

## Clinical case

*Kozhokaru A.B., Shmyrev V.I., Orlova A.S., Ustinskaja S.A.*

### **144** Comorbidity and epilepsy in clinical practice: a case report

*Stepanyan M.A., Kondrakhov S.V., Artemenkova E.Yu., Smolina L.L., Kadin L.A., Kaliuzhnyi V.G., Kugushev I.O.*

### **150** Neurosurgical treatment of brain stem cavernous malformations

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати и информации Российской Федерации под названием «Кремлевская медицина. Клинический вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,  
перерегистрирован 18.11.2005 г.  
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

## Клинический случай

*Кожокару А.Б., Шмырев В.И., Орлова А.С., Устинская С.А.*

### **144** Коморбидность и эпилепсия в клинической практике: описание клинического случая

*Степанян М.А., Кондрахов С.В., Артеменкова Е.Ю., Смолина Л.Л., Кадин Л.А., Калюжный В.Г., Кугушев И.О.*

### **150** Нейрохирургическое лечение кавернозных мальформаций ствола головного мозга

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Кремлевская медицина. Клинический вестник» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Сдано в набор 03.09.2020 г.  
Подписано в печать 28.09.2020 г.  
Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.  
Авт. листов 10,1. Усл -печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 59  
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.  
Полиграфическое исполнение журнала —  
ООО «Печатный салон ШАНС»

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

## СОГЛАСОВАННАЯ ЭКСПЕРТНАЯ ПОЗИЦИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФУЛЬМИНАНТНОГО МИОКАРДИТА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

**О.Ш. Ойноткинова<sup>1,2,3,6</sup>, О.М. Масленникова<sup>2</sup>, В.Н. Ларина<sup>3</sup>, Е.В. Ржевская<sup>4</sup>, А.В. Сыров<sup>5</sup>, Е.И. Дедов<sup>3</sup>, Е.В. Крюков<sup>6</sup>, Е.В. Есин<sup>2</sup>, М.В. Журавлева<sup>7</sup>, М.И. Воевода<sup>8</sup>, А.А. Спасский<sup>3</sup>, П.Г. Шахнович<sup>6</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» ДЗМ, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва,

<sup>4</sup>ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва,

<sup>5</sup>ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» ДЗМ, Москва,

<sup>6</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва,

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва,

<sup>8</sup>ФГБУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Академии наук Российской Федерации, Новосибирск

## AN AGREED EXPERT POSITION ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FULMINANT MYOCARDITIS UNDER COVID-19 PANDEMICS

**O.Sh. Oinotkinova<sup>1,2,3,6</sup>, O.M. Maslennikova<sup>2</sup>, V.N. Larina<sup>3</sup>, E.V. Rzhenskaya<sup>4</sup>, A.V. Syrov<sup>5</sup>, E.I. Dedov<sup>3</sup>, E.V. Kryukov<sup>6</sup>, E.V. Esin<sup>2</sup>, M.V. Zhuravleva<sup>7</sup>, M.I. Voevoda<sup>8</sup>, A.A. Spassky<sup>3</sup>, P.G. Shakhnovich<sup>6</sup>, T.Yu. Demidova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Research Institute of health organization and medical management, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia,

<sup>4</sup>Polyclinic № 1 of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>5</sup>Consulting and diagnostic center № 6, Moscow, Russia,

<sup>6</sup>Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, Moscow, Russia,

<sup>7</sup>Sechenov University, Moscow, Russia,

<sup>8</sup>Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

**E-mail:** olga-oinotkinova@yandex.ru

### Аннотация

Представлено российское экспертное консенсусное заявление по диагностике и лечению фульминантного миокардита (ФМ), подготовленное Национальным обществом по изучению проблем липидологии и ассоциированных метаболических заболеваний, Межрегиональным обществом внутренней, спортивной и профилактической терапии, основанное на клинических рекомендациях Российского кардиологического общества, данных китайского клинического исследования (NCT03268642), экспертных рекомендациях по клиническому лечению повреждений миокарда, связанных с новой коронавирусной инфекцией, Национального гериатрического клинического медицинского исследовательского центра, отделения сердечно-сосудистых заболеваний китайского гериатрического общества, отделения кардиологии Пекинской Медицинской Ассоциации. Обсуждаются вопросы патогенеза, диагностики и лечения повреждения миокарда и ФМ у больных, инфицированных SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19. Представлены клинические особенности и диагностические критерии ФМ, комплексная схема лечения повреждения миокарда и ФМ, направленная на поддержание жизнедеятельности в условиях COVID-19. Предложенный протокол ведения пациентов с повреждением миокарда, инфицированных SARS-CoV-2, адаптирован с учетом клинического опыта работы китайских экспертов с таким контингентом больных, а протокол по антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии предложен Медицинским центром МГУ.

**Ключевые слова:** COVID-19, вирус SARS-CoV-2, повреждение миокарда, фульминантный миокардит, цитокиновый шторм.

### Abstract

The article presents the Russian expert consensus statement on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis (FM). This statement has been prepared by National Society on Lipidology and Associated Metabolic Diseases, Interregional Society of Internal, Sports and Preventive Therapy based on the clinical guidelines of Russian Cardiology Society and database of Chinese

clinical research ((NCT03268642), on expert recommendations on the clinical care of myocardium disorders associated with a new corona viral infection which were developed by National Geriatrics Clinical Center as well as by the cardio-vascular department of Chinese Geriatric Society and cardiologic department of Beijing Medical Association. The authors discuss pathogenesis, diagnostics and treatment of myocardium disorders in FM in patients infected with SARS-CoV-2 under COVID-19 pandemics. The authors also propose a protocol for treating patients infected with SARS-CoV-2 and having myocardium disorders. The protocol uses clinical experience of Chinese experts who worked with such groups of patients. The protocol on anticoagulant and anti-platelet therapy was proposed by the Medical Center of Moscow State University.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2 virus, myocardial disorders, fulminant myocarditis, cytokine storm

*Ссылка для цитирования: Ойроткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И., Крюков Е.В., Есин Е.В., Журавлева М.В., Воевода М.И., Спасский А.А., Шахнович П.Г. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 5-19.*

В современных условиях мировой пандемии вируса SARS-CoV-2 вопросы патогенеза и лечения COVID-19 являются приоритетным направлением. Неспецифичность и гетерогенность клинической картины COVID-19 затрудняют своевременную диагностику заболевания и неизбежно приводят к быстрому прогрессированию симптомов с развитием тех или иных осложнений, нередко угрожающих жизни. К числу актуальных вопросов относится предположение, выдвинутое китайскими экспертами, о новом звене в патогенезе COVID-19 и влиянии вируса SARS-CoV-2 на повреждение миокарда с развитием фульминантного миокардита (ФМ).

В условиях настоящей пандемии тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом (SARS-CoV-2), следует рассматривать в качестве предиктора и потенциально источника повреждения миокарда и развития ФМ. По данным разных авторов, при COVID-19 острое повреждение миокарда возникает от 12 до 28-30%. У пациентов с повреждением миокарда, связанным с коронавирусной пневмонией, необходимо обращать внимание на конкретные клинические проявления и симптомы, а также специфические анализы для определения повреждения миокарда и выбора лечения.

### **1. Определение повреждения миокарда, обусловленного коронавирусной SARS-CoV2 - инфекцией при COVID-19**

Фульминантный миокардит при COVID-19 - молниеносное тяжелое воспалительное повреждение сердечной мышцы вирусом SARS-CoV2, опосредованное повреждающим действием ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), с системным воспалительным ответом через иммунные механизмы, цитокиновый шторм, с макро- и микроваскулярным поражением тканей сердца, развитием гипоксии и дисфункции миокарда со стремительно развивающейся острой сердечной недостаточностью (ОСН), гипотен-

зией, кардиогенным шоком и/или жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, проявляющееся повышением маркеров повреждения миокарда (сывороточный тропонин I/T (сTnI/сTnT)) выше 99-го перцентиля и воспаления. Дебют болезни всегда внезапный [1-6], летальность может достигать 50-70% на ранней стадии заболевания [7, 8-10].

**Рекомендации.** Риск развития ФМ должен быть оценен у всех пациентов с пневмонией, поступивших в больницу с COVID-19.

**Причины смертности больных COVID-19:** в 53% дыхательная недостаточность, в 33% сочетание дыхательной и сердечной недостаточности, в 7% сердечная недостаточность.

По данным китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, основанных на достаточно большой серии случаев COVID-19, общий коэффициент летальности составляет 2,3% (1023 случая смерти среди 44 672 подтвержденных случаев).

#### **Предикторы неблагоприятного прогноза**

Возраст старше 65 лет (летальность 3-11%).

Мужской пол (летальность 3,6% у мужчин против 1,6% у женщин).

Сопутствующие заболевания:

- сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (летальность 10,5%);
- заболевания легких (летальность 6,3%);
- сахарный диабет (летальность 7,3%);
- злокачественные новообразования (летальность 7,2%).

Предшествующая иммуносупрессивная терапия.

Полиорганная недостаточность.

#### **Факторы, участвующие в развитии повреждения миокарда и ФМ**

Точный патофизиологический механизм повреждения миокарда и развития фульминантного миокардита вследствие COVID-19 полностью не изучен. При этом не менее чем у 35% пациентов с

тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса (SARS-CoV) в миокарде был обнаружен положительный геном SARS-CoV, что повышает вероятность прямого повреждения кардиомиоцитов вирусом SARS-CoV-2 и может иметь тот же механизм, что и SARS-CoV, поскольку два вируса очень гомологичны по геному. Следует рассматривать несколько механизмов, участвующих в повреждении миокарда и развитии ФМ при инфицировании вирусом SARS-CoV-2.

1. SARS-CoV - опосредованное воспаление и повреждение миокарда вследствие пониженной регуляции миокардиального АПФ2, обладающего карбоксимонопептидазным действием. АПФ2 может быть основным патофизиологическим механизмом повреждения и дисфункции миокарда. АПФ2 функционирует в качестве рецептора коронавируса «тяжелого острого респираторного синдрома» (SARS-CoV) и, взаимодействуя с SARS-CoV, обуславливает воспаление и повреждение миокарда в сочетании с понижающей регуляцией миокардиального АПФ2МРНК и потерей белка АПФ2. Экспрессия АПФ2 ограничена главным образом эндотелиальными клетками артерий, артериол и венул в различных органах, включая сердце, легкие и почки. У пациентов, умерших от SARS, наличие SARS-CoV в сердце было связано с большей инфильтрацией макрофагов и повреждением миокарда в сочетании со снижением экспрессии белка АПФ2 в миокарде.

2. Вирусная инфекция сопровождается прямым повреждением сосудистой стенки и развитием эндотелиальной дисфункции, реактивным выплеском большого количества цитокинов и воспалительных факторов. В ответ на вирусную инфекцию происходит активация клеточного и гуморального иммунного ответа. Дисбаланс ответов T-helper 1 и T-helper 2 приводит к цитокиновому шторму и ряду иммунных реакций, стимулируются инфильтративные воспалительные и тканевые клетки, такие, как интерлейкин-1 или -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), эндотелиальные адгезионные молекулы, а также фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), развивается локальная клеточная токсемия миокарда с системным повреждением кардиомиоцитов. Таким образом, миокард повреждается в результате последующей цитотоксической и антиген-антительной реакции.

3. Токсемия, гипоксемия, дыхательная недостаточность влекут за собой дисбаланс в кислородном обеспечении миокарда и сопровождаются развитием шока/гипотензии или тяжелой артериальной гипертензии, стойкой аритмии, брадикардии. Сердечно-сосудистые причины: со-

путствующие хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз, ИБС, кардиомиопатия, тромбоэмболия легочной артерии. У больных с атеросклеротическим процессом и ИБС образование воспалительных цитокинов на фоне SARS-CoV2 усугубляет повреждение кардиомиоцитов вследствие нарушений микро- и макроциркуляции, вирусной блокады транскапиллярного звена и сопровождается эндотелиальной дисфункцией, дестабилизацией атеросклеротической бляшки с ее разрывом и развитием микротромбозов, уменьшением коронарного кровотока, снижением снабжения миокарда кислородом и энергетическим дефицитом на уровне митохондрий и миофибрилл, снижением сократительной способности миокарда и развитием нарушений ритма. В этих условиях пациенты с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом находятся в зоне экстремального сердечно-сосудистого и полиорганного риска и среди них наиболее высока вероятность летальных исходов.

Системные заболевания: сепсис, нарушение функции почек и печени, сахарный диабет отягощают течение ФМ.

От 7 до 28% пациентов с COVID-19 имеют различные формы миокардиального повреждения. По данным уханьских врачей, 14,2% из 52 пациентов имели повышение уровня сTnI и сTnT, также описан 191 пациент с повышенным сTnI или сTnT. Это позволяет выделить два блока: 1 – ый блок – пациенты с функционально незначимым повреждением миокарда, когда отмечается незначительное изолированное повышение тропонина без функциональных нарушений, отсутствуют те или иные изменения на ЭКГ, ЭхоКГ; 2 – ой блок – пациенты с отягощенным соматическим анамнезом и клинически значимым повреждением миокарда с клиникой ФМ, повышенным тропонин-тестом, теми или иными изменениями на ЭКГ, сниженной фракцией выброса на ЭхоКГ.

#### Клинические варианты поражения миокарда при COVID-19

В 7% случаев развивается миокардит с ОШН по данным аутопсийного исследования.

Острое повреждение миокарда возникает от 12 до 28% случаев [11, 12].

В 33% случаев сочетанное повреждение миокарда способствовало ухудшению течения заболевания, приводя к развитию фатальных событий.

Острый коронарный синдром (ОКС).

Частота нарушений ритма сердца у симптомных пациентов с COVID-19 составляет 7-17%: желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков (ЖТ/ФЖ) - в 5,9% случаев среди госпи-

тализированных пациентов, у пациентов с повышением уровня тропонина – до 17,3% случаев.

### Диагностические критерии повреждения миокарда

#### Симптомы и клинические признаки повреждения миокарда, связанные с COVID-19

1. Пациенты с клиническими признаками повреждения миокарда имеют различную выраженность манифестации. Симптомы неспецифичны: сердцебиение, затрудненное дыхание, одышка, боли в груди, головокружение, сильная слабость и потеря аппетита, преходящие изменения на ЭКГ. Следует обращать внимание на симптомы обморока [4, 33, 35].

2. Характерны лихорадка выше 38°C, заложенность носа, фарингит, кашель, диарея. Эти симптомы могут длиться в течение 3-5 дней или дольше и обычно игнорируются пациентами и даже врачами, хотя являются важными подсказками при диагностике миокардита, поэтому важен тщательный сбор анамнеза.

3. Быстрое, в течение короткого времени, прогрессирование и развитие симптомов тяжелой сердечной недостаточности или недостаточности кровообращения, проявляющейся в виде гипотензии и кардиогенного шока, а также жизнеугрожающих аритмий.

4. В течение 2 нед эта форма миокардита может завершиться либо полным выздоровлением и восстановлением функции левого желудочка, либо (значительно реже) быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, стойкой гипотонией и летальным исходом.

По данным европейских клиник, у 72% пациентов имеется одышка, у 32% – боль в груди и у 18% – аритмии [7]. По данным больницы Тундзи, в Ухане 90% пациентов поступают с одышкой, а 10% – из-за синкопе или после сердечно-легочной реанимации. Артериальное давление: гипотензия развивается очень часто из-за тяжелой сердечной дисфункции и аномальной сосудистой реактивности на фоне общей токсической реакции. Дыхание: тахипноэ (более 30 дыхательных движений в минуту), угнетение дыхания (может быть менее 10 дыхательных движений в минуту в тяжелых случаях) и нарушение насыщения артериальной крови кислородом (часто ниже 90%, может достигать 40-50%).

Аритмии возникают у 16,7% госпитализированных больных с COVID-19 и пневмонией. Частота сердечных сокращений (ЧСС): тахикардия (часто более 120 уд/мин) или брадикардия (менее 50 уд/мин). Синусовая тахикардия, особенно в ночное время, является одним из наиболее

очевидных признаков повреждения миокарда. ЧСС может превышать 100 уд/мин, а может быть и выше 160 уд/мин. Тахикардия и увеличение ЧСС непропорциональны повышению температуры тела (часто >10 ударов в минуту на один градус Цельсия), что не очень специфично, но это важная деталь при постановке диагноза ФМ, обусловленного COVID-19 [32].

#### Клинические проявления ФМ

Острая боль в груди, перикардит или псевдоишемия.

Впервые возникшая (от нескольких дней до 3 мес) одышка или ее усиление в покое или при нагрузке и/или утомляемость или её усиление с признаками лево- и/или правожелудочковой недостаточности или без таковых.

Ощущение сердцебиения, и/или симптомы аритмии неясного генеза и/или синкопе, и/или предотвращенная внезапная сердечная смерть.

Кардиогенный шок неясного генеза.

Клинически заподозрить миокардит позволяет наличие  $\geq 1$  клинического признака и соответствие  $\geq 1$  диагностическому критерию из разных категорий в отсутствие:

1. ИБС, выявленной в ходе коронарографии (стеноз коронарных артерий  $\geq 50\%$ ).

2. Известного сердечно-сосудистого заболевания или внесердечных причин, которые могли привести к данной картине (болезни клапанов, врожденные пороки сердца, гипертиреозидизм и т.д.).

Чем большему числу критериев соответствует рассматриваемый случай, тем выше должна быть настороженность врача в отношении миокардита.

**Исследование области сердца.** Границы сердца обычно нормальные. Из-за снижения сократительной способности тоны сердца глухие, можно услышать третий дополнительный тон, ритм галопа. Из-за дисфункции левого желудочка или осложненной пневмонии в легких выслушиваются влажные хрипы. Правожелудочковая сердечная недостаточность встречается редко.

**Рекомендации.** Рассмотреть возможность повреждения миокарда и развития ФМ независимо от возраста у пациентов с дыхательной недостаточностью и пневмонией, внезапным ухудшением самочувствия, снижением артериального давления, с сопутствующими ССЗ на фоне COVID-19.

## II. Лабораторный контроль

### Клинические анализы крови

Количество нейтрофилов и их соотношение в начале заболевания может не изменяться или

через 2-3 дня повышаться, свидетельствуя о присоединении бактериальной инфекции. Стойкое снижение количества нейтрофилов указывает на плохой прогноз. Снижение числа тромбоцитов вследствие миелосупрессии имеет неблагоприятный прогноз. Лейкоцитоз является маркером присоединения бактериальной инфекции. Скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка (СРБ) могут повышаться, но не являются специфическими признаками.

#### Маркеры повреждения миокарда

1. Повышение уровня тропонин-теста (сTnI или сTnT) >99 процентиля (>28 нг /мл).
2. Повышение миокардиальных ферментов - креатинкиназы или изофермента креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и миоглобина.
3. Резкое повышение мозгового натрийуретического пептида (BNP или NT-BNP), что свидетельствует о тяжелом повреждении миокарда. При остром повреждении миокарда на фоне коронавирусной инфекции у 13 пациентов (25,0%) имелся повышенный уровень BNP (>100 нг/л) [41].

#### Воспалительные маркеры

Увеличивается уровень цитокинов, включая ФНО, ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-1, и молекул эндотелиальной адгезии.

Прогностическое значение определения маркеров повреждения миокарда

Повышение уровня сTnI или сTnT выявлено у 20% пациентов с COVID-19. Для этой группы характерны:

- более высокий уровень лейкоцитов, СРБ, прокальцитонина;
- более низкий уровень лимфоцитов;
- более тяжелое течение (ОРДС в 58,5% против 14,7%);
- повышение D-димера [39].

**Примечание.** О чем может свидетельствовать повышение сTnI или сTnT у пациентов с COVID-19?

- Повышение и/или понижение уровня тропонина часто встречается у пациентов с острыми респираторными инфекциями и коррелирует со степенью тяжести заболевания. Изменение уровня тропонина может наблюдаться при COVID-19, особенно при использовании высокочувствительных методов его определения сTnI или сTnT.

- Повышение уровня высокочувствительных сTnI или сTnT при COVID-19 может быть обусловлено миокардитом, в частности, в случаях, когда он манифестирует с острой левожелудоч-

ковой недостаточности. Это может быть связано с высокой плотностью рецепторов АПФ2, с которыми связывается SARS-CoV-2, в миокарде.

- Всегда существует риск развития инфаркта миокарда (ИМ) 1 –го типа в результате разрыва бляшки, который может быть спровоцирован инфекцией, а также ИМ 2 –го типа при несоответствии потребности миокарда в кислороде и его доставки. Для диагностики ИМ необходимо учитывать не только повышение или снижение уровня сTnI или сTnT, но и клинические проявления инфаркта и изменения на ЭКГ.

- Аномальный уровень сTnI или сTnT не является эквивалентом диагноза миокардит или ИМ.

#### III. Серологическое тестирование

Специфичные к CoV-19 антитела IgM дают положительный результат через 3-5 дней после появления симптомов. Титр антител IgG повышается в 4 раза или более в фазе восстановления по сравнению с острой фазой, что может помочь в ранней диагностике ФМ вследствие инфицирования SARS-CoV2.

#### IV. ЭКГ/Холтеровское мониторирование/стресс-тесты

В ходе ЭКГ в 12 отведениях/Холтеровского мониторирования/стресс-тестов выявление новых патологических изменений в виде атриовентрикулярной блокады I-III степени или блокады ножки пучка Гиса, изменения ST/T (с подъемом сегмента ST или без, инверсия зубца T), остановки синусового узла (синус-арест), желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков и асистолии, фибрилляции предсердий, снижения высоты зубца R, задержки межжелудочкового проведения (расширение комплекса QRS > 120 мс), патологического зубца Q, низкого вольтажа, частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭС), наджелудочковой тахикардии. Низкоамплитудная ЭКГ, особенно прекардиальных отведений, является признаком диффузного и тяжелого миокардиального повреждения. Распространены изменения сегментов ST-T, отражающие аномальную реполяризацию миокарда. Некоторые пациенты могут иметь изменения на ЭКГ, сходные с типичным острым инфарктом миокарда (ОИМ), такие как специфическое дугообразное повышение сегмента ST. Следует обратить внимание на то, что ЭКГ переменна, поэтому всем пациентам с ФМ должен проводиться постоянный мониторинг ЭКГ.

Из 138 госпитализированных больных с коронавирусной пневмонией аритмии зарегистриро-

ваны у 16,7%, а при остром поражении миокарда - у 7,2% больных [5].

#### V. Функциональные и структурные изменения при визуализационных исследованиях сердца (ЭхоКГ)

Впервые возникшие и необъяснимые другими причинами структурные и функциональные изменения в правом и/или левом желудочке (в том числе случайно выявленные у бессимптомных пациентов):

1. Локальное нарушение сократимости стенки желудочка или нарушение глобальной систолической или диастолической функции с дилатацией желудочков или без нее, с перикардальным выпотом (гидроперикард наблюдается в 15% случаев) или без такового, с внутрисполостными тромбами или без таковых [8]. Снижение сократительной способности миокарда с резким снижением фракции выброса сердца - иногда до 10%. Может повышаться соотношение между ранней скоростью митрального притока и ранней диастолической скоростью митрального кольца ( $E/e'$ ), что указывает на снижение диастолической функции, но оно возвращается к норме в течение нескольких дней по мере улучшения состояния пациента.

2. Диффузное снижение подвижности стенки желудочка вследствие снижения сократительной способности миокарда, обусловленного тяжелым диффузным воспалением, - ранний признак ФМ. Быстрое прогрессирование повреждения миокарда происходит на ранней стадии.

3. Изменения в размерах полостей сердца: сохраняются нормальными или незначительное увеличение, в редких случаях видны увеличенные полости левого желудочка. Отсутствие выраженной дилатации камер сердца, отек миокарда.

4. Толщина межжелудочковой перегородки или стенки левого желудочка может увеличиваться в результате воспалительного отека миокарда. Может визуализироваться утолщенная или истонченная стенка желудочков, пониженная эхогенность, вновь регистрируемая митральная регургитация и повышение давления в легочных артериях и т.д. [40].

5. Движение стенки желудочка может демонстрировать аномалии из-за асимметрии или неравномерного воспаления и повреждения миокарда. Все эти изменения могут вернуться к норме в течение 1,5-2 нед при эффективном лечении [13]. При наличии прикроватной ЭхоКГ рекомендовано выполнять исследование каждый день или несколько раз в день, чтобы обеспечить динамическую оценку сократительной функции миокарда.

#### VI. Тканевая характеристика при МРТ сердца

Отек и/или наличие очагов отсроченного контрастирования гадолинием, характер которых типичен для миокардита.

#### VII. Рентгенография грудной клетки

Увеличение корней легких, увеличенные верхние легочные тени и нечеткие легочные поля указывают на легочный застой или отек легких, вызванный дисфункцией левого желудочка. При остром альвеолярном отеке легких бабочковидные корни легких и большая площадь сливных теней в легочных полях. Так называемое «белое легкое» может наблюдаться, когда состояние осложняется альвеолярным пневмонитом с легочным застоем вследствие выраженной сердечной недостаточности. Все поле легких инфильтрировано воспалительными клетками, и при прогрессировании развивается тяжелое диффузное поражение, коррелирующее с развитием респираторного дистресс-синдрома и гипоксемии. Может наблюдаться плевральный выпот и междолевое утолщение плевры. При наличии пневмонита тень сердца небольшая или слегка увеличена.

#### VIII. Коронарная ангиография (КА)

КА рекомендуется для дифференциации ФМ от ОИМ. Хотя КА инвазивный метод и несет в себе риск смерти, ретроспективный анализ современных данных не показывает увеличения смертности при срочной ангиографии. При этом следует использовать меньше контрастного вещества, чтобы избежать его ингибирующего действия на сократимость сердца.

#### Алгоритм обследования больных с недавно возникшей сердечной недостаточностью

- ЭКГ при появлении жалоб на перебои в работе сердца, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния.
- Лабораторный мониторинг: сTnI или сTnT, NT-proBNP, D-димер, глюкоза, фибриноген, СРБ, ферритин.
- ЭхоКГ с использованием СИЗ.
- ЧПЭхоКГ заменить КТ сердца.
- КТ коронарография показана при остром развитии СН при низкой-промежуточной предтестовой вероятности ИБС, когда данные КТ могут повлиять на тактику ведения.
- МРТ сердца с контрастным усилением рутинно не рекомендована у лиц с COVID-19.
- Выявление МР-критериев миокардита не может служить основанием для изменения/ интенсификации терапии.

Рекомендации по диагностике фульминантного миокардита при COVID-19

Дополнительные исследования	Рекомендации
Лабораторные анализы	1. Всем пациентам с клиническим подозрением на фульминантный миокардит необходимо определить наличие биомаркеров повреждения миокарда. Это важный показатель для оценки повреждения миокарда и эффективности лечения 2. Всем пациентам с клиническим подозрением на фульминантный миокардит необходимо определять BNP или NT-BNP в динамике. Это важный показатель для оценки повреждения миокарда и эффективности лечения 3. Рекомендуется общий клинический анализ крови и анализ газов артериальной крови, определение ЛДГ, электролитов, показателей функции печени и почек. Также рекомендуется определять биомаркеры воспаления, такие как СОЭ и СРБ 4. Тест на наличие аутоантител к миокарду может быть рассмотрен
ЭКГ	5. Всем пациентам с клиническим подозрением на фульминантный миокардит необходимо регистрировать ЭКГ в 12 отведениях в динамике
Рентген грудной клетки /КТ	6. Все пациенты с клиническим подозрением на фульминантный миокардит должны пройти рентгенологическое исследование грудной клетки. Пациентам с нестабильной гемодинамикой или невозможностью двигаться можно провести исследование передвижным рентгеновским аппаратом. КТ грудной клетки возможно провести при стабильном состоянии. При необходимости проводится в динамике
Эхокардиограмма	7. Всем пациентам с клиническим подозрением на фульминантный миокардит необходимо провести прикроватную ЭхоКГ 8. ЭхоКГ должна проводиться у постели больного несколько раз в день для контроля изменения сердечной функции, наблюдения за прогрессированием заболевания и оценки прогноза
Коронарная ангиография	9. Неотложная КА должна проводиться для дифференциальной диагностики миокардита и острого инфаркта миокарда при наличии изменений сегмента ST на ЭКГ, особенно у пожилых пациентов.
Инвазивный гемодинамический мониторинг	10. PiCCO или инвазивный внутриартериальный мониторинг гемодинамики следует проводить для оценки течения болезни и эффекта лечения
Магнитно-резонансная томография сердца	11. МРТ проводится у гемодинамически стабильных пациентов, при клиническом подозрении на фульминантный миокардит 12. МРТ может помочь неинвазивным способом провести дифференциальную диагностику и может заменить чрескожную эндомиокардиальную биопсию
Обнаружение патогенов	16. Определение специфических антител в сыворотке крови может помочь ранней диагностике 17. Обнаружение вирусных генов может помочь идентифицировать патоген при доступности метода

• Решение о необходимости эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) должно приниматься командой экспертов перед обсуждением применения альтернативных методов лечения.

• Для снижения риска контаминации оборудования выполнение ЭМБ можно обсуждать во время процедуры подключения веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Рекомендации по вспомогательным исследованиям, используемым для диагностики фульминантного миокардита, и их последовательность применения обобщены в табл. 1.

#### Диагноз фульминантного миокардита

Определяется как воспалительное заболевание миокарда у пациентов с SARS-CoV2 с быстрым началом, осложненное тяжелой гемодинамической дисфункцией. Это клинический диагноз, а не гистологический или патологический. Клиническое состояние, лабораторные и визуализирующие тесты должны быть приняты во внимание для подтверждения диагноза.

**Клинический диагноз ФМ может быть установлен при наличии у пациентов следующих признаков:**

внезапное начало;  
явные симптомы перенесенной/переносимой и верифицированной вирусной инфекции COVID-19;

клинические проявления сердечной недостаточности;

повышение высокочувствительного тропонин-теста (сTnI или сTnT) > 99 перцентили (>28 нг/мл) вследствие серьезного повреждения миокарда в сочетании с изменениями на ЭКГ, ЭхоКГ;

быстро развивающаяся тяжелая гемодинамическая дисфункция;

диффузное снижение движения стенки желудка [14].

#### Симптомы повреждения других органов

У пациентов с SARS-CoV2 – ассоциированным ФМ необходимо учитывать все возможные варианты клинического течения вследствие развития вторичной полиорганной недостаточности.



сти. При поражении и дисфункции печени нарушена синтетическая функция, выявляется холестаза с развитием желтухи, гипербилирубинемия, повышение АСТ до 10 000–20 000 ммоль/л. При повреждении почек отмечается повышение уровня креатинина в сыворотке крови, олигурия или анурия. Из-за нарушений свертывания крови и дисфункции макро-и микроциркуляции может наблюдаться экхимоз. У некоторых пациентов первично развивается тяжелое повреждение легких с тяжелым пневмонитом, дыхательной недостаточностью или острым респираторный дистресс-синдром из-за гипоксемии или диспноэ, при этом повреждение миокарда и лежащий в основе ФМ упускаются из виду. Гипоперфузия и повреждение головного мозга могут сопровождаться нарушением сознания вплоть до комы. Полиморбидные и коморбидные пациенты с отягощенным анамнезом, политравмой, сепсисом имеют гораздо более тяжелый прогноз в сравнении с другими пациентами. Среди летальных случаев в 49% имелась артериальная гипертония в анамнезе, в 20 раз чаще умирают пациенты с ИБС.

#### Дифференциальная диагностика

Поскольку ФМ имеет вариабельные и тяжелые клинические проявления и быстро прогрессирует, необходимо проводить дифференциальную диагностику с рядом заболеваний.

1. ИБС и ОИМ: очевидные нарушения локальной сократимости стенки левого желудочка можно наблюдать с помощью эхокардиограммы. Наиболее важным и полезным исследованием

является коронарная ангиография, которая позволяет сразу же дифференцировать эти два заболевания. Рекомендуется проводить дифференциальную диагностику между острым повреждением миокарда, обусловленным COVID-19, и острым коронарным синдромом, так как клинические проявления и данные лабораторно-инструментальных исследований могут быть похожи.

2. Вирусная пневмония: тяжелая вирусная пневмония/пневмонит, осложненная септическим шоком, также может вызвать преходящее повышение миокардиальных биомаркеров. Однако эти показатели быстро возвращаются к норме после улучшения состояния и насыщения оксигемоглобином.

3. Септический миокардит: тяжелая бактериальная инфекция может привести к повреждению миокарда и вызвать токсический миокардит. Старые очаги инфекции, раннее повышение лейкоцитов в периферической крови и другие симптомы могут помочь в диагностике.

4. Синдром Такоцубо - синдром апикального баллонирования. Боль в груди, изменения сегмента *ST-T* и повышение уровня сывороточных биомаркеров повреждения миокарда или ферментов указывают на начало заболевания. Этот синдром часто обусловлен интенсивными стрессовыми событиями и обычно возникает у женщин в постменопаузе. При вентрикулографии могут обнаруживаться диффузные или локальные нарушения движения стенок желудочков, площадь которых больше площади, обеспечиваемой одной коронарной артерией. Наиболее распространен-

Таблица 2

Принципы и рекомендации по лечению фульминантного миокардита

Принцип лечения	Рекомендации
Постоянный контроль	Все пациенты должны находиться под пристальным наблюдением в отделении интенсивной терапии
Активное симптоматическое и поддерживающее лечение	Все больные должны получать активное симптоматическое и поддерживающее лечение, включая натриевую соль фосфокреатина. Вазоактивные препараты можно временно использовать для поддержания системного АД
Противовирусная терапия	Все больные должны получать противовирусную терапию как можно раньше
Иммуномодулирующая терапия	Всем больным следует назначать иммуномодулирующую терапию, включающую внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов и иммуноглобулина
Жизнеобеспечение	Всем больным следует как можно раньше назначать терапию по сохранению жизнедеятельности.
Гемосорбция и непрерывная заместительная почечная терапия	Все больные должны получать экстракорпоральную терапию как можно раньше
Медикаментозная терапия шока и острой левожелудочковой сердечной недостаточности	Вазоактивные препараты можно временно использовать для поддержания системного артериального давления. Норадреналин является препаратом выбора при шоке
Лечение аритмии	Лечение в зависимости от типа аритмии и состояния гемодинамики. Электрическая кардиоверсия у пациентов с нестабильной гемодинамикой

ным местом поражения является верхушка, которая имеет вид «ловушки осьминога». Коронарная ангиография может вообще не выявить или обнаружить незначимый атеросклероз коронарных артерий. Синдром Такоцубо обычно требует только поддерживающего лечения, и функция левого желудочка быстро восстанавливается.

5. Острый миокардит: при сравнении с ним ФМ характеризуется наличием инфекции в анамнезе, внезапным развитием, быстрым прогрессированием, тяжелым состоянием пациента, очевидным повреждением миокарда, быстрым восстановлением после соответствующего лечения и хорошим долгосрочным исходом. С другой стороны, острый миокардит не имеет таких характеристик, и вполне возможно, что течение заболевания может быть длительным и прогрессировать до хронического или персистирующего миокардита или кардиомиопатии [13].

6. Невирусный ФМ: вызван аутоиммунным заболеванием, токсическими лекарственными эффектами или лекарственной аллергией, например, пенициллин-индуцированный ФМ. У пациентов нет явных признаков вирусной инфекции, но в анамнезе имеются аутоиммунные заболевания, употребление токсических препаратов, особенно противоопухолевых, или лекарственная аллергия. Невирусный ФМ имеет быстрое прогрессирование и тяжелые проявления, как и при вирусном ФМ. Лечение проводится аналогично вирусному ФМ, за исключением противовирусных препаратов.

#### Алгоритм ведения пациентов с подозрением на миокардит (табл. 2).

Пациентам с легким течением COVID-19:

- продолжить стандартную терапию ССЗ, в том числе терапию ингибиторами АПФ/АРА и статинами.

Пациентам средней степени тяжести и тяжелой:

- оценка волемического статуса и решение вопроса о проведении предварительной инфузионной терапии с учетом исходного уровня ЦВД и СДЛА.

- При сниженной производительности серд-

ца, системной гипотонии и нарушении перфузии тканей рекомендовано назначение инотропной терапии:

- дофамин в дозе 2,5–8 мкг/кг/мин;

- добутамин в дозе 2,5–20 мкг/кг/мин;

- эпинефрин (адреналин) в дозе 0,03–0,4 мкг/кг/мин;

- левосимендан в нагрузочной дозе 6-12 мкг/кг с последующей инфузией 0,1–0,2 мкг/кг/мин.

- При рефрактерной артериальной гипотензии назначение норэпинефрина (норадреналина) в дозе 0,03–0,5 мкг/кг/мин.

- Профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) при высоком уровне Д-димера крайне тяжелым пациентам.

- Веноартериальная ЭКМО может использоваться в качестве временной кардиореспираторной поддержки при неэффективности медикаментозной терапии.

- При снижении сократительной способности миокарда с низкой ФВ, нарушениях ритма рекомендовано назначение адъювантной кардиопротекторной терапии - инфузии натриевой соли фосфокреатина (неотона) в дозе 1 г препарата, разведенного в 50 мл воды для инъекций, 2 раза/сут в течение 30-45 мин 7-15 дней [34, 43 - 45].

#### Специфическая терапия больных с подозрением на миокардит

Доказательной базы, подтверждающей эффективность применения противовирусных препаратов (лопинавир/ритонавир) и иммуносупрессивной терапии (хлорохин/ гидроксихлорохин) в лечении миокардитов, в настоящее время нет. У пациентов средней степени тяжести после оценки волемического статуса можно обсуждать терапию иммуноглобулином G для внутривенного введения [18- 22]. При поражении сердца в рамках тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома можно обсуждать применение глюкокортикостероидов и моноклональных антител к интерлейкину-6 (тоцилизумаб).

В зависимости от клинической ситуации могут быть использованы: глюкокортикоиды 0,5 мг/кг

Таблица 3

#### Антикоагулянтная терапия (в соответствии с протоколом Медицинского центра МГУ)

Вес пациента	D-димер < 5 мкг/мл	D-димер > 5 мкг/мл
<80 кг	Эноксапарин 40 мг 1 раз в день или Надропарин 0,4 мл 1 раз в день, или Парнапарин 0,3мл 1 раз в день	Эноксапарин 80 мг 1 раз в день или Надропарин 0,6 мл 1 раз в день, или Парнапарин 0,4мл 1 раз в день
80-120 кг	Эноксапарин 80 мг 1 раз в день или Надропарин 0,6 мл 1 раз в день, или Парнапарин 0,4 мл 1 раз в день	Эноксапарин – 120 мг * 1 раз в день или Надропарин – 0,8 мл * 1 раз в день, или Парнапарин 0,6мл 1 раз в день
>120 кг	Эноксапарин 120 мг 1 раз в день или Надропарин 0,8 мл 1 раз в день, или Парнапарин 0,6 мл 1 раз в день	Эноксапарин 80 мг 2 раза в день или Надропарин 0,6 мл 2 раза в день, или Парнапарин 0,6мл 2 раза в день

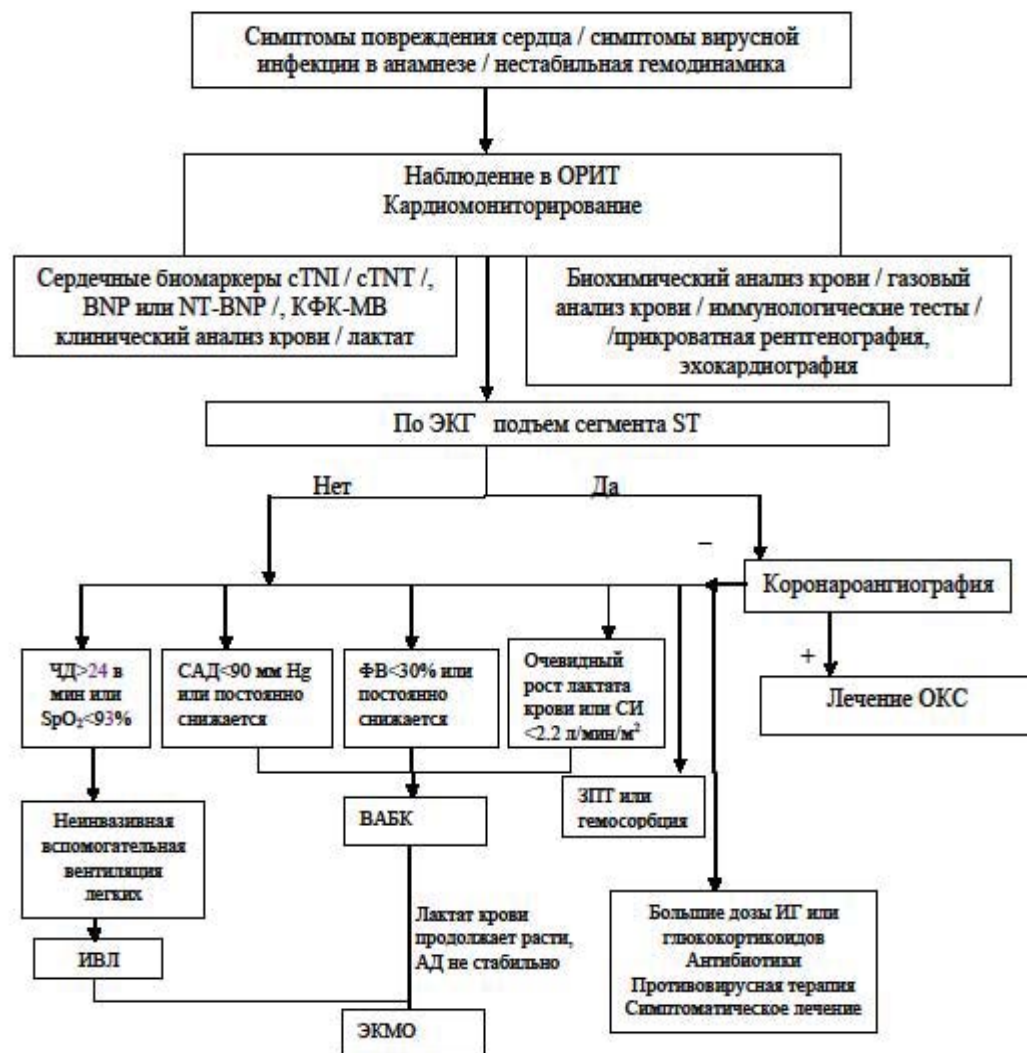


Рисунок. Диагностика и лечение фульминантного миокардита.

(в пересчете на преднизолон) 2 раза в день; пульс-терапия (Метилпреднизолон) 1000 мг в/в 1 раз в день в течение 3 дней; Колхицин 1 мг 1 раз в день в течение 3 дней, далее 500 мкг 1 раз в день; Тоцилизумаб (анти ИЛ-6) 800 мг в/в (в виде инфузии) однократно или 2 введения по 400 мг с интервалом 12 ч; Секукинумаб (анти ИЛ-17А) 300 мг п/к (в виде двух отдельных п/к инъекций по 150 мг); Канакинумаб (в зависимости от возраста, массы тела); Руксолитиниба фосфат 2 раза в день (принимается внутрь); Интерферон альфа (5 миллионов ед. У или эквивалентную дозу для взрослых с добавлением 2 мл стерилизованной воды и интраназально) 2 раза в день. Дозу, частоту и длительность применения устанавливают в зависимости от показаний, тяжести заболевания, способа введения, индивидуальной реакции пациента [16, 17, 36]. Перед назначением препаратов вне зарегистрированных показаний (off-label) нужно получить добровольное информированное согласие пациента или его законного представителя.

**Антикоагулянты** назначаются всем госпи-

тализированным пациентам (при отсутствии противопоказаний) (табл. 3). В особых случаях (масса тела пациента менее 45 кг или более 145 кг) расчет дозы антикоагулянта производить индивидуально. При клинических либо инструментальных признаках тромбоза, а также при инициации пульс-терапии использовать лечебные дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ): Эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в день или Надропарин – 0,4 мл (при массе < 50 кг), 0,6 мл (при массе 50-70 кг) или 0,8 мл (при массе > 80 кг) 2 раза в день. При выраженном снижении функции почек (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) использовать индивидуальный режим дозирования или нефракционированный гепарин (НФГ) (под контролем АСТ/АЧТВ).

Стартовая терапия лечебными дозами используется в случаях, когда до госпитализации пациенты получали антикоагулянты в связи с фибрилляцией предсердий, после острого эпизода венозного тромбоза (ВТЭО), после имплантации механических протезов клапа-

нов сердца. При приеме варфарина: его отмена, ежедневный контроль МНО, при МНО < 2,0 начать введение лечебной дозы НМГ, контроль МНО прекратить. При приеме прямых оральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран, апиксабан): в срок ожидаемого приема очередной дозы препарата ввести первую дозу НМГ.

Антитромботическая терапия при выписке из стационара для профилактики отсроченных ВТЭО у пациентов высокого риска (при отсутствии иных показаний – ФП, ТГВ/ТЭЛА, ОКС/ЧКВ, механические протезы клапанов сердца). Всем пациентам, получавшим профилактическую терапию НМГ во время госпитализации, при наличии риска по шкале IMROVE 2-3 балла с уровнем D-димера во время госпитализации, более чем в 2 раза превышающим норму (> 1 мкг/мл), или риска по шкале IMROVE ≥ 4 баллов необходимо рекомендовать профилактические дозы прямых антикоагулянтов на срок до 45 дней после выписки. Рекомендовано назначать: ривароксабан 10 мг 1 раз в день, или апиксабан 2,5 мг 2 раза в день, или эноксапарин подкожно 40 мг 1 раз в день. Если пациент не соответствует вышеуказанным критериям (например, молодой возраст и значительное повышение D-димера), то решение о необходимости антитромботической терапии после выписки должно приниматься консилиумом.

**Рекомендации.** Все пациенты с ФМ должны получать активное симптоматическое и общее и поддерживающее лечение. Для защиты слизистой оболочки желудка от стрессовых язв, особенно вызванных глюкокортикоидами, и профилактики кровотечений можно применять ингибиторы протонной помпы. При фебрильной лихорадке рекомендуется использовать физическое охлаждение или глюкокортикоиды, но нестероидные противовоспалительные препараты не рекомендуются.

#### **Рекомендации по сохранению жизнедеятельности миокарда**

Все пациенты с ФМ должны как можно раньше получить лечение по сохранению жизнедеятельности миокарда. Рекомендуемыми методами являются: внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) [9, 23, 24], ЭКМО. ЭКМО предпочтительно использовать в комбинации с ВАБК [25]. Положительное влияние ЭКМО у больных ФМ было доказано несколькими клиническими исследованиями. Средняя продолжительность использования ЭКМО составляет 5-9 дней [26 - 30]. Гемосорбция и непрерывная заместительная почечная терапия рекомендованы

уже в раннем периоде заболевания и непрерывно в течение не менее 8-12 ч ежедневно с целью купирования токсемии. Иммуноадсорбционная терапия (ИА) по данным небольших выборочных клинических исследований приводила к улучшению сократительной функции левого желудочка по таким показателям гемодинамики, как сердечный выброс, ударный объем, системное сосудистое сопротивление, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение уровня NT-proBNP на фоне улучшения клинического состояния [31, 32].

#### **Метаболическая (цитопротекторная) терапия**

С целью модуляции энергетического метаболизма миокарда рекомендуется назначение в качестве адьювантной кардиопротекторной терапии инфузии натриевой соли фосфокреатина (неотона) из расчета 1-2 г в 50 мл воды для инъекций в/в капельно (длительность инфузии 30 - 45 мин) 2 раза/сут в течение 7-15 дней. Триметазидин 1 раз в день в течение 3-6 мес [15, 39- 43].

Комментарий. В рандомизированном клиническом исследовании у 103 пациентов с вирусным миокардитом добавление фосфокреатина к базовой терапии в течение 15 дней повысило эффективность лечения, что сопровождалось более выраженным снижением уровня маркеров повреждения миокарда - миоглобина, сTnI и уровня NT-proBNP по сравнению с базовой терапией, достигнуто улучшение сократительной функции миокарда по данным ЭКГ. В другом исследовании у 181 пациента отмечено улучшение гемодинамических показателей по данным ЭхоКГ и у 50 пациентов с тяжелой формой миокардита в сочетании с сердечной недостаточностью также наблюдалось улучшение гемодинамических показателей по данным ЭхоКГ. Рекомендации основаны на мнении экспертов об эффективности использования адьювантной кардиопротекции в комплексе интенсивной терапии различных вариантов острой сердечной недостаточности, а также на основании мета-анализов по эффективности и безопасности применения препарата у пациентов после кардиохирургических операций, стентирования коронарных артерий (сведения о суррогатных критериях эффективности - повышение фракции выброса левого желудочка, улучшение сократимости и снижение частоты жизнеугрожающих нарушений ритма) [39 - 43].

#### **Антиоксидантная терапия**

Назначение водорастворимых и жирорастворимых витаминных комплексов. Китайские эксперты при повреждении миокарда предлагают ис-

пользовать витамин С в дозе 6 и 12 г/сут у тяжелых и критических больных соответственно. Используется 10 г витамина С + 250 мл 5% глюкозы внутривенно капельно, 1 раз/сут, курс лечения 15-30 дней (при сопутствующем сахарном диабете используется физиологический раствор) [44].

Комментарий. Витамин С обладает антиоксидантными свойствами и может ингибировать реакцию окислительного стресса при воспалении легких, регулирует иммунологические реакции, активируя синтез антител, С3-комплемента, интерферона и повышает сопротивляемость организма к инфекции. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие в условиях вирусной интоксикации, тем самым снижая уровень воспалительных факторов после применения.

### Рекомендации по лечению аритмии

Специфическое лечение проводится в соответствии с типом аритмии и состоянием гемодинамики, тяжестью сердечной недостаточности согласно клиническими рекомендациями [45]. ФМ обычно осложняется дисфункцией миокарда, кардиогенным шоком и низкой перфузией тканей и органов. В связи с этим амиодарон следует вводить внутривенно капельно непрерывно и избегать быстрой внутривенной инфузии. Пациентам с фибрилляцией предсердий с высокой частотой желудочковых сокращений для контроля желудочкового ритма можно назначать дигиталис. Применение бета-адреноблокаторов возможно только после стабилизации гемодинамики с АДсис $\geq$  100 мм рт.ст. Применение пульсурежающих блокаторов кальциевых каналов не рекомендуется из-за возможного отрицательного влияния на систолическую функцию левого желудочка. Пациентам с клинически значимой брадикардией показано проведение временной кардиостимуляции. Если временные кардиостимуляторы недоступны, то для увеличения частоты сердечных сокращений возможно применение атропина. Поскольку у большинства пациентов на фоне проводимой терапии восстанавливается функция синусового узла, имплантация постоянного кардиостимулятора пациентам с брадикардией в острой стадии не рекомендуется. Если общее состояние пациента стабильно нормализуется в течение 2 нед и более, но при этом сохраняется блокада проводимости, то можно рассмотреть возможность имплантации постоянного кардиостимулятора. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков в острой стадии заболевания не рекомендуется.

### Лечение коморбидных пациентов при COVID-19

У пациентов старше 60 лет с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом COVID-19 ассоциируется с острым повреждением миокарда как по ишемическому типу, так и вследствие развития вирусного миокардита. Острое повреждение миокарда развивается у 7,2% больных, шок – у 8,7%, аритмии – у 16,7% [47]. Критериями острого повреждения миокарда следует рассматривать повышение уровня тропонина I, ЭКГ- и ЭхоКГ- признаки дисфункции миокарда.

Пациентам с COVID-19 и ФМ на фоне сердечной недостаточности, атеросклероза и стентированных коронарных артерий рекомендуется продолжать приём антитромбоцитарных препаратов и статинов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Системный воспалительный ответ, в частности возникающий при COVID-19, увеличивает вероятность повреждения воспалительными цитокинами атеросклеротической бляшки, а усиление коагуляции, в свою очередь, приводит к увеличению вероятности развития тромбоза [48, 49]. Лечение сердечно-сосудистых осложнений должно основываться на оптимальном и разумном использовании основных на рекомендациях методов лечения. Как и в случае других триггеров острых ССЗ, в соответствии с практическими рекомендациями рекомендуется использовать антитромбоцитарные,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ и статины. Гипотетически, статины могут сдерживать системное воспаление, способствовать стабилизации бляшек и предотвращать вызванную вирусом дестабилизацию бляшек, которая может привести к острому коронарному синдрому [49, 50].

Пациентам с сопутствующими ССЗ, которые принимают иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), рекомендуется продолжить прием этих препаратов, так как их отмена может привести к декомпенсации заболеваний сердечно-сосудистой системы и усугубить течение COVID-19. Существует предположение, что пациенты с COVID-19, принимающие иАПФ или БРА, могут иметь более высокий риск тяжелых осложнений. Ангиотензинпревращающий фермент – рецептор для вируса SARS-CoV-2, и прием данных препаратов повышает уровень АПФ, который обнаруживается преимущественно в легких и сердце. Однако в настоящее время нет убедительных доказательств негативных последствий приема иАПФ и БРА. Нет данных о том, как повышенный уровень АПФ влияет на количество вирусных частиц, проникающих в организм, и на тяжесть течения заболевания. По

некоторым данным, эти препараты могут, наоборот, снизить тяжесть течения COVID-19 [50].

### Заключение

В настоящее время механизмы повреждения сердца, связанного с новой коронавирусной инфекцией, все еще не ясны, но можно определить, что вирусная токсемия запускает воспалительный каскад, сопровождающийся снижением экспрессии белка АПФ2 в миокарде, развитием цитокинового шторма, дисфункцией макро- и микрососудистого русла, способствует развитию дисфункции миокарда, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца. Наличие повышенных маркеров сТnI или сТnT в сочетании с не менее чем двумя признаками по результатам ЭКГ и ЭхоКГ на фоне клинической картины развития сердечной недостаточности и/или нарушения ритма сердца могут быть основанием для постановки развития ФМ вследствие токсического повреждения миокарда. Ранняя диагностика у лиц без отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза и у лиц с отягощенным анамнезом, но при нормальных показателях сТnI или сТnT определяет благоприятный прогноз.

Таким образом, эксперты подчеркивают необходимость более ранней постановки диагноза, а также максимально быстрой реализации предложенного протокола лечения [37, 38]. На рисунке 1 приводится краткое изложение консенсусного заявления для удобства использования в процессе принятия клинических решений.

### Литература

1. Caforio A. L. P. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *European heart journal*. – 2013. – V. 34. – №. 33. – P. 2636-2648.
2. Caforio A. L. P. et al. Myocarditis: a clinical overview // *Current Cardiology Reports*. – 2017. – V. 19. – №. 7. – С. 63.
3. Fung G. et al. Myocarditis // *Circulation Research*. – 2016. – V. 118. – №. 3. – P. 496-514.
4. Lazaros G., Oikonomou E., Tousoulis D. Established and novel treatment options in acute myocarditis, with or without heart failure // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2017. – V. 15. – №. 1. – P. 25-34.
5. Luyt C. E., Hékimian G., Ginsberg F. What's new in myocarditis? // *Intensive care medicine*. – 2016. – V. 42. – №. 6. – P. 1055-1057.
6. Pollack A. et al. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – V. 12. – №. 11. – P. 670.
7. Ginsberg F., Parrillo J. E. Fulminant myocarditis // *Critical care clinics*. – 2013. – V. 29. – №. 3. – P. 465-483.
8. Gupta S. et al. Fulminant myocarditis // *Nature clinical practice cardiovascular medicine*. – 2008. – V. 5. – №. 11. – P. 693-706.
9. Maisch B., Ruppert V., Pankuweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options // *Current heart failure reports*. – 2014. – V. 11. – №. 2. – P. 166-177.
10. McCarthy R. E. et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – V. 342. – №. 10. – P. 690-695.
11. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The lancet*. – 2020. – V. 395. – №. 10223. – P. 497-506.
12. Wang D. et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis // *Science China Life Sciences*. – 2019. – V. 62. – №. 2. – P. 187-202.
13. Felker G. M. et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – V. 36. – №. 1. – P. 227-232.
14. Sun D. et al. Value of SOFA, APACHE IV and SAPS II scoring systems in predicting short-term mortality in patients with acute myocarditis // *Oncotarget*. – 2017. – V. 8. – №. 38. – P. 63073.
15. Chen J. et al. Trimetazidine prevents macrophage mediated septic myocardial dysfunction via activation of the histone deacetylase sirtuin 1 // *British journal of pharmacology*. – 2016. – V. 173. – №. 3. – P. 545-561.
16. Kühl U. et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – V. 60. – №. 14. – P. 1295-1296.
17. Bjelakovic B., Vukomanovic V., Jovic M. Fulminant myocarditis in children successfully treated with high dose of methylprednisolone // *Ind J Pediatr*. – 2016. – V. 83. – P. 268-269.
18. Goland S. et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: series of six patients and review of literature // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2008. – V. 24. – №. 7. – P. 571-574.
19. Drucker N. A. et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population // *Circulation*. – 1994. – V. 89. – №. 1. – P. 252-257.
20. Kishimoto C. et al. Therapy with immunoglobulin in patients with acute myocarditis and cardiomyopathy: analysis of leukocyte balance // *Heart and vessels*. – 2014. – V. 29. – №. 3. – P. 336-342.
21. Yu D. Q. et al. Intravenous immunoglobulin in the therapy of adult acute fulminant myocarditis: A retrospective study // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2014. – V. 7. – №. 1. – P. 97-102.
22. Isogai T. et al. Effect of intravenous immunoglobulin for fulminant myocarditis on in-hospital mortality: propensity score analyses // *Journal of cardiac failure*. – 2015. – V. 21. – №. 5. – P. 391-397.
23. Ihdahid A. R., Chopra S., Rankin J. Intra-aortic balloon pump: indications, efficacy, guidelines and future directions // *Current opinion in cardiology*. – 2014. – V. 29. – №. 4. – P. 285-292.
24. Okai I. et al. Transbrachial intra-aortic balloon pumping for a patient with fulminant myocarditis // *Heart and vessels*. – 2012. – V. 27. – №. 6. – P. 639-642.
25. Yang G. et al. Experiences of treating fulminant myocarditis with multiple organ failure. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2017. – T. 70. – №. 16. – P. 122.
26. Diddle J. W. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of adults with acute myocarditis // *Critical care medicine*. – 2015. – V. 43. – №. 5. – P. 1016-1025.
27. Hsu K. H. et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2011. – V. 40. – №. 3. – P. 682-688.
28. Lorusso R. et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adult patients: a 5-year multi-institutional experience // *The Annals of thoracic surgery*. – 2016. – V. 101. – №. 3. – P. 919-926.
29. Nakamura T. et al. Prognosis of patients with fulminant myocarditis managed by peripheral venoarterial extracorporeal membranous oxygenation support: a retrospective single-center study //

*Journal of intensive care.* – 2015. – V. 3. – №. 1. – P. 5.

30. Pozzi M. et al. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock due to myocarditis in adult patients // *Journal of thoracic disease.* – 2016. – V. 8. – №. 7. – P. E495.

31. Bulut D. et al. Effect of protein A immunoabsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy // *Clinical research in cardiology.* – 2010. – V. 99. – №. 10. – P. 633-638.

32. Jensen L. D., Marchant D. J. Emerging pharmacologic targets and treatments for myocarditis // *Pharmacology & Therapeutics.* – 2016. – V. 161. – P. 40-51. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.006

33. Nishiura H., Linton N. M., Akhmetzhanov A. R. Initial Cluster of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections in Wuhan, China Is Consistent with Substantial Human-to-Human Transmission // *J. Clin. Med.* – 2020. – V. 9. – P. 488.

34. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миокардитов, утвержденные Минздравом России 2019 г. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of myocarditis approved by the Ministry of health of the Russian Federation in 2019. In Russian].

35. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *Jama.* – 2020. – V. 323. – №. 11. – P. 1061-1069.

36. China National Health Commission et al. Diagnosis and treatment of pneumonitis caused by new coronavirus (trial version 6) // Beijing: China National Health Commission. – 2020.

37. Wang D. et al. Chinese Expert Consensus Statement on Clinical Diagnosis and Treatment of Fulminant Myocarditis in Adults // *Chinese Journal of Cardiology.* – 2017. – V. 45. – №. 9. – P. 742-752.

38. National Geriatrics Center, National Geriatrics Clinical Medicine Research Center, Cardiovascular Disease Branch of Chinese Geriatrics Society, Department of Cardiology, Beijing Medical Association. Expert recommendations for clinical management of myocardial injury associated with new coronavirus infection // *Chinese Circulation Journal.* – 2020.

39. Landoni G. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* – 2016. – V. 23. – №. 4. – P. 637-646.

40. Mingxing F. et al. Phosphocreatine in cardiac surgery patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.* – 2018. – V. 32. – №. 2. – P. 762-770.

41. Li Jun, Li Hongzhu, Li Ping, et al. Effect of creatine phosphate on children coxsackie virus myocarditis // *Journal of Applied Clinical Pediatrics.* – 2010. – V. 6. – P. 424-426.

42. Niu L. et al. 124 cases of clinical analysis of children with viral myocarditis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2015. – V. 19. – №. 15. – P. 2856-2859

43. Tao J. et al. Therapeutic effect of creatine phosphate on serious viral myocarditis with heart failure [J] // *Medical Journal of West China.* – 2007. – V. 4.

44. Gao Dengfeng. Xi'an Jiaotong University Second Affiliated Hospital Anti-epidemic National Medical Team: High-dose vitamin C-based Jiaotong Program [J]. 2020.

45. Мареев В. Ю. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОУ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология.* – 2018. – Т. 58. – №. 6S. – С. 8-158. [Mareev V.Yu. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment // *Kardiologiya.* – 2018. – V. 58. – №. 6S. – P. 8-158. In Russian] doi:10.18087/cardio.2475.

46. Методические рекомендации. Анестезиологическое обеспечение пациентов с новой коронавирус-

ной инфекцией COVID-19, Москва, 2020 г. [Guidelines. Anesthetic and resuscitation support for patients with a new coronavirus infection COVID-19, Moscow, 2020. In Russian]

47. Libby P., Simon D. I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens // *Circulation.* – 2001. – V. 103. – №. 13. – P. 1718.

48. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // *Diabetes & Metabolic Syndrome.* – 2020. – V. 14. – №. 3. – P. 247-250. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013.

49. Driggin E. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2020. – V. 75. – №. 18. – P. 2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.

50. Xiong T. Y. et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications // *European Heart Journal.* – 2020. – V. 41. – №. 19. – P. 1798-1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.

**Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00062, Компании ООО «Альфасигма Рус».**

#### Сокращения

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АЛТ – аланинтрансфераза

АСТ – аспарагиновая трансфераза

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВАБК - внутриаортальная баллонная контрпульсация

BNP или NT-BNP - мозговой натрийуретический пептид

иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИА - иммуноадсорбционная терапия

IgM, G – иммуноглобулин M, G

КА – коронарная ангиография

КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка

НМГ - низкомолекулярный гепарин

ИЛ-1; ИЛ-6 - интерлейкин-1 или – 6

ОИМ - острый инфаркт миокарда

TNF α - фактор некроза опухоли α

cTnI и cTnT – сывороточный тропонин I или T

PiCCO - инвазивный внутриартериальный мониторинг гемодинамики

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация

Эхо-КГ – эхокардиография

ЖТ/ФЖ – желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков