

**ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО  
Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка**

# **Внезапная сердечная смерть при миокардите**



**зав.кафедрой, к.мед.н., доцент Тарадин Г.Г.  
доцент, к.мед.н. Куглер Т.Е.**

**«Новые подходы к профилактике внезапной сердечной смерти»**

**Донецк, 16 июня 2023 г.**

# Введение



## **2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death**

### **Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020**

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Евразийской ассоциации терапевтов (ЕАТ), Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОСН), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Российского общества патологоанатомов, Российского Общества Рентгенологов и Радиологов (РОРР)

**Миокардит — воспалительное заболевание миокарда, клиническая картина которого может варьировать от бессимптомного течения до развития жизнеугрожающих состояний, включая тяжелую сердечную недостаточность (СН), тромбоэмболические осложнения, сердечные аритмии и внезапную сердечную смерть (ВСС).**

**ВСС может быть первым и единственным проявлением миокардита, что определяет важность клинической настороженности в отношении внезапного летального исхода при этом заболевании.**

**Согласно определению ВОЗ, диагноз миокардита устанавливается в соответствии с гистологическими, иммунологическими и иммуногистохимическими критериями. Вследствие неспецифичности клинических признаков и симптомов миокардита золотым стандартом диагностики считается эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Однако метод обычно недоступен в рутинной кардиологической практике, а его результаты не всегда однозначны. В этой связи диагностика миокардита часто вызывает затруднения.**

**Миокардит имеет большой удельный вес в структуре причин ВСС, особенно среди умерших детей и лиц молодого возраста. В настоящее время отсутствуют специфические клинико-морфологические признаки, ассоциирующиеся с высоким риском ВСС у больных этой патологией.**

# Эпидемиология: миокардит как причина ВСС

---

**В 2017г глобальная заболеваемость миокардитом и кардиомиопатиями составила 3,07 млн или 22 случая на 100 тыс. человек.**

**Сведения о распространенности миокардита в структуре ВСС существенно различаются в зависимости от критериев определения ВСС, возраста, пола, уровня физической подготовки и др. Таблица иллюстрирует частоту миокардита как причины ВСС по данным патологоанатомических исследований.**

**На долю миокардита приходится от 2 до 36% случаев ВСС в детском и молодом возрасте, среди спортсменов и военнослужащих. У детей и молодых людей миокардит (наряду с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной кардиомиопатией и врожденными пороками сердца) выступает одной из ведущих причин ВСС. У взрослых и пожилых лиц причиной большинства (50–80%) случаев ВСС становятся ишемическая болезнь сердца и ее осложнения. При анализе причин ВСС у 453 больных (возраст 15–81 год), не имевших поражения коронарных артерий, гистологические признаки миокардита обнаружены в 8,6% случаев.**

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017. Lancet. 2018

# Доля миокардита среди причин ВСС у детей и лиц молодого возраста

Автор [источник]	Год публикации	Страна	Возраст пациентов, годы	Количество смертей, абс.	Миокардит, %*
Общая популяция					
C. Basso и соавт. [5]	2001	Италия	1–35	273	10
A. Wisten и соавт. [6]	2002	Швеция	15–35	181	11
A. Doolan и соавт. [7]	2004	Австралия	0–35	193	12
R. Puranik и соавт. [8]	2005	Австралия	5–35	241	12
M. Papadakis и соавт. [9]	2009	Великобритания	1–35	3409	11
E.E. Solberg и соавт. [10]	2010	Норвегия	15–34	23	22
R. Margey и соавт. [11]	2011	Ирландия	15–35	116	6
M.V. Ilina и соавт. [12]	2011	Канада	0–15	103	36
B. Asatryan и соавт. [13]	2017	Швейцария	10–39	349	8
T.H. Lynge и соавт. [14]	2019	Дания	1–49	753	6
B. Morentin и соавт. [15]	2019	Испания	1–35	645	8
Спортсмены					
D. Corrado и соавт. [16]	2003	Италия	12–35	55	13
S.V. de Noronha и соавт. [17]	2009	Великобритания	1–35	89	3
B.J. Maron и соавт. [18]	2009	США	8–39	690	6
A.G. Holst и соавт. [19]	2010	Дания	12–35	15	7
M.P. Suárez-Mier и соавт. [20]	2013	Испания	9–35	81	5
K.G. Harmon и соавт. [21]	2014	США	17–24	36	8
C. Gräni и соавт. [22]	2016	Швейцария	10–39	69	2
R. Quinn и соавт. [23]	2022	Метаанализ	Н/д	1955	3
Военнослужащие					
R.E. Eckart и соавт. [24]	2011	США	18–34	298	6

Н/д – нет данных

\*Процент округляется до целого числа

# Эпидемиология: миокардит как причина ВСС

Миокардит может осложнять течение коронавирусной инфекции, однако пока отсутствуют точные данные о его распространенности при COVID-19. В исследовании Artico J., et al частота миокардита среди госпитализированных больных COVID-19 с повышенным уровнем тропонина составила 6,7% по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Artico J, et al. Myocardial involvement after hospitalization for COVID-19 complicated by troponin elevation: a prospective, multicenter, observational study. *Circulation*. 2023

Риск миокардита составляет 0,146% среди стационарных и амбулаторных пациентов с COVID-19, что в 15,7 раза выше риска в общей популяции.

Boehmer T.K. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data—United States, March 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021

Мета-анализ 17 ретроспективных когортных исследований (n=5815) пациентов с COVID-19, выявил, что совокупная частота нарушений ритма составила 9,3%, при этом в 5,7% случаев отмечалась остановка сердца.

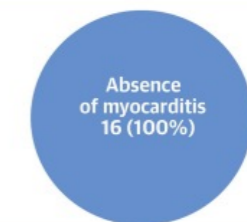
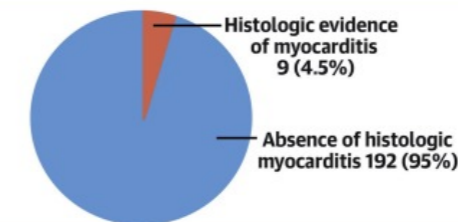
Sozzi FB, et al. Viral myocarditis: classification, diagnosis, and clinical implications. *Front Cardiovasc Med*. 2022

Исследование по результатам аутопсии или ЭМБ показало, что в 4,5% случаев COVID-19 были обнаружены гистологические признаки миокардита.

**CENTRAL ILLUSTRATION:** Histological Evidence of Myocarditis in COVID-19 Infection and Numbers of Infiltrated Inflammatory Cells in Myocardium in COVID-19 Autopsy Hearts Without Myocarditis and in Non-COVID-19 Myocarditis

Histologic Assessment in the Literature for Myocarditis in COVID-19 Cases

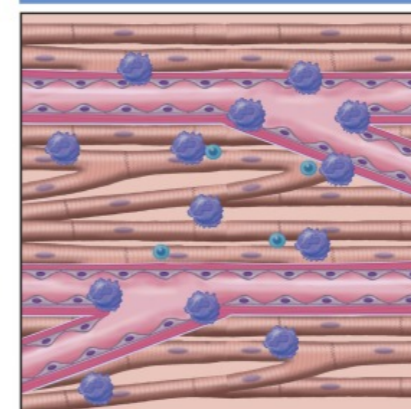
Histologic Assessment of Myocarditis in COVID-19 Victims, CVPPath Experience



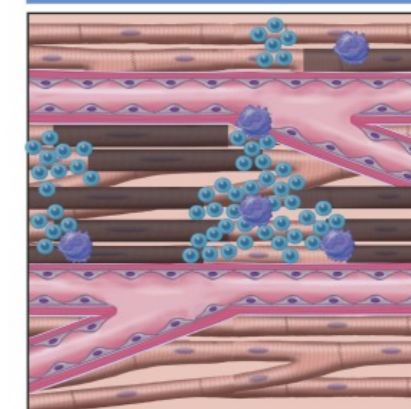
Pattern of Inflammatory Cell Infiltration



COVID-19 Hearts without Myocarditis



Myocarditis (non-COVID-19 Related)



Macrophage T cell Endothelial cell Myocyte Necrotic myocyte

Kawakami, R. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):314-25.

# Этиология миокардита

Спектр причин воспаления миокарда очень широк и включает инфекционные, неинфекционные, в том числе аутоиммунные заболевания, а также токсические реакции и реакции гиперчувствительности на различные лекарственные средства или укусы насекомых, пауков, змей и др.

Предполагается, что **вирусы являются наиболее распространенной причиной миокардита в экономически развитых**

**странах.** Несмотря на большое разнообразие этиологического спектра, нет установленной специфической природы миокардита, ассоциирующегося с большим риском ВСС.

С другой стороны, установление точной причины заболевания является важным этапом в разработке этиотропного и патогенетически обоснованного лечения.

Этиология	Возбудители
<b>Инфекции</b>	
Бактериальные:	<i>Chlamydia, Corynebacterium diphtheria, Legionella, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma, Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Haemophilis influenzae</i>
Вирусные:	Аденовирусы, эховирусы, энтеровирусы (напр., вирусы Коксаки А и В), полиовирусы, вирусы <i>Herpes</i> (цитомегаловирус, вирус <i>Epstein-Barr</i> , вирусы герпеса человека 6 типа), вирус гепатита С, ВИЧ, гриппа А и В, парвовирус В19, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы кори, паротита, краснухи, вирус Денге, вирус Желтой лихорадки, вирус Чикунгунья, вирус Хунин, вирус лихорадки Ласса, вирус бешенства, <i>SARS-Cov-2</i>
Риккетсии:	<i>Coxiella burnetti, Rickettsia typhi, R. rickettsii</i> (пятнистая лихорадка Скалистых гор), <i>R. tsutsugamuschi</i>
Спирохеты:	<i>Borrelia burgdorferi, Leptospira, Treponema pallidum</i>
Грибковые:	<i>Aspergillus, Actinomyces, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix</i>
Протозойные:	<i>Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania</i>
<b>Аутоиммунные заболевания</b>	Целиакия, синдром Чарга-Стросса, болезнь Крона, дерматомиозит, гигантоклеточный миокардит, гиперэозинофильный синдром, болезнь Кавасаки, системная красная волчанка, лимфофолликулярный миокардит, ревматоидный артрит, саркоидоз, системная склеродермия, неспецифический язвенный колит
<b>Реакции гиперчувствительности на лекарства</b>	Пенициллин, ампициллин, цефалоспорины, тетрациклины, сульфаниламиды, противовоспалительные, бензодиазепины, петлевые и тиазидные диуретики, метилдопа, трициклические антидепрессанты
<b>Токсические реакции</b>	
Химические вещества:	Амфетамины, антрациклины, катехоламины, кокаин, циклофосфамид, фторурацил, литий, геметин, фенитион, клозапин, трастузумаб
Тяжелые металлы:	Медь, свинец, железо
Физическое воздействие:	Радиация, поражение электрическим током
<b>Разное:</b>	Угарный газ, ингалянты, фосфор, мышьяк, азид натрия, этанол, змеи, укусы пауков, скорпионов, пчел, ос и др.

# Патогенез жизнеопасных нарушений ритма

Наиболее частая причина летального исхода при миокардите – нарушение ритма сердца. Полиэтиологический характер миокардита, фоновые состояния и электрофизиологические свойства миокарда определяют различные патофизиологические особенности фатальной аритмии. Обычно это фибрилляция желудочков или, реже, выраженная брадикардия. Воздействие триггерных и модулирующих факторов на поврежденный миокард запускает цепь событий, ведущих к остановке сердца и в итоге – к ВСС (рис. 1).



**Рис. 1.** Схема вероятных патофизиологических событий, лежащих в основе фатальной аритмии и внезапной сердечной смерти (ВСС) при миокардите; AV-блокада – атриовентрикулярная блокада

# Патогенез жизнеопасных нарушений ритма

---

**В патогенезе воспалительного поражения миокарда играет роль генетическая предрасположенность. Например, наиболее часто встречающийся полиморфизм гена KCNQ1, кодирующий медленный инактивирующий калиевый канал у азиатов, обеспечивает протективный эффект против аритмий, индуцируемых вирусом. При вирусной инфекции происходит повреждение кардиомиоцитов через механизмы аутоиммунного ответа и прямого кардиотоксического действия вируса, что, в свою очередь, может вызвать желудочковую тахиаритмию (ЖТА).**

**ЖТА могут возникать у больных острым миокардитом на фоне различных каналопатий. Согласно результатам исследований, у пациентов с острым миокардитом были обнаружены электрокардиографические (ЭКГ) нарушения, соответствующие трем типам каналопатий (синдромы Бругада, укороченного интервала QT и ранней реполяризации желудочков). Несколько негенетических факторов упоминаются в литературе как возможные индукторы ЭКГ-паттерна, напоминающего синдром Бругада. Предположительно, ранее не диагностированная дисфункция ионных каналов может стать клинически очевидной при повышении температуры тела у больных миокардитом и под влиянием кокаина и фармацевтических препаратов, обладающих эффектом блокирования натриевых каналов.**

Ali-Ahmed F, et al. Sudden cardiac death in patients with myocarditis: evaluation, risk stratification, and management. Am Heart J. 2020  
Salerno F, et al. Myocarditis and cardiac channelopathies: a deadly association? Int J Cardiol. 2011

Frustaci A, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. Circulation. 2005

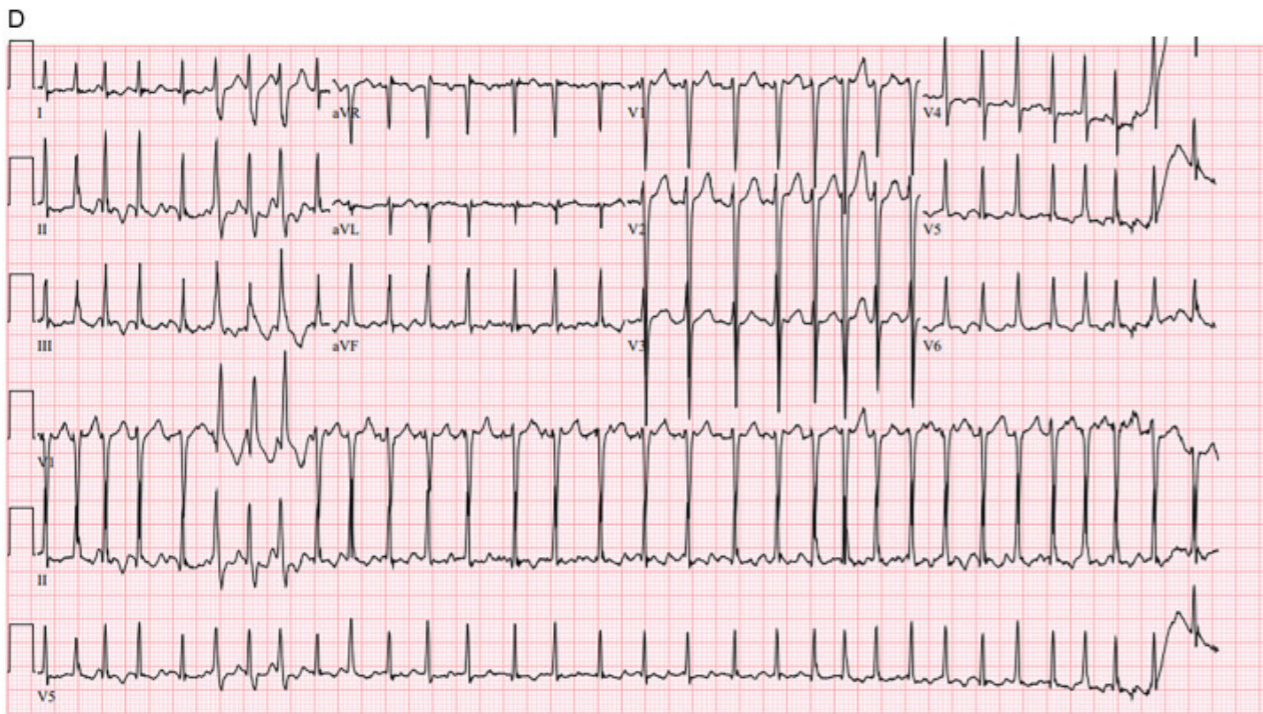
Juhasz Z, et al. Sudden cardiac death from parvovirus B19 myocarditis in a young man with Brugada syndrome. J Foren Legal Med. 2014

Patanè S, et al. Revelation of Brugada electrocardiographic pattern during a febrile state. Revelation of Brugada electrocardiographic pattern during a febrile state. Int J Cardiol. 2010



# Патогенез жизнеопасных нарушений ритма

У пациентов с COVID-19 наблюдаются брадикардия, AV-блокада, ЖТА (в том числе torsade de pointes), но наиболее часто – фибрилляция предсердий. Воспаление миокарда может возникать при воздействии провоспалительных цитокинов, макрофагов, а также из-за клеточно-опосредованной цитотоксичности CD8 и T-лимфоцитов, приводящей к повреждению кардиомиоцитов и в конечном итоге к развитию аритмий. Следует учитывать, что около 13% пациентов с COVID-19 имеют удлинённый интервал QT. С одной стороны, этому способствуют свойства некоторых лекарственных препаратов, используемых для лечения коронавирусной инфекции (антибиотики, аминохинолиновые, противовирусные и антиаритмические средства). С другой стороны, само заболевание сопровождается удлинением интервала QT вследствие системного воспаления, почечной дисфункции, поражения сердца и дисбаланса электролитов



Фибрилляция предсердий у пациентки с COVID-19



Эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии у пациента с миокардитом и COVID-19

# Клинические проявления миокардита, предшествующие ВСС

---

При вирусном миокардите следует обратить внимание на неспецифические продромальные проявления (лихорадка, респираторные или желудочно-кишечные симптомы), которые часто предшествуют началу заболевания. В ретроспективных исследованиях молодых пациентов, умерших от ВСС, у 35–53% отмечались продромальные симптомы (наиболее часто за грудиные боли и головокружение), которые не ассоциировались с заболеванием сердца.

Клиническая картина миокардита SARS-CoV-2 может быть самой различной: у некоторых пациентов могут отмечаться относительно легкие проявления, такие как утомляемость и одышка, тогда как другие могут жаловаться на боль или чувство стеснения в груди. Однако у части пациентов отмечаются тахикардия и проявления острой СН вплоть до кардиогенного шока или ВСС. Ранние признаки молниеносного миокардита обычно похожи на признаки сепсиса: гипертензия с низким пульсовым давлением, холодные и/или «мраморные» конечности и синусовая тахикардия.

В настоящее время трудно, если вообще возможно, выделить высокоспецифичные клинические признаки и симптомы миокардита, предшествующие ВСС. Поэтому несомненный интерес представляет изучение любых жалоб и клинических признаков, возникающих у больных, не имеющих кардиологического анамнеза. Раннее распознавание продромальных жалоб и симптомов может иметь решающее значение для предотвращения ВСС при этой патологии.

# Особенности диагностики миокардита в прогнозировании ВСС

---

## Биомаркеры

**Биомаркеры (тропонины или креатинфосфокиназа) не обладают высокой специфичностью, но могут помочь подтвердить диагноз миокардита. У пациентов с острым миокардитом чаще отмечается повышение сывороточных концентраций тропонина I и T, чем креатинфосфокиназы-MB. Кроме того, более высокие уровни тропонина T имеют прогностическое значение. Однако, отсутствуют данные о соотношении уровней кардиомаркеров и частотой ВСС. Сообщается, что высокие уровни тропонина коррелировали с неблагоприятным прогнозом у детей с миокардитом, однако, авторы не выделяли случаи ВСС из числа летальных случаев. У пациентов с COVID-19 уровень N-терминального мозгового натрийуретического пропептида также может увеличиваться вторично вследствие тяжелого респираторного заболевания.**

Kindermann I, et al. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2012

Chang YJ, et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. PLoS One. 2019

Siripanthong B, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. Heart Rhythm. 2020

# Особенности диагностики миокардита в прогнозировании ВСС

## Электрокардиография

Наиболее частыми ЭКГ-находками при миокардите являются синусовая тахикардия и неспецифические изменения сегмента ST-T. Также могут наблюдаться наджелудочковые, желудочковые аритмии и нарушения проводимости в виде AV- и внутрижелудочковой (левой или правой ножки пучка Гиса) блокады. Тахиаритмии были связаны с увеличением вероятности смертности в 2,3 раза (95% доверительный интервал (ДИ) от 1,6 до 3,3,  $p < 0,001$ ). Наличие зубца Q, блокады ножки пучка Гиса, синдром Бругада, укороченного или удлинённого интервала QT и ранней реполяризации желудочков связаны с повышенным риском ВСС при миокардите.

В исследовании 443 больных с COVID-19 (средний возраст 34 года) и выраженными симптомами острого миокардита в Ломбардии (Италия), подъем сегмента ST был наиболее частым признаком на ЭКГ (57,5%). Harris K., et al. полагают, что среди смертельных случаев миокардита воспалительное поражение проводящей системы является довольно частым (38%) и может привести к ВСС.

Согласно рекомендациям FDA, перед лечением азитромицином, хлорохином (гидроксихлорохином), лопинавиром с ритонавиром следует оценить длительность интервала QT, рассчитанного по формуле Bazett, которая не должна превышать 480 мс.

Anderson BR, et al. Usefulness of arrhythmias as predictors of death and resource utilization in children with myocarditis. Am J Cardiol. 2014

Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: multicenter Lombardy Registry. Circulation. 2018

Harris KM, et al. Sudden unexpected death due to myocarditis in young people, including athletes. Am J Cardiol. 2021

# Прогностическая роль ЭКГ при остром миокардите

	Типичные признаки для дифференциальной диагностики с инфарктом миокарда	Худший прогноз	Лучший прогноз
PR-сегмент	Депрессия в прекардиальных отведениях и в отведениях от конечностей	/	/
	Депрессия в отведениях с подъемом сегмента ST		
	Элевация в отведении aVR		
Комплекс QRS	/	Зубец Q: особенно когда он связан с подъемом сегмента ST	/
	/	Широкий комплекс QRS	/
Подъем сегмента ST	Паттерн перикардита	/	Паттерн перикардита с зазубринами или нарушением терминального комплекса QRS
Зубец T	/	Угол QRS/T $\geq 100^\circ$	/
Интервал QT	/	Удлиненный интервал QT	/
Аритмии	/	AV-блокады высокой степени	/
		Желудочковые тахикардии	

# Эхокардиография

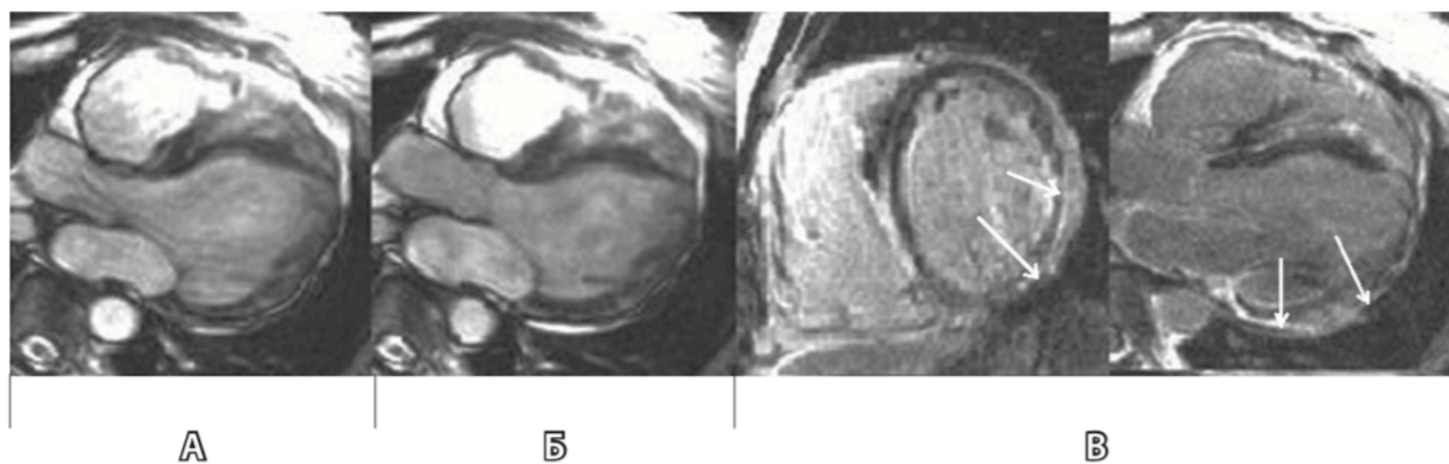
---

**Специфических эхокардиографических признаков миокардита нет. Тем не менее эхокардиография позволяет оценить размеры камер сердца, толщину стенок, а также глобальную/региональную систолическую и диастолическую функцию у пациентов с миокардитом. Характерные находки при этом включают глобальный гипокинез с перикардальным выпотом или без него. Эхокардиография особенно необходима перед процедурой ЭМБ для исключения перикардального выпота и внутрисполостных тромбов, которые отмечаются у 25% пациентов.**

**При остром миокардите систолическая дисфункция правого желудочка (ПЖ) считается независимым предиктором смерти и указывает на необходимость трансплантации сердца. Даже при нормальных значениях фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) наличие увеличенной толщины стенок, сегментарного гипокинеза (особенно нижней и нижнебоковой стенок), диастолической дисфункции, нарушения тканевого доплеровского картирования, дисфункция ПЖ, перикардальный выпот и измененная эходенсивность миокарда позволяют предполагать у больного острый миокардит.**

# Магнитно-резонансная томография

**МРТ сердца - неинвазивный и ценный инструмент в диагностике миокардита, базируется на использовании критериев Lake Louise, которые были впервые опубликованы в 2009г и обновлены в 2018г. Обновленные МРТ требования для диагностики миокардита включают как критерии на основе T2, которые отражают отек миокарда, так и критерии на основе T1, в том числе позднее усиление гадолиния (LGE), что позволяет выявить некроз и фиброз миокарда. Использование обновленных комбинированных критериев обеспечивает высокую специфичность (>94%) и чувствительность (>90%).**



**Рис. 2.** Результаты магнитно-резонансной томографии у больного миокардитом (источник – J. Schumm и соавт. [44]): **А** – диастола, **Б** – систола, **В** – позднее усиление гадолиния. Описание: больной жаловался на одышку и боль в грудной клетке. При выполнении магнитно-резонансной томографии сердца выявлены снижение фракции выброса левого желудочка (22%) и эпикардальная локализация позднего усиления гадолиния (указано стрелками) заднебоковой стенки, что характерно для миокардита. При эндомикардиальной биопсии: вирусный миокардит, вызванный вирусом герпеса человека 6-го типа. Внезапная сердечная смерть у пациента была зарегистрирована во время наблюдения

**При остром миокардите разрыв мембран кардиомиоцитов позволяет гадолинию диффундировать в клетки, что приводит к повышению концентрации на уровне тканей и последующему усилению контраста. Комбинированный подход МРТ с использованием T2-взвешенных изображений, раннего усиления сигнала гадолиния и LGE (рис. 2) обеспечивает высокую диагностическую точность и является полезным инструментом диагностики и оценки пациентов с подозрением на острый миокардит.**

# Эндомиокардиальная биопсия

Показания	Противопоказания	
	Абсолютные	Относительные
Подозрение на фульминантный/острый миокардит с острой СН и/или нарушениями ритма или подозрение на миокардит у гемодинамически стабильных пациентов	Внутрисердечный тромб	Инфекционный эндокардит
ДКМП с впервые возникшей СН и дисфункцией ЛЖ, не отвечающей на стандартную медикаментозную терапию	Тяжелый аортальный, легочный или трикуспидальный стеноз	Активная инфекция
Необъяснимый гипертрофический или рестриктивный миокардит	Механический протез аорты и трехстворчатого клапана	Нарушение мозгового кровообращения/ТИА < 1 месяца
Необъяснимые желудочковые аритмии, атриовентрикулярная блокада высокой степени и/или обмороки	Желудочковая аневризма	Неконтролируемая гипертония
Аутоиммунные заболевания с прогрессирующей СН, рефрактерные к лечению		Активное кровотечение
Подозрение на ICI-опосредованную кардиотоксичность		Беременность
Синдром MINOCA/Такоцубо с прогрессирующей дисфункцией СН и ЛЖ		Гиперчувствительность к контрастным веществам
Опухоли сердца		Тонкая стенка желудочка
Мониторинг состояния трансплантации сердца		Коагулопатия
		Некомплаентные пациенты

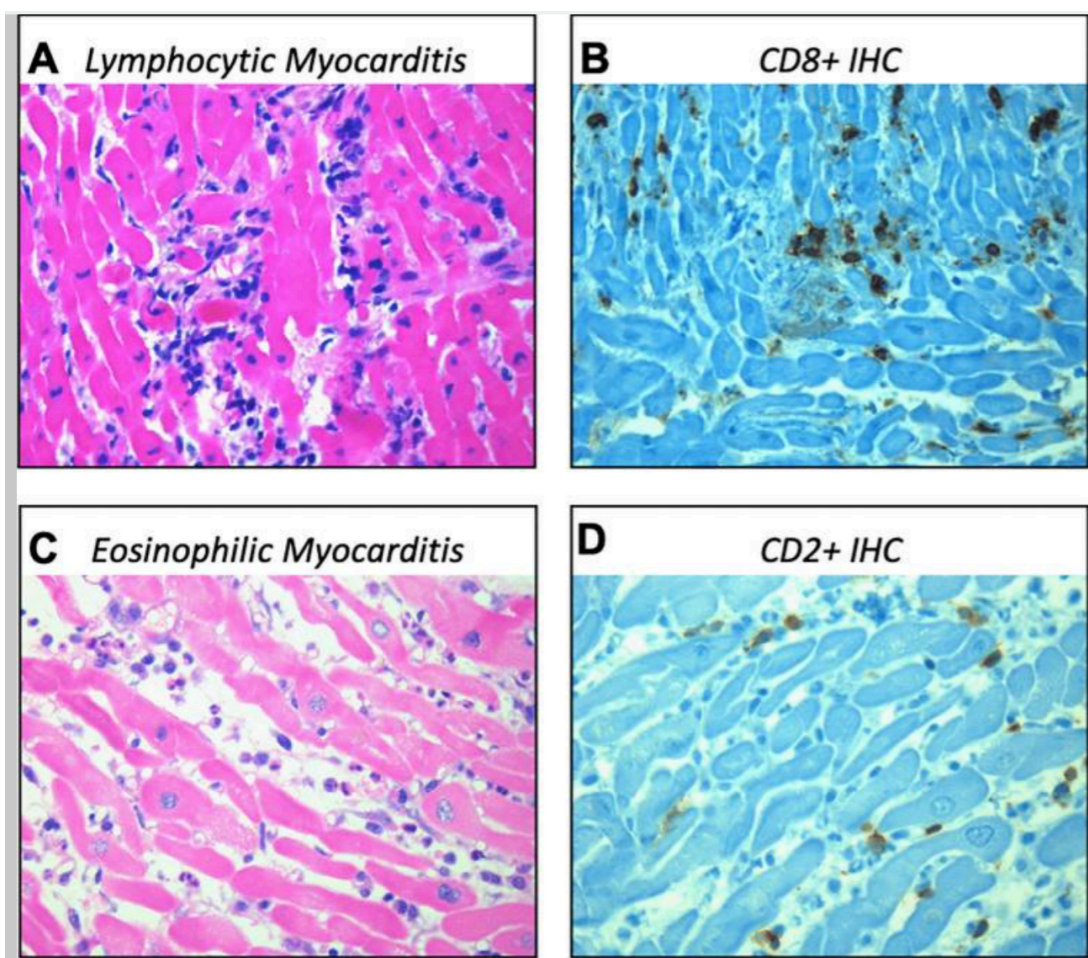
**«Золотым стандартом» в диагностике миокардита по-прежнему остаётся ЭМБ. В национальных и международных клинических рекомендациях определены показания к проведению ЭМБ у пациентов с клиническим подозрением на миокардит, диагностика которого осуществляется на основании гистологических, иммуногистохимических критериев и результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР).**

Porcari A, et al. Endomyocardial biopsy in the clinical context: current indications and challenging scenarios. Heart Fail Rev. 2023

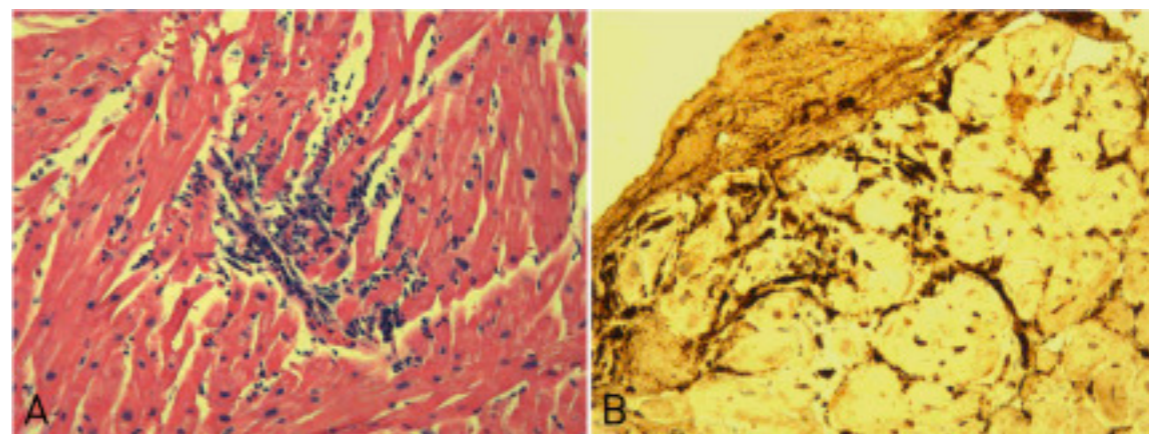


# Эндомиокардиальная биопсия

Фактически, ЭМБ позволяет обнаружить и провести количественную оценку вирусных геномов в миокарде с помощью методов ПЦР в реальном времени, таким образом, дифференцируя вирус-позитивное от вирус-негативного воспаления миокарда, что обеспечивает выработку индивидуального подхода к лечению. Более того, точная морфологическая характеристика воспалительного инфильтрата важна для оценки прогноза: эозинофильный, гигантоклеточный миокардит и саркоидоз сердца имеют неблагоприятный прогноз и обычно требуют интенсивной иммуносупрессивной терапии. Течение гигантоклеточного миокардита ассоциируется с высоким риском жизнеугрожающих ЖТА, наблюдаемых у 14% больных с миокардитом на момент изначальных проявлений, которые в дальнейшем становятся рефрактерными к лечению у более чем половины пациентов.



А и В Лимфоцитарный миокардит с интенсивными воспалительными инфильтратами в миокарде; С и D эозинофильный миокардит с эозинофильными клетками при активной дегрануляции.



Микрофотографии активного лимфоцитарного миокардита (А, гематоксилин-эозин, исходное увеличение  $\times 20$ ; Б, иммуногистохимическое окрашивание на антиген HLA-DR, исходное увеличение  $\times 20$ ).

Sinagra G, et al. Myocarditis in Clinical Practice. Myocarditis in clinical practice. Mayo Clin Proc. 2016

Ammirati E, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circ Heart Fail. 2020

Porcari A, et al. Endomyocardial biopsy in the clinical context: current indications and challenging scenarios. Heart Fail Rev. 2023

Frustaci A, Chimenti C, Тарадин ГГ. Роль иммуносупрессивной терапии в лечении миокардита. РКЖ. 2017

# Профилактика ВСС вследствие миокардита

## 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease

The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC)

**Учитывая, что ВСС по определению является «внезапной, неожиданной и естественной смертью вследствие кардиальной причины», очень сложно определить когорту пациентов с миокардитом, имеющих высокий риск ВСС. Таким образом, любой пациент с подозрением или подтвержденным миокардитом должен рассматриваться как потенциально предрасположенный к развитию этого летального исхода.**

**При остром миокардите рекомендуется отказ от физической нагрузки в дополнение к фармакологической терапии. Согласно рекомендациям, спортсменам с миокардитом следует воздерживаться от тренировок и участия в спортивных состязаниях в течение 3-6 мес. Физические упражнения во время активной вирусной инфекции могут увеличить репликацию вируса и сократить выживаемость. Воздействие таких веществ, как табачный дым и алкоголь, должно быть исключено.**

# Особенности терапии миокардита

При установлении этиологии миокардита, следует рассмотреть вопрос о проведении специфической терапии для элиминации возбудителя. При вирусном, бактериальном или грибковом миокардите следует назначать соответствующее лечение.

С целью минимизации рисков развития ВСС с особой осторожностью следует относиться к назначению комбинированного антибиотика, содержащего триметоприм и сульфаметоксазол, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов ангиотензиновых рецепторов или спиронолактона, вследствие вероятности развития гиперкалиемии. Более того комбинация триметоприма-сульфаметоксазола и спиронолактона была связана с более высоким риском ВСС по сравнению с другими антибиотиками.

Результаты крупного мета-анализа с охватом 80 исследований (n=39 374 874) показали, что у пациентов, принимавших макролидные антибиотики (азитромицин, кларитромицин, эритромицин, рокситромицин), по сравнению с лицами, не получавших макролиды, отмечен увеличенный риск ЖТА и ВСС (азитромицин, ОР: 1,53; 95% ДИ: 1,19-1,97; кларитромицин, ОР: 1,52; 95% ДИ: 1,07-2,16).

European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013

Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. BMJ. 2014

Antoniou T, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. CMAJ. 2015

Wu Y, et al. Administration of macrolide antibiotics increases cardiovascular risk. Front. Cardiovasc. Med. 2023

Wu Y, Bi WT, Qu LP, Fan J, Kong XJ, Ji CC, Chen XM, Yao FJ, Liu LJ, Cheng YJ, Wu SH. Administration of macrolide antibiotics increases cardiovascular risk. Front. Cardiovasc. Med. 2023.

## Trimethoprim–sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone

Tony Antoniou PhD, Simon Hollands MSc, Erin M. Macdonald MSc, Tara Gomes MHSc, Muhammad M. Mamdani PharmD MPH, David N. Juurlink MD PhD; for the Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network

### ABSTRACT

**Background:** Trimethoprim–sulfamethoxazole increases the risk of hyperkalemia when used with spironolactone. We examined whether this drug combination is associated with an increased risk of sudden death, a consequence of severe hyperkalemia.

**Methods:** We conducted a population-based nested case–control study involving Ontario residents aged 66 years or older who received spironolactone between Apr. 1, 1994, and Dec. 31, 2011. Within this group, we identified cases as patients who died of sudden death within 14 days after receiving a prescription for trimethoprim–sulfamethoxazole or one of the other study antibiotics (amoxicillin, ciprofloxacin, norfloxacin or nitrofurantoin). For each case, we identified up to 4 controls matched by age and sex. We determined the odds ratio (OR) for the association between sudden death and exposure to each antibiotic relative to amoxicillin, adjusted for predictors of sudden death using a disease risk index.

**Results:** Of the 11 968 patients who died of sudden death while receiving spironolactone, we identified 328 whose death occurred within 14 days after antibiotic exposure. Compared with amoxicillin, trimethoprim–sulfamethoxazole was associated with a more than twofold increase in the risk of sudden death (adjusted OR 2.46, 95% confidence interval [CI] 1.55–3.90). Ciprofloxacin (adjusted OR 1.55, 95% CI 1.02–2.38) and nitrofurantoin (adjusted OR 1.70, 95% CI 1.03–2.79) were also associated with an increased risk of sudden death, although the risk of sudden death associated with nitrofurantoin was not apparent in a sensitivity analysis.

**Interpretation:** The antibiotic trimethoprim–sulfamethoxazole was associated with an increased risk of sudden death among older patients taking spironolactone. When appropriate, alternative antibiotics should be considered in these patients.

Антибиотик триметоприм-сульфаметоксазол был связан с повышенным риском внезапной смерти среди пожилых пациентов, принимающих спиронолактон. Если это клинически целесообразно, следует рассмотреть применение альтернативных антибиотиков у данной категории пациентов.

**Table 2:** Association between sudden death and recent antibiotic use\*

Antibiotic	No. (%) of patients		OR (95% CI)	
	Cases <i>n</i> = 328	Controls <i>n</i> = 1171	Unadjusted	Adjusted†
TMP/SMX	86 (26.2)	189 (16.1)	2.45 (1.67–3.61)	2.46 (1.55–3.90)
Nitrofurantoin	49 (14.9)	202 (17.3)	1.32 (0.86–2.02)	1.70 (1.03–2.79)
Norfloxacin	27 (8.2)	162 (13.8)	0.84 (0.51–0.39)	0.86 (0.47–1.58)
Ciprofloxacin	105 (32.0)	289 (24.7)	1.99 (1.38–2.87)	1.55 (1.02–2.38)
Amoxicillin	61 (18.6)	329 (28.1)	1.00 (ref)	1.00 (ref)

Note: CI = confidence interval, OR = odds ratio, ref = reference group, TMP/SMX = trimethoprim–sulfamethoxazole.

\*Antibiotic use in preceding 14 d.

†Adjusted for disease risk index (covariates in Appendix 2, available at [www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.140816/-/DC1](http://www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.140816/-/DC1)) and duration of spironolactone use.

# Особенности терапии миокардита

---

**Нестероидные противовоспалительные препараты, как правило, не показаны пациентам с миокардитом, поскольку они являются причиной нарушения функции почек и задержки натрия, что может усугубить дисфункцию ЛЖ и повысить риск ВСС. По мнению Kindermann I, et al. они могут назначаться в минимальной дозировке пациентам с миоперикардитом, испытывающим интенсивную боль в грудной клетке при сохранной систолической функции ЛЖ.**

Chimenti C, et al. Prevalence and clinical implications of COVID-19 myocarditis. *Card Electrophysiol Clin.* 2022

Kindermann I, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012

Trelle S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011

Sondergaard KB, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017

**Дигоксин следует применять с осторожностью и только в малых дозах у пациентов с вирусным миокардитом. Teodorescu C., et al. сообщили, что дигоксин независимо связан с повышенным риском ВСС в общей популяции.**

**Следует отметить способность антиаритмических препаратов провоцировать ЖТА и ВСС при назначении больным миокардитом с различными видами аритмий. Большинство электрофизиологов пришли к убеждению, что проаритмические эффекты препаратов класса I перевешивают антиаритмические эффекты, по крайней мере, у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца.**

Teodorescu C, et al. Resting heart rate and risk of sudden cardiac death in the general population: influence of left ventricular systolic dysfunction and heart rate-modulating drugs. *Heart Rhythm.* 2013

Fogoros RN. Common adverse events with antiarrhythmic drugs. In: Fogoros RN, ed. *Antiarrhythmic Drugs. A practical guide.* 2nd Ed. Blackwell Futura, 2007

# Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case–time–control study

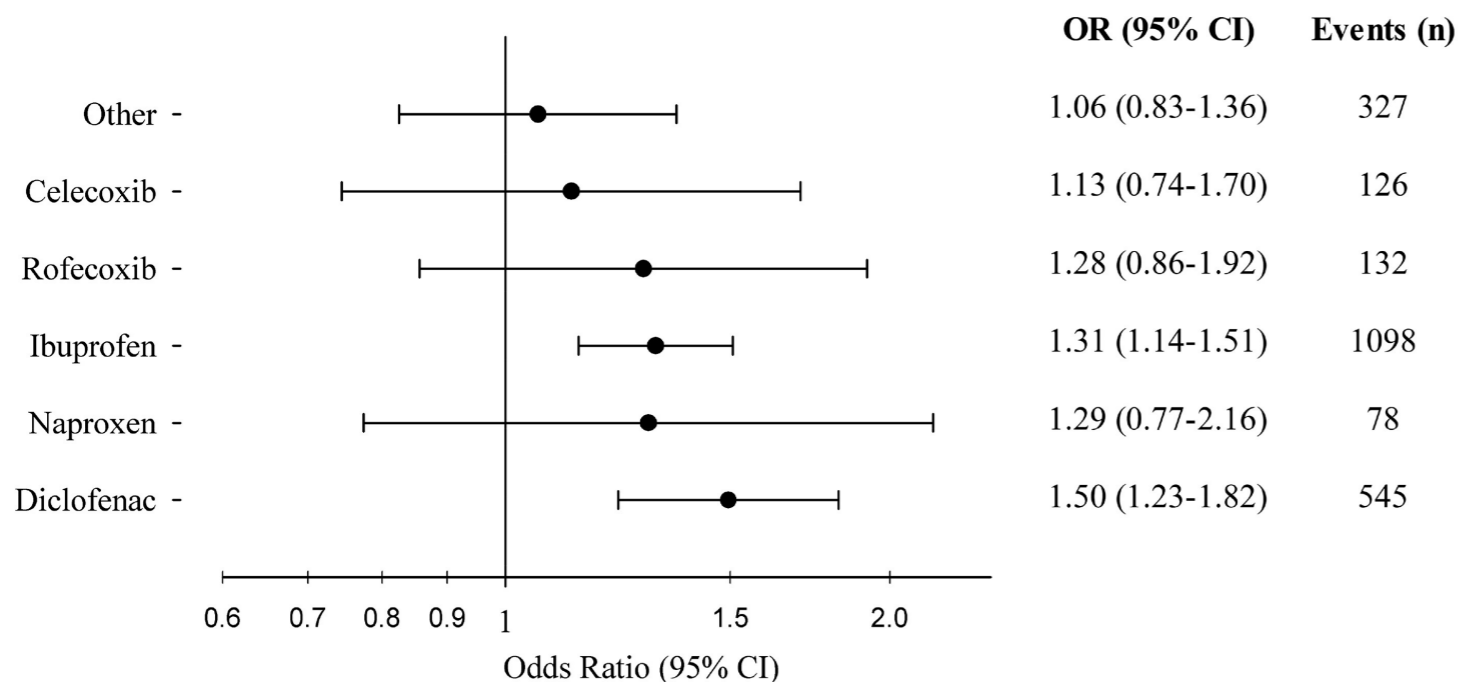
Kathrine B. Sondergaard<sup>1\*</sup>, Peter Weeke<sup>2</sup>, Mads Wissenberg<sup>1,3</sup>, Anne-Marie Schjerning Olsen<sup>1</sup>, Emil L. Fosbol<sup>2</sup>, Freddy K. Lippert<sup>3</sup>, Christian Torp-Pedersen<sup>4</sup>, Gunnar H. Gislason<sup>1,5</sup>, and Fredrik Folke<sup>1,3</sup>

**Aims** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used and have been associated with increased cardiovascular risk. Nonetheless, it remains unknown whether use of NSAIDs is associated with out-of-hospital cardiac arrest (OHCA).

**Methods and results** From the nationwide Danish Cardiac Arrest Registry, all persons with OHCA during 2001–10 were identified. NSAID use 30 days before OHCA was categorized as follows: diclofenac, naproxen, ibuprofen, rofecoxib, celecoxib, and other. Risk of OHCA associated with use of NSAIDs was analysed by conditional logistic regression using case–time–control models matching four controls on sex and age per case to account for variation in distribution over time. We identified 28 947 persons with OHCA of whom 3376 were treated with an NSAID 30 days before OHCA. Ibuprofen and diclofenac were the most commonly used NSAIDs and represented 21.8% of total NSAID use, respectively. Use of diclofenac (odds ratio [OR], 1.50 [95% confidence interval (CI) 1.23–1.82]) and ibuprofen [OR, 1.31 (95% CI 1.14–1.51)] was associated with a significantly increased risk of OHCA. Use of naproxen [OR, 1.29 (95% CI 0.77–2.16)], celecoxib [OR, 1.13 (95% CI 0.74–1.70)], and rofecoxib [OR, 1.28 (95% CI 0.74–1.70)] was not significantly associated with increased risk of OHCA; however, these groups were characterized by few events.

**Conclusion** Use of non-selective NSAIDs was associated with an increased early risk of OHCA. The result was driven by an increased risk of OHCA in ibuprofen and diclofenac users.

**Использование неселективных НПВП было связано с повышенным ранним риском внебольничной остановки сердца. Результат был обусловлен повышенным риском у пользователей ибупрофена и диклофенака.**



**Риск внебольничной остановки сердца после лечения наиболее распространенными типами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Отношения шансов получены из анализа условной логистической регрессии на моделях случай-время-контроль.**

# ЭКС и ИКД

---

**Больных с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой следует наблюдать в стационаре с ЭКГ-мониторингом для выявления возможных нарушений проводимости и жизнеопасных нарушений ритма. Как правило, нарушения проводимости, такие как полная AV-блокада или выраженная брадикардия, транзиторны в острую фазу заболевания, поэтому, первым шагом в лечении является установка временного электрокардиостимулятора (ЭКС). Однако, если полная AV-блокада или выраженная брадикардия сохраняются спустя несколько дней наблюдения (обычно 5-7) и состояние больного позволяет его выписать на амбулаторное лечение, то следует имплантировать постоянный ЭКС во многих случаях с функцией дефибриллятора.**

**Показания для ИКД у больных с миокардитом аналогичны неишемической кардиомиопатии. Установка ИКД пациентам с миокардитом также показана после остановки сердца вследствие фибрилляции желудочков или клинически выраженной ЖТА. Сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора рекомендована пациентам с нарушенной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ ) и блокадой левой ножки пучка Гиса при функциональном классе СН III–IV по NYHA.**

Ali-Ahmed F, et al. Sudden cardiac death in patients with myocarditis: evaluation, risk stratification, and management. Am Heart J. 2020

2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2018

2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. 2021

# Заключение

---

- **Миокардит имеет широкий этиологический спектр и осложняет течение различных инфекционных и неинфекционных заболеваний**
- **Естественное течение миокардита варьирует от бессимптомного течения до острой СН, кардиогенного шока, жизнеугрожающих аритмий и летального исхода, включая ВСС**
- **Доказательства об ассоциации клинических и лабораторно-инструментальных показателей и риска ВСС у больных миокардитом отсутствуют**
- **Риск ВСС повышен у больных, имеющих нарушения проводимости, ЖТА, ЭКГ-признаки каналопатий, удлинение интервала QT, снижение систолической функции ЛЖ и LGE по данным МРТ**
- **При лечении миокардита необходимо учитывать вероятные аритмогенные эффекты применяемых препаратов**
- **В случаях тяжелых нарушений проводимости и ЖТА рекомендуется обсуждение имплантации ЭКС или ИКД**
- **Актуальными остаются поиск и усовершенствование мероприятий по своевременной и точной диагностике миокардита и минимизации риска ВСС**