так и опосредованным - через поврежденный эндотелий, будет приводить к отсроченным сердечно-сосудистым катастрофам [200]. Одним из актуальных вопросов изучения инфекции COVID-19 является роль генетической предрасположенности к избыточному иммунно-воспалительному ответу. В частности, предполагается роль полиморфизма гена ИЛ-6, что позволяет говорить о роли вируса в запуске аутовоспалительных механизмов повреждения миокарда [36,156].

Повреждение миокарда, имеющее признаки развивающегося миокардита, но не имеющее его четких критериев, связано с влиянием цитокинов и аутоантител повреждение миокарда [216].

Вероятное участие аутоантител в миокардиальном повреждении при инфекции COVID-19 было изучено в исследовании Благовой О.В (2020) [2] продемонстрировавшей их повышение у 73% обследованных в остром периоде заболевания, отражающее общую иммуновоспалительную реакцию, а также сильную корреляционную связь их уровня с выпотом в перикарде ($r>0,7$). Кроме этого, корреляционная связь аутоантител прослеживалась с наличием боли в грудной клетке и сниженным вольтажом комплекса QRS. Уровень антител к кардиомиоцитам и гладкой мускулатуре достоверно коррелировал с показателями летальности у больных COVID-19.

Активация системы коагуляции также связана с влиянием НКИ на выработку плазмина. Плазмин не только способствует распространению вирусной инфекции на ранних стадиях болезни, он также подавляет реакцию иммунной системы организма [58]. Плазмин стимулирует выработку цитокинов [133] и вызывает воспалительный процесс посредством активации различных факторов, в том числе и фактора XII/брадикинина, что приводит к развитию отека [151]. В самом начале процесса плазмин оказывает протеолитическое воздействие, в то время как на конечных этапах характер активности плазмина зависит от системы клеточной сигнализации, активируемой посредством рецепторов, что влияет на воспалительные процессы и иммунные реакции в организме.

На основании описанных клинических, инструментальных и лабораторных данных патогенетический механизм развития данного заболевания прицельно изучается. Связывание с рецептором коронавируса происходит благодаря структурному белку S, который имеет две субъединицы. Субъединица S1 опосредует связывание, а тримерная ножка S2 опосредует слияние с зараженной клеткой. Субъединица S1 разделена на два домена, домен N-терминала (S1-NTD) и домен С-терминала (S1-CTD). Эти

области опосредуют связывание с различными клеточными рецепторами, содержащими карбогидраты или белки в их связующих доменах. SARS-CoV и SARS-CoV-2 (и альфа-коронавирус HCoV-NL63) связываются через S1-CTD с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2). SARS-CoV-2 имеет большее сродство к АПФ2, чем SARS-CoV, поэтому первый при связывании вовлекает большее количество компонентов взаимодействия [224,251]. Необходимым условием для связывания SARS-CoV-2 с АПФ2 является расщепление S-протеина вируса трансмембранной серин-протеазой TMPRSS2 [92].

Для лучшего понимания связи между ССЗ и COVID-19 важно учитывать лежащую в основе патобиологию коронавирусной инфекции. SARS-CoV-2 связывается с трансмембранным белком АПФ2 (гомолог ангиотензин превращающего фермента (АПФ)) для входа в альвеолярные эпителиальные клетки II типа, макрофаги и другие типы клеток. Высокая экспрессия АПФ2 в перицитах может вести к развитию микрососудистой дисфункции [15], объясняя большую склонность к острым коронарным синдромам (ОКС).

SARS-CoV-2 вызывает спектр симптомов, известных под общим названием COVID-19, и может варьироваться от бессимптомной инфекции до тяжелого заболевания. Как симптоматические, так и бессимптомные пациенты с COVID-19 могут иметь длительные проявления заболевания после исчезновения инфекции. Долговременные эффекты были названы «длительным ковидом», но в последнее время этот синдром называют постострыми последствиями инфекции SARS-CoV-2 (PASC). Причина появления этих симптомов неизвестна. Поскольку для их развития не требуется острых симптомов, причина, скорее всего, не связана с прямым повреждением тканей, связанным с инфекцией. Многие проявления острого COVID-19 вызваны чрезмерной активацией иммунной системы, а не прямым воздействием вируса на ткани хозяина. Одним из предложенных механизмов быстрой активации иммунной системы является индукция ренин-

ангиотензиновой системы. Фермент АПФ2 является вирусным рецептором вируса SARS-CoV-2 и выражается как в мембраносвязанной, так и в растворимой форме. Биологическая функция АПФ2 заключается в превращении октапептида ангиотензина (Ang) II в ангиотензин. Ang II связывается с рецептором AT1, вызывая иммунную активацию и другие эффекты, а Ang связывается с рецептором Mas, чтобы уменьшить воспаление и вызвать другие эффекты. Таким образом, наличие более высоких уровней белка АПФ2 снижает эффекты, опосредованные активацией рецептора AT1, включая активацию иммунной системы (т.е. повышенная активность АПФ2 приводит к уменьшению воспаления). Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 приводит к снижению активности фермента. Конечным результатом является усиление воспаления во время инфекции SARS-CoV-2. Иммунная система также вовлечена в последствия после инфекции SARS-CoV-2. Например, антинуклеарные, антифосфолипидные и антиинтерфероновые антитела были обнаружены после заражения. Хотя ренин-ангиотензиновая система также может участвовать в активации иммунной системы в хронических условиях, механизм активации иммунной системы с помощью РАС не описан. Одна из возможностей заключается в том, что постоянное выделение АПФ2 приводит к снижению общего количества фермента. Устойчивое выделение происходит в течение как минимум 35 дней после острой инфекции и связано со снижением активности мембраносвязанного АПФ2 [11].

АПФ2 также напрямую регулируется цитокинами [51]. Снижение уровня АПФ2 может быть прямым следствием вирусной инфекции и / или последующих воспалительных и иммунных реакций, которые возникают в инфицированном легком. Интересно, что АПФ2 также обнаруживается в макрофагах [256], а его «нокаут» в лейкоцитах способствует воспалению жировой ткани [209], подчеркивая роль АПФ2 в воспалительной реакции. Пациенты с SARS имеют гиперэргические иммунные и воспалительные реакции и высокие показатели смертности из-за острой дыхательной недостаточности, а также кардиальных осложнений. Например, пациенты с

SARS также страдали от систолической и диастолической дисфункции и аритмии, что приводило к внезапной смерти [133, 242].

В мышинных моделях интраназальное введение SARS-CoV приводило к АПФ2-опосредованной инфекции миокарда [167]. Эти наблюдения подтверждают роль SARS-CoV в прямой инфекции миокарда, а также роль возможного причинного фактора в заболевании сердца после респираторной инфекции. В сердце мыши АПФ2 также почти полностью подавлялся на белковом уровне после перенесенной инфекции. Гиперэкспрессия АПФ2 у грызунов, опосредованная вирусным вектором, также защищала сердце от неблагоприятного ремоделирования и дисфункции сердца после инфаркта миокарда [248]. В целом, эти результаты подчеркивают, что АПФ2 выполняет ключевую защитную функцию как в легком, так и в сердце. Следовательно, SARS-CoV опосредованное подавление АПФ2 (как прямое механистическое следствие вирусной инфекции и/или в результате последующих воспалительных реакций) может привести к дисбалансу в передаче сигналов РААС и последующим кардиоваскулярным осложнениям.

Кроме этого, увеличение продукции системных цитокинов - интерлейкинов 2, 6 и 7 (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, СХС-хемокина 10 (CXCL10), СС-хемокинового лиганда 2 (CCL2) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) наблюдались у пациентов с НКИ [95], которые соответствовали характеристикам синдрома высвобождения цитокинов – «цитокинового шторма» (CRS) [112,113,199]. Развитие «цитокинового шторма» при НКИ связано с тяжестью её формы.

Тяжелая форма НКИ связана с быстрым прогрессированием системного воспаления, провоспалительного цитокинового шторма и сепсиса, ведущих к полиорганной недостаточности и смерти. Вирусные инфекции сопровождаются метаболической дисфункцией, миокардиальным воспалением и активацией симпатической нервной системы – все они предрасполагают к сердечной аритмии. В недавнем сообщении о 138

госпитализированных пациентах с НКИ [222], у 16,7% развились аритмии, которые заняли второе место среди серьезных осложнений, уступив лишь острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Аритмия наблюдалась у 7% пациентов, которые не требовали лечения в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и у 44% пациентов, поступивших в ОИТ [141]. Вариантами аритмии в больных COVID-19 были фибрилляция предсердий, блокада проведения, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. Эти аритмии также наблюдались при вирусных миокардитах. В докладе Национальной Комиссии Китая по Здравоохранению указывается, что во время первоначальной вспышки некоторые пациенты сообщали в первую очередь о сердечно-сосудистых симптомах, таких как сердцебиение и стеснение в груди, а не о респираторных симптомах [249].

Большинство сообщений указывает, что почти у все госпитализированных пациентов с НКИ наблюдались повышенные уровни креатинкиназы (КК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме [68]. Кроме того, ряд исследований показывает, что сердечные осложнения, включая фульминантный миокардит, являются потенциальными исходами инфекции SARS-CoV-2. В недавнем сообщении о госпитализированных китайских больных с COVID-19 указывается сердечная недостаточность как исход у 23%. Примерно 52% умерших имели сердечную недостаточность в сравнении с 12% у выживших. Доказательство миокардиального повреждения, такое как повышенный уровень hsTnI (> 28 pg/ml), было обнаружено у 5 из первых 41 пациента с диагностированной НКИ в Ухане [138].

Все эти проявления оставляют некоторые механизмы поражения миокарда при НКИ под вопросом [45]. Клинические проявления миокардита и других заболеваний сердца при НКИ могут быть только в виде легкого дискомфорта в груди и учащенного сердцебиения, которые невозможно отличить от других причин. Однако данные проявления могут говорить и об молниеносном течении заболевания, быстро приводя к летальному исходу. Изменения гемодинамических, лабораторных и инструментальных

показателей являются на сегодняшний день ключевыми в определении вариантов повреждения миокарда.

1.4. Современные стратегии лечения миокардитов у больных перенесших COVID-19

Госпитализация таких пациентов должна осуществляться в крупные стационары, где есть возможность наблюдения за пациентом в условиях реанимационного отделения, оснащенного аппаратами для сердечно-легочной реанимации и проведения ИВЛ. В дебюте миокардита нестабильная гемодинамика может развиваться при любой его форме, но чаще всего резкое ухудшение гемодинамических показателей, развитие кардиогенного шока, несмотря на проводимую симптоматическую медикаментозную терапию, сопровождает молниеносный (фульминантный) миокардит. Правильность принятия решения о месте наблюдения такого пациента (в первую очередь, с учетом оснащенности отделения) приобретает жизненно спасающий характер, так как подключение аппарата вспомогательного кровообращения или проведение процедуры ЭКМО (экстракорпоральная мембранная оксигенация) позволяет спасти жизнь или выиграть время, необходимо для решения вопросов, связанных с трансплантацией сердца [99-101]. Смертность при молниеносных миокардитах в различных клинических группах составляет 20–40%. У большинства пациентов, оставшихся в живых после острой фазы молниеносного миокардита, наблюдается восстановление сократительной функции желудочков. Следовательно, комбинация симптоматической медикаментозной терапии и использования устройств для механической поддержки гемодинамики (при неэффективности только медикаментозной терапии) является базовым принципом лечения пациентов в дебюте острого миокардита с нестабильной гемодинамикой или кардиогенным шоком [110, 147]. Общие принципы и тактика ведения пациентов с острым миокардитом, госпитализированных с нестабильной гемодинамикой при верификации признаков кардиогенного шока / дыхательной недостаточности рекомендовано немедленно начать

мероприятия по гемодинамической или респираторной поддержке [107-109]. ЕОК нет (УУР С, УДД 5) Дальнейшая тактика лечения и выбор препаратов основывается на определении гемодинамического профиля пациента (классификация J. S. Forrester и L. W. Stevenson) «влажный – холодный» / «сухой – теплый» [117, 128]. Катетеризация магистральных сосудов и инвазивный контроль параметров гемодинамики рекомендована только при кардиогенном шоке или рефрактерной к терапии недостаточности кровообращения и невозможности устранения симптомов [116, 125]. Определение уровня натрийуретических пептидов и анализ последующей динамики обязательны. При уровне NT-proBNP < 300 пг/мл недостаточность кровообращения, обусловленная острым миокардитом, практически невероятна. Однако следует помнить, что низкий уровень NT-proBNP может свидетельствовать о крайне тяжелом (терминальном) состоянии пациента с острым миокардитом либо присоединении правожелудочковой недостаточности, напрмиокардитер после тромбоэмболии легочной артерии. Рекомендована пульсоксиметрия (чрескожное мониторирование насыщения крови кислородом) для контроля состояния пациента [111, 112]. Рекомендовано ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапия) только при SpO₂ < 90% или PaO₂ < 60 мм рт. ст. с целью коррекции гипоксемии [91, 93]. Не рекомендовано проведение оксигенотерапии всем пациентам рутинно, так как приводит к развитию вазоконстрикции и снижению сердечного выброса при отсутствии гипоксемии [122, 123]. Рекомендовано у пациентов с развившимся респираторным дистресс-синдромом (частота дыхательных движений > 25 в минуту, SpO₂ < 90 %) неинвазивную вентиляцию с положительным давлением (CPAP-терапия и BiPAP-терапия) начать в обязательном порядке в максимально ранние сроки от момента госпитализации с целью уменьшения выраженности респираторного дистресса [97, 106]. На фоне проводимой неинвазивной вентиляции возрастает риск развития гипотонии. Интубация и перевод на ИВЛ рекомендованы при дыхательной недостаточности с гипоксемией (PaO₂ < 60

мм рт. ст.), гиперкапнией ($\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт. ст.) и ацидозом ($\text{pH} < 7,35$) [126, 142]. Принципы назначения диуретической терапии пациенту с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой рекомендовано начать диуретическую терапию только при очевидных признаках гипергидратации: наличии периферических отеков или отеке легких [130, 134, 153]. Диуретическая терапия подразумевает выбор одной из двух тактик введения петлевого диуретика: болюсного или непрерывного внутривенного капельного введения. В исследовании DOSE [16, 82, 92] сравнивалась эффективность двух тактик при использовании высоких (200 мг) и низких (80 мг) доз петлевых диуретиков. Высокие дозы фуросемида** в сравнении с низкими дозами были более эффективны и позволяли быстрее добиваться увеличения диуреза и уменьшения дыхательной недостаточности, но достоверно чаще вызывали транзиторное повреждение почек. Не найдено клинического различия между тактиками болюсного или непрерывного внутривенного капельного введения петлевого диуретика. В исследовании ROSE-AHF (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure) [75] анализ динамики маркеров повреждения канальцев почек (N-ацетил- β D-глюкозаминидаза; липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой и молекулы повреждения почек 1-го типа) у 283 пациентов с декомпенсацией 55 кровообращения в течение 72 часов на фоне высоких доз фуросемида** (медиана доз 560 мг в/в, индивидуальные колебания от 300 до 815 мг) не выявил ухудшения канальцевой фильтрации, хотя ухудшение функции почек произошло у 21,2% пациентов. Это исследование показало, что короткая и агрессивная мочегонная терапия не приводит к необратимым изменениям в канальцах. При миокардитенении торасемида предпочтительней при миокардитенении фуросемида у пациентов с декомпенсацией ХСН [77, 143], так как на фоне при миокардитенения торасемида повышение уровня креатинина и снижение фильтрационной функции почек регистрировались достоверно реже. Анализ отдаленных результатов показал, что терапия торасемидом, но не

фуросемидом приводила к снижению риска повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [78, 96]. Клинический опыт, полученный в ходе анализа тактик мочегонной терапии [98], данные субанализа исследования ASCEND-HF [127] и оценка долгосрочного прогноза [131] показывают, что «плавная и продолжительная» тактика мочегонной терапии по сравнению с тактикой «интенсивная и короткая» в отдаленном периоде приводит к снижению повторных госпитализаций [114] и меньшему повреждению функции почек. Развитие рефрактерности к петлевым диуретикам – нередкое явление при старте мочегонной терапии. Рекомендовано для преодоления рефрактерности к петлевым диуретикам следует использовать следующие тактики [73, 94, 118]:

а) Комбинированное назначение петлевого диуретика и ингибитора карбоангидразы (ацетазоламида) Применение ацетазоламида приводит к: смещению рН мочи в кислую сторону. Снижение рН мочи усиливает мочегонный эффект петлевых диуретиков [80]; снижает реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах; следовательно, увеличивает концентрацию катионов Na^+ в восходящей зоне петли Генле, что позволяет петлевым диуретикам усилить натрийурез и, соответственно, объем выводимой жидкости [89]. Важно помнить, что увеличение концентрации катионов Na^+ в первичной моче приведет к влиянию на maculadensa и активации канальцево-клубочкового механизма обратной связи, то есть уменьшит внутриклубочковую гипертензию и гиперфльтрацию клубочков. Этот механизм защиты почек важен в период нестабильной гемодинамики пациента.

б) Комбинированное назначение петлевого диуретика и АМКР. Рекомендовано применять высокие дозы АМКР 150–300 мг для преодоления рефрактерности к мочегонным, хотя это и сопряжено с высоким риском развития гиперкалиемии и требует постоянного мониторинга электролитов крови и уровня креатинина [23, 24, 149].

в) Рекомендовано при неэффективности медикаментозных методов применять ультрафильтрацию [12]. Принцип назначения вазодилататоров пациенту с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой. Венодилатация снижает преднагрузку и давление в малом круге кровообращения, купируя симптомы отека легких. Дилатация артериол снижает постнагрузку. Вазодилататоры для лечения заболеваний сердца (COVID) (далее – вазодилататоры) позволяют осуществить одномоментное воздействие на вены и артериолы, улучшая сократительную функцию пораженного воспалением миокарда. Следует придерживаться следующих доз и схем введения препаратов: Нитроглицерин: стартовая доза 10–20 мкг/мин с последующим увеличением до 200 мкг/мин. Изосорбидадинитрат: стартовая доза 1 мг/час с последующим увеличением до 10 мг/час. Нитропруссид натрия дигидрат: стартовая доза 0,3 мкг/кг/мин с последующим увеличением до 5 мкг/кг/мин. Рекомендовано прибегать к терапии вазодилататорами (нитроглицерин, изосорбидадинитрат, нитропруссид натрия дигидрат) только при диагностированном застое в малом круге кровообращения, отеках легких и исходном уровне систолического АД более 90 мм рт. ст. [11, 15].

Принцип назначения препаратов с положительным инотропным влиянием пациенту с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой. В реальной клинической практике при нестабильной гемодинамике применяются: адренергические и дофаминергические средства катехоламины (допамин, добутамин; инотропные препараты с вазодилатирующим эффектом (левосимикарден), сердечные гликозиды. Полученные результаты крайне взволновали общественность, поскольку в масштабе популяции они могут означать большой всплеск нарушений ритма сердца и ХСН в ближайшем будущем. Данная статья оказалась самой востребованной публикацией кардиологического профиля за последние 10 лет (исходя из статистики скачивания). Как и многие публикации, посвященные COVID-19, данная публикация была недостаточно аккуратно написана и рецензирована.

Волна критики погрешностей в статистическом анализе привела к внесению коррекций, которые принципиально не повлияли на основную находку: перенесенный COVID-19 (даже легкого течения) ассоциируется с высоким риском отсроченного поражения сердца.

С практической точки зрения это означает, что перенесенный миокардит COVID-19 пациентам, вероятно, целесообразно ограничивать интенсивные физические нагрузки в ближайшие 3-6 месяцев (рекомендация, стандартная для миокардита).

Особенно серьезным вызовом эта ситуация оказалась для профессиональных спортсменов, для которых риск внезапной смерти вследствие жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и так является вполне реальной проблемой. Согласно результатам обследования некоторых групп спортсменов в США, частота выявления миокардита после перенесенного COVID-19 (преимущественно, в легкой форме или бессимптомно) составляет от 15 до 30-35%.

Безусловно, очень важно оценить клиническую значимость выявленных морфологических изменений в миокарде, прежде всего - функциональные и прогностические последствия.

ГЛАВА II. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.

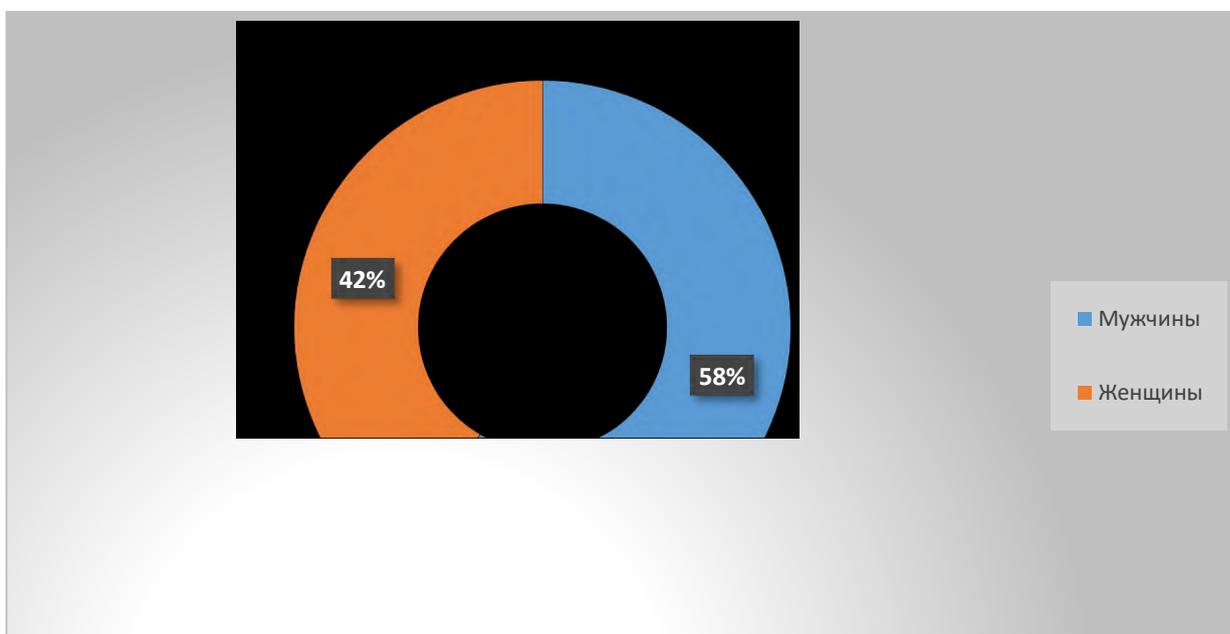
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе Самаркандского Филиала РНЦЭМП в период с 2021 г по 2022г. в условиях блока экстренной терапии №1 и 2.

Под нашим наблюдением находилось 97 больных с острым миокардитом, среди которых были 57 (58%) мужчин и 40 (42%) женщин (рис. 1). Средний возраст больных составил $54,67 \pm 13,44$ лет.

Рис. 1. Гендерное распределение больных

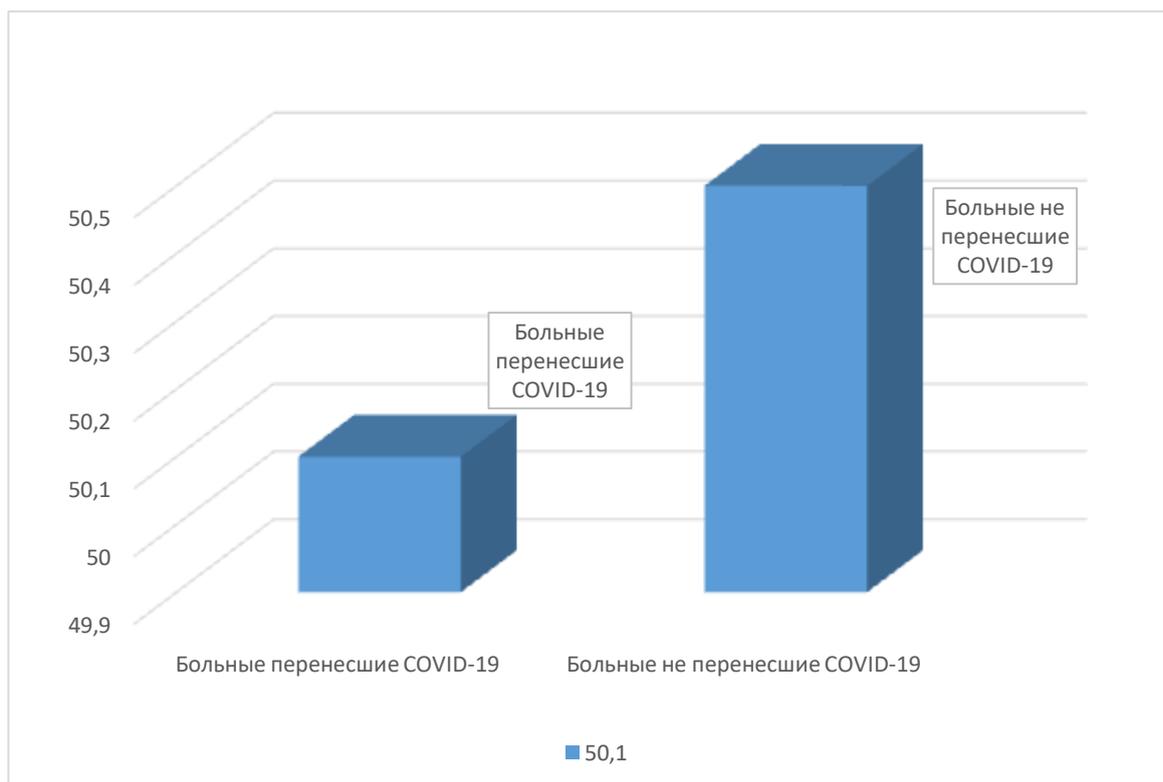


Для дифференциальной диагностики особенностей течения острого миокардита возникшего вследствие COVID-19 и других патологий, больные были разделены в зависимости от этиологии миокарда. **Нами было выявлено**

56 (50,1%) случаев миокардита возникшего вследствие COVID-19 и в 40 (50,5%) случаев причиной миокардита были другие виды патологии и исходя из этих факторов больные были разделены на 2 группы:

1-я больные перенесшие COVID-19 и 2-я больные не перенесшие COVID-19 (рис. 2).

Рис. 2. Распределение больных в зависимости от диагноза



По частоте встречаемости и среднему возрасту больные были сопоставимы. Критерием включения в исследование служили:

- возраст больных – старше 20 лет.
- верифицированный диагноз острого миокардита
- наличие клинических симптомов пневмонии
- согласие пациентов

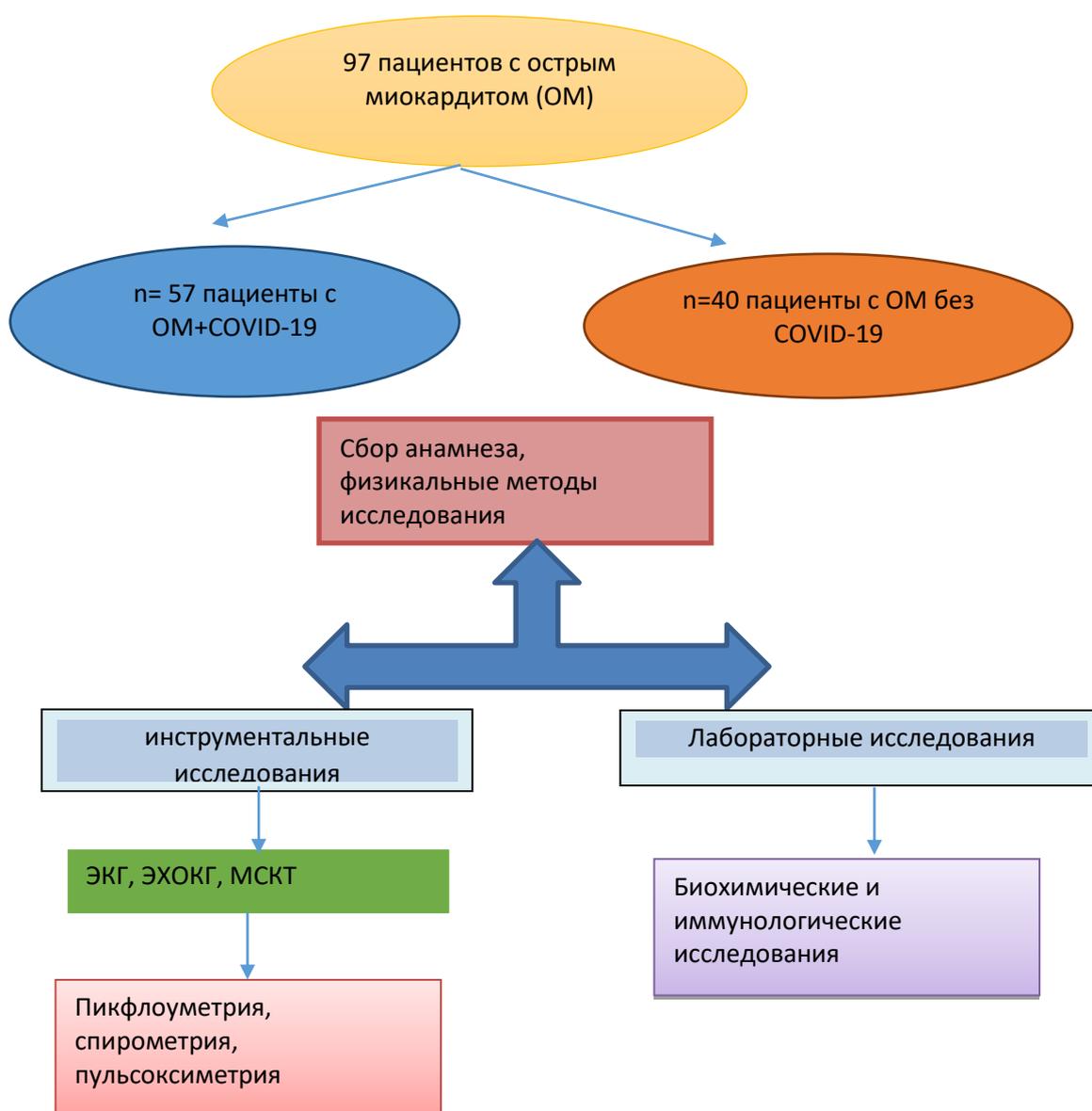
Критериями исключения из исследования являлись: наличие у пациента сопутствующей болезни органов дыхания (туберкулез, бронхиальная астма, злокачественные новообразования, пороки развития

легких и др.) обострение хронических воспалительных заболеваний других органов и систем.

На втором этапе исследования были изучены структуры и исходов, анализ клинической симптоматики.

В третьем этапе углубленное сравнительное исследование в 2-х группах больных (n=97). Основная группа (n=57) и группа сравнения (n=40) Выполнено: анализ клинической симптоматики, клинические и биохимические анализы, ЭхоКГ, определения содержания в крови про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1b, TNF- α , IL-4, IL-10) (рис. 3).

Рис. 3. Дизайн исследования.



Все больные в сравниваемых группах были рандомизированы по полу, возрасту и тяжести течения заболевания.

На четвертом этапе исследования производилось изучение полученных результатов.

2.2 Клиническая характеристика больных в сравниваемых группах

Обследованы 97 больных с верифицированным ОМ, среди которых были мужчин и 9 женщин. Средний возраст составил $54,67 \pm 13,44$ года. Все больные поступали в стационар в период с 2021г. по 2022 г. по каналу скорой медицинской помощи (СМП) с диагнозом ОМ. Во всех случаях было выявлено тяжелое состояние больных. В стационаре диагноз внебольничной пневмонии подтверждался данными клинико-рентгенологического обследования с последующим верифицированием возбудителя заболевания. Тяжесть ВП определяли согласно Рекомендациям Российского респираторного общества (2020).

Диагноз ОМ устанавливали на основании анамнеза, клинической картины заболевания, данных лабораторных (повышение уровня кардиоспецифических ферментов: тропонин-Т и МВ-КФК) и инструментальных методов исследования (динамика ЭКГ-изменений: признаки повреждения, ишемии миокарда, рубцовые изменения), ЭхоКГ (зоны гипо- и акинезии миокарда), результатов холтеровского мониторирования (оценка недостаточности кровоснабжения сердечной мышцы, выявление жизнеопасных аритмий).

В исследования не включались лица с развития ОМ на фоне почечной недостаточности и цирроза печени, наличием сопутствующих воспалительных, в том числе нозокомиальной пневмонии и аутоиммунных заболеваний.

В план обследования включали определение маркеров миокардиального некроза: сердечный тропонин-Т, плазменного уровня МВ фракции КФК (в 1 сутки заболевания) с помощью стандартных наборов (“Human”, Германия), а также содержание цитокинов: провоспалительных интерлейкинов -IL-1b, TNF- α , противовоспалительных интерлейкинов - IL-4, IL-10. Кровь для исследования получали из локтевой вены при поступлении в стационар в первые сутки развития ОМ (в начале острого периода) и 28 сутки. Исследуемые цитокины определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов тестсистем А-8754 и А-8662 ЗАО “Вектор-Бест” (г.Новосибирск).

2.3 Методы исследования

Кроме общепринятых (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологические исследования мокроты, рентгенологические, электрокардиографические, эхокардиографические) исследований проводилось изучение показателей провоспалительных интерлейкинов (IL-1b, TNF- α), противовоспалительных интерлейкинов (IL-4,10). Изучалась динамика показателей.

2.3.1. Алгоритм количественного определения цитокинов

Метод основан на твердофазном варианте иммуноферментного анализа по типу “сэндвич”. Специфическими реагентами набора к каждому из интерлейкинов являются моноклональные антитела к данному интерлейкину, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгатполиклональных антител к интерлейкину с биотинолом и калибровочные образцы, содержащий конкретный интерлейкин. На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах интерлейкин связывается с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся материал удаляется

обмывкой. Связавшийся интерлейкин взаимодействует с конъюгатом антител к интерлейкину человека с биотином. Несвязавшийся конъюгат удаляется обмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат взаимодействует при инкубации с конъюгатом стрептавидина с пероксидазой хрена. После третьей обмывки количество связавшегося конъюгата определяют цветной реакцией с использованием субстрата – пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации содержащегося в образце интерлейкина.

2.3.2. Оценка биохимических показателей

Лабораторное обследование включало в себя:

- общий анализ крови,
- общий анализ мочи,
- определение микроальбуминурии,
- биохимические исследования:

Печеночные показатели (билирубин с фракциями, трансаминазы, уровень креатинина, мочевины, остаточного азота);

Липидный спектр (общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ);

- определение уровня гликемии, гликированного гемоглобина (для лиц, страдающих сахарным диабетом),
- биологические маркеры некроза миокарда (креатинфосфокиназа, МВ-фракция, количественное определение тропонина I),
- определение коагулограммы,
- электролиты плазмы крови,

Уровень печёночных трансаминаз - АЛТ и АСТ в сыворотке крови - определяли методом Райтмана-Френкеля на биохимическом автоматическом анализаторе.

Содержание креатинина в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом на биохимическом

анализаторе. Содержание общего и прямого билирубина в сыворотке крови определяли на биохмическом анализаторе, методом Маллой-Эвелина.

Концентрация ХС ЛПНП определялась по формуле Фридвальда. Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле:

$$КА = (ОХ - ХС ЛПВП) / (ХС ЛПВП),$$

Где КА – коэффициент атерогенности (в отн.ед),

ОХ - общий холестерин,

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

За норму ОХ принимали его содержание в сыворотке крови <180 мг/дл, ХС ЛПВП >40 мг/дл, ТГ <200 мг/дл [...].

2.3.3. Ультразвуковая диагностика

Двухмерная трансторакальная ЭхоКГ выполнялась в состоянии покоя, в положении лёжа на аппарате фирмы “Vivid 7 DimensionPro” (GeneralElectric, США) с использованием М- и В-режимов (Табл.1). При использовании парастернального и верхушечного доступов исследовались размеры и объемы полостей сердца согласно рекомендациям Европейского и Американского эхокардиографических ассоциаций (конечный диастолический (LVDd) и конечный систолический (LVDs) размеры ЛЖ, левого (LA) и правого (RA) предсердий, правого желудочка (RV), конечный диастолический (EDV) и конечный систолический (ESV) объемы ЛЖ, толщина стенок ЛЖ (толщина задней стенки (PWTD) и толщина межжелудочковой перегородки (IVSTD), фракция выброса ЛЖ (EF), а также систолическое давление (PAPs) в легочной артерии). Оценка регионарной сократимости ЛЖ проводилась согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, предусматривающей деление миокарда ЛЖ на 16 сегментов (А-передняя, AL-передне-боковая, AS-передне-перегородочная, IS-задне-перегородочная, I-задняя, IL-задне-боковая, S-перегородочная, L-боковая локализация; RV-правый желудочек, BASE-базальные, MID-срединные, APЕХ-верхушечные сегменты).

Исследуемые сегменты идентифицировались тремя продольными проекциями - по длинной оси (LAX), четырехкамерной (4C), двухкамерной (2C) и тремя проекциями по короткой оси- на уровне митрального клапана(SAXMV), на уровне папиллярных мышц (SAXPM) и уровне верхушки (SAXAP).

Выраженность нарушений сегментарной сократимости оценивалась в баллах: нормальная сократимость-1 балл, гипокинезия-2, акинезия-3, дискинезия-4. Для каждого больного рассчитывался индекс асинергии (отношение суммы баллов к общему количеству сегментов).

Результаты были статистически обработаны с помощью компьютерных программ «MicrosoftExcel» и «Statistica». Достоверность различий средних значений показателей оценивалось с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Средние величины представлены в виде $M \pm m$.

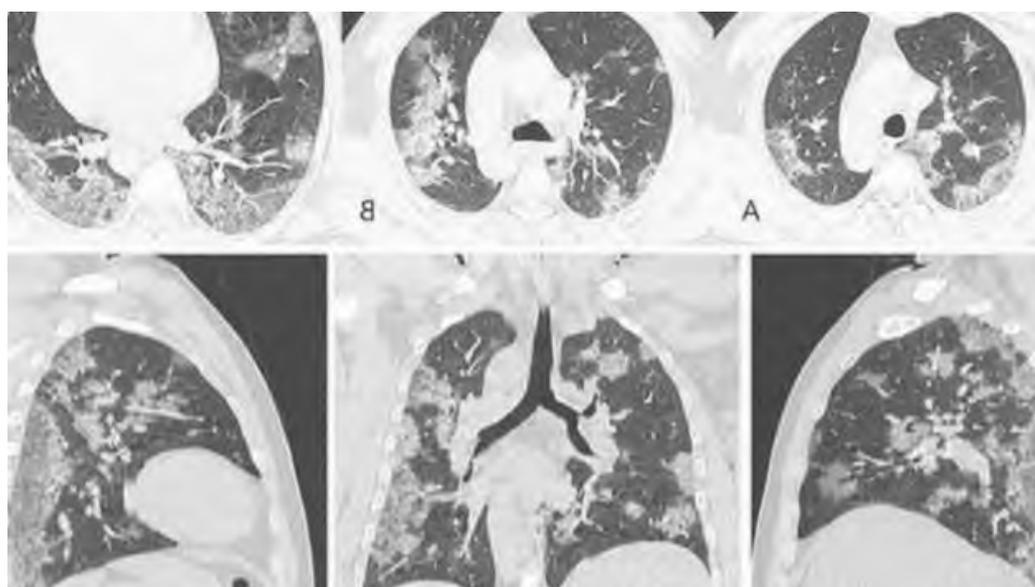
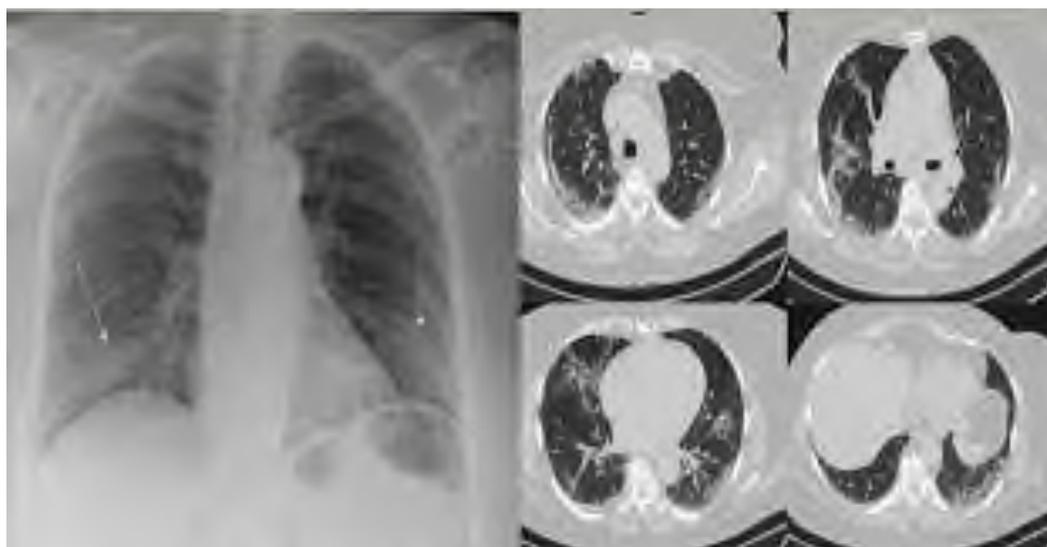
2.3.4.Магнитно-резонансная компьютерная томография грудной клетки при Covid-19

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки на сегодняшний день является наиболее информативным из лучевых исследований при подозрении на вирусное поражение легких, позволяет выявить ранние проявления. Степень выраженности признаков поражения легких на МСКТ коррелирует с тяжестью заболевания, в этой связи компьютерная томография применяется как для диагностики поражения, так и для оценки динамики процесса. Диагноз «внебольничная пневмония предположительно коронавирусной этиологии» в условиях эпидемии COVID-19 устанавливается при наличии у больного подтвержденной инфильтрации легочной ткани на КТ, изменений общеклинического анализа крови (лейкопения, лимфопения, увеличение СРБ), лихорадки. Методика выполнения КТ при подозрении на вирусную пневмонию.

- Требуется использование спиральных / спиральных многосрезовых КТ-сканеров.
- Исследование необходимо выполнять в спиральном режиме.
- Зона сканирования - от верхней апертуры грудной клетки до реберно-диафрагмальных синусов.
- Исследование проводится, тонкими срезами
- Исследование проводится на стандартных протоколах исследования органов грудной клетки, рекомендованных фирмами производителями (110-120 kVp, 50-150 mAs)
- Применение низкодозовых протоколов (НДКТ) не рекомендовано вследствие возможного пропуска ключевых изменений («матового стекла»).
- Изображения должны быть получены по возможности на глубоком вдохе (в случае невозможности выполнения исследования на глубоком вдохе вследствие тяжести состояния возможно выполнение исследования без задержки дыхания).
- Недостаточный вдох увеличивает плотность легочной ткани, что может привести к ошибочной интерпретации ключевых изменений (например, «матового стекла»).
- Стандартная компьютерная томография проводится без внутривенного контрастирования.
- Показания для внутривенного введения водорастворимых контрастных препаратов при обследовании пациентов с подозрением на вирусную пневмонию включают: подозрение на развитие тромбоэмболии ветвей легочной артерии, новообразование в области средостения или корня легкого, а также дифференциальную диагностику локальных изменений в легких ткани (например, округлое образование или ателектаз).
- При внутривенном контрастировании применяются стандартные дозы контрастного вещества в соответствии с инструкцией производителя, возраста и массы тела.

– Реконструкция изображения с использованием стандартного алгоритма и с применением высокоразрешающего алгоритма.

Рис. 4.



Несколько участков двусторонней консолидации (альвеолярная инфильтрация) имеют широкое основание, прилежащее к реберной плевре. Компьютерная томография является нормальной для COVID-19.

2.4. Статистическая обработка результатов исследования

Хранение и первичная обработка данных производились в базе данных Microsoft Excel 2018 с использованием программы Statistica 10. Данные выражены следующим образом: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Т-критерий Стьюдента (с параметрическим распределением) использовался для определения статистической значимости различий в непрерывных значениях в зависимости от типа распределения.

Оценивалась важность различий в групповых сравнениях; Достоверность различий в частоте распространения исследуемых свойств в группах определялась двусторонней версией точного критерия Фишера.

Достоверность (p) сравниваемых величин. Определяется по таблице факториалов с использованием критерия χ^2 , вычисляемого по формуле Holdene: $\chi^2 = W y^2$ с учетом одной степени свободы – $df=1$, где после преобразования конечная формула приобретает следующий вид:

$$\chi^2 = \frac{\left[\frac{((a + 0.5) \times (d + 0.5))^2}{(b + 0.5) \times (c + 0.5)} \right]}{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Структура клинико-лабораторных вариантов поражения сердца у больных миокардитом с новой коронавирусной инфекцией и без нее

Настоящее исследование основывается на результатах наблюдения за пациентами с миокардитом перенесших COVID-19 госпитализированных в период 2020 – 2023 гг. в отделения соматической реанимации, экстренной терапии № 1, 2 Самаркандского Филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФ РНЦЭМП).

В исследовании участвовали 96 пациентов. В исследование включались пациенты, госпитализированные в стационар с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1)». В основную группу COVID(+) вошло 56 серопозитивных пациента с ОМ, имевших титр IgG к SARS-CoV-2 выше референсных значений, а в контрольную группу вошло 40 серонегативных пациентов с ОМ без указаний на перенесенный COVID-19 и уровнем IgG к SARS-CoV-2 в пределах референсных значений (COVID(-)). Факт перенесенного COVID-19 и сроки давности устанавливались исходя из анамнестических данных, сведений, полученных из выписных эпикризов или иной медицинской документации, и обязательно подтверждался лабораторно по повышению титра антител к SARS-CoV-2. Бессимптомно перенесенные случаи определялись исходя из впервые выявленного повышения титра IgG

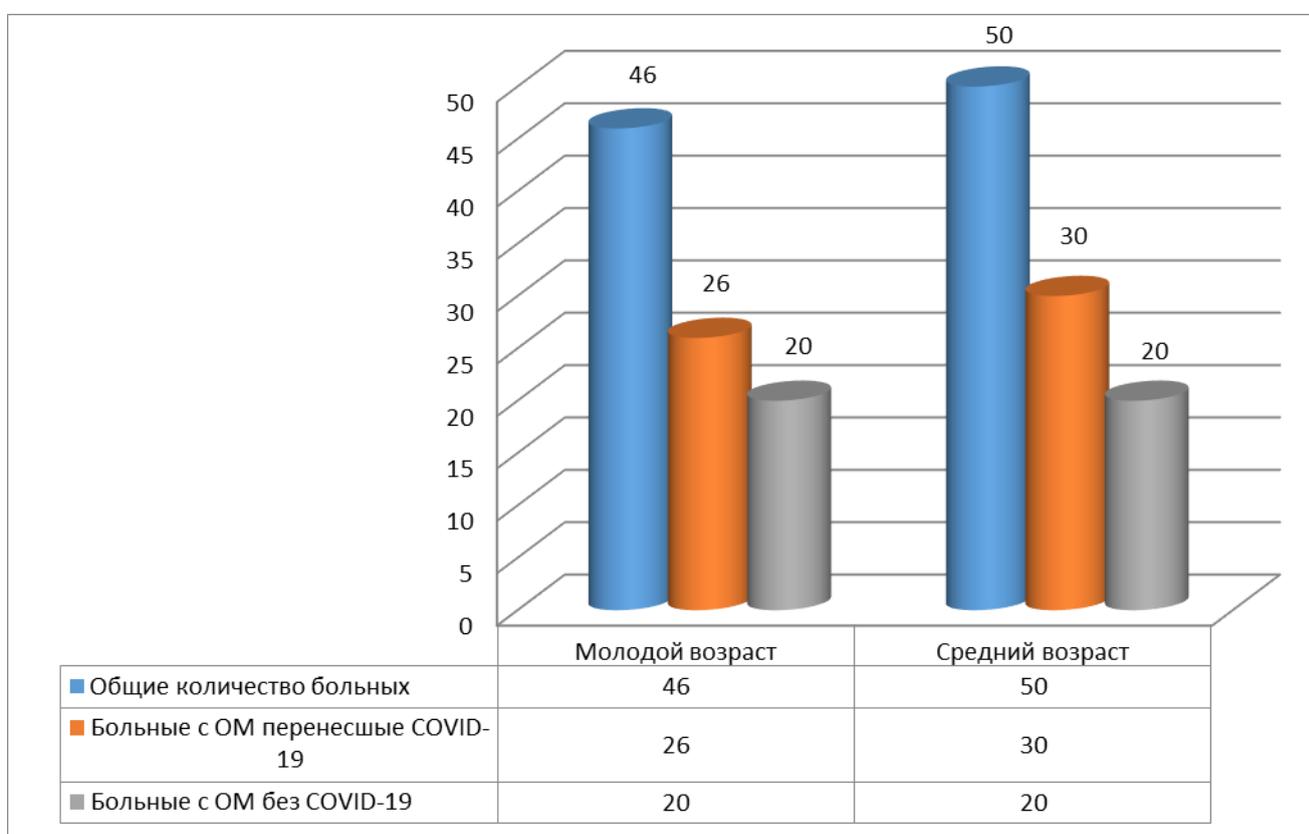
к SARS-CoV-2, не сопровождавшегося предшествующей симптоматикой COVID-19.

Пациенты, включенные в исследование, наблюдались в течении всего периода пребывания в стационаре; при поступлении проводился подробный сбор жалоб, уточнение анамнеза, объективное обследование по системам, а затем – ежедневно оценивалось состояние в динамике. Все пациенты проходили рутинное клинико-лабораторно-инструментальное обследование.

Работа проводилась при наличии информированного добровольного согласия пациентов, в соответствии с международными этическими требованиями, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека: Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации, требования Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Число больные с миокардитом перенесших COVID-19 лица молодого возраста составили 26 (27%), среднего возраста 30 (31,25%) (Рис. 3.1).

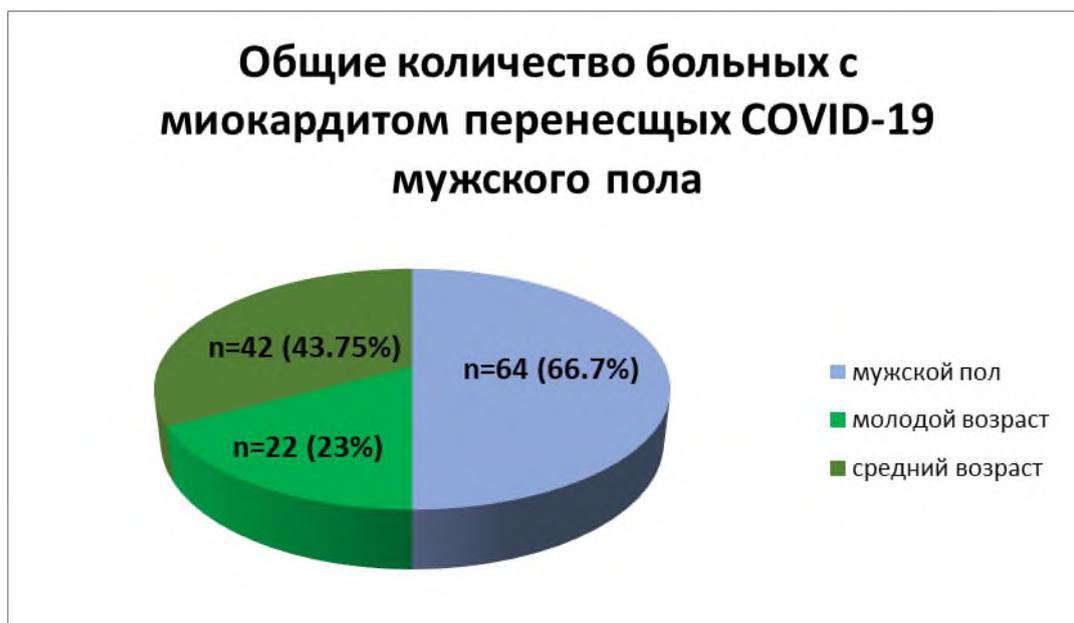
Рис. 3.1



Распределение больных с миокардитом перенесших COVID-19 по возрасту

Среди исследованных 96 больных с миокардитом перенесших COVID-19 64 пациента составили мужского пола, из них 42 мужчин среднего возраста, 22 мужчин молодого возраста (Рис. 3.2).

Рис 3.2.

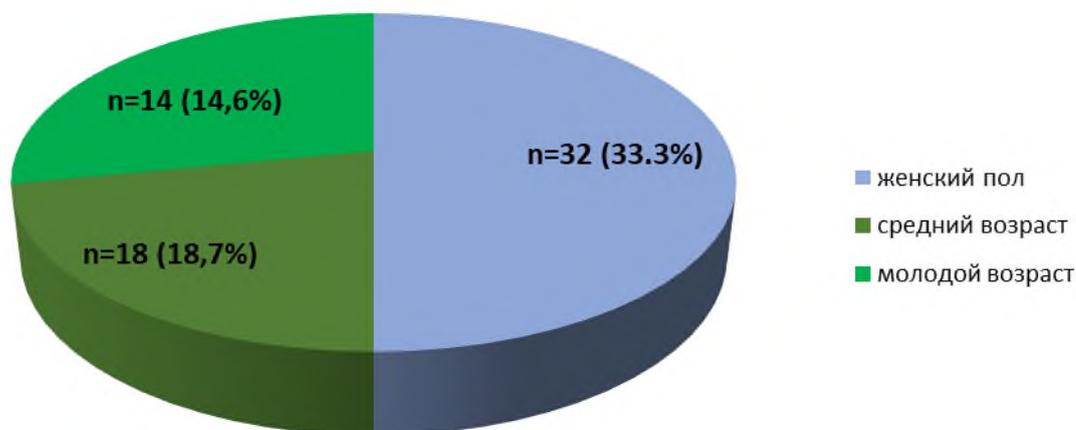


Больные мужского пола с миокардитом, перенёвшие COVID-19

Остальные 32 пациента являются женского пола из них 18 среднего возраста, 14 пациента составили женщины молодого возраста (Рис. 3.3).

Рис. 3.3

Общие количество больных с миокардитом перенесших COVID-19 женского пола



Больные женского пола с миокардитом перенёвшие COVID-19

Одной из задач нашего исследования было изучить структуру сопутствующей патологии у больных с миокардитом, выделить ее возрастные и гендерные различия. Согласно полученным данным, пациенты старше 45 лет характеризовались достоверно более высоким уровнем заболеваемости миокардитом ($2,94 \pm 0,89$ против $1,43 \pm 0,12$, $p=0,000$) в сравнении с лицами более молодого возраста. (3.1 таблица).

Таблица 3.1

	МИОКАРДИТ+COVID-19 (n=56)		МИОКАРДИТ без COVID-19 (n=40)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Молодой возраст	12	6	10	8
Средний возраст	20	10	22	8

При сопоставлении лиц мужского и женского пола было выявлено, что мужчины почти в 2 раза больше перенесли миокардит, нежели чем женщины. Чем и доказывают вовлечение мужского пола как фактор риска.

Избыточная масса тела во 2-й группе было выявлено у лиц 34 (67,3%) больных, во 1-й группе у 18 (39,7%) больных, контрольной группе 18,6 (30,1%). Ожирение 1 степени в 1-й группе было выявлено 4 (3,2%), 2-й группе 15 (14,1%), контрольной группе 2 (1,8%). Ожирение II степени в 1-й группе было выявлено 3, 2-й группе 5, контрольной группе 1. Ожирение III степени в 1-й группе было выявлено 1, 2-й группе 4, контрольной группе 0 (Таблица 3.2).

При опросе у многих пациентов было выявлено неправильное питание: не соблюдение режима питания, частоты калорийности, отмечалось злоупотребление фастфудами, употребление в большом количестве продуктов с высоким содержанием жиров.

Таблица 3.2

Антропометрические показатели	1-я группа (n=46)		2-я группа (n=50)		Контрольная группа (n=60)
	COVID-19 положительный + (n=26)	COVID-19 отрицательный – (n=20)	COVID-19 положительный + (n=30)	COVID-19 отрицательный (n=20)	
Рост (м)	1.73±0.04	1.72±0.02	1.76±0.07	1.77±0.06	1.76±0.08
Масса тела (кг)	74.7±7.47	72.4±7.47	86.2±7.49	84.2±7.2	75.9±10.2
ИМТ (кг/м ²)	26.4±3.24	25.4±3.44	29.2±2.46	26.2±2.24	23.6±3.09
Нормальное	22 (54.9%)	24	10 (30%)	8 (40%)	76

масса тела		(52.17%)			(69.1%)
Избыточное масса тела	10 (39.7%)	8 (40%)	12 (40%)	9 (45%)	18,6 (30.1%)
Ожирение I степени	4 (3.2%)	2 (1%)	4 (13.3%)	2 (10%)	2 (1.8%)
Ожирение II степени	3	2	2	1	0
Ожирение III степени	1	0	2	0	0

До госпитализации больные в амбулаторных условиях принимали аспирин в дозе 75-125 мг/сут 1-я группа 20 (43,5%) 2-я группа 47 (90,4%), β – адреноблокаторы (бисопролол) 5 мг/сут 1-я группа 15 (32,6%) 2-я группа 40 (80%), нитраты 1-я группа 12 (26%) 2-я группа 20 (40%), АРА II 1-я группа 6 (13%) 2-я группа 17 (33,6%) .

Таблица 3.3

Группы препаратов	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=50)
	Частота применения (%)	
Нитраты	12(26.%)	20 (40%)
Б-адреноблокаторы	15(32.6%)	40 (80%)
АРАII	6 (13%)	17 (33.6%)
Антиагреганты	20 (43.5%)	47 (90.4%)
Статины	16 (34.7%)	36 (72%)
Диуретики	4 (8%)	14.5 (28.9%)
Сердечные гликозиды	5 (10.8%)	7 (14.3%)
Антикоагулянты	29 (64%)	41 (80.7%)

Стрептокиназа	4 (8.69%)	2 (2.9%)
Леворкарнитин+L Аргинин гидрохлорид	31 (67.9%)	94 (90.4%)

При изучение клинико-anamнестических данных были выявлены следующие данные, собраны непосредственно при согласии пациента и включали в себя анамнез болезни, объективный осмотр, медицинские документации, лабораторно-инструментальные обследования. У больных ОМ было выявлено наследственная отягощенность по ИБС 34 (35,4%), среди которых 12 больных молодого возраста, 22 больных среднего возраста составило 2-й группу. Перед тем как больные перенесли COVID-19 у 92 (96%) было выявлено предшествующая стенокардия. Часто встретились сопутствующие патологии как АГ 57 (59,3%). Долю молодого возраста и среднего возраста составило 23 (50%) и 34 (68%) больных. Пациенты, перенёвшие миокардит с СД составило 27 (28,12%) из них 9 (19,5%) молодого возраста и 18 (36%) среднего возраста. Из таблицы видно, что АГ и СД является фактором риска которые может привести к серьёзным осложнениям как миокардит.

Таблица 3.4

Факторы риска	1-я группа молодой возраст (n=46)		2-я группа средний возраст ⁷ (n=50)		Mann-Whitney-Wilcoxon тестр-знач
	COVID-19 положительный + (n=26)	COVID-19 отрицательный – (n=20)	COVID-19 положительный + (n=30)	COVID-19 отрицательный (n=20)	
Курение	18 (39,1%)	12 (60%)	23 (76%)	16 (80%)	0,08

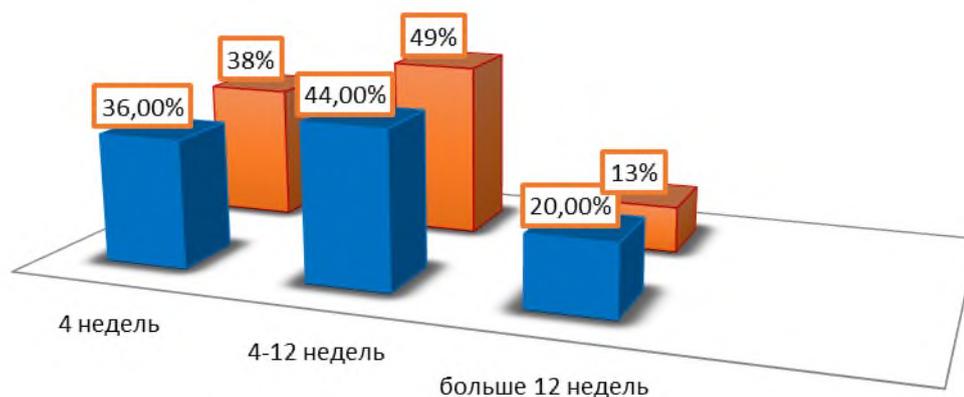
АГ	14 (50%)	11 (55%)	21 (68%)	14 (70%)	0,04
СД	3 (11,53%)	6 (30%)	8 (26,7%)	8 (38%)	<0,01
Избыточная масса тела	10 (38,5%)	8 (40%)	25 (84%)	17 (86%)	<0,01
Отягощенная наследственность	10 (38,5%)	9 (45%)	23 (76%)	15 (74%)	0,49
Стресс	20 (76,9%)	18 (90%)	18 (60%)	12 (58%)	0,42
Употребления алкоголя	14 (53,8%)	12 (60%)	17 (56%)	8 (42%)	0,47
Наследственная отягощенность по ИБС	12 (46,5%)	13 (65%)	22 (44%)	11 (56%)	0,60
Предшествующая стенокардия (мес)	24 (92.3%)	21 (94%)	28 (94%)	19 (96%)	0,22

Период развития миокардита у больных COVID-19 в среднем составил 49 дней. В течение 4 недель миокардит без COVID-19 развился у 14 (36%) пациентов, у 21 (38%) пациентов миокардит развился после перенесенного COVID-19. В течение 4-12 недель миокардит без COVID-19 развился у 18 (44%) пациентов, у 27 (49%) пациентов миокардит развился после перенесенного COVID-19. Более 8 (20%) миокардит развился без COVID-19 и 7 (13%) миокардит развился после перенесения COVID-19 в течение более 12 недель.

Рис. 3.4

Распределение пациентов по продолжительности развития ОМ

■ ОМ без COVID-19 (n=40) ■ ОМ с COVID-19 (n=57)



Распределение пациентов по продолжительности развития миокардита

Клинические проявления и жалоб, которые предъявляли пациенты с ОМ+Covid 19 включали слабость и недомогание, головную боль, боль в горле, боль в грудной клетке, кашель, насморк, одышку, лихорадку, повышенную потливость, ломоту в мышцах и суставах, невозможность совершить глубокий вдох, тошноту, рвоту, частый жидкий стул. Частота и длительность проявления симптомов представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5. Частота и длительность симптомов у больных ОМ+Covid 19.

Симптом	Частота встречаемости %	Продолжительность симптома (количество дней)
Слабость,	63,3	12,88 [4;24]

утомляемость		
Головная боль	26,1	2,70 [1;5]
Лихорадка	89,4	5,20 [3;8]
Кашель сухой	65	17,83 [7;26]
Кашель с мокротой	35	12,13 [5;17]
Боль в горле	27,2	2,91 [1;5]
Насморк	37,2	4,78 [1;8]
Одышка	47,2	6,75 [5;8]
Боль в области сердца	22,2	4,5 [1;9]
Тошнота	11,1	1,25 [1;2]
Рвота	7,2	1,25 [1;2]
Диарея	9,4	2,6 [2;3]

При госпитализации всем пациентам была выполнена МРТ, позволившая оценить объем и характер поражения легких. Во всех случаях у больных выявлено поражение легочной ткани по типу «матового стекла», объем которого составлял 25-50%, что соответствовало КТ-2 картине НКИ, и, соответственно, критериям среднетяжелой формы заболевания. Полученные результаты продемонстрированы в таблице 3.6.

Таблица 3.6. Результаты МРТ-обследования больных НКИ.

Наименование признака	Частота встречаемости %
Поражение легочной ткани по типу «матового стекла»	100
Локальный участок уплотнения	12,7
Очаговые уплотнения	10

Долевое уплотнение	8,9
Интерстициальные изменения	31,7
Полисегментарное поражение легких	36,7

По результатам проведенного исследования выявлено, что наибольшую частоту встречаемости имеет полисегментарное поражение легких (36,7%), а также интерстициальные изменения в легочной ткани (31,7%). На долю оставшихся пациентов с меньшими объемами поражения приходится 31,6% больных с ОМ+Covid 19.

По результатам проведенного исследования выявлено, что наибольшую частоту встречаемости имеет полисегментарное поражение легких (36,7%), а также интерстициальные изменения в легочной ткани (31,7%). На долю оставшихся пациентов с меньшими объемами поражения приходится 31,6% больных с ОМ+Covid 19.

Таким образом, клинические проявления НКИ у госпитализированных пациентов включали симптомы интоксикации: недомогание (у 63,3% пациентов), лихорадка (у 89,4% пациентов), кашель (сухой у 35% и с мокротой у 65%), одышка (47,2%), насморк (37,2%), боль в горле (27,2%). Среди обследованных пациентов 22,2% предъявляли жалобы на наличие боли в области сердца, требующее установление причины. У всех пациентов выявлено поражение легких по типу «матового стекла» в объеме 25-50%, что соответствовала среднетяжелой форме ОМ+Covid 19.

При анализе полученных результатов выявлено повышение значений концентраций глюкозы, СРБ, D-димера, ферритина в остром периоде заболевания. Спустя 2 недели от момента госпитализации значения данных показателей остаются выше нормы, однако имеют незначительную тенденцию к снижению. Однако, данный факт в отношении 3 последних указанных показателей (СРБ, D-димера, ферритина) свидетельствует об активном воспалительном процессе и его негативном влиянии на систему

гемостаза, повышая риск развития тромбообразования как при госпитализации, так и спустя 2 недели от момента госпитализации.

Также производился динамический контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы. Для первичной оценки состояния сердечно-сосудистой системы использовался метод опроса с выявлением кардиальных жалоб, а также рутинные методы обследования, включающие измерение пульса и артериального давления.

Среди всех кардиологических жалоб больные НКИ выделяли головную боль (26,1%) и боль в области сердца (22,2%). Головная боль, имела характер давящей и сжимающей в затылочной области и в 100% случаев встречалась у пациентов с артериальной гипертензией. Боль в области сердца у больных ОМ+Covid 19 имела характер как коронарной, так и некоронарной, причем коронарная боль регистрировалась достоверно реже (32,5%), чем некоронарная (67,5%).

У всех пациентов среднее значение ЧСС составили 86,62 [61;104] уд. в мин. Средние значение систолического артериального давления – 131,43 [110;175] мм.рт.ст., а диастолического – 78,57 [70;105] мм.рт.ст..

Для диагностики поражения сердца у больных ОМ произведен анализ уровней биохимических маркера миокардиального повреждения – Тг I. Оценка данного показателей проводилась при госпитализации и спустя 2 недели от момента госпитализации. Динамическая оценка биохимических маркеров повреждения сердца, а также распределения пациентов ОМ+Covid 19 по уровню изменения кардиомаркера представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7. Динамика маркера миокардиального повреждения и дисфункции сердца у больных ОМ+Covid 19.

Показатели	Госпитализация		Через 2 недели		p
М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃		М ± SD / Ме		95% ДИ / Q ₁ – Q ₃
Тропонин I	0,95 ±	0,63 – 1,29	1,31 ±	0,81 –	<0,05

(норма нг/л), М ± SD	0-0,1	0,7		0,9	2,14	
-------------------------	-------	-----	--	-----	------	--

Анализ уровня маркеров миокардиального повреждения у больных среднетяжелой формой ОМ+Covid 19 выявил достоверное повышение на 4-7 день болезни среднего уровня Тг I, в том числе у 53,3% больных – более чем в 3 раза, что может говорить о раннем поражении кардиомиоцитов у больных COVID-19. В динамике, на 20-22 день НКИ отмечено увеличение общего числа пациентов с повышенным уровнем Тг I (68,3% больных НКИ), за счет уменьшения доли больных с повышением уровня Тг I более чем в 3 раза, а также доли пациентов с нормальным уровнем Тг I. Выявленные изменения свидетельствует о нарастании острого миокардиального повреждения в динамике ОМ+Covid 19.

Также в ходе проведения исследования были проанализированы результаты ЭКГ и ЭхоКГ. По данным ЭКГ у больных НКИ с разной частотой в остром, периоде ранней и поздней реконвалесценции были выявлены признаки стенокардии и инфаркта миокарда, гипертрофии и перегрузки отделов сердца, аритмии. Результаты исследования представлены в таблице 9. У 28,3% больных ОМ+Covid 19 в остром периоде заболевания были выявлены ЭКГ-признаки легочной гипертензии, выражающейся в типичном остроконечном Р «pulmonale». Перегрузка правых отделов сердца явилась признаком возникшей дыхательной недостаточности на фоне ОМ+Covid 19. Наряду с изменениями зубца Р, в 3,3% случаев наблюдалась диастолическая перегрузка, проявляющаяся полным нарушением проводимости по правой ножке пучка Гиса (табл. 3.9).

Таблица 3.9. Типичные ЭКГ- изменения у больных ОМ+Covid 19.

Синдром ЭКГ	При поступлении	Через 2 недели от момента госпитализации
--------------------	------------------------	---

Абс.	%	%
Типичный Р «pulmonale»	51	23,3
Ускоренный синусовый ритм	18	6,7
Гипертрофия левого желудочка	15	11,6
Депрессия ST	15	1,7
Снижение амплитуды и депрессия T	15	6,7
Фибрилляция предсердий	9	3,3
Блокада ПНПГ	6	3,3
Удлиненный QT	6	1,7
Желудочковая тахикардия	0	5

Ускоренный синусовый ритм (в 10%) наряду с тахипноэ является также отражением дыхательной недостаточности. Запуск аритмогенеза в виде фибрилляции предсердий (в 5% случаев) являлся отражением прямого кардиотоксического действия вируса наряду с проводимой терапией. Удлиненный QT на фоне желудочковой тахикардии отягощает прогноз кардиальной патологии, тем самым повышая риск внезапной сердечной смерти. У 15 (8,3%) больных НКИ в начале заболевания отмечена депрессия сегмента ST, из которых в 3-х случаях был подтвержден инфаркта миокарда, подтвержденного результатами взятого на анализ Tr I, а в остальных 12 случаях – признаком впервые возникшей стенокардии, перешедшей в дальнейшем в стенокардию напряжения соответствующего функционального класса. Снижение амплитуды и депрессия зубца T также могут выступать признаками стенокардии, при этом являясь, наряду с изменением сегмента ST, начальными неспецифическими признаком острого миокардиального повреждения. Гипертрофия левого желудочка регистрировалась у пациентов

повреждения и миокардиальной дисфункции, а также ЭКГ-изменениями, выявлено достоверное увеличение объема и площади правого предсердий, увеличение диаметра левого предсердия и 2-х-кратное увеличение его объема, а также возрастание конечного систолического объема левого желудочка, что свидетельствует о перегрузке правых и левых отделов сердца с развитием различной клинической симптоматики в будущем и повышении рисков развития декомпенсированной патологии сердца.

Таким образом, по данным ЭКГ и ЭхоКГ при ОМ+Covid 19 уже в начале заболевания наблюдается поражение как правых, так и левых отделов сердца, с развитием легочной гипертензии (в 28,3%), ишемии миокарда (в 8,3%) с развитием инфаркта миокарда (в 1,7%), аритмии (в 5%), сохраняющихся в течении периода реконвалесценции. Также отмечены признаки развития артериальной гипертензии, формирования быстро прогрессирующей хронической сердечной недостаточности, требующих ранней диагностики и прогнозирования на основании комплексной оценки данных лабораторных и инструментальных исследований.

Таким образом, при ОМ+Covid 19 сопровождается клинически значимым поражением сердца у 31,1% больных, оцениваемым по данным определения уровня тропонина I в крови, ЭКГ и ЭхоКГ-диагностики. В 19,5% случаев в остром периоде заболевания наблюдается изолированное повышение тропонина I без нарушения функции сердца и развития острого коронарного синдрома. Развитие аритмии и ишемии чаще отмечали у женщин в то время как острое миокардиальное повреждение – у лиц мужского пола.

Среди пациентов с миокардитом преобладал мужской пол, при этом мужчины составили 64(66,6%), а женщины 32(33,3%). При изучении возникновения миокардита по возрастной принадлежности был выявлено преобладание среднего возраста 52 (54,1%) мужчин, по сравнению с молодым возрастом - 12(12,5%). Примерно у 2/3 пациентов с ОМ был обнаружен избыточный вес, а у 1/4 - ожирение. При оценке продолжительности развития миокардита после перенесения COVID-19 средний период составлял 49 дней. После заражения COVID-19 у 41 (35,96%) пациентов ОМ развился в течение 4 недель, у 53 (46,5%) пациентов - в течение 4-12 недель, а у 20 (17,5%) пациентов - в течение более 12 недель, что еще раз подтверждает, что болезнь COVID-19 играет важную роль в развитии миокардит.

3.2. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у пациентов с миокардитом

Во время изучения болевого синдрома у больных молодого возраста наблюдалось более выраженный типичный болевой синдром, в виде жгучих кинжальных, болей часто за грудиной, снимающийся приемом анальгетиков, вплоть до наркотических. У второй группы больных наблюдалась более слабая болевая симптоматика, в виде неприятных ощущений в области сердца (Табл. 3.3.1).

Таблица 3.3.1

Характеристика и локализация болевого синдрома у лиц ОМ молодого и среднего возраста

Показатели	Характеристика болей	Количество больных			
		1 группа Молодой возраст (n=46)		2 группа Средний возраст (n=50)	
		COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)

		(n=27)	(n=20)	(n=30)	(n=20)
Характер	Сжимающий	13	11	16	10
	Кинжальный	8	7	10	8
	Жгучий	5	2	4	2
Локализация	За грудиной	12	9	12	13
	В области сердца	7	8	15	5
	Другие	6	3	3	2
Интенсивность (по 3-х балльной шкале)	+ (неприятные ощущения, не требует обезболивания)	2	2	4	1
	++ (купируется нитратами)	7	8	16	7
	+++ (купируется анальгетиками)	17	10	10	12
Иррадиация	Есть	24	17	26	20
	Нет	2	3	4	-
Длительность	До 20 мин	4	4	6	4
	Больше 20 мин	22	16	24	16
Типичность	Типичные	18	20	24	18
	Атипичные	7	-	6	2

С целью выявления значимых предикторов неблагоприятного прогноза миокардит у всех пациентов, включенных в исследование (n=96), были проанализированы ключевые показатели общего и биохимического анализов крови, определение которых является обязательным при нахождении пациента с миокардитом на стационарном лечении.

ОАК продолжает оставаться простым, нетрудоемким и легко выполнимым лабораторным тестом, с которого начинается диагностический поиск.

Накопленные на сегодняшний день данные позволяют считать повышенный уровень лейкоцитов в крови у больных с миокардитом независимым прогностическим признаком неблагоприятных исходов, как в раннем, так и в отдаленном периодах ОМ [144].

По данным некоторых авторов, количество моноцитов, определяемое в анализе крови при поступлении пациента с ОМ, может иметь

самостоятельное прогностическое значение и используется для стратификации риска у пациентов с ОМ. В нашей работе сравнительный анализ лейкоцитарной формулы пациентов с ОМ различных возрастных групп позволил установить статистически значимые различия как по уровню процентного содержания, так и по абсолютному числу моноцитов (табл. 3.3.2)

3.2. Оценка динамики клинико-лабораторных и инструментальных показателей поражения сердца у больных новой коронавирусной инфекцией

В ходе проведения обследования была проанализирована динамика показатели общего анализа крови у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца. Полученные данные изменения продемонстрированы в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1. Динамика изменения показателей общего анализа крови у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца (Ме [Q25;Q75]).

Показатель		При госпитализации		Спустя 2 недели от момента госпитализации	
		Пациенты ОМ-Covid	Пациенты с ОМ+Covid	Пациенты ОМ-Covid	Пациенты с ОМ+Covid
Гемоглобин, г/л	женщины, норма 120-140 г/л	130 [110;142]	131,09 [117;145]	126,86 [99;141]	120,82 [111;130]
	мужчины, 130-160 г/л	145,25 [138;159]	152,33 [140;173]	140,75 [132;155]	132,33 [118;141]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Норма - 4-9 х 10 ⁹ /л		4,85 [2,7;7,24]	5,51 [3,32;8,99]	5,51 [3,9;8,95]	5,97 [3,6;9,3]
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Норма - 1,2-3,0 х 10 ⁹ /л		2,09 [1,09;2,94]	1,77 [0,85;2,63]	1,96 [0,85;3,61]	1,86 [0,87;2,69]
Эритроциты, 10 ¹² /л	женщины, норма - 3,7-4,7 х 10 ¹² /л	4,31 [2,34;4,91]	4,56 [3,93;5,39]	4,23 [2,45;5,04]	4,21 [3,88;4,88]
	Мужчины, норма - 4,0-5,1 х 10 ¹² /л	4,9 [4,38;5,36]	5,23 [4,88;5,54]	4,83 [4,11;5,25]	4,61 [4,32;4,83]
Тромбоциты, 10 ¹² /л Норма - 160-380 х 10 ¹² /л		192,73 [83;309]	193,57 [117;323]	240,64 [100;425] *	225,71 [120;290]
СОЭ, мм/ч	женщины, норма - 3-15 мм/ч	21 [5;47]	38,5 [30;70] *, **, ***	28,29 [10;64] *, **	32,17 [10;45]
	Мужчины, норма - 2-10 мм/ч	16,75 [4;50]	23 [18;26] *	20,75 [4;51] *, **	45,33 [30;70] *, **, ***

Примечания: * – достоверные различия при $p < 0,05$ с показателями нормы, ** - достоверные различия при $p < 0,05$ между группами больных, *** - достоверные различия при $p < 0,05$ в динамике

Исходя из полученных данных средние значения лимфоцитов в общей когорте исследуемых и когорте с лимфопенией повышаются ко 2-ой неделе

госпитализации, за исключением группы без поражения сердца. Степень увеличения данных показателей не является достоверной, поэтому не может быть использована в качестве одного из диагностических критериев для оценки риска возникновения патологии сердца после перенесенной ОМ+Covid 19.

Значения биохимического анализа крови, исследованные в группах больных ОМ+Covid 19 среднетяжелой формой представлены в таблице 3.2.2. Как видно из представленных данных, изменения биохимического состава крови указывают на некоторые особенности изменений между параметрами в группе больных ОМ-Covid 19 и ОМ+Covid 19. Средние значения уровня глюкозы и СРБ во всех группах превышают референсные значения, за исключением уровня СРБ при госпитализации в группе без поражения сердца. При этом уровень СРБ у больных НКИ с поражением сердца был достоверно выше ($p < 0,05$) группы больных без поражения сердца. Изменения уровня D-димера и ферритина являются прямым отражающим фактором развития гиперкоагуляционного синдрома, который манифестирует развитием периферических тромбозов, что выступает косвенным признаком тромбоэмболического синдрома. Уже в начальном периоде НКИ уровень D-димера был достоверно выше у пациентов с развившимся поражением сердца, чем в группе сравнения, и оставался таковым к моменту выписки (20-22 сутки). Также, состояние гиперкоагуляции является одним из ключевых моментов развития дыхательной недостаточности при ОМ+Covid 19, связанным с тромбозом микроциркуляторного русла малого круга кровообращения.

Таблица 3.2.2. Динамика биохимических параметров анализа крови у больных ОМ+Covid 19 и без Covid 19.

Лабораторный показатель	Референсные значения	При госпитализации		Спустя 2 недели от момента госпитализации	
		Пациенты ОМ-Covid 19	Пациенты с ОМ+Covid 19	Пациенты ОМ-Covid 19	Пациенты с ОМ+Covid 19
Общий белок г/л	64-83	67,57 [66,1; 69]	67,58 [57,9; 71,8]	66,15 [62,1; 68,8]	67,56 [63,2; 73,9]
Альбумин г/л	33-50	38,55 [37,21; 40,09]	36,33 [26,48; 44,2]	41,97 [39,45; 44,19]	39,72 [38,41; 40,62]
Мочевина ммоль/л	2,4-6,4	3,82 [2,3; 5,8]	4,74 [2,2; 8,3]	2,97 [1,8; 4,4]	4,14 [2,4; 7,1]
Креатинин мкмоль/л	62-115	73,15 [38; 108,9]	83,77 [54,6; 127,1]	64,66 [42,8; 98,8]	67,27 [51,6; 96,7]
Глюкоза ммоль/л	3,3-5,5	6,33 [5,3; 8,03]	7,48 [4,29; 13,17] *	6,2 [4,28; 4,84]	7,28 [4,81; 13,17] *
СРБ мг/л	0-5	3,93 [1,33; 15,72] *	15,98 [6,8; 26,68] *, **, ***	8,98 [0,7; 25,34] *	8,25 [0,51; 26,68] *
Билирубин общий мкмоль/л	3,4-20,4	11,4 [7,2; 15,6]	9,11 [3,7; 16,4]	6,47 [2,6; 12,1]	7,35 [4,3; 11,1]
Билирубин прямой мкмоль/л	0-5,1	2,66 [0,4; 7,2]	2,85 [0,9; 6,9]	1,67 [0,8; 3]	2,02 [1,3; 3,3]
Билирубин не прямой мкмоль/л	До 16,5	8,1 [1,4; 24,6]	6,21 [2,8; 9,6]	4,8 [1,8; 9,1]	5,42 [2,5; 7,8]
АЛТ Ед/л	До 45	27,32 [7,5; 115,5]	32,24 [10,7; 69,3]	26,53 [11,3; 65,4]	38,23 [7,2; 146,4]
АСТ Ед/л	До 45	31,05 [17,6; 78,2]	45,12 [15,9; 102,7]	24,06 [12,2; 44,6]	26,59 [13,2; 198,6]
Щелочная фосфатаза Ед/л	40 - 130	76,5 [68,1; 88,4]	96,68 [50,9; 197,2] *, **	81,33 [56,4; 108]	91,16 [55,9; 128,9] *
D-димер, мкг/мл	0-0,5	0,53 [0,32; 1,08]	0,74 [0,48; 1,41] *, **	0,43 [0,3; 0,92]	0,61 [0,37; 1,29] *, **
Ферритин, мкг/л	15-160	481 [194; 587] *, **	520 [248; 634] *, **, ***	218 [144; 354] *, **, ***	467 [218; 619] *, **, **

					*
--	--	--	--	--	---

Статистически значимая взаимосвязь в развитии поражения сердца прослеживается с отягощенным семейным анамнезом, избыточной массой тела и сахарным диабетом. Отягощенный семейный анамнез по результатам вычислений χ^2 Пирсона имеет очень высокие значения, что обусловлено широтой возрастной группы пациентов, включенных в исследование, с уже имеющимися в анамнезе коморбидными состояниями. Артериальная гипертензия, выступая абсолютным фактором риска, еще рассматривается как нозологическая группа в 100% случаев у пациентов кардиальной патологией, что доказывает её абсолютную взаимосвязь без применения критерий χ^2 Пирсона. Курение и дислипотеинемия являются статистически не значимыми в развитии поражения сердца, даже при условии, что последний фактор стремится к границе достоверной значимости.

Исходя из полученных данных, у больных среднетяжелой формой COVID-19 диагностическую значимость при оценке риска поражения сердца имеют наличие отягощенного преморбидного фона, высокие показатели ядерного индекса, нейтрофильно-лимфоцитарного коэффициента и индекса сдвига лейкоцитов в начале заболевания, уровня СРБ, ферритина с нарастанием в динамике и корреляция этих параметров с высоким уровнем тропонина I.

3.3. Динамика сывороточных уровней цитокинов и антиммиокардиальных антител при новой коронавирусной инфекции и их роль в поражении сердца

Исследование уровней цитокинов ИЛ-6 и ИФН- α в плазме были выполнены в общей сложности у 42 больных среднетяжелой формой COVID-19, из которых 20 больных имели повышение маркеров острого миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции. Первичная оценка уровней цитокинов выполнена на общей выборке, результаты представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1. Динамика цитокинов и белков воспаления у больных среднетяжелой формой COVID-19 с ОМ.

Лабораторный показатель	Референсные значения	При госпитализации	Спустя 2 недели от момента госпитализации	p
		Пациенты ОМ+Covid 19 (Me, 95 ДИ/Q ₁ -Q ₃)	Пациенты с ОМ+Covid 19 (Me, 95 ДИ/Q ₁ -Q ₃)	
ИЛ-6	0-10 пг/л	21,27 [5,94; 44,37]	18,54 [3,48; 32,14]	>0,05
ИФН- α	0-5 пг/л	1,08 [0,35; 2,39]	2,13 [0,046; 3,16]	<0,05

В остром периоде НКИ у обследованных пациентов было выявлено достоверное снижение уровня ИФН- α ($p < 0,05$). Его дефицит сохранялся в динамике (конец второй недели госпитализации), несмотря на достоверное повышение по отношению к начальному периоду. Полученные данные вероятно указывают на возможность длительной виремии и персистенцию вирусного поражения сердца.

Уровень ИЛ-6 был достоверно повышен ($p < 0,05$) при госпитализации, с тенденцией к снижению в динамике, однако не достигавшей уровня референсных значений.

Согласно полученным результатам, больные ОМ+Covid 19, у которых при госпитализации были выявлены повышенные маркеры миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции, исходно имели достоверно более высокие уровни ИЛ-6 ($p < 0,05$). Концентрация ИФН- α в данной когорте

больных была, напротив, значительно ниже референсных значений, а также показателей группы пациентов без повышения маркеров поражения сердца при госпитализации.

Таблица 3.3.2. Корреляционные связи цитокинов и маркеров миокардиального повреждения и дисфункции у больных НКИ с поражением сердца.

Маркеры	Тропонин I
ИФН- α	0,35
ИЛ-6	-

Таким образом, поражение сердца при среднетяжелой форме COVID-19 опосредовано массивным высвобождением провоспалительного цитокина ИЛ-6 на фоне дефицита продукции ИФН- α . Интенсивное рекрутирование нейтрофилов и макрофагов с развитием воспалительного и аутоиммунного повреждения миокарда сердца сопровождается выработкой антимيوкардиальных антител и нарушением сердечной функции, приводя к развитию сердечной недостаточности.

Таким образом, провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b, а также уровень антимيوкардиальных антител при инфекции COVID-19 отражают динамику воспалительного и аутоиммунного патогенетических механизмов поражения миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 привела к огромным экономическим потерям и повышенной нагрузке на систему здравоохранения всех стран мира. Высокая заболеваемость и смертность COVID-19 явилась отправной точкой широкомасштабного изучения патогенетического механизма развития данного заболевания и осложнений, приводящих к неблагоприятному исходу. Несмотря на то, что вирус SARS-CoV-2 в первую очередь поражает дыхательную систему, вызывая различные клинические проявления от бессимптомной инфекции до интерстициальной пневмонии и тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сердечно-сосудистые осложнения, описываемый как «Острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром», также значительны и включают нарушение ритма сердца различной топики и градаций, острое миокардиальное повреждение, фульминантный и выпотной миокардиты, тампонада сердца, острый коронарный синдром, кардиомиопатию, тромбоэмболии легочной артерии. До 7% смертей при COVID-19 вызваны поражением миокарда. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний у больных COVID-19 приводит к увеличению смертности в 5–10 раз.

Механизмы поражения сердца при COVID-19 включают: прямое цитопатическое действие вируса на кардиомиоциты и эндотелиоциты сосудов; патологический системный воспалительный ответ приводящий к полиорганной недостаточности, в том числе к поражению ССС; дисбаланс между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва, вплоть до развития ИМ 2-го типа, возможно, вследствие тахикардии и анемии; тромботические осложнения на фоне прокоагулянтного и протромбогенного эффекта системного воспаления; аутоиммунно-опосредованный механизм, при котором SARS-CoV-2 может действовать как иммунный триггер, приводящий к молекулярной мимикрии и повреждению клеток хозяина.

Уже в ранних исследованиях было показано, что от 20% до 28% пациентов с COVID-19 имели повреждение сердца, связанное с сердечной дисфункцией и аритмиями [83,197].

Поражение сердца приводило к увеличению тяжести течения COVID-19, а также 7-10 кратному росту уровня смертности (51,2% против 4,5%). Получены доказательства негативного влияния вируса COVID-19 на развитие сердечно-сосудистой патологии *de novo* [99], что может спровоцировать развитие ОКС как при наличии, так и при отсутствии кардиальной патологии в анамнезе [16].

Своевременная диагностика поражения сердца при COVID-19 является одной из ключевых задач острого периода заболевания, учитывая данные о раннем развитии острого миокардиального повреждения [146].

В сочетании с данными о высокой плотности рецепторов АПФ2 в сердечной мышце, через которые вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки, это позволяет говорить, что острое повреждение миокарда является результатом первичных эффектов SARS-CoV-2 [246].

Напротив, другие осложнения COVID-19, такие как острая почечная недостаточность, и острая печеночная недостаточность, возникают преимущественно на более поздних стадиях течения заболевания, что, скорее всего вызвано вторичными эффектами COVID-19 (т. е. системной гипоксией, острым респираторным дистресс-синдром, гипотензией, шоком, сепсисом и иммунными реакциями хозяина) и/или осложнением проводимой терапии COVID-19 [82,145,147-149].

Безусловно, наиболее неблагоприятный прогноз поражения сердца при COVID-19 имеют пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями, включая гипертонию, сахарный диабет, ишемическую болезнь, сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек и мерцательную аритмию. Согласно действующим временным методическим рекомендациям по диагностике и лечению COVID-19, для ранней диагностики поражения сердца рекомендована оценка уровня тропонина I. Однако сывороточный тропонин I

остается неспецифическим маркером повреждения миокарда и не позволяет дифференцировать различные патофизиологические механизмы поражения миокарда. Примечательно, что при остром респираторном дистресс-синдроме, не связанном с COVID-19, до 38% пациентов будут иметь повышенные сердечные биомаркеры. Объективно, поражение сердца при COVID-19 связано с более чем двукратным риском летального исхода. Однако после поправки на возраст, пол и полиорганную дисфункцию, связь повреждения миокарда со смертностью аналогична наблюдаемой при остром респираторном дистресс-синдроме, не связанном с COVID-19 [160].

Поэтому крайне важно понять конкретный механизм, лежащий в основе повреждения миокарда у каждого пациента, различая прямое повреждение миокарда в результате инфекции COVID-19 или обострение существующего сердечно-сосудистого заболевания.

В большинстве работ, изучение поражения сердца проводилось преимущественно у больных тяжелой формой COVID-19, без учета наличия сопутствующих ССЗ, а также оценки взаимосвязи иммунологических, биохимических и инструментальных исследований. На основании выше изложенного представляется целесообразным проведение исследования, направленного на разработку клинико-лабораторных критериев прогнозирования поражения сердца при среднетяжелой форме COVID-19 на основании изучения клинико-лабораторных и иммунопатогенетических особенностей заболевания.

В ходе выполнения исследования, нами было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 180 больных среднетяжелой формой НКИ в возрасте 35 - 65 лет, среди которых 74% составили больные в возрастной группе 45-65 лет. На первом этапе исследования все больные находились на стационарном лечении, в динамике проведено общеклиническое лабораторное исследование крови, биохимическое исследование, оценка цитокинового статуса, уровней маркеров кардиального повреждения и дисфункции, антикардиальных антител, инструментальное

исследование. На втором этапе проведено амбулаторное обследование спустя 3 месяца после выписки из стационара с оценкой кардиологических жалоб, претестовой вероятности развития ИБС и по показаниям лабораторного и инструментального обследования.

При исследовании уровней маркеров миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции при среднетяжелой форме COVID-19 было установлено, что у 53% больных в остром периоде наблюдалось повышение уровня Тг I в 3 и более раз. В динамике заболевания уровень Тг I достоверно не изменялся, оставаясь повышенным у 45% больных, что совпадает с данными Lu J.Q. с соавт. о длительном (до 2,5 мес.) сохранении повышенных уровней Тг I у реконвалесцентов COVID-19 и требует динамического наблюдения для ранней диагностики ишемии миокарда [123].

Уровень белка связывающего жирные кислоты, отражающего процессы возникающей ишемии миокарда, при среднетяжелом течении COVID-19 достоверно не повышался во все периоды заболевания.

Согласно данным литературы, повышение уровня тропонина I, указывающее на повреждение миокарда, часто встречается у пациентов с COVID-19 и связано с неблагоприятными исходами, такими как аритмии и смерть. Повреждение сердца, диагностированный по повышенному уровню с-TN (> 99-го перцентиля), было обнаружено у 22% пациентов в отделении интенсивной терапии и у 59% умерших [222].

По данным Lala AB с соавт, у больных COVID-19 повышение уровня чувствительного тропонина I наблюдалось в 36%, при этом его повышение >0,09 нг/дл было ассоциировано с трехкратным ростом смертности [123].

Скорректированный коэффициент риска для 28-дневной смертности при COVID-19 для тропонина I составил 7,12, а для NT-proBNP — 5,11, что подтверждает прогностическую значимость мониторинга уровня NT-proBNP в динамике заболевания. Более того, пациенты с COVID-19 с повреждением миокарда, которые также имеют трансторакальные эхокардиографические отклонения, имели более высокий риск смертности [74].

Проведенные инструментальные исследования - ЭКГ и ЭхоКГ - при ОМ+Covid 19 позволили уже в начальном периоде заболевания констатировать поражение как правых, так и левых отделов сердца, с развитием легочной гипертензии (в 28,3%), ишемии миокарда (в 8,3%) с развитием инфаркта (в 1,7%), аритмии (в 5%), сохраняющихся в течении периода реконвалесценции. Также отмечены признаки развития артериальной гипертензии, формирования быстро прогрессирующей хронической сердечной недостаточности, требующих ранней диагностики и прогнозирования на основании комплексной оценки данных лабораторных и инструментальных исследований.

Полученные результаты согласуются с приведенными в литературе данными, указывающими на возникновение аритмий, изменений при выполнении ЭхоКГ, при котором у больных с тяжелым течением увеличивались правые отделы сердца, нижняя полая вена и повышалось давление в легочной артерии. Для больных среднетяжелой формой было характерно увеличение объема левого предсердия, а также конечного диастолического давления в ЛЖ [5].

Кроме этого, дополнительно идентифицированные у наших пациентов достоверные увеличения площади ПП и диаметра ЛП, расширяют круг диагностических критериев поражения сердца у больных ОМ+Covid 19 среднетяжелого течения, а также позволяют определять исход у больных.

Также в литературе приводятся данные, что элевация сегмента ST на электрокардиограмме происходит наряду с изменением концентраций уровня тропонина I, D-димера и СРБ, повышение которых коррелирует с тяжестью течения заболевания [30].

Комплексная оценка результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования позволила выделить 3 варианта поражения сердца при COVID-19: 1-й вариант - функционально незначимое повреждение миокарда, проявляющееся незначительным изолированным повышением уровня Тг I без функциональных нарушений и изменений на ЭКГ и ЭхоКГ был выявлен у 19,5% больных среднетяжелой формой COVID-19; 2-й вариант -

функционально значимое повреждение миокарда, характеризующееся повышением уровня Tr I с функциональными нарушениями и изменениями на ЭКГ, ЭхоКГ регистрировался у 15,9% пациентов; 3-й вариант - тяжелое поражение сердца у пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом и клинически значимым повреждением миокарда с СН или нарушением ритма сердца с повышенным Tr I, изменениями на ЭКГ, сниженной сократительной способностью миокарда по данным ЭхоКГ или с развитием ОКС или неатерогенного инфаркта миокарда при COVID-19 был диагностирован в 15,2%, в том числе в 3 случаях был выявлен неатерогенный инфаркт миокарда с летальным исходом. Изолированное острое миокардиальное повреждение при НКИ развивалось достоверно чаще у лиц мужского пола. В тоже время женский пол был ассоциирован с большей частотой тяжелого сочетанного поражения сердца с клинически значимым повреждением миокарда. Среди факторов риска ассоциированных с поражением сердца при COVID-19 нами были выявлены отягощенный семейный анамнез по ССЗ (OR (ДИ) 10,39 (5,39;20,03)), избыточная масса тела (OR (ДИ) 2,63 (1,74;3,97)), сахарный диабет (OR (ДИ) 1,55 (1,1;2,17)).

Среди больных НКИ с поражением сердца 1 варианта доли лиц мужского и женского пола достоверно не различались. В тоже время, у мужчин достоверно чаще чем у женщин с НКИ развивалось изолированное острое миокардиальное повреждение ($\chi^2=3,87$, $p<0,05$), и напротив - женский пол был ассоциирован с большей ($\chi^2=7,12$, $p<0,05$) частотой тяжелого сочетанного поражения сердца с клинически значимым повреждением миокарда и развитием сердечной недостаточности, нарушением ритма, или с развитием ОКС или неатерогенного инфаркта миокарда.

В структуре нозологической форм поражения сердца острое миокардиальное повреждение достоверно чаще регистрировалось у мужчин ($p=0,03$), а нарушение ритма сердца и сердечная недостаточность – у женщин ($p<0,01$). В трети случаев данные нарушения имели сочетанный характер. Полученные результаты исследования согласуются с данными регистра

«АКТИВ» (Арутюнов Г.П., 2021), согласно которым у больных COVID-19 ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречалась в 20,62% случаев, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - 16,3%, в том числе ХСН I-II функционального класса (ФК) – 10,6%, ХСН III-IV ФК – 5,7%, фибрилляция предсердий (ФП) - в 6,78%, а ИМ в 5,73% [1].

Одной из целей работы состояла разработка алгоритма прогнозирования и ранней диагностики поражения сердца при COVID-19. С этой целью была проведена сравнительная оценка динамики изменения маркеров миокардиального повреждения и дисфункции, гематологических и биохимических параметров воспалительной реакции и тромбообразования в группах больных с поражением сердца и без.

Анализ динамики маркеров миокардиального повреждения и дисфункции в остром периоде НКИ в когортах пациентов с поражением сердца и без поражения сердца демонстрирует повышение маркеров миокардиального повреждения у больных среднетяжелой формой НКИ уже в начале заболевания. У 45% пациентов, имевших исходное повышение уровня Тг I более 3 норм, наблюдалось дальнейшее нарастание его уровня к 20-22 дню болезни, что свидетельствует о развитии острого миокардиального повреждения. У 23% больных с исходным повышением уровня Тг I менее 3 норм в динамике заболевания отмечена его полная нормализация, что позволяет говорить о транзиторном повышении уровня маркеров миокардиального повреждения без формирования кардиальной патологии. Анализ динамики уровня NTproBNP при среднетяжелом течении НКИ выявил его достоверное увеличение в начальном периоде заболевания в 3 раза, в том числе в группе пациентов с острым миокардиальным повреждением – в 4 раза. В динамике средний уровень NTproBNP достоверно снижался как у лиц с впервые выявленной кардиальной патологией на фоне НКИ, так и пациентов без поражения сердца. Значимых изменений уровня БСЖК как в остром, так и в периоде выздоровления НКИ выявлено не было. Следовательно, Тг I и NTproBNP в первые 2 недели от момента госпитализации при НКИ могут выступать в

качестве диагностических маркеров поражения сердца, что позволяет их использовать в алгоритме прогнозирования поражения сердца при НКИ.

При оценке значимости маркеров воспалительной реакции в прогнозировании поражения сердца при COVID-19 установлено, что уровень СРБ у больных ОМ+Covid 19 с поражением сердца был достоверно выше ($p < 0,05$) группы больных без поражения сердца. Изменения уровня D-димера и ферритина являются прямым отражающим фактором развития гиперкоагуляционного синдрома, который манифестирует развитием периферических тромбозов, что выступает косвенным признаком тромбоэмболического синдрома. Уже в начальном периоде НКИ уровень D-димера был достоверно выше у пациентов с развившимся поражением сердца, чем в группе сравнения, и оставался таковым к моменту выписки (20-22 сутки). Во все периоды ОМ+Covid 19 уровень ферритина оставался высоким у больных с поражением сердца, и достоверно снижался в группе пациентов без поражения миокарда.

Оценка динамики изменений ЭхоКГ у больных с поражением сердца при НКИ доказывает достоверно более выраженные нарушения работы как правых, так и левых отделов сердца по сравнению с пациентами без его поражения.

Полученные результаты позволили разработать алгоритмы диагностики и прогнозирования риска поражения сердца при COVID-19, представленные на рисунках 26 и 27.

Роль ключевых иммунных медиаторов – интерлейкина (ИЛ) – 6, ИЛ-17, интерферона (ИФН)- α , макрофагального белка воспаления (MIP)-1b в патогенезе COVID-19, а также тяжести его течения сегодня не вызывает сомнений, однако остается не определенным их участие в иммунопатогенезе поражения сердца при данной инфекции.

В ходе нашего исследования было установлено, что в остром периоде и ко 2 неделе от момента госпитализации у больных ОМ+Covid 19 регистрировалось достоверное снижение уровня ИФН- α ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-

6 был достоверно повышен ($p < 0,05$) при госпитализации, с тенденцией к снижению в динамике, однако не достигавший уровня референсных значений.

Сниженная продукция α -ИФН, сохраняющаяся с начала болезни, является следствием дисбаланса иммунной системы и характеризуется снижением иммунологической резистентности по отношению к патогенам. Благодаря повышенной концентрации ИЛ-6 происходит компенсация этого процесса, однако запущенный каскад механизмов «цитокинового шторма» в большинстве случаев приводит к снижению данного показателя.

При анализе корреляционных связей между уровнями цитокинов и маркеров поражения сердца была установлена прогностическая значимость следующих корреляций: отмечаются положительные корреляции между ИФН- α и ИЛ-6, а отрицательная – с Tr I. При анализе частоты выявления антимииокардиальных антител достоверная прямая корреляционная связь установлена с максимальным уровнем СРБ, МР-1 β , а также ИЛ-17.

Таким образом, поражение сердца при среднетяжелой форме COVID-19 опосредовано массивным высвобождением провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17 и МР-1b на фоне дефицита продукции ИФН- α . Интенсивное рекрутирование нейтрофилов и макрофагов с развитием воспалительного и аутоиммунного повреждения миокарда сердца сопровождается выработкой антимииокардиальных антител и нарушением сердечной функции, приводя к развитию сердечной недостаточности. При этом динамику воспалительного и аутоиммунного патогенетических механизмов поражения миокарда при инфекции COVID-19 отражают уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17 и МР-1b, а также уровень антимииокардиальных антител.

ВЫВОДЫ

1. ОМ с указанием на перенесенный COVID-19 у 22,2% больных характеризуется сочетанием типичных клинических проявлений (симптомы интоксикации и лихорадка, кашель, одышка, головная боль) и болей в области сердца, требующее установление причины.

2. В остром периоде ОМ с указанием на перенесенный COVID-19 у 45% больных определяется повышение маркеров миокардиального повреждения (тропонин I). Однако в 19,5% случаев повышение уровня тропонина I не сопровождается нарушением функции миокарда.

3. Инфекция, вызванная вирусом SARS-COV-2, в периоде разгара сопровождается гиперпродукцией провоспалительного цитокина ИЛ-6, на фоне угнетения продукции ИФН- α , приводящее к развитию воспалительного и аутоиммунного повреждения миокарда. Нарастание уровней ИЛ-6 к периоду реконвалесценции ОМ вызывает развитие отсроченного поражения миокарда, сопровождающееся развитием ишемии и сердечной недостаточности.

4. Факторами риска развития повреждения миокарда при НКИ являются наличие отягощённого анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (OR 10,39 (5,39;20,03)), повышенный индекс массы тела (OR 2,63 (1,74;3,97)), сахарный диабет (OR 1,55 (1,1;2,17)).

6. У больных COVID-19 на 5-7 день болезни отмечаются признаки легочной гипертензии (в 28,3%), ишемии миокарда (в 8,3%), аритмии (в 5%), сохраняющейся в течение трех недель. В 1,7% случаев наблюдается развитие инфаркта миокарда в периоде реконвалесценции.

7. 20% реконвалесцентов ОМ с указанием на перенесенный COVID-19 в течении 3 месяца после выздоровления предъявляли жалобы на боли в области сердца, что с учетом ее характера и возраста пациентов соответствует среднему риску развития ишемической болезни сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больные перенесенный COVID-19 в возрастной группе 50-59 лет с отягощенным анамнезом по ССЗ, АГ, СД, повышенным индексом массы тела составляют группу риска по развитию острого миокардиального повреждения, аритмии, ишемии /инфаркта миокарда, и требуют диспансерного наблюдения в течении 3 месяцев после выписки.

2. Ранними маркерами поражения миокарда при НКИ является повышение уровня тропонина I $> 0,4$, что требует проведения дополнительного лабораторного (α -ИФН, ИЛ-6, тропонина I, СРБ) и инструментального исследования в соответствии с предложенным диагностическим алгоритмом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) // *Кардиология*. 2021; 61 (9): 20-32. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.
2. Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденов В.А., Савина П.О., Саркисова Н.Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25. № 11. С. 85-97.
3. Гребенникова И.В., Макеева А.В., Лидохова О.В., Болотских В.И., Бердников А.А., Савченко А.П., Блинова Ю.В. Показатель энтропии лейкоцитарной формулы крови при COVID-19. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2021. № 86. С. 18-23.
4. Дерюшева А.Ю., Пермякова А.В. Дифференциальная диагностика синдрома эндогенной интоксикации у детей. В сборнике: Математика и междисциплинарные исследования - 2019. Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. гл. ред. А. П. Шкарапута. 2019. С. 113-116.
5. Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Медведева Н.А., Курохтина А.А. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26. № 7. С. 32-39.
6. Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., Ткаченко К.Н., Качнов В.А. и др.. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Вестник РАМН*. 2021;76(3):287–297.

7. Ammirati, E. et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis. *Circulation* 138, 1088–1099 (2018).
8. Kociol, R. D. et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 141, e69–e92 (2020).
9. Ammirati, E. et al. Fulminant versus acute nonfulminant myocarditis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 74, 299–311 (2019).
10. Dominguez, F., Kuhl, U., Pieske, B., Garcia-Pavia, P. & Tschöpe, C. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. *Rev. Esp. Cardiol.* 69, 178–187 (2016).
11. Hu, J. R. et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc. Res.* 115, 854–868 (2019).
12. Caforio, A. L. P. et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur. Heart J.* 38, 2649–2662 (2017).
13. Van Linthout, S., Klingel, K. & Tschöpe, C. SARS-CoV2-related myocarditis-like syndroms: Shakespeare’s question: What’s in a name? *Eur. J. Heart Fail.* 22, 922–925 (2020).
14. Bozkurt, B. et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 134, e579–e646 (2016).
15. Abzug, M. J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pleconaril for the treatment of neonates with enterovirus sepsis. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 5, 53–62 (2016).
16. Amdani, S. M. et al. Successful treatment of fulminant neonatal enteroviral myocarditis in monozygotic diamniotic twins with cardiopulmonary support,

- intravenous immunoglobulin and pocapavir. *BMJ CaseRep.* 2018, bcr-2017-224133 (2018).
17. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020).
 18. Coronado, M. J. et al. Elevated sera sST2 is associated with heart failure in men ≤ 50 years old with myocarditis. *J. Am. HeartAssoc.* 8, e008968 (2019).
 19. Lassner, D. et al. CCR5del32 genotype in human enteroviral cardiomyopathy leads to spontaneous virus clearance and improved outcome compared to wildtype CCR5. *J. Transl Med.* 16, 249 (2018).
 20. Leveque, N. et al. Functional consequences of RNA 5'-terminal deletions on coxsackievirus B3 RNA replication and ribonucleoprotein complex formation. *J. Virol.* 91, e00423-17 (2017).
 21. Bouin, A. et al. Enterovirus persistence in cardiac cells of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy is linked to 5' terminal genomic RNA-deleted viral populations with viral-encoded proteinase activities. *Circulation* 139, 2326–2338 (2019).
 22. Maisch, B. Cardio-immunology of myocarditis: focus on immune mechanisms and treatment options. *Front. Cardiovasc. Med.* 6, 48 (2019).
 23. Manaresi, E. & Gallinella, G. Advances in the development of antiviral strategies against parvovirus B19. *Viruses* 11, 659 (2019).
 24. Van Linthout, S. et al. Telbivudine in chronic lymphocytic myocarditis and human parvovirus B19 transcriptional activity. *ESC. HeartFail.* 5, 818–829 (2018).
 25. Hjalmarsson, C. et al. Parvovirus B19 in endomyocardial biopsy of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: foe or bystander? *J. Card. Fail.* 25, 60–63 (2019).

26. Zhang, S. F. et al. Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. *PLoS ONE* 13, e0191789 (2018).
 27. Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 17, 181–192 (2019).
 28. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 579, 270–273 (2020).
 29. Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069 (2020).
 30. Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y. & Xie, X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 17, 259–260 (2020).
 31. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
 32. Moore, B. J. B. & June, C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 368, 473–474 (2020).
 33. Guo, J., Huang, Z., Lin, L. & Lv, J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J. Am. Heart Assoc.* 9, e016219 (2020).
 34. Santos, R. A. S. et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol. Rev.* 98, 505–553 (2018).
 35. Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181, 271–280 (2020).
-

36. Nicin, L. et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur. Heart J.* 41, 1804–1806 (2020).
37. Tavazzi, G. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* 22, 911–915 (2020).
38. Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418 (2020).
39. Forbes, J. D., Knox, N. C., Peterson, C. L. & Reimer, A. R. Highlighting clinical metagenomics for enhanced diagnostic decision-making: a step towards wider implementation. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 16, 108–120 (2018).
40. Swirski, F. K. & Nahrendorf, M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 18, 733–744 (2018).
41. Pollack, A., Kontorovich, A. R., Fuster, V. & Dec, G. W. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat. Rev. Cardiol.* 12, 670–680 (2015).
42. Tschöpe, C. et al. NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) is a major pathogenic mediator of coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Circ. Heart Fail.* 10, e003870 (2017).
43. Miteva, K. et al. Mesenchymal stromal cells inhibit NLRP3 inflammasome activation in a model of coxsackievirus B3-induced inflammatory cardiomyopathy. *Sci. Rep.* 8, 2820 (2018).
44. Müller, I. et al. Serum alarmin S100A8/S100A9 levels and its potential role as biomarker in myocarditis. *ESC Heart Fail.* 7, 1442–1451 (2020).
45. Heymans, S., Eriksson, U., Lehtonen, J. & Cooper, L. T. Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 68, 2348–2364 (2016).

46. 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.* 67, 1091–1103 (2016).
47. Leuschner, F. et al. Silencing of CCR2 in myocarditis. *Eur. Heart J.* 36, 1478–1488 (2015).
48. Miteva, K. et al. Mesenchymal stromal cells modulate monocytes trafficking in coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Stem Cell Transl Med.* 6, 1249–1261 (2017).
49. Cooper, L. T. Jr. & Fairweather, D. Nano-scale treatment for a macro-scale disease: nanoparticle-delivered siRNA silences CCR2 and treats myocarditis. *Eur. Heart J.* 36, 1434–1436 (2015).
50. Pappritz, K. et al. Immunomodulation by adoptive regulatory T-cell transfer improves Coxsackievirus B3-induced myocarditis. *FASEB J.* 32, 6066–6078 (2018).
51. Muller, I. et al. CX3CR1 knockout aggravates Coxsackievirus B3-induced myocarditis. *PLoS ONE* 12, e0182643 (2017).
52. Clemente-Casares, X. et al. A CD103(+) conventional dendritic cell surveillance system prevents development of overt heart failure during subclinical viral myocarditis. *Immunity* 47, 974–989 e978 (2017).
53. Xu, D. et al. Gr-1+ cells other than Ly6G+ neutrophils limit virus replication and promote myocardial inflammation and fibrosis following coxsackievirus B3 infection of mice. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 8, 157 (2018).
54. Rivadeneyra, L. et al. Role of neutrophils in CVB3 infection and viral myocarditis. *J. Mol. Cell Cardiol.* 125, 149–161 (2018).
55. Weckbach, L. T. et al. Midkine drives cardiac inflammation by promoting neutrophil trafficking and NETosis in myocarditis. *J. Exp. Med.* 216, 350–368 (2019).

56. Muller, I. et al. Pathogenic role of the damage-associated molecular patterns S100A8 and S100A9 in coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Circ. HeartFail.* 10, e004125 (2017).
57. Tahto, E., Jadric, R., Pojskic, L. & Kicic, E. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with markers of inflammation and myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome. *Med. Arch.* 71, 312–315 (2017).
58. Pappritz, K. et al. Cardiac (myo)fibroblasts modulate the migration of monocyte subsets. *Sci. Rep.* 8, 5575 (2018).
59. Hou, X. et al. The cardiac microenvironment instructs divergent monocyte fates and functions in myocarditis. *CellRep.* 28, 172–189 (2019).
60. Anzai, A. et al. Self-reactive CD4(+) IL-3(+) T cells amplify autoimmune inflammation in myocarditis by inciting monocyte chemotaxis. *J. Exp. Med.* 216, 369–383 (2019).
61. Rangachari, M. et al. T-bet negatively regulates autoimmune myocarditis by suppressing local production of interleukin 17. *J. Exp. Med.* 203, 2009–2019 (2006).
62. Myers, J. M. et al. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis. *JCI Insight* 1, e85851 (2016).
63. Wu, L. et al. Pathogenic IL-23 signaling is required to initiate GM-CSF-driven autoimmune myocarditis in mice. *Eur. J. Immunol.* 46, 582–592 (2016).
64. Tschöpe, C. et al. Targeting CD20+ B-lymphocytes in inflammatory dilated cardiomyopathy with rituximab improves clinical course: a case series. *Eur. Heart J. CaseRep.* 3, ytz131 (2019).
65. Diny, N. L. et al. Eosinophil-derived IL-4 drives progression of myocarditis to inflammatory dilated cardiomyopathy. *J. Exp. Med.* 214, 943–957 (2017).
-

66. Frustaci, A., Russo, M. A. & Chimenti, C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur. Heart J.* 30, 1995–2002 (2009).
 67. Escher, F. et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clin. Res. Cardiol.* 105, 1011–1020 (2016).
 68. Caforio, A. L. et al. Passive transfer of affinity-purified anti-heart autoantibodies (AHA) from sera of patients with myocarditis induces experimental myocarditis in mice. *Int. J. Cardiol.* 179, 166–177 (2015).
 69. Hazebroek, M. R. et al. Prognostic relevance of gene-environment interactions in patients with dilated cardiomyopathy: applying the MOGE(S) classification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 66, 1313–1323 (2015).
 70. Pinto, Y. M. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.* 37, 1850–1858 (2016).
 71. Gil-Cruz, C. et al. Microbiota-derived peptide mimics drive lethal inflammatory cardiomyopathy. *Science* 366, 881–886 (2019).
 72. Blyszczuk, P. Myocarditis in humans and in experimental animal models. *Front. Cardiovasc. Med.* 6, 64 (2019).
 73. Bachelier, K. et al. Parvovirus B19-induced vascular damage in the heart is associated with elevated circulating endothelial microparticles. *PLoS ONE* 12, e0176311 (2017).
 74. Bruno, K. A. et al. BPA alters estrogen receptor expression in the heart after viral infection activating cardiac mast cells and T cells leading to perimyocarditis and fibrosis. *Front. Endocrinol.* 10, 598 (2019).
 75. Bucher, C. H. et al. Experience in the adaptive immunity impacts bone homeostasis, remodeling, and healing. *Front. Immunol.* 10, 797 (2019).
-

76. Andreadou, I. et al. Immune cells as targets for cardioprotection: new players and novel therapeutic opportunities. *Cardiovasc. Res.* 115, 1117–1130 (2019).
77. Aquaro, G. D. et al. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 1977–1987 (2017).
78. Kasner, M. et al. Multimodality imaging approach in the diagnosis of chronic myocarditis with preserved left ventricular ejection fraction (MCpEF): the role of 2D speckle-tracking echocardiography. *Int. J. Cardiol.* 243, 374–378 (2017).
79. Ammirati, E. et al. Acute and fulminant myocarditis: a pragmatic clinical approach to diagnosis and treatment. *Curr. Cardiol. Rep.* 20, 114 (2018).
80. Tschope, C., Cooper, L. T., Torre-Amione, G. & Van Linthout, S. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults. *Circ. Res.* 124, 1568–1583 (2019).
81. Merlo, M. et al. Persistent left ventricular dysfunction after acute lymphocytic myocarditis: frequency and predictors. *PLoS ONE* 14, e0214616 (2019).
82. Ferreira, V. M. et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 3158–3176 (2018).
83. Luetkens, J. A. et al. Comparison of original and 2018 Lake Louise criteria for diagnosis of acute myocarditis: results of a validation cohort. *Radiol. Cardiothorac. Imaging* <https://doi.org/10.1148/ryct.2019190010> (2019).
84. Messroghli, D. R. et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 19, 75 (2017).

85. Bohnen, S. et al. Performance of T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 8, e003073 (2015).
 86. Radunski, U. K. et al. T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging techniques reveal unapparent myocardial injury in patients with myocarditis. *Clin. Res. Cardiol.* 106, 10–17 (2017).
 87. Lurz, P. et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67, 1800–1811 (2016).
 88. Puntmann, V. O., Zeiher, A. M. & Nagel, E. T1 and T2 mapping in myocarditis: seeing beyond the horizon of Lake Louise criteria and histopathology. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 16, 319–330 (2018).
 89. Tanacli, R. et al. Range variability in CMR feature tracking multilayer strain across different stages of heart failure. *Sci. Rep.* 9, 16478 (2019).
 90. Bohnen, S. et al. Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 18, 744–751 (2017).
 91. Heidecker, B. et al. Systematic use of cardiac magnetic resonance imaging in MINOCA led to a five-fold increase in the detection rate of myocarditis: a retrospective study. *Swiss Med. Wkly.* 149, w20098 (2019).
 92. Patriki, D. et al. Approximation of the incidence of myocarditis by systematic screening with cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Heart Fail.* 6, 573–579 (2018).
 93. Jessup, M. & Lindenfeld, J. Light at the end of the myocarditis tunnel. *JACC Heart Fail.* 6, 580–582 (2018).
 94. Ge, Y. et al. Cost-effectiveness analysis of stress cardiovascular magnetic resonance imaging for stable chest pain syndromes. *JACC Cardiovasc. Imaging* 13, 1505–1517 (2020).
-

95. Petrov, G., Kelle, S., Fleck, E. & Wellnhofer, E. Incremental cost-effectiveness of dobutamine stress cardiac magnetic resonance imaging in patients at intermediate risk for coronary artery disease. *Clin. Res. Cardiol.* 104, 401–409 (2015).
 96. Backhaus, S. J. et al. Real-time cardiovascular magnetic resonance T1 and extracellular volume fraction mapping for tissue characterisation in aortic stenosis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 22, 46 (2020).
 97. Grani, C. et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 1964–1976 (2017).
 98. Schelbert, E. B. et al. Myocardial fibrosis quantified by extracellular volume is associated with subsequent hospitalization for heart failure, death, or both across the spectrum of ejection fraction and heart failure stage. *J. Am. Heart Assoc.* 4, e002613 (2015).
 99. Berg, J. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in myocarditis reveals persistent disease activity despite normalization of cardiac enzymes and inflammatory parameters at 3-month follow-up. *Circ. Heart Fail.* 10, e004262 (2017).
 100. Murtagh, G. et al. Prognosis of myocardial damage in sarcoidosis patients with preserved left ventricular ejection fraction: risk stratification using cardiovascular magnetic resonance. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 9, e003738 (2016).
 101. Nensa, F. et al. Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur. Radiol.* 28, 4086–4101 (2018).
-

102. Lapinskas, T. et al. The Intraventricular hemodynamic forces estimated using routine CMR cine images: a new marker of the failing heart. *JACC Cardiovasc. Imaging* 12, 377–379 (2019).
103. Frey, N., Meder, B. & Katus, H. A. Left ventricular biopsy in the diagnosis of myocardial diseases. *Circulation* 137, 993–995 (2018).
104. Nakayama, T., Murai, S. & Ohte, N. Dilated cardiomyopathy with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in which active myocardial inflammation was only detected by endomyocardial biopsy. *Intern. Med.* 57, 2675–2679 (2018).
105. Katzmann, J. L. et al. Meta-analysis on the immunohistological detection of inflammatory cardiomyopathy in endomyocardial biopsies. *Heart Fail. Rev.* 25, 277–294 (2019).
106. Spieker, M. et al. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 19, 38 (2017).
107. Unterberg-Buchwald, C. et al. Targeted endomyocardial biopsy guided by real-time cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 19, 45 (2017).
108. Casella, M. et al. Feasibility of combined unipolar and bipolar voltage maps to improve sensitivity of endomyocardial biopsy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 8, 625–632 (2015).
109. Konecny, T. et al. Endomyocardial biopsy-integrating electrode at the biptome tip. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 9, 66–69 (2015).
110. Vaidya, V. R. et al. The efficacy and safety of electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy: a systematic review. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 53, 63–71 (2018).
111. Omote, K. et al. (18)F-FDG uptake of the right ventricle is an important predictor of histopathologic diagnosis by endomyocardial biopsy in patients

- with cardiac sarcoidosis. *J. Nucl. Cardiol.* <https://doi.org/10.1007/s12350-018-01541-7> (2019).
112. Van Linthout, S. & Tschope, C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy. *Curr. Opin. Cardiol.* 33, 325–333 (2018).
113. Van Linthout, S. & Tschope, C. Lost in markers? Time for phenomics and phenomapping in dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 19, 499–501 (2017).
114. Soler-Botija, C., Galvez-Monton, C. & Bayes-Genis, A. Epigenetic biomarkers in cardiovascular diseases. *Front. Genet.* 10, 950 (2019).
115. Halliday, B. P., Cleland, J. G. F., Goldberger, J. J. & Prasad, S. K. Personalizing risk stratification for sudden death in dilated cardiomyopathy: the past, present, and future. *Circulation* 136, 215–231 (2017).
116. Takeuchi, S. et al. Identification of potential pathogenic viruses in patients with acute myocarditis using next-generation sequencing. *J. Med. Virol.* 90, 1814–1821 (2018).
117. Kannan, S. et al. Large particle fluorescence-activated cell sorting enables high-quality single-cell RNA sequencing and functional analysis of adult cardiomyocytes. *Circ. Res.* 125, 567–569 (2019).
118. Martini, E. et al. Single cell sequencing of mouse heart immune infiltrate in pressure overload-driven heart failure reveals extent of immune activation. *Circulation* 140, 2089–2107 (2019).
119. Reichl, K., Kreykes, S. E., Martin, C. M. & Shenoy, C. Desmoplakin variant-associated arrhythmogenic cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *Circ. Genom. Precis. Med.* 11, e002373 (2018).
120. Lopez-Ayala, J. M. et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm.* 12, 766–773 (2015).

121. Protonotarios, A. et al. Prevalence of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography abnormalities in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 284, 99–104 (2019).
 122. Hata, Y. et al. Minimal inflammatory foci of unknown etiology may be a tentative sign of early stage inherited cardiomyopathy. *Mod. Pathol.* 32, 1281–1290 (2019).
 123. Belkaya, S. et al. Autosomal recessive cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 1653–1665 (2017).
 124. Kuehl, U. et al. Differential cardiac microRNA expression predicts the clinical course in human enterovirus cardiomyopathy. *Circ. HeartFail.* 8, 605–618 (2015).
 125. Navarro, I. C. et al. MicroRNA transcriptome profiling in heart of *Trypanosoma cruzi*-infected mice: parasitological and cardiological outcomes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9, e0003828 (2015).
 126. Goldberg, L. et al. Circulating microRNAs: a potential biomarker for cardiac damage, inflammatory response, and left ventricular function recovery in pediatric viral myocarditis. *J. Cardiovasc. TranslRes.* 11, 319–328 (2018).
 127. Benincasa, G., Mansueto, G. & Napoli, C. Fluid-based assays and precision medicine of cardiovascular diseases: the ‘hope’ for Pandora’s box? *J. Clin. Pathol.* 72, 785–799 (2019).
 128. Kennel, P. J. et al. Serum exosomal protein profiling for the non-invasive detection of cardiac allograft rejection. *J. HeartLungTranspl.* 37, 409–417 (2018).
 129. Ponikowski, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 18, 891–975 (2016).
-

130. Peretto, G. et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 75, 1046–1057 (2020).
131. Adegbala, O. et al. Predictors, burden, and the impact of arrhythmia on patients admitted for acute myocarditis. *Am. J. Cardiol.* 123, 139–144 (2019).
132. Zorzi, A. et al. Nonischemic left ventricular scar as a substrate of life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in competitive athletes. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 9, e004229 (2016).
133. Merken, J. et al. Immunosuppressive therapy improves both short- and long-term prognosis in patients with virus-negative nonfulminant inflammatory cardiomyopathy. *Circ. HeartFail.* 11, e004228 (2018).
134. De Luca, G. et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with virus-negative lymphocytic myocarditis: a prospective cohort study. *J. Autoimmun.* 106, 102330 (2020).
135. Kronbichler, A., Brezina, B., Quintana, L. F. & Jayne, D. R. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Autoimmun. Rev.* 15, 38–49 (2016).
136. Yamaji, K. Immunoadsorption for collagen and rheumatic diseases. *Transfus. Apher. Sci.* 56, 666–670 (2017).
137. Dungen, H. D. et al. β 1-Adrenoreceptor autoantibodies in heart failure: physiology and therapeutic implications. *Circ. HeartFail.* 13, e006155 (2020).
138. Schultheiss, H. P. et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin. Res. Cardiol.* 105, 763–773 (2016).
139. Kuhl, U. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *Eur. J. HeartFail.* 17, 9–19 (2015).

140. Tschope, C., Elsanhoury, A., Schlieker, S., Van Linthout, S. & Kuhl, U. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence. *Eur. J. HeartFail.* 21, 1468–1469 (2019).
141. Ameling, S. et al. Changes of myocardial gene expression and protein composition in patients with dilated cardiomyopathy after immunoabsorption with subsequent immunoglobulin substitution. *BasicRes. Cardiol.* 111, 53 (2016).
142. Baik, S. H. et al. A case of influenza associated fulminant myocarditis successfully treated with intravenous peramivir. *Infect. Chemother.* 47, 272–277 (2015).
143. Ito, N. et al. Influenza A H1N1 pdm09-associated myocarditis during zanamivir therapy. *Pediatr. Int.* 57, 1172–1174 (2015).
144. Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z. & Cutrell, J. B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 323, 1824–1836 (2020).
145. Pinkert, S. et al. Early treatment of coxsackievirus B3-infected animals with soluble coxsackievirus-adenovirus receptor inhibits development of chronic coxsackievirus B3 cardiomyopathy. *Circ. HeartFail.* 12, e005250 (2019).
146. Kraft, L., Erdenesukh, T., Sauter, M., Tschope, C. & Klingel, K. Blocking the IL-1 β signalling pathway prevents chronic viral myocarditis and cardiac remodeling. *BasicRes. Cardiol.* 114, 11 (2019).
147. Brucato, A. et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 316, 1906–1912 (2016).
148. Rodriguez-Gonzalez, M., Ruiz-Gonzalez, E. & Castellano-Martinez, A. Anakinra as rescue therapy for steroid-dependent idiopathic recurrent

- pericarditis in children: case report and literature review. *Cardiol. Young* 29, 241–243 (2019).
149. Abou-El-Enein, M., Volk, H. D. & Reinke, P. Clinical development of cell therapies: setting the stage for academic success. *Clin. Pharmacol. Ther.* 101, 35–38 (2017).
150. Fan, M. Y. et al. Differential roles of IL-2 signaling in developing versus mature Tregs. *CellRep.* 25, 1204–1213 (2018).
151. Hare, J. M. et al. Randomized comparison of allogeneic versus autologous mesenchymal stem cells for nonischemic dilated cardiomyopathy: POSEIDON-DCM trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 526–537 (2017).
152. Rieger, A. C. et al. Genetic determinants of responsiveness to mesenchymal stem cell injections in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *EBioMedicine* 48, 377–385 (2019).
153. Tschöpe, C. et al. Modulation of the acute defence reaction by eplerenone prevents cardiac disease progression in viral myocarditis. *ESC Heart Fail.* <https://doi.org/10.1002/ehf2.12887> (2020).
154. Lee, W. S. et al. Cannabidiol limits T cell-mediated chronic autoimmune myocarditis: implications to autoimmune disorders and organ transplantation. *Mol. Med.* 22, 136–146 (2016).
155. Branchereau, M., Burcelin, R. & Heymes, C. The gut microbiome and heart failure: a better gut for a better heart. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 20, 407–414 (2019).
156. Lorusso, R. et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adult patients: a 5-year multi-institutional experience. *Ann. Thorac. Surg.* 101, 919–926 (2016).
-

157. Kapur, N. K., Davila, C. D. & Jumean, M. F. Integrating interventional cardiology and heart failure management for cardiogenic shock. *Interv. Cardiol. Clin.* 6, 481–485 (2017).
-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) // *Кардиология*. 2021; 61 (9): 20-32. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.
2. Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденов В.А., Савина П.О., Саркисова Н.Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25. № 11. С. 85-97.
3. Гребенникова И.В., Макеева А.В., Лидохова О.В., Болотских В.И., Бердников А.А., Савченко А.П., Блинова Ю.В. Показатель энтропии лейкоцитарной формулы крови при COVID-19. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2021. № 86. С. 18-23.
4. Дерюшева А.Ю., Пермякова А.В. Дифференциальная диагностика синдрома эндогенной интоксикации у детей. В сборнике: Математика и междисциплинарные исследования - 2019. Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. гл. ред. А. П. Шкарапута. 2019. С. 113-116.

5. Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Медведева Н.А., Курохтина А.А. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26. № 7. С. 32-39.
6. Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., Ткаченко К.Н., Качнов В.А. и др.. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Вестник РАМН*. 2021;76(3):287–297.

7. Ammirati, E. et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis. *Circulation* 138, 1088–1099 (2018).
8. Kociol, R. D. et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 141, e69–e92 (2020).
9. Ammirati, E. et al. Fulminant versus acute nonfulminant myocarditis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 74, 299–311 (2019).
10. Dominguez, F., Kuhl, U., Pieske, B., Garcia-Pavia, P. & Tschöpe, C. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. *Rev. Esp. Cardiol.* 69, 178–187 (2016).
11. Hu, J. R. et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc. Res.* 115, 854–868 (2019).
12. Caforio, A. L. P. et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur. Heart J.* 38, 2649–2662 (2017).
13. Van Linthout, S., Klingel, K. & Tschöpe, C. SARS-CoV2-related myocarditis-like syndroms: Shakespeare’s question: What’s in a name? *Eur. J. Heart Fail.* 22, 922–925 (2020).
14. Bozkurt, B. et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 134, e579–e646 (2016).
15. Abzug, M. J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pleconaril for the treatment of neonates with enterovirus sepsis. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 5, 53–62 (2016).
16. Amdani, S. M. et al. Successful treatment of fulminant neonatal enteroviral myocarditis in monozygotic diamniotic twins with cardiopulmonary support,

- intravenous immunoglobulin and pocapavir. *BMJ CaseRep.* 2018, bcr-2017-224133 (2018).
17. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020).
 18. Coronado, M. J. et al. Elevated sera sST2 is associated with heart failure in men ≤ 50 years old with myocarditis. *J. Am. HeartAssoc.* 8, e008968 (2019).
 19. Lassner, D. et al. CCR5del32 genotype in human enteroviral cardiomyopathy leads to spontaneous virus clearance and improved outcome compared to wildtype CCR5. *J. Transl Med.* 16, 249 (2018).
 20. Leveque, N. et al. Functional consequences of RNA 5'-terminal deletions on coxsackievirus B3 RNA replication and ribonucleoprotein complex formation. *J. Virol.* 91, e00423-17 (2017).
 21. Bouin, A. et al. Enterovirus persistence in cardiac cells of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy is linked to 5' terminal genomic RNA-deleted viral populations with viral-encoded proteinase activities. *Circulation* 139, 2326–2338 (2019).
 22. Maisch, B. Cardio-immunology of myocarditis: focus on immune mechanisms and treatment options. *Front. Cardiovasc. Med.* 6, 48 (2019).
 23. Manaresi, E. & Gallinella, G. Advances in the development of antiviral strategies against parvovirus B19. *Viruses* 11, 659 (2019).
 24. Van Linthout, S. et al. Telbivudine in chronic lymphocytic myocarditis and human parvovirus B19 transcriptional activity. *ESC. HeartFail.* 5, 818–829 (2018).
 25. Hjalmarsson, C. et al. Parvovirus B19 in endomyocardial biopsy of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: foe or bystander? *J. Card. Fail.* 25, 60–63 (2019).

26. Zhang, S. F. et al. Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. *PLoS ONE* 13, e0191789 (2018).
 27. Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 17, 181–192 (2019).
 28. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 579, 270–273 (2020).
 29. Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069 (2020).
 30. Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y. & Xie, X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 17, 259–260 (2020).
 31. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
 32. Moore, B. J. B. & June, C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 368, 473–474 (2020).
 33. Guo, J., Huang, Z., Lin, L. & Lv, J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J. Am. Heart Assoc.* 9, e016219 (2020).
 34. Santos, R. A. S. et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol. Rev.* 98, 505–553 (2018).
 35. Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181, 271–280 (2020).
-

36. Nicin, L. et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur. Heart J.* 41, 1804–1806 (2020).
37. Tavazzi, G. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* 22, 911–915 (2020).
38. Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418 (2020).
39. Forbes, J. D., Knox, N. C., Peterson, C. L. & Reimer, A. R. Highlighting clinical metagenomics for enhanced diagnostic decision-making: a step towards wider implementation. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 16, 108–120 (2018).
40. Swirski, F. K. & Nahrendorf, M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 18, 733–744 (2018).
41. Pollack, A., Kontorovich, A. R., Fuster, V. & Dec, G. W. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat. Rev. Cardiol.* 12, 670–680 (2015).
42. Tschöpe, C. et al. NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) is a major pathogenic mediator of coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Circ. Heart Fail.* 10, e003870 (2017).
43. Miteva, K. et al. Mesenchymal stromal cells inhibit NLRP3 inflammasome activation in a model of coxsackievirus B3-induced inflammatory cardiomyopathy. *Sci. Rep.* 8, 2820 (2018).
44. Müller, I. et al. Serum alarmin S100A8/S100A9 levels and its potential role as biomarker in myocarditis. *ESC Heart Fail.* 7, 1442–1451 (2020).
45. Heymans, S., Eriksson, U., Lehtonen, J. & Cooper, L. T. Jr. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 68, 2348–2364 (2016).

46. 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.* 67, 1091–1103 (2016).
47. Leuschner, F. et al. Silencing of CCR2 in myocarditis. *Eur. Heart J.* 36, 1478–1488 (2015).
48. Miteva, K. et al. Mesenchymal stromal cells modulate monocytes trafficking in coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Stem Cell Transl Med.* 6, 1249–1261 (2017).
49. Cooper, L. T. Jr. & Fairweather, D. Nano-scale treatment for a macro-scale disease: nanoparticle-delivered siRNA silences CCR2 and treats myocarditis. *Eur. Heart J.* 36, 1434–1436 (2015).
50. Pappritz, K. et al. Immunomodulation by adoptive regulatory T-cell transfer improves Coxsackievirus B3-induced myocarditis. *FASEB J.* 32, 6066–6078 (2018).
51. Muller, I. et al. CX3CR1 knockout aggravates Coxsackievirus B3-induced myocarditis. *PLoS ONE* 12, e0182643 (2017).
52. Clemente-Casares, X. et al. A CD103(+) conventional dendritic cell surveillance system prevents development of overt heart failure during subclinical viral myocarditis. *Immunity* 47, 974–989 e978 (2017).
53. Xu, D. et al. Gr-1+ cells other than Ly6G+ neutrophils limit virus replication and promote myocardial inflammation and fibrosis following coxsackievirus B3 infection of mice. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 8, 157 (2018).
54. Rivadeneyra, L. et al. Role of neutrophils in CVB3 infection and viral myocarditis. *J. Mol. Cell Cardiol.* 125, 149–161 (2018).
55. Weckbach, L. T. et al. Midkine drives cardiac inflammation by promoting neutrophil trafficking and NETosis in myocarditis. *J. Exp. Med.* 216, 350–368 (2019).

56. Muller, I. et al. Pathogenic role of the damage-associated molecular patterns S100A8 and S100A9 in coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Circ. HeartFail.* 10, e004125 (2017).
57. Tahto, E., Jadric, R., Pojskic, L. & Kicic, E. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with markers of inflammation and myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome. *Med. Arch.* 71, 312–315 (2017).
58. Pappritz, K. et al. Cardiac (myo)fibroblasts modulate the migration of monocyte subsets. *Sci. Rep.* 8, 5575 (2018).
59. Hou, X. et al. The cardiac microenvironment instructs divergent monocyte fates and functions in myocarditis. *CellRep.* 28, 172–189 (2019).
60. Anzai, A. et al. Self-reactive CD4(+) IL-3(+) T cells amplify autoimmune inflammation in myocarditis by inciting monocyte chemotaxis. *J. Exp. Med.* 216, 369–383 (2019).
61. Rangachari, M. et al. T-bet negatively regulates autoimmune myocarditis by suppressing local production of interleukin 17. *J. Exp. Med.* 203, 2009–2019 (2006).
62. Myers, J. M. et al. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis. *JCI Insight* 1, e85851 (2016).
63. Wu, L. et al. Pathogenic IL-23 signaling is required to initiate GM-CSF-driven autoimmune myocarditis in mice. *Eur. J. Immunol.* 46, 582–592 (2016).
64. Tschöpe, C. et al. Targeting CD20+ B-lymphocytes in inflammatory dilated cardiomyopathy with rituximab improves clinical course: a case series. *Eur. Heart J. CaseRep.* 3, ytz131 (2019).
65. Diny, N. L. et al. Eosinophil-derived IL-4 drives progression of myocarditis to inflammatory dilated cardiomyopathy. *J. Exp. Med.* 214, 943–957 (2017).
-

66. Frustaci, A., Russo, M. A. & Chimenti, C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur. Heart J.* 30, 1995–2002 (2009).
 67. Escher, F. et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clin. Res. Cardiol.* 105, 1011–1020 (2016).
 68. Caforio, A. L. et al. Passive transfer of affinity-purified anti-heart autoantibodies (AHA) from sera of patients with myocarditis induces experimental myocarditis in mice. *Int. J. Cardiol.* 179, 166–177 (2015).
 69. Hazebroek, M. R. et al. Prognostic relevance of gene-environment interactions in patients with dilated cardiomyopathy: applying the MOGE(S) classification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 66, 1313–1323 (2015).
 70. Pinto, Y. M. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.* 37, 1850–1858 (2016).
 71. Gil-Cruz, C. et al. Microbiota-derived peptide mimics drive lethal inflammatory cardiomyopathy. *Science* 366, 881–886 (2019).
 72. Blyszczuk, P. Myocarditis in humans and in experimental animal models. *Front. Cardiovasc. Med.* 6, 64 (2019).
 73. Bachelier, K. et al. Parvovirus B19-induced vascular damage in the heart is associated with elevated circulating endothelial microparticles. *PLoS ONE* 12, e0176311 (2017).
 74. Bruno, K. A. et al. BPA alters estrogen receptor expression in the heart after viral infection activating cardiac mast cells and T cells leading to perimyocarditis and fibrosis. *Front. Endocrinol.* 10, 598 (2019).
 75. Bucher, C. H. et al. Experience in the adaptive immunity impacts bone homeostasis, remodeling, and healing. *Front. Immunol.* 10, 797 (2019).
-

76. Andreadou, I. et al. Immune cells as targets for cardioprotection: new players and novel therapeutic opportunities. *Cardiovasc. Res.* 115, 1117–1130 (2019).
77. Aquaro, G. D. et al. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 1977–1987 (2017).
78. Kasner, M. et al. Multimodality imaging approach in the diagnosis of chronic myocarditis with preserved left ventricular ejection fraction (MCpEF): the role of 2D speckle-tracking echocardiography. *Int. J. Cardiol.* 243, 374–378 (2017).
79. Ammirati, E. et al. Acute and fulminant myocarditis: a pragmatic clinical approach to diagnosis and treatment. *Curr. Cardiol. Rep.* 20, 114 (2018).
80. Tschope, C., Cooper, L. T., Torre-Amione, G. & Van Linthout, S. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults. *Circ. Res.* 124, 1568–1583 (2019).
81. Merlo, M. et al. Persistent left ventricular dysfunction after acute lymphocytic myocarditis: frequency and predictors. *PLoS ONE* 14, e0214616 (2019).
82. Ferreira, V. M. et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 72, 3158–3176 (2018).
83. Luetkens, J. A. et al. Comparison of original and 2018 Lake Louise criteria for diagnosis of acute myocarditis: results of a validation cohort. *Radiol. Cardiothorac. Imaging* <https://doi.org/10.1148/ryct.2019190010> (2019).
84. Messroghli, D. R. et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 19, 75 (2017).

85. Bohnen, S. et al. Performance of T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 8, e003073 (2015).
 86. Radunski, U. K. et al. T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging techniques reveal unapparent myocardial injury in patients with myocarditis. *Clin. Res. Cardiol.* 106, 10–17 (2017).
 87. Lurz, P. et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67, 1800–1811 (2016).
 88. Puntmann, V. O., Zeiher, A. M. & Nagel, E. T1 and T2 mapping in myocarditis: seeing beyond the horizon of Lake Louise criteria and histopathology. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 16, 319–330 (2018).
 89. Tanacli, R. et al. Range variability in CMR feature tracking multilayer strain across different stages of heart failure. *Sci. Rep.* 9, 16478 (2019).
 90. Bohnen, S. et al. Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 18, 744–751 (2017).
 91. Heidecker, B. et al. Systematic use of cardiac magnetic resonance imaging in MINOCA led to a five-fold increase in the detection rate of myocarditis: a retrospective study. *Swiss Med. Wkly.* 149, w20098 (2019).
 92. Patriki, D. et al. Approximation of the incidence of myocarditis by systematic screening with cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Heart Fail.* 6, 573–579 (2018).
 93. Jessup, M. & Lindenfeld, J. Light at the end of the myocarditis tunnel. *JACC Heart Fail.* 6, 580–582 (2018).
 94. Ge, Y. et al. Cost-effectiveness analysis of stress cardiovascular magnetic resonance imaging for stable chest pain syndromes. *JACC Cardiovasc. Imaging* 13, 1505–1517 (2020).
-

95. Petrov, G., Kelle, S., Fleck, E. & Wellnhofer, E. Incremental cost-effectiveness of dobutamine stress cardiac magnetic resonance imaging in patients at intermediate risk for coronary artery disease. *Clin. Res. Cardiol.* 104, 401–409 (2015).
 96. Backhaus, S. J. et al. Real-time cardiovascular magnetic resonance T1 and extracellular volume fraction mapping for tissue characterisation in aortic stenosis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 22, 46 (2020).
 97. Grani, C. et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 1964–1976 (2017).
 98. Schelbert, E. B. et al. Myocardial fibrosis quantified by extracellular volume is associated with subsequent hospitalization for heart failure, death, or both across the spectrum of ejection fraction and heart failure stage. *J. Am. Heart Assoc.* 4, e002613 (2015).
 99. Berg, J. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in myocarditis reveals persistent disease activity despite normalization of cardiac enzymes and inflammatory parameters at 3-month follow-up. *Circ. Heart Fail.* 10, e004262 (2017).
 100. Murtagh, G. et al. Prognosis of myocardial damage in sarcoidosis patients with preserved left ventricular ejection fraction: risk stratification using cardiovascular magnetic resonance. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 9, e003738 (2016).
 101. Nensa, F. et al. Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur. Radiol.* 28, 4086–4101 (2018).
-

102. Lapinskas, T. et al. The Intraventricular hemodynamic forces estimated using routine CMR cine images: a new marker of the failing heart. *JACC Cardiovasc. Imaging* 12, 377–379 (2019).
103. Frey, N., Meder, B. & Katus, H. A. Left ventricular biopsy in the diagnosis of myocardial diseases. *Circulation* 137, 993–995 (2018).
104. Nakayama, T., Murai, S. & Ohte, N. Dilated cardiomyopathy with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in which active myocardial inflammation was only detected by endomyocardial biopsy. *Intern. Med.* 57, 2675–2679 (2018).
105. Katzmann, J. L. et al. Meta-analysis on the immunohistological detection of inflammatory cardiomyopathy in endomyocardial biopsies. *Heart Fail. Rev.* 25, 277–294 (2019).
106. Spieker, M. et al. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 19, 38 (2017).
107. Unterberg-Buchwald, C. et al. Targeted endomyocardial biopsy guided by real-time cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 19, 45 (2017).
108. Casella, M. et al. Feasibility of combined unipolar and bipolar voltage maps to improve sensitivity of endomyocardial biopsy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 8, 625–632 (2015).
109. Konecny, T. et al. Endomyocardial biopsy-integrating electrode at the biptome tip. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 9, 66–69 (2015).
110. Vaidya, V. R. et al. The efficacy and safety of electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy: a systematic review. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 53, 63–71 (2018).
111. Omote, K. et al. (18)F-FDG uptake of the right ventricle is an important predictor of histopathologic diagnosis by endomyocardial biopsy in patients

- with cardiac sarcoidosis. *J. Nucl. Cardiol.* <https://doi.org/10.1007/s12350-018-01541-7> (2019).
112. Van Linthout, S. & Tschope, C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy. *Curr. Opin. Cardiol.* 33, 325–333 (2018).
113. Van Linthout, S. & Tschope, C. Lost in markers? Time for phenomics and phenomapping in dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 19, 499–501 (2017).
114. Soler-Botija, C., Galvez-Monton, C. & Bayes-Genis, A. Epigenetic biomarkers in cardiovascular diseases. *Front. Genet.* 10, 950 (2019).
115. Halliday, B. P., Cleland, J. G. F., Goldberger, J. J. & Prasad, S. K. Personalizing risk stratification for sudden death in dilated cardiomyopathy: the past, present, and future. *Circulation* 136, 215–231 (2017).
116. Takeuchi, S. et al. Identification of potential pathogenic viruses in patients with acute myocarditis using next-generation sequencing. *J. Med. Virol.* 90, 1814–1821 (2018).
117. Kannan, S. et al. Large particle fluorescence-activated cell sorting enables high-quality single-cell RNA sequencing and functional analysis of adult cardiomyocytes. *Circ. Res.* 125, 567–569 (2019).
118. Martini, E. et al. Single cell sequencing of mouse heart immune infiltrate in pressure overload-driven heart failure reveals extent of immune activation. *Circulation* 140, 2089–2107 (2019).
119. Reichl, K., Kreykes, S. E., Martin, C. M. & Shenoy, C. Desmoplakin variant-associated arrhythmogenic cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *Circ. Genom. Precis. Med.* 11, e002373 (2018).
120. Lopez-Ayala, J. M. et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm.* 12, 766–773 (2015).

121. Protonotarios, A. et al. Prevalence of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography abnormalities in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 284, 99–104 (2019).
 122. Hata, Y. et al. Minimal inflammatory foci of unknown etiology may be a tentative sign of early stage inherited cardiomyopathy. *Mod. Pathol.* 32, 1281–1290 (2019).
 123. Belkaya, S. et al. Autosomal recessive cardiomyopathy presenting as acute myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 1653–1665 (2017).
 124. Kuehl, U. et al. Differential cardiac microRNA expression predicts the clinical course in human enterovirus cardiomyopathy. *Circ. HeartFail.* 8, 605–618 (2015).
 125. Navarro, I. C. et al. MicroRNA transcriptome profiling in heart of *Trypanosoma cruzi*-infected mice: parasitological and cardiological outcomes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9, e0003828 (2015).
 126. Goldberg, L. et al. Circulating microRNAs: a potential biomarker for cardiac damage, inflammatory response, and left ventricular function recovery in pediatric viral myocarditis. *J. Cardiovasc. TranslRes.* 11, 319–328 (2018).
 127. Benincasa, G., Mansueto, G. & Napoli, C. Fluid-based assays and precision medicine of cardiovascular diseases: the ‘hope’ for Pandora’s box? *J. Clin. Pathol.* 72, 785–799 (2019).
 128. Kennel, P. J. et al. Serum exosomal protein profiling for the non-invasive detection of cardiac allograft rejection. *J. HeartLungTranspl.* 37, 409–417 (2018).
 129. Ponikowski, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 18, 891–975 (2016).
-

130. Peretto, G. et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 75, 1046–1057 (2020).
131. Adegbala, O. et al. Predictors, burden, and the impact of arrhythmia on patients admitted for acute myocarditis. *Am. J. Cardiol.* 123, 139–144 (2019).
132. Zorzi, A. et al. Nonischemic left ventricular scar as a substrate of life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in competitive athletes. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 9, e004229 (2016).
133. Merken, J. et al. Immunosuppressive therapy improves both short- and long-term prognosis in patients with virus-negative nonfulminant inflammatory cardiomyopathy. *Circ. HeartFail.* 11, e004228 (2018).
134. De Luca, G. et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with virus-negative lymphocytic myocarditis: a prospective cohort study. *J. Autoimmun.* 106, 102330 (2020).
135. Kronbichler, A., Brezina, B., Quintana, L. F. & Jayne, D. R. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a systematic review. *Autoimmun. Rev.* 15, 38–49 (2016).
136. Yamaji, K. Immunoadsorption for collagen and rheumatic diseases. *Transfus. Apher. Sci.* 56, 666–670 (2017).
137. Dungen, H. D. et al. β 1-Adrenoreceptor autoantibodies in heart failure: physiology and therapeutic implications. *Circ. HeartFail.* 13, e006155 (2020).
138. Schultheiss, H. P. et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin. Res. Cardiol.* 105, 763–773 (2016).
139. Kuhl, U. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *Eur. J. HeartFail.* 17, 9–19 (2015).

140. Tschope, C., Elsanhoury, A., Schlieker, S., Van Linthout, S. & Kuhl, U. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence. *Eur. J. HeartFail.* 21, 1468–1469 (2019).
141. Ameling, S. et al. Changes of myocardial gene expression and protein composition in patients with dilated cardiomyopathy after immunoadsorption with subsequent immunoglobulin substitution. *BasicRes. Cardiol.* 111, 53 (2016).
142. Baik, S. H. et al. A case of influenza associated fulminant myocarditis successfully treated with intravenous peramivir. *Infect. Chemother.* 47, 272–277 (2015).
143. Ito, N. et al. Influenza A H1N1 pdm09-associated myocarditis during zanamivir therapy. *Pediatr. Int.* 57, 1172–1174 (2015).
144. Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z. & Cutrell, J. B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 323, 1824–1836 (2020).
145. Pinkert, S. et al. Early treatment of coxsackievirus B3-infected animals with soluble coxsackievirus-adenovirus receptor inhibits development of chronic coxsackievirus B3 cardiomyopathy. *Circ. HeartFail.* 12, e005250 (2019).
146. Kraft, L., Erdenesukh, T., Sauter, M., Tschope, C. & Klingel, K. Blocking the IL-1 β signalling pathway prevents chronic viral myocarditis and cardiac remodeling. *BasicRes. Cardiol.* 114, 11 (2019).
147. Brucato, A. et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 316, 1906–1912 (2016).
148. Rodriguez-Gonzalez, M., Ruiz-Gonzalez, E. & Castellano-Martinez, A. Anakinra as rescue therapy for steroid-dependent idiopathic recurrent

- pericarditis in children: case report and literature review. *Cardiol. Young* 29, 241–243 (2019).
149. Abou-El-Enein, M., Volk, H. D. & Reinke, P. Clinical development of cell therapies: setting the stage for academic success. *Clin. Pharmacol. Ther.* 101, 35–38 (2017).
150. Fan, M. Y. et al. Differential roles of IL-2 signaling in developing versus mature Tregs. *CellRep.* 25, 1204–1213 (2018).
151. Hare, J. M. et al. Randomized comparison of allogeneic versus autologous mesenchymal stem cells for nonischemic dilated cardiomyopathy: POSEIDON-DCM trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 69, 526–537 (2017).
152. Rieger, A. C. et al. Genetic determinants of responsiveness to mesenchymal stem cell injections in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *EBioMedicine* 48, 377–385 (2019).
153. Tschöpe, C. et al. Modulation of the acute defence reaction by eplerenone prevents cardiac disease progression in viral myocarditis. *ESC Heart Fail.* <https://doi.org/10.1002/ehf2.12887> (2020).
154. Lee, W. S. et al. Cannabidiol limits T cell-mediated chronic autoimmune myocarditis: implications to autoimmune disorders and organ transplantation. *Mol. Med.* 22, 136–146 (2016).
155. Branchereau, M., Burcelin, R. & Heymes, C. The gut microbiome and heart failure: a better gut for a better heart. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 20, 407–414 (2019).
-