

COVID-19-асоційований міокардит: власний досвід патогенетичного лікування

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Н.С. Тітова, С.В. Чернюк,
Р.М. Кириченко, Й.Й. Гіреш, Є.Ю. Тітов

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити ефективність глюкокортикоїдної терапії у хворих з міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, що розвинувся після перенесеної COVID-19 інфекції.

Матеріали і методи. Представлені результати терапії глюкокортикоїдами у 32 хворих віком ($35,2 \pm 2,3$) року з гострим міокардитом, що розвинувся після перенесеної COVID-19 інфекції, і фракцією викиду лівого шлуночка < 40 %. Усім пацієнтам було призначено 3-місячний курс метилпреднізолону в добовій дозі 0,25 мг/кг з подальшим поступовим зниженням дози на 1 мг у тиждень до повної відміни через 6 місяців від початку лікування.

Результати та обговорення. Аналіз результатів обстежень проводили в 1-й місяць від дебюту міокардиту до призначення глюкокортикоїдів та через 6 міс спостереження. Через 6 міс відбулося зменшення на 18,5 % індексу кінцево-водіастолічного об'єму, збільшення на 23,8 % фракції викиду лівого шлуночка і на 39,8 % величини поздовжньої глобальної систолічної деформації. При магнітно-резонансній томографії серця кількість сегментів лівого шлуночка, уражених запальними змінами, зменшилася з ($6,22 \pm 0,77$) до ($2,89 \pm 0,45$), а кількість сегментів із наявністю фібротичних змін статистично значуще не змінилася. Через 6 міс лікування відбулося статистично значуще зниження концентрацій прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл.

Висновки. Застосування 6-місячного курсу глюкокортикоїдної терапії у хворих з міокардитом, що розвинувся після COVID-19 інфекції, сприяло покращенню скоротливої здатності лівого шлуночка на тлі суттєвого зменшення об'єму запального ураження лівого шлуночка та зниження концентрації прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл.

Ключові слова: COVID-19, гострий міокардит, серцева недостатність, діагностика, лікування, глюкокортикоїди.

Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19), що викликається важким гострим респіраторним коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), була оголошена Всесвітньою організацією охорони здоров'я глобальною пандемією і стала причиною сотень тисяч смертей у всьому світі [39]. У зв'язку з тим, що з кожним днем збільшується кількість підтверджених випадків захворювання, уявлення про клінічні прояви інфекції COVID-19 помітно змінилися. Крім того, зростає занепокоєння з приводу збільшення кількості випадків тривалого перебігу інфекції COVID-19 (Long COVID) у пацієнтів, які внаслідок цього надовго втрачають працездатність [30].

Крім звичайних клінічних проявів респіраторного ураження, що варіюють від легких респіраторних симптомів до дихальної недостатності, трапляються випадки ураження серцево-судинної системи, викликані цим вірусним захворюванням [43, 54]. У низці досліджень повідомлялося, що інфекція COVID-19 супроводжується широким спектром серцево-судинних ускладнень, включаючи гострий коронарний синдром (ГКС), порушення ритму серця, гостру та хронічну серцеву недостатність (СН), гострий міокардит і раптову серцеву смерть [20, 43]. Ураження міокарда відносно часто виникає в пацієнтів з COVID-19 (7–23 % випадків) і пов'язане з вищим рівнем смертності

[3]. Так, у 7 % пацієнтів, що помирають від коронавірусної хвороби, причинами смерті є гостра СН та кардіогенний шок [38]. Проте обмежена кількість звітів про випадки і фактори, що впливають на захворювання, а також відсутність належних методів діагностики міокардиту, пов'язаного з COVID-19, не дозволяють встановити точну частоту міокардиту, що розвивається внаслідок COVID-19.

На сьогодні, попри те, що в усьому світі діагностовано мільйони інфекцій SARS-CoV-2, немає остаточних доказів того, що SARS-CoV-2 є новим кардіотропним вірусом, який викликає пряме пошкодження кардіоцитів. Тому наші знання про COVID-19 потребують глибшого вивчення проблеми для розуміння патофізіології, визначення клінічних проявів, проведення диференціальної діагностики постковідних ускладнень, зокрема постковідного синдрому і міокардиту, пов'язаного з COVID-19.

Частота захворюваності на міокардит, пов'язаний з COVID-19

Через обмежену кількість історій хвороби і ретроспективних досліджень точна частота міокардиту, викликаного інфекцією COVID-19, поки не встановлена. Більше того, міокардит може бути пов'язаний з кількома факторами, включаючи відсутність належних діагностичних критеріїв і методів діагностики. Пошкодження міокарда можливо запідозрити при постійно підвищеному рівні тропоніну в сироватці крові, при якому ішемія міокарда клінічно не підтверджена. Оскільки тропонін, як біомаркер серцевого пошкодження, часто підвищується в госпіталізованих пацієнтів, його інтерпретація і ефективність вимагають ретельного розгляду.

Кілька досліджень показали, що ураження міокарда (переважно гострий міокардит) спостерігалось менш ніж у 10 % підтверджених випадків COVID-19. Зовсім недавно S. Shi та співавтори повідомили, що до 20 % пацієнтів з COVID-19 у їхньому дослідженні мали пошкодження міокарда [43]. T. Guo та співавтори повідомляли, що 7,6 % смертей під час COVID-19 були пов'язані з ураженням міокарда й ускладненою ним СН без остаточного діагнозу міокардиту [19]. Дослідження тяжкохворих пацієнтів з COVID-19 показало, що у 33 % (n=7) пацієнтів розвинулася кардіоміопатія [55]. В інших повідомленнях описані результати розтину пацієнта після смерті в результаті блискавичної форми міокардиту з високим вірусним навантаженням за відсутності респіраторних симптомів, у якого на тлі запального мононуклеарного інфільтрату в тканини міокарда не було виявлено SARS-CoV-2 [1, 23].

Дослідження, в яке увійшли 44 672 пацієнти з підтвердженням COVID-19 (включаючи легкі випадки), показало, що 4,2 % мали супутні серцево-судинні захворювання, але на їх частку припало 22,7 % всіх смертей, при цьому показник летальності становив 10,5 % порівняно з 2,3 % у загальній групі в цілому [29, 37]. Так само є повідомлення про підвищення ризику госпіталізації, тяжкості хвороби і збільшення смертності від 5 до 10 разів у пацієнтів за наявності серцево-судинних захворювань, що викликає стурбованість, з огляду на високу поширеність цієї групи супутніх захворювань у загальній популяції [2].

Патофізіологія міокардиту, асоційованого з COVID-19

Сам механізм пошкодження міокарда, а також більшість патологій, викликаних вірусом SARS-CoV-2, є предметом дослідження багатьох експертів. Безумовно, можна припустити кілька механізмів пошкодження міокарда при зараженні COVID-19: непряме пошкодження за рахунок активації вродженої імунної відповіді шляхом вивільнення прозапальних цитокінів, а також активація адаптивних механізмів автоімунного типу за допомогою молекулярної мімікрії; пряме пошкодження міоцитів за допомогою поєднання вірусу SARS-CoV-2 з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2), які експресуються в міокарді; виникнення індукованого васкуліту в результаті імунологічної відповіді на інфекцію [5, 7, 9].

Інфекція SARS-CoV-2 зазвичай має три фази: перша – безсимптомний інкубаційний період з наявністю вірусу, що виявляється, або без нього; друга – неважкий симптоматичний період з наявністю вірусу, що виявляється; і третя – важка респіраторна симптоматична фаза з високим вірусним навантаженням [44]. У перших двох фазах переважна імунна відповідь є природною, опосередковується інтерферонами, макрофагами і гранулоцитами і вважається «захисною» фазою. Як тільки відбувається перехід до останньої фази, адаптивна імунна відповідь, опосередкована лейкоцитами, які відрізняються від Т-клітин (з урахуванням лімфоцитопенії, що часто спостерігається при тяжкій формі COVID-19), та інтерлейкінами, може призвести до цитокінового шторму і стадії «пошкодження» [37, 44].

Цитотоксичність, опосередкована Т-лімфоцитами, поряд з прямим пошкодженням клітин, сприяє розвитку вірусного міокардиту, а синдром цитокінового шторму ускладнює його перебіг [14]. Кілька моделей на тваринах надали докази патологічних фаз, які починаються з вірусно-опосеред-

кованого лізису кардіоміоцитів. Це вірус-опосередковане ушкодження призводить до активації вродженої імунної відповіді з вивільненням прозапальних цитокінів [4, 39]. Білки, що вивільняються в результаті лізису клітин, можуть створювати епітопи, подібні до вірусних антигенів, і представлятися через головний комплекс гістосумісності як чужорідні. Важкий ланцюг міозину, головний структурний білок серцевого м'язу, є прикладом цієї молекулярної мімікрії. Адаптивна імунна відповідь опосередковується активацією антитіл і Т-клітин. Т-хелперні клітини і цитотоксичні Т-клітини управляють своїми відповідями, запускаючи запальний каскад і цитоліз: Т-хелпери (Th) 1-го типу – інтерферон γ (ІФН- γ), Th2 – наприклад, інтерлейкін (ІЛ)-4, Th17 – ІЛ-17 і Th22 – ІЛ-22. Пізніше макрофаги мігрують до місця пошкодження міокарда [13, 14].

У кількох дослідженнях повідомлялося, що пацієнти, інфіковані SARS-CoV-2, мали високі рівні ІЛ-2 β , ІЛ-6, ІЛ-7, ІФН- γ , ІФН-індукованого білка-10 (ІР-10) і хемоатрактантного білка моноцитів, білка 1 (MCP-1) і фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), що призводять до цитокінового шторму через активацію Т-хелперних клітин 1-го типу [15, 41]. У своїх роботах С. Chen та співавтори показали, що синдром вивільнення цитокінів є основою патофізіології фульмінантного міокардиту SARS-CoV-2 [15]. Саме ІЛ-6 відіграє ключову роль у розвитку цитокінового шторму, що викликає генералізовану ендотеліальну дисфункцію, тобто збільшення проникності судинної стінки, що призводить до розвитку поліорганної недостатності, в тому числі пошкодження міокарда. Дослідження показали, що ІЛ-6 є клінічним предиктором смертності від зараження COVID-19, тому цілеспрямоване визначення рівня ІЛ-6 у пацієнтів виправдано для контролю цитокінового шторму і визначення подальшої терапевтичної тактики [41].

Як інший механізм була запропонована пряма реплікація вірусу в міоцитах. Y.Y. Zheng та співавтори запропонували механізм, при якому SARS-CoV-2 взаємодіє з АПФ2, який широко експресується не тільки в тканинах легенів, а й у міокарді та ендотелії судин [56]. SARS-CoV-2 – це бета-РНК коронавірус, який має кілька глікопротеїнів із шипами (S), які виступають далеко від поверхні вірусу. SARS-CoV-2 зв'язується з АПФ2 через свій S-spike білок, використовуючи його як точку входу в клітину. У ренін-ангіотензин-альдостероновій системі АПФ2 каталізує перетворення ангіотензину II в ангіотензин 1-7, який діє як судинорозширювальний засіб, а також має захисний вплив на серцево-судинну систему [56]. Зв'язування вірусу з рецептором АПФ2 приводить до переважання ефекту ангіотензину II, який, у поєднанні з втра-

тою кардіопротективних ефектів ангіотензину 1-7, сприяє розвитку запалення, спазму судин (гіпертензії) і тромбозу, а в подальшому збільшує ризик розвитку СН [55].

Хоча є обмежені докази того, що COVID-19 безпосередньо проникає в міоцити, патологічні зразки показують спектр ураження міокарда, починаючи від кількох інтерстиціальних мононуклеарних запальних інфільтратів без значного міонекрозу до вірусної присутності в міоцитах [34, 54]. У дослідженні у 41 % пацієнтів, які померли від COVID-19, у 61,5 % сердець виявили SARS-CoV-2 з високим вірусним навантаженням (> 1000 копій/мкг РНК) [50]. В іншому дослідженні A.N. Duarte-Neto та співавтори виявили РНК SARS-CoV-2 у посмертному мазку з носоглотки, а також у серцевій і легеневій тканинах дитини за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі [17]. Фактично, посмертний ПЛР-аналіз серцевої тканини в режимі реального часу виявив вірусний геном у 35 % пацієнтів (n=7/20), померлих від атипової пневмонії (<https://www.escardio.org/>) Education / COVID-19-and-Cardiology / ESC-COVID-19-Guidance).

COVID-19 і міокардит: клінічні симптоми

Клінічні прояви міокардиту, пов'язаного з COVID-19, не мають специфічних ознак. Міокардит може мати безліч скарг, від легких симптомів, таких як втома, біль за грудниною і прискорене серцебиття, до небезпечних для життя проявів, таких як кардіогенний шок або раптова серцева смерть, унаслідок шлуночкових аритмій [2]. Класично міокардит має вірусний продромальний період (лихоманка, міалгія та респіраторні/шлунково-кишкові симптоми), але він може бути надзвичайно різноманітним [11, 32]. У той час як у деяких дослідженнях повідомлялося про пацієнтів з легким дискомфортом у грудях і прискореним серцебиттям, в інших дослідженнях реєстрували стомлюваність, задишку, дискомфорт та/або біль за грудниною серед частих проявів, за рахунок чого в більшості пацієнтів ці симптоми складно віддиференціювати від інших причин [26, 41]. Когортне дослідження, за участю 416 госпіталізованих пацієнтів клінік Ухані (Китай) з підтвердженою інфекцією COVID-19, показало, що біль у грудях виявлявся у 3,4 % хворих, також пацієнти з підвищеним рівнем тропоніну I частіше страждали на біль у грудях, ніж пацієнти без підвищення рівня тропоніну I (13,4 % проти 0,9 %, відповідно; $p < 0,001$) [43].

У більшості випадків міокардит після інфекції COVID-19 має легкий і середній ступінь тяжкості

перебігу захворювання без виражених клінічних проявів і тяжких ускладнень. Однак у деяких критичних випадках COVID-19 може розвинутися фульмінантний міокардит, який у цих пацієнтів виявляється у вигляді дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) і появою ознак гострої СН протягом 2-3 тижнів після вірусної інфекції. До ранніх ознак фульмінантного міокардиту належать низький пульсовий артеріальний тиск, синусова тахікардія, фебрильна температура і ретикулярний ліведо, які дуже нагадують ранні ознаки сепсису [15, 23].

Останнім часом особливу увагу приділяють тривалому перебігу ковідної інфекції (Long COVID), симптоми якої формують кілька етапів одужання. Він охоплює як тривалий симптомний COVID-19: ознаки і симптоми зберігаються від 4 до 12 тижнів, так і синдром після COVID-19 – постковідний синдром, симптоми якого тривають більше 12 тижнів без підтвердження наявності будь-якої причини. Розвиток Long COVID не має залежності від тяжкості перебігу гострої інфекції та факту госпіталізації. Але в осіб похилого віку, жінок і тих, у кого було п'ять або більше симптомів на першому тижні захворювання COVID-19, частіше розвивалися симптоми тривалого COVID [30]. Зазвичай цей стан характеризується наявністю кількох перехресних груп симптомів, однією з яких є кардіальна група, до якої належать біль у ділянці серця, серцебиття, нестача повітря або задишка, і яка потребує в цьому випадку заперечення діагнозу міокардиту, що виникає після гострого перебігу інфекції COVID-19.

Алгоритм діагностики клінічно підозрюваного міокардиту після COVID-19

Міокардит – запальне захворювання серцевого м'яза без ознак ішемії [14]. Підвищення рівня тропоніну I і МВ-фракції креатинфосфокінази в сироватці крові більш ніж у 3 рази вище від нормативних значень, що вказує на ураження міокарда, часто трапляється при хворобі COVID-19 і пов'язане з несприятливим прогнозом. У пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком високий рівень тропоніну реєструється у 20–30 % випадків, госпіталізованих з приводу інфекції COVID-19 [18]. С. Huang та співавтори повідомили, що 31 % пацієнтів з COVID-19, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, мали підвищений рівень тропоніну порівняно з 4 % пацієнтів загального профілю [24].

Комбінація клінічних симптомів, наявність прозапальних біомаркерів має важливе значення для діагностики міокардиту в пацієнтів з COVID-19. Легкий дискомфорт за грудниною і

прискорене серцебиття можуть бути єдиними клінічними проявами міокардиту COVID-19, тому в більшості пацієнтів складно охарактеризувати цей стан. Пошкодження міокарда є досить ймовірним пізнім проявом, коли в пацієнтів з COVID-19 спостерігається розвиток тяжкої респіраторної інфекції з гіпоксією або ознаками гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [54]. У випадках тяжкої форми COVID-19 значне підвищення тропоніну в сироватці крові допомагає в діагностиці ураження серця [27]. Дослідження F. Zhou та співавторів показало, що рівні високочутливого тропоніну I були значно вищими до 4-го дня у хворих, що не вижили при COVID-19, порівняно з тими, що вижили (8,8 проти 2,5 пг/мл, відповідно, $p < 0,01$). Дослідники встановили, що ураження міокарда є предиктором смертності й тяжчого перебігу захворювання в пацієнтів з підтвердженим COVID-19 [57]. У метааналізі, який охопив 341 пацієнта, рівні тропоніну I були значно збільшені в пацієнтів у критичному стані порівняно з пацієнтами з легшими формами захворювання [35].

Однак також не можна заперечити міокардит при низькому рівні тропоніну. Додатково слід визначити рівень лактату та інших запальних маркерів (ШОЕ, С-реактивного білка) у сироватці крові, NT-proBNP/BNP, що часто підвищуються при міокардиті в пацієнтів з COVID-19 [27]. Імунологічні та серологічні тести на вміст кардіоспецифічних анти-тіл теж необхідно проводити, але після закінчення гострої фази інфекційного процесу.

В умовах COVID-19 значуще підвищення біомаркерів інформує лікарів про ураження серцево-судинної системи і загальний прогноз. Хоча підвищення рівня тропоніну в плазмі не обов'язково вказує на наявність СН або гострого інфаркту міокарда, але зв'язок з високим рівнем С-реактивного білка, прокальцитоніну, натрійуретичного пептиду і меншою кількістю лімфоцитів дозволяє припустити, що важкість запалення й ураження серця пов'язані з пошкодженням міокарда [19, 20].

Електрокардіографія (ЕКГ) часто використовується для діагностики міокардиту. У пацієнтів з міокардитом зазвичай спостерігаються відхилення на електрокардіограмі, такі як підйом сегмента ST, депресія PR [22]. До інших ознак, які трапляються в пацієнтів з міокардитом, належать блокада ніжок пучка Гіса, що вперше виникла, подовження інтервалу QT, патерн псевдоінфаркту, шлуночкова екстрасистолія та/або брадіаритмія з атріовентрикулярною вузловою блокадою [22]. Однак ЕКГ не є ні специфічною, ні чутливою для діагностики міокардиту. Проте виконання ЕКГ є обов'язковим методом дослідження для всіх госпіталізованих пацієнтів з інфекцією COVID-19, оскільки це може

допомогти визначити наявність і тяжкість ураження міокарда.

Ехокардіографія – важливий неінвазивний метод першої лінії діагностики міокардиту, який може допомогти в проведенні диференціальної діагностики різних причин СН, зокрема таких як гострий інфаркт міокарда і вади серця [12, 31]. Глобальний гіпокінез ЛШ, порушення його регіонарної скоротливості, а також дилатація лівих відділів серця – основні ознаки ураження міокарда [8, 47]. За даними трансторакальної ехокардіографії у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 найбільш частою патологією була виявлена дилатація і дисфункція правого шлуночка (39 % пацієнтів), за якою слідували діастолічна дисфункція (16 %) і систолічна дисфункція (10 %) ЛШ, тільки у 32 % пацієнтів спостерігали нормальні показники ехокардіографії [6, 47].

Одним із найточніших методів ультразвукової діагностики серця при нормальній фракції викиду (ФВ) ЛШ є спекл-трекінг ехокардіографія (СТЕ). Оцінка параметрів глобальної і сегментарної поздовжньої систолічної деформації ЛШ є чутливим методом виявлення порушень скоротливості міокарда в осіб зі збереженою ФВЛШ [46]. Результати 3D СТЕ добре корелюють з аналізом деформації за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) [25]. Зниження показників руху площини трикуспідального кільця і зміна фракційної площі правого шлуночка, зниження поздовжньої деформації правого шлуночка, визначеної за допомогою 2D СТЕ, є значущими предикторами смертності пацієнтів з ускладненнями COVID-19 [33].

МРТ – цінний метод діагностики міокардиту. Патологічні зміни за даними МРТ серця з контрастуванням гадолінієм у вигляді запальних та фібротичних змін у міокарді та/або перикарді спостерігаються в 50–60 % випадків [25]. Критерії Lake Louise для МРТ серця забезпечують високу діагностичну точність і надійність для діагностики міокардиту зі специфічністю 91 % і чутливістю 67 % [21]. На МРТ серця визначається потовщення міокардіальної тканини за рахунок набряку з посиленням інтенсивності T-1 сигналу від міокарда, що свідчить про гіперемію в зоні запального процесу, а в тяжких випадках виявляється відстрочене контрастування за рахунок наявності некротичних змін міокарда. Для діагностики міокардиту, пов'язаного з COVID-19, для оцінки МРТ-зображень використовують Lake Louise критерії [40]. Проте багато авторів заперечують можливість проведення МРТ у нестабільних пацієнтів з клінічно значущими порушеннями ритму. У таких критичних випадках доцільним є застосування комп'ютерної томографії з контрастуванням під контролем ЕКГ.

Нарешті, ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ) визнана золотим стандартом діагностики міокардиту. Результати ЕМБ включають неішемічний некроз і інфільтрати мононуклеарних клітин міоцитів, що не завжди можливо проводити в клінічних умовах [28]. Ми не знайшли достатньо чітких доказів прямого проникнення вірусних частинок у серцеву тканину, за винятком дослідження, проведеного в Німеччині, в якому було проаналізовано результати ЕМБ 104 пацієнтів, що перехворіли на COVID-19 інфекцію, з клінічно підозрюваним гострим міокардитом та СН. Тільки у 5 (4,8 %) хворих за допомогою ПЛР-тесту була підтверджена наявність РНК SARS-COV-2 у міокарді [34]. Слід зазначити, що геноми інших вірусів було виявлено у 88 (84,6 %) пацієнтів, найчастіше (у 70 (67,3 %) пацієнтів) виявлявся парвовірус В19. Тим не менше автори припускають, що SARS-COV-2 у багатьох випадках міг би бути тригером, який обумовив розвиток запального процесу в міокарді [14].

Лікування пацієнтів з міокардитом, пов'язаним з COVID-19

Рекомендації з лікування міокардиту COVID-19 на сьогодні не розроблені, а наші знання щодо лікування швидко змінюються. При міокардиті COVID-19 використовувалося кілька методів лікування, заснованих на розумінні патогенезу і на попередньому досвіді лікування вірусного та фульмінантного міокардиту. Оскільки гіперреактивність і синдром вивільнення цитокінів є ймовірним механізмом пошкодження міокарда при COVID-19, глюкокортикоїди (ГК) використовувалися, незважаючи на відсутність клінічно доведеної ефективності [23].

Поточні дані про використання ГК при інфекції COVID-19 залишаються суперечливими, і, наскільки нам відомо, на цей час не проводилося ніяких досліджень для оцінки ефективності терапії кортикостероїдами при міокардиті внаслідок COVID-19. У дослідженні, нещодавно проведеному за участю пацієнтів з COVID-19, тривалість виявлення вірусної РНК у мазках з ротоглотки і фекаліях була більшою в пацієнтів, які отримували кортикостероїди [39]. Більше того, є побоювання з приводу збільшення вторинної інфекції і надниркової недостатності в результаті стероїдної терапії. Два дослідження, проведені в Китаї, показали, що метилпреднізолон внутрішньовенно не дає значних переваг у пацієнтів з COVID-19 і був пов'язаний з частішою госпіталізацією у відділення інтенсивної терапії [51]. Однак ці результати можна обґрунтувати, враховуючи, що стероїди застосовувалися в тяжких пацієнтів і, ймовірно, для окремих лікувальних цілей. Навпаки, в дослідженні з Ухані за участю 84 пацієнтів з ГРДС, вторинним щодо COVID-19, при-

йом глюкокортикостероїдів знижував ризик смерті [53]. Крім того, в недавньому пресрелізі великого клінічного дослідження пацієнтів з COVID-19, RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY) було показано, що дексаметазон знижує смертність у однієї третини пацієнтів, які перебували на ШВЛ (відношення шансів 0,65 [95 % ДІ від 0,48 до 0,88]; $p=0,0003$). Ми не можемо підтвердити, чи пов'язано це з істинним лікувальним ефектом, але, ґрунтуючись на останніх даних, використання стероїдів може бути пов'язане зі сприятливими наслідками в пацієнтів з COVID-19 у критичному стані [45].

Інші можливі методи лікування, які в цей час вивчаються, передбачають терапію плазмобіном, імуносупресію за допомогою внутрішньовенного імуноглобуліну та інгібіторів цитокінів і протівірусних засобів, таких як ремдесивір. Перші результати випробувань показали, що ремдесивір скорочує час лікування, прискорює одужання в дорослих, госпіталізованих з COVID-19 [10].

Внутрішньовенний імуноглобулін раніше використовувався при лікуванні гострого міокардиту, існують переконливі докази його ефективності. Внутрішньовенне застосування імуноглобулінів виявилось успішним у лікуванні фульмінантного міокардиту, зменшуючи запальну реакцію та продукцію прозапальних цитокінів [15]. Але необхідні додаткові дослідження, щоб довести його ефективність при інших формах міокардиту, обумовленого COVID-19.

Тоцилізумаб – антагоніст рецептора ІЛ-6 – також схвалений для використання при синдромі цитокінового шторму на підставі досліджень, які довели його ефективність [36]. У цей час проводиться кілька клінічних випробувань оцінки ефективності антагоністів ІЛ-6 у пацієнтів з міокардитом COVID-19. J. Coyle та співавтори представили випадок з успішним лікуванням міокардиту та ГРДС мелтилпреднізоном і тоцилізумабом у хворих на інфекцію COVID-19 [16].

Кінцевий результат і прогноз гострого міокардиту залежать від багатьох факторів. У той час як у 50 % гострих випадків хворі одужують протягом 2–4 тижнів, у 25 % осіб може розвинути стійка СН із систолічною дисфункцією ЛШ, а 12–25 % пацієнтів можуть або померти, або в них може розвинути термінальна стадія дилатаційної кардіоміопатії, що в кінцевому підсумку потребує трансплантації серця [48]. Незважаючи на поточну варіативність практики, підтримувальна терапія, як і раніше, є основним методом лікування міокардиту. За даними Американської кардіологічної асоціації (АНА) і Європейського товариства фахівців з гіпертензії (ESC), пацієнтів з підозрою на міокардит, асоційований з COVID-19, слід лікувати відповідно

до чинного протоколу лікування СН і аритмії, оскільки вони є частими його ускладненнями [5]. Обидві настанови, АНА і ESC, у пацієнтів з гострим міокардитом, ускладненим кардіогенним шоком, рекомендують використовувати інотропи та/або вазопресори і механічну вентиляцію легенів, при необхідності із застосуванням екстракорпоральної мембранної оксигенації, внутрішньоаортального балонного насоса. До тих пір, поки в проспективних дослідженнях і випробуваннях будуть розроблені керівні принципи ведення міокардиту, викликаного COVID-19, лікування повинно проводитися з урахуванням індивідуальних клінічних випадків.

Таким чином, хоча гострий міокардит рідко є причиною пошкодження міокарда, пов'язаного з COVID-19, він може залишатися недостатньо діагностованим через різноманітність клінічних проявів у хворих, що перенесли COVID-19. При клінічно підозрюваному міокардиті після перенесеної COVID-19 інфекції рекомендовано проводити обстеження, яке включає ЕКГ і визначення рівня кардіоспецифічних біомаркерів у динаміці, ехокардіографію (включаючи СТЕ), МРТ серця з контрастуванням гадолінієм для підтвердження діагнозу гострого міокардиту і визначення правильної тактики ведення таких пацієнтів.

Мета роботи – оцінити ефективність глюкокортикоїдної терапії у хворих з міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, що розвинувся після перенесеної COVID-19 інфекції.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучили 32 хворих з гострим міокардитом (ГМ) з тяжким перебігом, що розвинувся в середньому через $(1,5 \pm 0,3)$ міс після перенесеної COVID-19 інфекції, підтвердженої за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Обстеження пройшли 18 чоловіків та 14 жінок, віком у середньому $(35,2 \pm 2,3)$ року, які мали знижену ФВ ЛШ, що становила $< 40\%$, і II або вище функціональний клас СН.

Діагноз міокардиту встановлювали на основі положень робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів (2013 р.) та Стандартів з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської асоціації кардіологів України (ВАКУ) [2, 14]. У всіх хворих діагноз міокардиту було підтверджено за допомогою МРТ з відстроченим контрастуванням – визначалося ≥ 2 діагностичних критеріїв захворювання згідно з Lake Louise критеріями [25]. Диференційну діагностику з гострим коронарним синдромом у сумнівних випадках проводили за допомогою коронарорентрикулографії

або комп'ютерної томографії коронарних судин. Досліджувані хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії або проходили контрольні обстеження в Експертному лікувально-діагностичному центрі міокардитів та кардіоміопатій ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. До початку проведення досліджень пацієнти надали інформовану згоду на обробку персональних даних.

Усі пацієнти отримували оптимальну медикаментозну терапію СН згідно зі Стандартами з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань ВАКУ [2]. ГК за відсутності протипоказань призначали згідно з алгоритмом, що передбачає попередню оцінку тяжкості міокардиту, наведеним у Стандартах з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської асоціації кардіологів України за 2020 р. [2]. Усім пацієнтам було призначено 3-місячний курс метилпреднізолону в дозі 0,25 мг/кг на добу, далі проводили поступове зниження дози на 1 мг у тиждень до повної відміни препарату через 6 міс від початку лікування. Аналіз результатів обстежень проводили в 1-й місяць від дебюту міокардиту до призначення ГК та через 6 міс спостереження.

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну двомірну ехокардіографію на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). У 2D-режимі в період систоли та діастолі обчислювали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єми ЛШ, які співвідносили до площі поверхні тіла й отримували індексовані показники – ІКДО та ІКСО ЛШ, ФВ ЛШ оцінювали біплановим методом дисків за Сімпсоном [31]. За допомогою СТЕ всім пацієнтам вимірювали величини повздовжньої, циркулярної і радіальної глобальної систолічної деформації (ПГСД, ЦГСД, РГСД) за описаною нами в попередніх наукових дослідженнях стандартною методикою за R. Lang [31]. Результати СТЕ представляли у вигляді абсолютних показників глобальної деформації та її швидкості.

МРТ серця проводили з використанням апарату Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла (Японія). Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в трьох режимах: до введення контрастного препарату (режим T2 Black blood FSat) для виявлення ділянки набряку в міокарді, протягом 3–5 хв після введення (раннє контрастування) та режимі відстроченого контрастування через 10–15 хв після введення гадовісту. Кількісний аналіз ділянок накопичення контрасту в ранню та відстрочену фазу проводили згідно зі стандартизованою

методикою візуалізації 17-сегментарної будови міокарда ЛШ [25].

Імунологічні дослідження виконували в периферичній крові, взятій натще з визначенням:

– рівнів прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β та ФНП- α у сироватці крові методом імуноферментного аналізу;

– вмісту кардіоспецифічних антитіл (АТ) до кардіального L-міозину (КМ) та β_1 -адренорецептора (β_1 -АР) за допомогою тест-системи ЕЛІ-Вісцеротест.

Усі пацієнти протягом 3 міс отримували метилпреднізолон у дозі 0,25 мг/кг на добу, далі проводили поступове зниження дози на 1 мг у тиждень до повної відміни препарату через 6 місяців від початку лікування. Аналіз результатів обстежень проводили в 1-й місяць від дебюту міокардиту до призначення ГК та через 6 міс спостереження.

Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) та програми Statistica 6.0 (Statsoft, США). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m), критерій статистичної значущості (t) і значення статистичної значущості (p). Для оцінки статистичної значущості відмінностей у різних клінічних групах використовували тест Ст'юдента. При $p < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні порівняльного аналізу показників ехокардіографії було встановлено, що через 6 міс під впливом лікування відбулося суттєве зменшення проявів кардіомегалії, про що свідчив менший на 18,5 % ІКДО ЛШ ($p < 0,01$) порівняно з таким до призначення ГК (табл. 1). Також через 6 міс спостерігали поліпшення систолічної функції ЛШ, свідченням чого були більша на 23,8 % величина ФВ ЛШ та більший на 39,8 % показник ПГСД ($p < 0,01$) порівняно з вихідними даними.

Аналіз результатів МРТ серця показав, що через 6 міс лікування частота виявлення запальних змін міокарда – набряку і гіперемії (про наявність яких свідчила присутність раннього контрастування та посилення інтенсивності T2 сигналу) зменшилася майже вдвічі (рисунки). При цьому частота виявлення відстроченого контрастування, що свідчить про наявність фібротичних змін міокарда, фактично не змінилася і залишилася на рівні близько 40 %.

Після завершення 6-місячного курсу терапії ГК кількість сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, зменшилася з $(6,22 \pm 0,77)$ до $(2,89 \pm 0,45)$

Таблиця 1

Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників хворих з міокардитом протягом 6 міс спостереження ($M \pm m$)

Показник	До призначення ГК	Через 6 міс лікування
ІҚДО ЛШ, мл/м ²	108,2±7,1	88,2±6,5*
ІКСО ЛШ, мл/м ²	71,5±6,2	48,9±6,3*
ФВ ЛШ, %	33,9±2,6	44,5±3,0*
ПГСД, %	7,4±1,0	12,3±1,2*
ЦГСД, %	9,2±1,1	11,6±1,2
РГСД, %	17,3±2,1	18,8±2,8

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до призначення ГК ($p < 0,01$).

сегмента ($p < 0,001$), а кількість сегментів з наявністю фібротичних змін статистично значуще не змінилася.

За результатами дослідження імунологічних біомаркерів було встановлено, що через 6 міс лікування відбулося статистично значуще зниження концентрацій прозапальних цитокінів: вміст ІЛ-1 β знизився на 43,2 %, а вміст ФНП- α на 69,1 % ($p < 0,01$) порівняно з такими до призначення лікування. Аналіз вмісту кардіоспецифічних антитіл показав, що концентрація АТ до КМ через 6 міс зменшилася на 55,7 %, а концентрація АТ до β_1 -АР – на 31,3 % порівняно з вихідними даними.

В обговоренні отриманих результатів необхідно відзначити, що використання ГК у хворих з міокардитом, який розвинувся після COVID-19 інфекції,

Таблиця 2

Вміст прозапальних цитокінів та кардіоспецифічних автоантитіл у хворих з міокардитом протягом 6 міс спостереження ($M \pm m$)

Показник	До призначення ГК	Через 6 міс лікування
ІЛ-1 β , пг/мл	16,2±2,3	9,2±1,3**
ФНП- α , пг/мл	27,2±4,1	8,4±2,3**
АТ до КМ, од. опт. пл.	7,18±1,12	3,18±0,72**
АТ до β_1 -АР, од. опт. пл.	0,99±0,11	0,68±0,09*

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до призначення ГК: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

було ефективним щодо зменшення дилатації ЛШ та поліпшення його систолічної функції. Це, очевидно, було пов'язано із суттєвими протизапальними ефектами ГК, застосування яких привело до значного зменшення частоти виявлення запальних змін міокарда (набряку і гіперемії) та зменшення кількості сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, у 2,5 разу. Підтвердженням ефективності ГК щодо зменшення проявів запалення стало статистично значуще зниження концентрацій прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл. Слід відзначити, що застосування ГК не супроводжувалося збільшенням частоти виявлення відстроченого контрастування, що свідчить про наявність фібротичних змін міокарда, які, за даними світової літератури, асоціюються з розвитком аритмічних усклад-



Рисунок. Частота виявлення патологічних змін при МРТ серця у хворих з міокардитом протягом 6 місяців спостереження.

нень і погіршенням перебігу серцевої недостатності у хворих з міокардитом [14, 21, 40].

ВИСНОВКИ

1. Використання глюкокортикоїдів у хворих з міокардитом після COVID-19 інфекції супроводжується суттєвим зменшенням об'єму запального

ураження лівого шлуночка та зниженням концентрації прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл.

2. Застосування 6-місячного курсу глюкокортикоїдної терапії у хворих з міокардитом, що розвинувся після COVID-19 інфекції, може бути ефективним для зменшення кардіомегалії та поліпшення скоротливої здатності лівого шлуночка.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт статті – В.К., О.Н., Н.Т., С.Ч.; збір матеріалу, написання тексту – О.Н., С.Ч., Р.К., Н.Т., Й.Г., Є.Т.; редагування тексту – В.К., О.Н.

Література

1. Болдуева С.А., Руслякова И.А., Захарова О.В., Рождественская М.В. Осложненное течение коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента старческого возраста с тяжелой сердечно-сосудистой патологией // Кардиология.– 2021.– Vol. 61 (3).– P. 115–120. doi: 10.18087/cardio.2021.3.n1355.
2. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– 4-те вид.– Київ: Моріон, 2020.– 240 с.
3. Сугралиев А.Б. Поражения сердца у больных COVID-19 // Кардиология.– 2020.– Vol. 61 (4).– P. 15–23. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1408.
4. Abdelnabi M., Eshak N., Saleh Y., Almaghraby A. Coronavirus Disease 2019 Myocarditis: Insights into Pathophysiology and Management // Eur. Cardiol. – 2020.– P. e51. doi: 10.15420/ecr.2020.16.
5. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 20, 2020. professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp.
6. Argulian E., Sud K., Vogel B. et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection // JACC. Cardiovasc. Imaging.– 2020.– Vol. 13 (11).– P. 2459–2461. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.010.
7. Atri D., Siddiqi H., Lang J. et al. COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies // JACC.– 2020.– Vol. 5 (5).– P. 518–536. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002.
8. Badkoubeh R.S., Khoshavi M., Laleh V. et al. Imaging data in COVID-19 patients: focused on echocardiographic findings // Intern. J. Cardiovasc. Imaging. – 2021.– Vol. 37.– P. 1629–1636. doi: 10.1007/s10554-020-02148-1.
9. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // Diabetes Metab. Syndr.– 2020.– Vol. 14 (3).– P. 247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
10. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report // New Engl. J. Med.– 2020.– Vol. 383.– P. 1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
11. Benjamin J., Rodriguez C., Lange R.A., Mukherjee D. Gamut of cardiac manifestations and complications of COVID-19: a contemporary review // J. Investig. Med.– 2020.– Vol. 68.– P. 1334–1340. doi: 10.1136/jim-2020-001592.
12. Bière L., Piriou N., Ernande L., Biederman R.W. Imaging of myocarditis and inflammatory cardiomyopathies // Arch. Cardiovasc. Dis.– 2019.– Vol. 112 (10).– P. 630–641. doi: 10.1016/j.acvd.2019.05.007.
13. Blyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models // Front Cardiovasc. Med.– 2019.– Vol. 6 (64).– P. 1–17. doi: 10.3389/fcvm.2019.00064.
14. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (33).– P. 2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/eh210.
15. Chen C., Zhou Y., Wang D. SARS-cov-2: A potential novel etiology of fulminant myocarditis // Herz.– 2020.– Vol. 45.– P. 230–232. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
16. Coyle J., Igbinomwanhia E., Sanchez-Nadales A. et al. A recovered case of covid-19 myocarditis and ards treated with corticosteroids, tocilizumab, and experimental AT-001 // JACC.– 2020.– Vol. 2 (9).– P. 1331–1336.
17. Duarte-Neto A.N., Caldini E.G., Gomes-Gouvêa M.S. et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C // Clin. Medicine.– 2021.– Vol. 35.– P. 100850. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100850.
18. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // Engl. J. Medicine.– 2020.– Vol. 382.– P. 1708–1720.
19. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol.– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
20. Han H., Xie L., Liu R. et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China // J. Med. Virol.– 2020.– Vol. 92.– P. 819–823. doi: 10.1002/jmv.25809.
21. Han Y., Chen T., Bryant J., Bucchiarelli-Ducci C. et al. Society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) guidance for the practice of cardiovascular magnetic resonance during the COVID-19 pandemic // J. Cardiovasc. Magnetic Resonance.– 2020.– Vol. 26.

22. He J., Wu B., Chen Y. Characteristic electrocardiographic manifestations in patients With COVID-19 // *Can. J. Cardiol.*– 2020.– Vol. 36.– P. 966.e1–966.e4. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.028.
23. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin // *Eur. Heart J.*– 2021.– Vol. 42 (2).– P. 206. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190.
24. Huang C., Wang Y., Xingwang L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.*– 2020.– Vol. 395 (10223).– P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
25. Hundley G.W., Bluemke A.D., Finn P.J. et al. ACCF/ACR/AHA/ NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents // *Circulation.*– 2010.– Vol. 55 (23).– P. 2614–2662. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.011.
26. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.*– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 819–822. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
27. Januzzi J.L. Troponin and BNP use in COVID-19 – American college of cardiology. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>.
28. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance // *Eur. Heart J.*– 2021.– Vol. 42 (19).– P. 1866–1878. doi: 10.1093/eurheartj/ehab075.
29. Laganà N., Marco C., Evangelista I. et al. Suspected myocarditis in patients with COVID-19. A multicenter case series // *Medicine (Baltimore).*– 2021.– Vol. 100 (8).– P. e24552. doi: 10.1097/MD.00000000000024552.
30. Maričić L., Mihić D., Sušić L., Loinjak D. COVID-19 Cardiac Complication – Myocarditis // *The Open COVID J.*– 2021. doi: 10.2174/2666958702101010001.
31. Lang M.R., Badano P.L., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2015.– Vol. 16 (3).– P. 233–271. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
32. Li L., Huang T., Wang Y. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis // *J. Med. Virol.*– 2020.– Vol. 92 (6).– P. 577–583. doi: 10.1002/jmv.25757.
33. Li Y., Li H., Zhu S. et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19 // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2020.– Vol. 13 (11).– P. 2287–2229. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
34. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // *JAMA Cardiol.*– 2020.– Vol. 5 (11).– P. 1281–1285. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
35. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis // *Progress Cardiovasc. Diseases.*– 2020.– Vol. 63.– P. 390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
36. Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience // *J. Med. Virol.*– 2020.– Vol. 92.– P. 814–818. doi: 10.1002/jmv.25801.
37. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review // *JAMA Cardiol.*– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 831–840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
38. Ozieranski K., Tyminska A., Jonik S. et al. Clinically Suspected Myocarditis in the Course of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus-2 Infection: Fact or Fiction? // *J. Card. Fail.*– 2021.– Vol. 27 (1).– P. 92–96. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.11.002.
39. Pirzada A., Mokhtar A.T., Moeller A.D. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? // *CJC Open.*– 2020.– Vol. 2(4).– P. 278–285. doi: 10.1016/j.cjco.2020.05.005.
40. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.*– 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
41. Sakibuzzaman M., Fariza T.T., Rahman S.M. et al. A Clinical Review of COVID-19 Associated Myocarditis. *Archives of Clinical and Biomedical Research.*– 2020.– Vol. 4 (5).– P. 468–480. doi: 10.26502/acbr.50170119.
42. Sawalha K., Abozenah M., Kadado A.J. et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome // *Cardiovasc. Revasc. Med.*– 2021.– Vol. 23.– P. 107–113. doi: 10.1016/j.carrev.2020.08.028.
43. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.*– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
44. Shi Y., Wang Y., Shao C. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses // *Cell Death Differ.*– 2020.– Vol. 27.– P. 1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
45. Singh A.K., Majumdar S., Singh R., Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective // *Sciencedirect.*– 2020.– Vol. 14 (5).– P. 971–978. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.054.
46. Sugimoto T., Dulgheru R., Bernard A. et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2017.– Vol. 18 (8).– P. 833–840. doi: 10.1093/ehjci/jex140.
47. Szekely Y., Lichter Y., Taieb P. et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-a Systematic Echocardiographic Study // *Circulation.*– 2020.– Vol. 142.– P. 342–353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.
48. Tschöpe C., Cooper L.T., Torre-Amione G., Linthout S.V. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults // *Circulation Research.*– 2019.– Vol. 124 (11).– P. 1568–1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
49. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19 // *New Engl. J. Med.*– 2020.– Vol. 382.– P. 1653–1659. doi: 10.1056/NEJMSr2005760.
50. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.*– 2020.– Vol. 395.– P. 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5/.
51. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.*– 2020.– Vol. 323.– P. 1061–1069.
52. Wit E., Feldmann F., Cronin J. et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection // *Proc. Natl. Acad. Sci.*– 2020.– Vol. 117.– P. 6771–6776.

53. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA. Intern. Med.*– 2020.– Vol. 180 (7).– P. 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
54. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *The Lancet Respir. Medic.*– 2020.– Vol. 8 (4).– P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
55. Yang C., Jin Z. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic – COV.69+ID-19 and cardiovascular diseases // *JAMA Cardiol.*– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 743. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0934.
56. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2020.– Vol. 17 (5).– P. 259–260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
57. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.*– 2020.– Vol. 395.– P. 1054–1062.
58. Zumla A., Niederman M.S. Editorial: The explosive epidemic outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the persistent threat of respiratory tract infectious diseases to global health security // *Cur. Opinion Pulmonary Med.*– 2020.– Vol. 26 (3).– P. 193–196. doi: 10.1097/MCP.0000000000000676.

COVID-19-асоциированный миокардит: собственный опыт патогенетического лечения

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Н.С. Титова, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко, И.И. Гиреш, Е.Ю. Титов

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить эффективность глюкокортикоидной терапии у больных с миокардитом со сниженной фракцией выброса левого желудочка, который развился после перенесенной COVID-19 инфекции.

Материалы и методы. Представлены результаты терапии глюкокортикоидами у 32 больных в возрасте (35,2±2,3) года с острым миокардитом, развившимся после перенесенной COVID-19 инфекции, и фракцией выброса левого желудочка < 40 %. Всем пациентам был назначен 3-месячный курс метилпреднизолона в дозе 0,25 мг/кг с последующим постепенным снижением дозы на 1 мг в неделю до полной отмены через 6 мес от начала лечения.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов обследований проводили в 1-й месяц от дебюта миокардита до назначения глюкокортикоидов и через 6 мес наблюдения. Через 6 мес произошло уменьшение на 18,5 % индекса конечнодиастолического объема, увеличение на 23,8 % фракции выброса левого желудочка и на 39,8 % величины продольной глобальной систолической деформации. При МРТ сердца количество сегментов левого желудочка с воспалительными изменениями уменьшилось с (6,22±0,77) до (2,89±0,45) сегмента, а количество сегментов с наличием фибротических изменений статистически значимо не изменилось. Через 6 мес лечения статистически значимо снизились концентрации провоспалительных цитокинов и кардиоспецифических антител.

Выводы. Применение 6-месячного курса глюкокортикоидной терапии у больных с миокардитом, развившимся после COVID-19 инфекции, приводило к улучшению сократительной способности левого желудочка на фоне существенного уменьшения объема воспалительного поражения левого желудочка и снижению концентрации провоспалительных цитокинов и кардиоспецифических антител.

Ключевые слова: COVID-19, острый миокардит, сердечная недостаточность, диагностика, лечение, глюкокортикоиды.

COVID-19-associated myocarditis: single center experience of pathogenetic treatment

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, N.S. Titova, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko, I.I. Giresh, E.Yu. Titov

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with myocarditis with reduced left ventricular ejection fraction that developed after COVID-19 infection.

Materials and methods. The results of glucocorticoid therapy in 32 patients aged (35.2±2.3) years with acute myocarditis after COVID-19 infection and left ventricular ejection fraction <40 % are presented. All patients were prescribed a 3-month course of methylprednisolone at a daily dose of 0.25 mg/kg, followed by a gradual dose reduction of 1 mg per week until complete withdrawal 6 months after the start of treatment.

Results and discussion. The analysis of the results of the examinations was performed in the 1st month from the onset of myocarditis to the appointment of glucocorticoids and after 6 months of observation. Six months later, the end-diastolic volume index decreased by 18.5 %, the left ventricular ejection fraction increased by 23.8 %, and the longitudinal global systolic strain increased by 39.8 %. On cardiac MRI, the number of left ventricular segments affected by inflammatory changes decreased from 6.22±0.77 to 2.89±0.45 segments, and the number of segments with fibrotic changes did not change significantly. After 6 months of treatment, there was a significant decrease in the concentrations of proinflammatory cytokines and cardiospecific antibodies.

Conclusions. The use of a 6-month course of glucocorticoid therapy in patients with myocarditis that developed after COVID-19 infection improved the contractility of the left ventricle against the background of a significant reduction in inflammatory lesions of the left ventricle and reduced concentrations of proinflammatory cytokines and cardiospecific antibodies.

Key words: COVID-19, acute myocarditis, heart failure, diagnosis, treatment, glucocorticoids.