

АРИТМИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ПОСТКОВИДНОГО МИОКАРДИТА: СПЕКТР НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И ПРОВОДИМОСТИ, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

П.О.Савина¹, О.В.Благова¹, Д.Х.Айнетдинова¹, А.В.Седов¹, И.В.Новикова¹, Е.В.Павленко¹,
Ю.А.Лутохина¹, С.А.Александрова²¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» МЗ РФ, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2;²ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ, Москва, Рублёвское ш., 135.

Цель. Изучить спектр нарушений ритма и проводимости сердца у больных с аритмическим вариантом постковидного миокардита и определить тактику лечения.

Материал и методы исследования. В исследование включено 23 больных с нарушениями ритма, возникшими после COVID-19, имеющие как минимум два из трех Lake-Louise критериев миокардита при магнитно-резонансной томографии сердца и/или повышение титров антикардиальных антител (АкАт). Срок возникновения аритмий после COVID-19 составил 4,0 [2,0; 8,0] месяца, от 2 до 34 месяцев. Выполнились эхокардиография, холтеровское мониторирование, исследование АкАт. Магнитно-резонансная томография сердца была выполнена 70% больных (n=16). Ишемическая болезнь сердца исключена у 9 больных с факторами риска.

Результаты. У всех больных отмечена связь аритмий с COVID-19. Нарушения ритма и проводимости возникли в сроки от 2 до 34 месяцев после инфекции. При эхокардиографии не выявлено систолической дисфункции левого желудочка. У всех больных отмечено повышение АкАт в 3 и более раза, у 65,2% (n=15) выявлен специфический антинуклеарный фактор (АНФ), отражающий высокую иммунологическую активность миокардита. Желудочковые нарушения ритма в большинстве случаев были представлены частой желудочковой экстрасистолией. Среди наджелудочковых аритмий выявлялись частая экстрасистолия, неустойчивая тахикардия, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. В одном случае развилась преходящая атриовентрикулярная блокада II-III степени. Подходы к терапии включали в себя назначение антиаритмической и иммуносупрессивной терапии. Всем пациентам выполнено холтеровское мониторирование, которое показало регресс аритмий. Больным с высокой иммунологической активностью миокардита проводилась иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном 8-16 мг/сут (n=13), с умеренной - мягкая иммуносупрессивная терапия гидроксихлорохином 200 мг/сутки (n=10). При контроле титров АкАт отмечено их снижение. Снижение титра специфического АНФ было близким к статистически достоверному (p=0,057). Интервенционное лечение аритмий выполнялось трем пациентам.

Выводы. Аритмии, впервые развившиеся после COVID-19, требуют исключения подострого / хронического миокардита, который развивается через 2-8 месяцев после COVID-19. Спектр аритмий у больных с постковидным миокардитом в большей степени представлен частой симптомной экстрасистолией. Базисная терапия аритмического варианта постковидного миокардита метилпреднизолоном и/или гидроксихлорохином позволяет повысить эффективность антиаритмических препаратов с перспективой их полной отмены у части больных.

Ключевые слова: постковидный миокардит; COVID-19; аритмии; иммуносупрессивная терапия; антиаритмическая терапия; антикардиальные антитела

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 01.08.2023 **Исправленная версия получена:** 17.08.2023 **Принята к публикации:** 07.09.2023

Ответственный за переписку: Полина Олеговна Савина, E-mail: polina24104@gmail.com

П.О.Савина - ORCID ID 0000-0002-1854-5725, О.В.Благова - ORCID ID 0000-0002-5253-793X, Д.Х.Айнетдинова - ORCID ID 0000-0002-3333-1936, А.В.Седов - ORCID ID 0000-0003-4722-8136, И.В.Новикова - ORCID ID 0009-0009-4554-8030, Е.В.Павленко - ORCID ID 0000-0002-4510-7763, Ю.А.Лутохина - ORCID ID 0000-0002-7154-6794, С.А.Александрова - ORCID ID 0000-0002-7795-9709

Для цитирования: Савина ПО, Благова ОВ, Айнетдинова ДХ, Седов АВ, Новикова ИВ, Павленко ЕВ, Лутохина ЮА, Александрова СА. Аритмический вариант постковидного миокардита: спектр нарушений ритма сердца и проводимости, подходы к лечению. *Вестник аритмологии*. 2023;30(4): 51-60. <https://doi.org/10.35336/VA-1248>.

ARRHYTHMIC VARIANT OF POST-COVID MYOCARDITIS: SPECTRUM OF RHYTHM AND CONDUCTION DISORDERS, TREATMENT APPROACHES

P.O.Savina¹, O.V.Blagova¹, D.Kh.Ainetdinova¹, A.V.Sedov¹, I.V.Novikova¹, E.V.Pavlenko¹, Yu.A.Lutokhina¹, S.A.Alexandrova²

¹*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M.Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow, 8 Trubetskaya str., build. 2;*

²*FSBI «Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow, 135 Rublevskoe road.*

Aim. To study the spectrum of rhythm and conduction disorders in patients with arrhythmic variant of postcovid myocarditis and determine the treatment approaches.

Methods. The study included 23 patients with post-COVID-19 по абстракту разное написание. Post-COVID arrhythmias who had at least two of the three Lake-Louise criteria for myocarditis on magnetic resonance imaging of the heart and/or elevated anticardiac antibody (ACA) titers. The period of occurrence of post-COVID arrhythmias was 4.0 [2.0; 8.0] months, from 2 to 34 months. Echocardiography, Holter monitoring, and ACA study were performed. Cardiac magnetic resonance imaging was performed in 70% of patients (n=16). Coronary artery disease was excluded in 9 patients with risk factors.

Results. In all patients' arrhythmias were associated with COVID-19. Rhythm and conduction disturbances occurred within 2 to 34 months after infection. Echocardiography revealed no left ventricle systolic dysfunction. In all patients, an increase in ACA by 3 or more times was noted, in 65.2% (n=15) a specific antinuclear factor (ANF) was detected, reflecting the high immunological activity of myocarditis. Ventricular arrhythmias in most cases were represented by frequent ventricular extrasystole. Among supraventricular arrhythmias, frequent extrasystoles, non-sustained tachycardia, paroxysmal form of atrial fibrillation were detected. In one case, a transient atrioventricular block II-III degree developed. Treatment approaches included antiarrhythmic and immunosuppressive therapy. All patients underwent Holter monitoring, which showed regression of arrhythmias. Patients with high immunological activity of myocarditis underwent immunosuppressive therapy with methylprednisolone 8-16 mg/day (n=13), with moderate - mild immunosuppressive therapy with hydroxychloroquine 200 mg/day (n=10). When controlling the ACA titers, their decrease was noted. The decrease in the specific ANF titer was close to statistically significant (p=0.057). Interventional treatment of arrhythmias was performed in three patients.

Conclusions. Arrhythmias that first developed after COVID-19 require the exclusion of subacute/chronic myocarditis that develops 2-8 months after COVID-19. The spectrum of arrhythmias in patients with post-COVID myocarditis is mostly represented by frequent symptomatic extrasystoles. Basic therapy of the arrhythmic variant of post-COVID myocarditis with methylprednisolone and/or hydroxychloroquine makes it possible to increase the effectiveness of antiarrhythmic drugs with the opportunity of their complete withdrawal in some patients.

Key words: postcovid myocarditis; COVID-19; arrhythmias; immunosuppressive therapy; antiarrhythmic therapy; anticardiac antibodies

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 01.08.2023 **Revision received:** 17.08.2023 **Accepted:** 07.09.2023

Corresponding author: Polina O. Savina, E-mail: polina24104@gmail.com

P.O.Savina - ORCID ID 0000-0002-1854-5725, O.V.Blagova - ORCID ID 0000-0002-5253-793X, D.Kh.Ainetdinova - ORCID ID 0000-0002-3333-1936, A.V.Sedov - ORCID ID 0000-0003-4722-8136, I.V.Novikova - ORCID ID 0009-0009-4554-8030, E.V.Pavlenko - ORCID ID 0000-0002-4510-7763, Yu.A.Lutokhina - ORCID ID 0000-0002-7154-6794, S.A.Alexandrova - ORCID ID 0000-0002-7795-9709

For citation: Savina PO, Blagova OV, Ainetdinova DKh, Sedov AV, Novikova IV, Pavlenko EV, Lutokhina YuA, Alexandrova SA. Arrhythmic variant of post-covid myocarditis: spectrum of rhythm and conduction disorders, treatment approaches. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(4): 51-60. <https://doi.org/10.35336/VA-1248>.

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), была объявлена в марте 2020 года. По состоянию на май 2023 года зарегистрировано свыше 765 миллионов случаев заболевания по всему миру, подтверждено более 6,9 млн летальных исходов заболевания, что делает ее одной из самых смертоносных в истории [1]. Одна из отличительных черт забо-

левания - разнообразие проявлений от бессимптомных и стертых форм до развернутой клинической картины вплоть до полиорганной недостаточности и смерти [2]. Актуальным вопросом пандемии новой коронавирусной инфекции является ее потенциальное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Повреждение миокарда - важная патогенетическая особенность COVID-19, оно встречается относительно часто, составляя 7-23% случаев, и связано с

более высоким уровнем смертности [3]. Предполагаемыми механизмами повреждения миокарда являются прямое воздействие вируса на кардиомиоциты, системное воспаление, интерстициальный фиброз миокарда, иммунный ответ, опосредованный интерфероном, повышенный цитокиновый ответ Th-1 и Th-2 клеток [4]. Сценарии повреждения миокарда включают развитие миокардита (как вирусного, так и вирус-негативного лимфоцитарного), слабо выраженное воспаление при наличии вируса в миокарде, не достигающее критериев миокардита, поражение в рамках генерализованного эндотелиита или повреждение кардиомиоцитов, обусловленное воздействием цитокинов и аутоантител [5].

За трехлетний опыт знакомства врачей с COVID-19 в литературе описано множество случаев острых и fulminантных форм повреждения сердца, ассоциированного с инфекцией. Интересным представляется взгляд W.Haussner et al. (2021) [6] на при-

чины развития сердечной недостаточности во время острой инфекции COVID-19: в качестве основных причин острой сердечной недостаточности они называют вирусный миокардит и синдром такоубо (52% vs 48%). Вместе с тем, по-прежнему недостаточно данных о подострых (длительностью от 1 месяца до полугода) и хронических миокардитах, ассоциированных с COVID-19.

Золотым стандартом диагностики миокардита остается эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ), которая используется нечасто из-за ряда ограничений и риска осложнений. Тем актуальнее представляется наше исследование, в котором миокардит был верифицирован морфологически у 18 больных с тяжелой сердечной недостаточностью, а у 72% доказана персистенция SARS-CoV-2 в миокарде, в том числе и длительная, вплоть до полутора лет [7]. Однако не все формы постковидного миокардита протекают столь тяжело. Отдельной проблемой являются нарушения ритма и проводимости сердца, возникшие во время или после острой инфекции, наличие которых не может быть объяснено предшествующей кардиальной или экстракардиальной патологией. В литературе описан случай развития неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) у 17-летнего пациента с верифицированным лабораторно (повышение уровня тропонина) и при магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) миокардитом, ассоциированным с вакцинацией мРНК-вакциной против COVID-19, в отсутствие убедительных данных о перенесенной ранее инфекции. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) не выявила структурной патологии сердца, что позволяет расценить состояние как аритмический вариант миокардита, ассоциированного с вакцинацией [8]. Вместе с тем сведений об аритмическом варианте миокардита, ассоциированного с COVID-19, недостаточно.

Целью настоящего исследования является изучение спектра нарушений ритма сердца и проводимости у больных с аритмическим вариантом постковидного миокардита и определение тактики их лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одноцентровое когортное проспективное исследование включено 23 больных (15 женщин и 8 мужчин), средний возраст 46,4±16,9 (от 18 до 80 лет). Исследование проводилось на базе кардиологического отделения Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Характеристика пациентов с аритмическим вариантом постковидного миокардита

Количество пациентов	23
Пол (мужской / женский)	8/15
Возраст, лет	46,4±16,9
Перенесенная COVID-19, легкая форма, n (%)	15 (65,2)
Перенесенная COVID-19, среднетяжелая форма, n (%)	8 (34,8)
Анамнез ССЗ до COVID-19 (АГ), n (%)	10 (43,5)
Срок возникновения симптомов после COVID-19, мес	4,0 [2,0;8,0]
Срок обращения в клинику после COVID-19, мес	6,0 [3;16]
Лейкоциты, *10 ⁹	6,1±1,5
Гемоглобин, г/л	140,4±14,6
С-реактивный белок, мг/л	1,0 [0,6;2,4]
СОЭ, мм/ч	8,0 [5,0;12,0]
Выявление специфического АНФ, n (%)	15 (65,2)
Повышение АкАт в 3 и более раз, n (%)	23 (100)
Толщина ЗС левого желудочка, мм	8,8±1,3
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	8 [8;10]
КДР левого желудочка, см	4,7±0,4
КДО левого желудочка, мл	86,3±23,4
КСО левого желудочка, мл	34,3±12,9
Фракция выброса левого желудочка, %	58,4±5,1
Размер левого предсердия, см	3,5±0,6
Объем левого предсердия, мл	45,3±12,7
Объем правого предсердия, мл	40,1±11,6
Размер правого желудочка, см	2,4±0,5
СДЛА, мм рт.ст.	25,2 ±4,5
Митральная регургитация, степень	0 [0;1]

Примечание: АГ - артериальная гипертензия, АНФ - антинуклеарный фактор, АкАт - антикардиальные антитела, ЗС - задняя стенка, КДО - конечно-диастолический объем, КДР - конечно-диастолический размер, КСО - конечно-систолический объем, СДЛА - систолическое давление в легочной артерии, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, ССЗ-сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 1.

Критерии включения

Лабораторно и/или инструментально подтвержденная перенесенная COVID-19, наличие верифицированных нарушений ритма и/или проводимости сердца, впервые возникших после инфекции, как минимум два из трех Lake-Louise критериев миокардита при МРТ сердца с контрастированием и/или значимое повышение титров антикардиальных антител (АкАт).

Критерии исключения

Диагноз миокардита, верифицированный до COVID-19 с помощью МРТ сердца и/или ЭМБ, предшествующая иммуносупрессивная терапия (ИСТ), ишемическая болезнь сердца с гемодинамически значимыми стенозами, инфаркт миокарда в анамнезе, выраженная гипертрофия стенок левого желудочка (толщина стенок более 14 мм), клапанные пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани.

У всех пациентов перенесенная COVID-19 была подтверждена лабораторными методами исследования (во время течения инфекции или ретроспективно): у 39% пациентов (n=9) определением РНК SARS-CoV-2 в материале назофарингеального мазка методом полимеразной цепной реакции) во время болезни, у 1 пациента повышением специфических иммуноглобулинов класса М к SARS-CoV-2 во время болезни, последующим появлением и сохранением специфических IgG (сероконверсией) у всех больных. Мультиспиральная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки выполнялась 34,7% пациентам (n=8), при этом признаки двусторонней полисегментарной пневмонии выявлены у всех: у 6 пациентов объем поражения составил до 25% легочной паренхимы, что соответствует степени тяжести КТ-1, у 1 пациента - 25-50% - КТ-2, еще у 1 - более 50% - КТ-3. Госпитализация потребовалась 3 пациентам. Ни у одного из пациентов не было указаний на тяжелое течение COVID-19, развитие дыхательной недостаточности или потребности в респираторной поддержке.

Семеро больных (30,4%) были иммунизированы двухкомпонентной вакциной Гам-КОВИД-Вак: 4 человека до перенесенной COVID-19, 3 человека - после инфекции. Одна пациентка перенесла вакцинацию однокомпонентной вакциной КовиВак после перенесенной COVID-19.

Всем пациентам выполнялось стандартное инструментальное обследование: регистрация поверхностной ЭКГ при поступлении и в динамике, трансторакальная ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ. МРТ сердца с внутривенным контрастированием гадолинием была выполнена 70% больных (n=16). Значимый коронарный атеросклероз исключен у 6 больных с факторами риска ИБС с помощью коронарографии / КТ-коронарографии, еще троим больным ишемия исключена при нагрузочном тесте.

Дополнительно всем пациентам проводилось исследование крови на АкАт: антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов

(специфический антинуклеарный фактор - АНФ), эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца. При поступлении в отделение каждому пациенту проводилось исследование назофарингеального мазка на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР для исключения текущей COVID-19.

Статистический анализ

Проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23. Количественные признаки при их нормальном распределении представлены как $M \pm \delta$ (среднее \pm одно стандартное отклонение), в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей в случае ненормального распределения. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий - с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Для сравнения частот (номинальных данных) в сравниваемых группах использовалось построение таблиц сопряженности с определением точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при p менее 0,05.

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на исследование, одобренное Локальным этическим Комитетом Сеченовского университета (протокол № 22-21 от 09.12.2021)

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов и основные лабораторно-инструментальные параметры представлены в табл. 1. Структура сердечно-сосудистой патологии до перенесенной COVID-19 представлена контролируемой артериальной гипертензией (АГ) у 10 больных (43,5%). АГ не привела к развитию значимой (более 14 мм) гипертрофии левого желудочка. Два пациента имели сахарный диабет 2 типа с нормальным уровнем

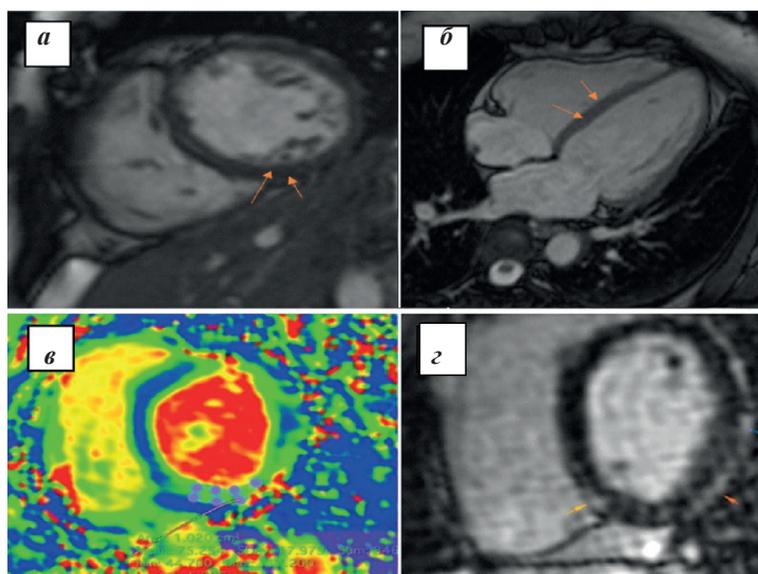


Рис. 1. Данные магнитно-резонансной томографии у больных с аритмическим вариантом постковидного миокардита: **а** - признаки повышенной трабекулярности миокарда левого желудочка (ЛЖ), субэпикардальное накопление гадолиния по задне-боковому сегменту ЛЖ; **б** - локальное интрамиокардиальное накопление гадолиния по передне-перегородочному сегменту; **в** - отек миокарда по задней стенке ЛЖ; **г** - карта T2, отек миокарда по задней стенке ЛЖ.

гликемии, достигнутым приемом пероральных сахароснижающих препаратов. У одного пациента отмечено ожирение 2 степени. Индекс массы тела составил $25,2 \pm 4,3$ (от 18,4 до 37,2 кг/м²). Два пациента имели онкологическое заболевание в анамнезе (острый лимфобластный лейкоз в детстве и рак предстательной железы с радикальной простатэктомией) без признаков рецидива.

Проявления постковидного миокардита

Анамнестически нарушений ритма и проводимости до COVID-19 не было ни у кого. До перенесенной инфекции COVID-19 отсутствовали жалобы, подозрительные в отношении аритмий. У пациентов, наблюдавшихся по поводу АГ, на динамических ЭКГ, выполненных до инфекции, не зарегистрировано нарушений ритма и проводимости. У пациента, перенесшего в 2018 г. радикальную простатэктомию по поводу рака, изменения на ЭКГ в периоперационном периоде отсутствовали. Срок возникновения аритмий после COVID-19 составил 4,0 [2,0; 8,0] месяца, от 2 до 34 месяцев. Сроки обращения в клинику составили 6,0 [3;16] (от 2 до 36 месяцев).

При регистрации поверхностной ЭКГ, помимо нарушений ритма и проводимости, у большинства пациентов не выявлено изменений. В одном случае обращало на себя внимание недостаточное нарастание амплитуды зубца R в грудных отведениях V₁-V₃. У одного пациента зарегистрирован феномен ранней реполяризации желудочков.

При ЭхоКГ не было выявлено дилатации камер, патологии клапанов, выраженной систолической дисфункции, легочной гипертензии, выпота в полость перикарда (табл. 1). При МРТ сердца у всех обследованных больных выявлено диффузное или локальное интрамиокардиальное / субэпикардиальное отсроченное накопление гадолиния в миокарде, увеличение

времени релаксации миокарда в режиме T2, признаки гиперемии, у одного пациента - дилатация обоих предсердий, в одном случае - небольшое увеличение индексированного объема левого желудочка без признаков снижения сократимости, еще в одном случае - признаки отека миокарда (рис. 1). У двух пациентов выявлены признаки повышенной трабекулярности миокарда левого желудочка, не достигающей критериев некомпактного миокарда. У всех больных отмечено повышение АкАт в 3 и более раза, у 65,2% (n=15) выявлен специфический АНФ в различных титрах, отсутствующий в норме и отражающий высокую иммунологическую активность миокардита (рис. 2).

Структура аритмий

Нарушения ритма были представлены как изолированными нарушениями ритма сердца, так и их сочетанием (рис. 2, 3). Преобладание желудочковых или наджелудочковых нарушений ритма сердца определило разделение пациентов на две группы. В первую группу включены 11 пациентов с преимущественными наджелудочковыми нарушениями ритма сердца, во вторую - 11 пациентов с желудочковыми (табл. 1). Одна пациентка с преходящей атриовентрикулярной (АВ) блокадой II и III степени не включена ни в одну из групп и обсуждается ниже.

Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу. Сравнительный анализ основных ЭхоКГ параметров, титров АкАт и тяжести перенесенной COVID-19 не выявил статистически достоверных различий между группами (табл. 2). Не выявлено достоверных и значимых корреляций между повышением титров отдельных классов АкАт и видами нарушений ритма и проводимости.

Желудочковые нарушения ритма в большинстве случаев были представлены частой желудочковой экстрасистолией (ЖЭС, от 4 до 41 тыс. в сутки). У всех пациентов экстрасистолия была симптомной и являлась основным поводом для обращения к врачу после COVID-19. В одном случае обращало на себя внимание развитие злокачественных аритмий - более 1000 эпизодов неустойчивой ЖТ в сочетании с 18 тыс. монормфных ЖЭ у пациента 55 лет. Из анамнеза известно, что ранее активных жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не предъявлял, отмечал редкие повышения артериального давления, антигипертензивной терапии не получал, занимался бегом на средние дистанции. Через 6 недель после перенесенной средней тяжести COVID-19 (пневмония с объемом поражения до 50% легочной паренхимы, КТ-2) стал отмечать снижение толерантности к нагрузкам, перебои в работе сердца. На ЭКГ и при суточном мониторингировании ЭКГ впервые зарегистрирована ЖЭС, неустойчивая ЖТ. При этом структурной патологии сердца при ЭхоКГ не выявлено, ишемическая болезнь сердца исключена (отрицательный результат нагрузочного теста, отсутствие значимого коронарного атеросклероза при КТ-коронарографии). Проводилась терапия амиодароном, ИСТ метилпреднизолоном 16 мг в сутки с постепенным снижением дозы, гидроксихлоридом. При контрольном суточном мониторингировании ЭКГ количество ЖЭС снизилось до 700, ЖТ не регистрировалась.

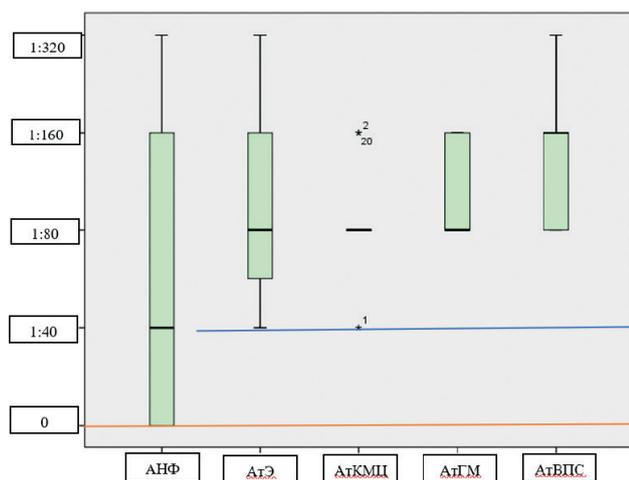


Рис. 2. Титры антикардиальных антител у больных с аритмическим вариантом постковидного миокардита, где АНФ - специфический антинуклеарный фактор; АтВПС - антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца; АтГМ - антитела к антигенам гладкой мускулатуры; АтКМЦ - антитела к антигенам кардиомиоцитов; АтЭ - антитела к антигенам эндотелия. Оранжевой линией отмечена норма для АНФ, синей линией - для остальных видов антикардиальных антител.

Среди наджелудочковых аритмий выявлялись частая симптомная экстрасистолия, неустойчивая наджелудочковая тахикардия и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП). Последняя зарегистрирована у 6 больных и развилась в сроки от нескольких недель до 7 месяцев после COVID-19. Вместе с тем один пациент был госпитализирован в стационар в связи с впервые зарегистрированным пароксизмом ФП, клинически проявляющимся в виде дискомфорта в груди. После успешной медикаментозной кардиоверсии пациенту выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, при которой выявлена полисегментарная двусторонняя вирусная SARS-CoV-2-ассоциированная пневмония с вовлечением 15% легочной паренхимы. На момент включения в исследование ни один из пациентов не имел эффективной антиаритмической терапии (ААТ), пароксизмы ФП сохранялись, в том числе и непрерывно рецидивирующая ФП у одного из больных. Один пациент госпитализирован в отделение с персистирующей ФП.

Примечательным стал случай развития у пациентки 40 лет стойкого нарушения проводимости сердца - переходящей АВ блокады II степени с проведением 2:1, АВ блокады III степени. В октябре 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию. В декабре 2021 г. - неидентифицированная острая респираторная вирусная инфекция. В том же месяце выполнена иммунизация вакциной «КовиВак». На 4-й день после введения вакцины отметила слабость, впервые зарегистрирована АВ блокада 2:1 с паузами менее 2 с.

При МРТ сердца отмечены субэпикардальное отсроченное накопление контрастного препарата, повышенная трабекулярность верхушки левого желудочка, выявлен АНФ в титре 1:160. При обследовании в мае 2022 г. переходящая АВ блокада расценена в рамках миокардита с признаками вегетативной дисфункции. Начата базисная ИСТ метилпреднизолоном 16 мг в сутки в сочетании с беллатаминалом. АВ блокада полностью регрессировала, однако после повторной острой респираторной вирусной инфекции вновь стала регистрироваться с нарастающей частотой, усиление ИСТ стойкого эффекта не имело, через 1 год развилась стойкая АВ блокада II степени с эпизодами АВ блокады III степени, что потребовало имплантации электрокардиостимулятора.

Подходы к терапии

Терапия включала в себя назначение ААТ и ИСТ. Большинство пациентов (69,5%, n=16), получали ААТ препаратами IC класса - пропафеноном, этацизином, лаптаконитина гидробромидом (в том числе в сочетании с соталолом у 3 больных). Три пациента получали амиодарон в связи с неэффективностью ААТ препаратами других классов. У 2 пациентов с частой наджелудочковой экстрасистолией проводилась терапия бета-блокаторами.

Всем пациентам в процессе подбора ААТ выполнено контрольное суточное мониторирование ЭКГ, которое показало регресс нарушений ритма сердца. У 12 пациентов (52,2%) с частой наджелудочковой экстрасистолией и ЖЭС отмечено снижение частоты эктопии на 75% и более. У двух пациентов - снижение частоты

эктопии на 50%. У трех пациенток с исходно зарегистрированными 36 тыс., 22 тыс. и 16 тыс. ЖЭС в сутки достигнуто полное подавление эктопии. У трех пациентов с пароксизмальной формой ФП удалось добиться стойкого удержания синусового ритма на фоне приема ААТ IC класса и амиодарона. Проаритмического действия препаратов не зарегистрировано.

Кроме того, больным с высокой иммунологической активностью миокардита проводилась ИСТ метилпреднизолоном 8-16 мг/сут (n=13), с умеренной - мягкая ИСТ гидроксихлорохином 200 мг/сутки (n=10). Критериями отмены иммуносупрессивной терапии являлись подавление как иммунологической активности миокардита, так и регресс нарушений ритма сердца при контрольных суточных мониторированиях ЭКГ. Сроки проведения терапии варьировали от 4 до 24 месяцев. Предпосылками к пролонгированию ИСТ являлись, в первую очередь, сохранение высокой иммунологической активности миокардита по данным АКАТ.

При контроле титров АКАТ (n=10; средний срок наблюдения 4,5 [3,75;7,0] (от 3 до 15 месяцев) отмечено их снижение. Снижение титра специфического АНФ было близким к статистически достоверному (p=0,057). Контрольная МРТ сердца не проводилась.

По прошествии 4-6 месяцев попытка отмены ААТ была предпринята у 6 пациентов с экстрасистолией, при этом у пятерых она оказалась оправданной, возобновлений перебоев в работе сердца не отмечено. У одной пациентки с частой ЖЭС (до 16 тыс. в сутки) с полным подавлением эктопии на фоне приема этацизина в сочетании с бета-блокаторами, отмечено возобновление аритмии (более 4 тыс. ЖЭС в сутки) после отмены ААТ. Остальные пациенты продолжили прием ААТ.

Интервенционное лечение аритмий выполнялось трем пациентам. У одной пациентки 2 попытки радиочастотной изоляции устьев легочных вен по поводу ФП оказались неэффективными, в исходе развился парез правого купола диафрагмы. Принято решение о продолжении приема амиодарона для удержания

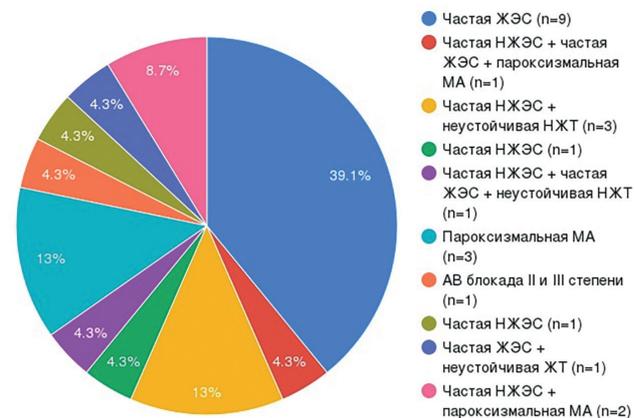


Рис. 3. Спектр нарушений ритма и проводимости у пациентов с аритмическим вариантом постковидного миокардита, где АВ блокада - атриовентрикулярная блокада, ЖТ - желудочковая тахикардия, ЖЭС - желудочковая экстрасистолия, МА - мерцательная аритмия, НЖТ - наджелудочковая тахикардия, НЖЭС - наджелудочковая экстрасистолия.

синусового ритма. Еще двоим пациентам на фоне подавления активности миокардита успешно выполнена радиочастотная катетерная абляция по поводу ФП и частой мономорфной ЖЭС.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование демонстрирует 23 случая аритмического варианта постковидного миокардита, развившегося после перенесенной инфекции и подтвержденного лабораторными и/или инструментальными методами исследования. По данным Всемирной организации здравоохранения, постковидный синдром («long-COVID») развивается через три месяца после COVID-19 с симптомами, которые продолжают не менее двух месяцев, и не могут быть объяснены другим диагнозом. Симптомы включают в себя усталость, одышку, когнитивные нарушения. В качестве ведущей причины рассматривается дисавтономия вегетативной нервной системы. В специальном исследова-

нии, включавшем пациентов с жалобами на учащенное сердцебиение, перенесшие атипичную пневмонию, вызванную вирусом SARS-CoV в 2002-2004 годах, авторы не выявили признаков поражения сердца, других органов и пришли к выводу, что синусовая тахикардия обусловлена расстройством адаптации [9]. Таким образом, пациенты, перенесшие COVID-19 могут предъявлять неспецифические жалобы, которые требуют всесторонней диагностики. Именно эпизоды учащенного сердцебиения и/или перебои в работе сердца послужили поводом для обращения к врачу всех пациентов нашего исследования.

Несмотря на то, что золотым стандартом диагностики миокардита является ЭМБ, она не всегда возможна и целесообразна [10]. В нашей клинике разработан алгоритм неинвазивной диагностики миокардита, который основан на сопоставлении с биопсией миокарда, показавшем высокую чувствительность и специфичность АкАт [11]. Эти лабораторные маркеры не только полезны в диагностике миокардита, но и по-

Таблица. 2.

Сравнительная характеристика пациентов с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма

Параметр	Группа 1	Группа 2	p
Количество пациентов	11	11	-
Пол (мужской/женский), n	5/6	3/8	0,659
Возраст, лет	50,1±16,4	43,3±18,2	0,375
ПСФ COVID-19, n	4	4	1,000
Выявление САНФ, n	7	7	1,000
Титры САНФ	1:40 [0; 1:160]	1:40 [0; 1:160]	0,918
Титры АтЭ	1:80 [1:40; 1:160]	1:160 [1:40; 1:320]	0,709
Титры АтКМЦ	1:80 [1:80; 1:80]	1:80 [1:80; 1:80]	0,088
Титры АтГМ	1:80 [1:80; 1:160]	1:80 [1:80; 1:160]	1,000
Титры АтВПС	1:160 [1:80; 1:160]	1:160 [1:80; 1:320]	0,273
Толщина ЗСЛЖ, см	8,8±1,3	8,9±1,4	0,873
Толщина МЖП, см	10 [8;10]	8 [8;10]	0,077
КДР левого желудочка, см	4,8±0,8	4,7±0,4	0,587
КДО левого желудочка, мл	87,4±29,7	84,3±17,5	0,770
КСО левого желудочка, мл	36,5±13,2	35,1±9,2	0,797
ФВ левого желудочка, %	58±4,2	58±5,3	1,000
Размер ЛП, см	3,7±0,5	3,3±0,5	0,166
Объем ЛП, мл	47,6±10,6	42,7±15,1	0,387
Объем ПП, мл	41,5±10,7	38,6±13,4	0,592
Размер ПЖ, см	2,4±0,5	2,4±0,5	0,768
СДЛА, мм рт.ст.	25,3±3,8	24,6±5	0,705

Примечание: АтВПС - антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца; АтГМ - антитела к антигенам гладкой мускулатуры; АтКМЦ - антитела к антигенам кардиомиоцитов; АтЭ - антитела к антигенам эндотелия; ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка; КДО - конечно-диастолический объем; КДР - конечно-диастолический размер; КСО - конечно-систолический объем; ЛП - левое предсердие; МЖП - межжелудочковая перегородка; ПЖ - правый желудочек; ПП - правое предсердие; ПСФ - перенесенная среднетяжелая форма; САНФ - специфический антинуклеарный фактор; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии.

зволяют определиться с режимом ИСТ. Так, в нашем исследовании пациенты с выявленным АНФ, отсутствующим в норме и отражающим высокую иммунологическую активность миокардита, получали более интенсивную ИСТ метилпреднизолоном (в сравнении с гидроксихлорохином). В алгоритме неинвазивной диагностики, помимо жалоб и анамнеза (характерная триада - острое начало, связь дебюта с инфекцией, давность появления симптомов менее года), лабораторных маркеров, видное место занимает МРТ сердца, помогающая выявить отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде. МРТ сердца отдается предпочтение в диагностике аритмического варианта миокардита ввиду его невысокой тяжести.

МРТ широко используется в неинвазивной диагностике миокардита, в т.ч. постковидного. Так, группой врачей из Польши в ноябре 2022 года описана серия клинических случаев «затяжного миокардита» («long COVID-19 myocarditis») [12]. В исследование включено трое относительно здоровых мужчин, у которых в сроки от 3-х до 5 месяцев после перенесенной инфекции развилась картина бивентрикулярной сердечной недостаточности. ЭхоКГ выявила снижение ФВ и дилатацию

камер сердца, а в одном из случаев - тромбоз полости левого желудочка. Диагноз миокардита был подтвержден МРТ сердца с контрастированием гадолинием в соответствии с критериями Lake-Louise.

Получила большой резонанс публикация от июля 2020 г., в которой отражены результаты МРТ у 100 больных в среднем через 67 дней после перенесенной COVID-19 [13]: в 60% случаев выявлены признаки воспаления (увеличение показателей T1 и T2, отсроченное накопление гадолиния, усиление сигнала от перикарда). Пациентам с наиболее выраженными изменениями была выполнена ЭМБ (n=12), продемонстрировавшая выраженную лимфоцитарную инфильтрацию в отсутствие вирусного генома. По мнению авторов, полученные результаты могли означать большой всплеск нарушений ритма сердца и хронической сердечной недостаточности в ближайшем будущем, что мы и наблюдаем в настоящее время [14]. Основной вывод авторов заключается в том, что перенесенная COVID-19 (даже легкого течения) ассоциируется с высоким риском отсроченного поражения сердца.

Патогенез развития аритмий при COVID-19 требует дальнейшего изучения. В острой стадии заболеваний могут быть актуальны такие механизмы аритмогенеза как повреждение кардиомиоцита вирусом, опосредованное ангиогензин-превращающим ферментом 2, массивный отек перикарда и повреждение вирусом перикарда в системе микроциркуляции. COVID-19 может быть причиной индукции нарушений ритма сердца из-за катехоламинергического влияния интерлейкинов 6 и 1, фактора некроза опухоли-альфа, которое может удлинять потенциалы действия желудочков, изменяя функционирование ионных каналов кардиомиоцитов и вытесняя плакоглобин из десмосом. При хроническом миокардите поствоспалительный фиброз и хроническое воспаление вызывают аритмии по типу re-entry [15].

Опубликованы единичные исследования, затрагивающие тему развития нарушений ритма и проводимости в постковидном периоде, в особенности в отдаленном. Приведен клинический случай развития полной АВ блокады у больного 89 лет с постинфарктным кардиосклерозом, стентированием передней межжелудочковой артерии за 8 лет до описываемых событий [16]. Пациент страдал постоянной формой ФП, за 3 месяца до госпитализации перенес COVID-19. После полного обследования АВ блокада трактовалась как следствие применения β -адреноблокатора в постковидный период (однако, на фоне отмены препарата разрешения блокады не отмечено), а также как возможное проявление постковидного миокардита. Однако у столь пожилого пациента с отягощенным кардиологическим анамнезом неинвазивная диагностика миокардита особенно сложна, диагноз остается вероятным.

Особое внимание уделено миокардитам, ассоциированным с введением мРНК-вакцин [17, 18]. Невысокая частота (1-2 случая на 100 тыс. пациентов) не позволяет дискредитировать вакцинацию как эффективный метод профилактики COVID-19, однако требует внимания с точки зрения разработки подходов к предотвращению и эффективному лечению данных

осложнений. Предполагаемые механизмы включают молекулярную мимикрию между спайк-белком SARS-CoV-2 и аутоантигенами и запускают ранее сформированные и неконтролируемые иммунные пути. В нашем исследовании приведен пример значительного ухудшения состояния и впервые зарегистрированного нарушения проводимости сердца у пациентки, ранее перенесшей COVID-19, возникшие на 4-й день после вакцинации «КовиВак». Этот факт не позволяет делать поспешных выводов о «виновности» вакцины в развитии миокардита, но заставляет задуматься о вкладе вакцинации в активацию механизмов его развития.

Лечение миокардита базируется на ИСТ глюкокортикостероидами. Доказано их положительное влияние на прогноз и снижение летальности при тяжелой COVID-19 [19]. Стероиды могут модулировать повреждение легких, опосредованное воспалением, и уменьшать прогрессирование дыхательной недостаточности, уменьшать потребность в респираторной поддержке и снижать риск смерти. На сегодняшний день ни одна другая группа препаратов не показала достоверного улучшения прогноза при COVID-19 [20, 21]. Это касается и случаев острого миокардита [22]. Рекомендации по лечению миокардитов 2013 г. исключают назначение ИСТ вирусологически больным, в отношении острых (в том числе фульминантных) миокардитов мнения о целесообразности стероидной терапии расходятся, однако при коронавирусном миокардите терапия стероидами обычно не вызывает опасений, ее эффективность обусловлена высокой воспалительной активностью и способностью коронавируса индуцировать спектр аутоиммунных реакций, в том числе затяжных [23]. Исследования последних лет показали эффективность и безопасность такой терапии и при обнаружении парвовирусного генома в миокарде при ЭМБ [24, 25]. Нами опубликованы данные об эффективности монотерапии кортикостероидами в лечении морфологически верифицированного постковидного миокардита с систолической дисфункцией, в т.ч. при обнаружении РНК коронавируса в миокарде [7]. Данные об успешном использовании гидроксихлорохина в лечении постковидного миокардита ограничены небольшими исследованиями, одно из которых также проведено на базе нашей клиники [26, 27].

Представленные нами результаты комплексного лечения аритмического варианта постковидного миокардита (в т.ч. с применением мягкой ИСТ) свидетельствуют о том, что патогенетическая (базисная) терапия позволяет улучшить результаты антиаритмического лечения, а в случае сохранения аритмии оптимально подготовить больных к интервенционному лечению. Необходимо дальнейшее изучение этой проблемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения ритма и проводимости сердца, впервые развившиеся после COVID-19, требуют исключения не только острого, но и подострого / хронического миокардита, который развивается через 2-8 месяцев после COVID-19. Аритмический вариант является самостоятельной формой постковидного миокардита, который проявляется разнообразными нарушениями

ритма и проводимости без значимой дилатации камер сердца и систолической дисфункции. Спектр аритмий у больных с постковидным миокардитом представлен как желудочковыми, так и наджелудочковыми нарушениями ритма, в большей степени - частой симптомной экстрасистолией. Нарушения проводимости сердца встречаются относительно нечасто, но могут носить устойчивый характер и требовать импланта-

ции кардиостимулятора. Характер аритмий не зависит от степени тяжести перенесенной COVID-19. Базисная терапия аритмического варианта постковидного миокардита метилпреднизолоном и/или гидроксихлорохином (в зависимости от степени иммунологической активности) позволяет повысить эффективность антиаритмических препаратов с перспективой их полной отмены у части больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Poorolajal J. The global pandemics are getting more frequent and severe. *Journal of Research in Health Sciences*. 2021;21(1): e00502. <https://doi.org/10.34172/jrhs.2021.40>.
2. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovascular Revascularization Medicine: Including Molecular Interventions*. 2021;23: 107-113. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.08.028>.
3. Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. D. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC open*. 2020;2(4): 278-285. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.05.005>.
4. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences*. 2020;253: 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>.
5. Van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare's question: what's in a name? *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(6): 922-925. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1899>.
6. Haussner W, DeRosa AP, Haussner D, et al. COVID-19 associated myocarditis: A systematic review. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2022;51: 150-155. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.10.001>.
7. Благова ОВ, Айнетдинова ДХ, Коган ЕА, и др. Инфекционный и небактериальный тромбоз эндокардита у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом. Российский кардиологический журнал. 2022;27(9): 4827. [Blagova OV, Ainetdinova DK, Kogan EA, et al. Infective and nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with post-COVID-19 viral-immune myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9): 4827. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4827>.
8. Sheth SP, Gandhi R. Ventricular Arrhythmia and COVID-19 Vaccine-associated Myocarditis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023;42(4): e112-e113. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003833>.
9. Lau ST, Yu WC, Mok NS et al. Tachycardia amongst subjects recovering from severe acute respiratory syndrome (SARS). *International Journal of Cardiology*. 2005;100(1): 167-169. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.06.022>.
10. Veinot JP. Diagnostic endomyocardial biopsy - still useful after all these years. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25(2): e55-e56. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(09\)70485-4](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(09)70485-4).
11. Благова ОВ, Осипова ЮВ, Недоступ АВ, и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). *Терапевтический архив*. 2017;89(9): 3040. [Blagova OV, Osipova YuV, Nedostup AV, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(9): 3040. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/terarkh201789930-40>
12. Rohun J, Dorniak K, Faran A et al. Long COVID-19 Myocarditis and Various Heart Failure Presentations: A Case Series. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(12): 427. <https://doi.org/10.3390/jedd9120427>.
13. Puntmann VO, Caretj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020;5(11): 1265-1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
14. Taher F, Eysa A, Fahmy D et al. COVID-19 and myocarditis: a brief review. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2022;27(2): 73. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2702073>.
15. Kaliyaperumal D, Rk K, Alagesan M, Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021;32(3): 247-253. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0378>.
16. Семиголовский НЮ, Мазуренко СО, Семиголовский СН, и др. Случай успешного лечения полной атриовентрикулярной блокады, осложненной внезапной аритмической смертью, у больного старческого возраста с тромбоцитопенией в постковидном периоде. *Атеротромбоз*. 2021;11(2): 103-120. [Semigolovskii NY, Mazurenko SO, Semigolovskii SN, et al. A case of successful treatment of complete atrioventricular block complicated by sudden arrhythmic death in an elderly patient with post COVID-19 thrombocytopenia. *Aterotromboz*. 2021;11(2): 103-120. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-103-120>.
17. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC et al. Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. *Circulation*. 2023;147(11): 867-876. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025>.
18. Levin D, Shimon G, Fadlon-Derai M et al. Myocarditis following COVID-19 vaccination - A case series. *Vaccine*. 2021;39(42): 6195-6200. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.004>.
19. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial.

- JAMA*. 2020;324(13): 1317-1329. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>.
20. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;8(8): CD014963. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963>.
21. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(8): 693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
22. Ammirati E, Moslehi JJ. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. *JAMA*. 2023;329(13): 1098-1113. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.3371>.
23. Blagova O, Yuliya L, Savina P et al. Corticosteroids are effective in the treatment of viruspositive post-COVID myoendocarditis with high autoimmune activity. *Clin Cardiol*. 2023;46(3): 352-354. <https://doi.org/10.1002/clc.23978>.
24. Blagova O, Lutokhina Y, Kogan E, et al. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-Cov-2 persistence and high level of antiheart antibodies. *Clin Cardiol*. 2022;45(9): 952-959. <https://doi.org/10.1002/clc.23886>.
25. Mele D, Flamigni F, Rapezzi C, Ferrari R. Myocarditis in COVID-19 patients: current problems. *Intern Emerg Med*. 2021;16(5): 1123-1129. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02635-w>
27. Благова ОВ, Коган ЕА, Лутохина ЮА, и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. *Кардиология*. 2021;61(6): 11-27. [Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YuA, et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologiya*. 2021;61(6): 11-27 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.6.n1659>.
28. Haryalchi K, Olangian-Tehrani S, Asgari Galebin SM et al. The importance of myocarditis in Covid-19. *Health Science Reports*. 2022;5(1): e488. <https://doi.org/10.1002/hsr2.488>.