

Переводная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_6_41-55
EDN: DPKXIL

МИОКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВАКЦИНАЦИЕЙ ПРОТИВ COVID-19

М. С. Морган ¹, Л. Атри ¹, Ш. Харрелл ¹, В. Аль-Джаруди ¹, А. Берман ^{1,2}¹ Медицинский университет Джорджии, Огаста, штат Джорджия, США² Клиника Baptist Heart, Баптистский медицинский центр, Джэксон, штат Миссиссипи, СШАПереводчики: А. Ф. Шарафутдинова ³, Л. В. Ибатуллина ³, А. И. Муллахметов ³Редактор перевода: И. Ю. Пчелин ⁴³ Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы⁴ Санкт-Петербургский государственный университет✉ Майкл С. Морган — mimorgan@augusta.edu

В настоящее время установлено, что миокардит является редким осложнением применения мРНК-вакцин против COVID-19. Наиболее характерно развитие данного осложнения для подростков и молодых пациентов мужского пола. С момента регистрации мРНК-содержащих вакцин Pfizer-BioNTech™ и Moderna™, которые способствуют распознаванию организмом человека шиповидного белка коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), по состоянию на январь 2022 года Центры по контролю и профилактике заболеваний США сообщили о 1175 подтвержденных случаях миокардита у лиц в возрасте до 30 лет включительно после вакцинации против COVID-19. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний на июнь 2021 года, мужчины в возрасте от 12 до 29 лет в 40,6 случаев на миллион заболевают миокардитом после введения второй дозы мРНК-вакцин против COVID-19. Пациенты с миокардитом, ассоциированным с вакцинацией против COVID-19, как правило, предъявляют жалобы на острую боль в груди и имеют повышенный уровень тропонина в сыворотке крови. Обычно такие признаки появляются в течение одной недели после введения второй дозы мРНК-вакцины против COVID-19. Большинство случаев заболевания протекает в легкой форме с быстрым разрешением симптомов. Предполагаемые механизмы возникновения (патогенез) миокардита, вызванного вакцинацией против COVID-19, включают молекулярную мимикрию между шиповидным белком SARS-CoV-2 и аутоантигенами и запускают ранее сформированные и неконтролируемые иммунные пути у предрасположенных пациентов. Более высокая распространенность возникновения миокардита, вызванного вакцинацией против COVID-19, у молодых мужчин может быть объяснена высоким уровнем тестостерона и его ролью в инициации иммунного ответа при миокардите. Учитывая, что такие случаи начали регистрироваться недавно, информации об отдаленных исходах не так много. Центры по контролю и профилактике заболеваний все так же рекомендуют вакцинацию против COVID-19 пациентов в возрасте от 5 лет, так как существует более высокий риск серьезных осложнений, связанных с естественным течением COVID-19, включая госпитализацию, полиорганную недостаточность и летальный исход. Для понимания иммунопатологических механизмов и последствий миокардита, вызванного вакцинацией против COVID-19, необходимо проведение дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, мРНК-вакцина, миокардит, перикардит.

ОСНОВНОЕ: Целью данной обзорной статьи является обобщение имеющейся на текущий момент литературы по проблеме миокардита, вызванного вакцинацией против COVID-19. Использование мРНК-вакцин против коронавирусной инфекции ассоциировано с ростом числа случаев заболевания миокардитом, в особенности у лиц мужского пола подросткового и молодого возраста. Как правило, симптомы появляются через несколько дней после введения второй дозы мРНК-вакцины против COVID-19. Ввиду продолжающейся вакцинации понимание этих неблагоприятных событий, связанных с вакцинацией, важно для клинической практики. В статье обсуждаются их потенциальные механизмы и действующие в настоящее время клинические рекомендации.

ОРИГИНАЛ СТАТЬИ: Morgan MC, Atri L, Harrell S, Al-Jaroudi W, Berman A. COVID-19 vaccine-associated myocarditis. World J Cardiol. 2022;14(7):382-391. DOI: 10.4330/wjc.v14.i7.382.

Статья переведена на русский язык и опубликована согласно условиям лицензии Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0).

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Морган М.С., Атри Л., Харрел Ш., Аль-Джаруди В., Берман А. Миокардит, ассоциированный с вакцинацией против COVID-19 // Juvenis scientia. 2022. Том 8. № 6. С. 41-55. DOI: 10.32415/jscentia_2022_8_6_41-55. EDN: DPKXIL.



Translated article

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_6_41-55
EDN: DPKXIL

COVID-19 VACCINE-ASSOCIATED MYOCARDITIS (RUSSIAN TRANSLATION)

M. C. Morgan ¹, L. Atri ¹, S. Harrell ¹, W. Al-Jaroudi ¹, A. Berman ^{1,2}¹ Medical College of Georgia, Augusta, GA, United States² Baptist Heart, Baptist Medical Center, Jackson, MS, United StatesTranlators: A. F. Sharafutdinova ³, L. V. Ibatullina ³, and A. I. Mullakhmetov ³Editor: I. Yu. Pchelin ⁴³ Bashkir State Pedagogical University named after M. Akmullah⁴ Saint Petersburg State University Michael C Morgan — mimorgan@augusta.edu

Myocarditis is now recognized as a rare complication of coronavirus disease 2019 (COVID-19) mRNA vaccination, particularly in adolescent and young adult males. Since the authorization of the Pfizer-BioNTech™ and Moderna™ mRNA vaccines targeting the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) spike protein, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has reported 1175 confirmed cases of myocarditis after COVID-19 vaccination in individuals ages 30 years and younger as of January 2022. According to CDC data in June 2021, the incidence of vaccine-mediated myocarditis in males ages 12-29 years old was estimated to be 40.6 cases per million second doses of COVID-19 mRNA vaccination administered. Individuals with cases of COVID-19 vaccine-mediated myocarditis typically present with acute chest pain and elevated serum troponin levels, often within one week of receiving the second dose of mRNA COVID-19 vaccination. Most cases follow a benign clinical course with prompt resolution of symptoms. Proposed mechanisms of COVID-19 vaccine myocarditis include molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike protein and self-antigens and the triggering of preexisting dysregulated immune pathways in predisposed individuals. The higher incidence of COVID-19 vaccine myocarditis in young males may be explained by testosterone and its role in modulating the immune response in myocarditis. There is limited data on long-term outcomes in these cases given the recency of their occurrence. The CDC continues to recommend COVID-19 vaccination for everyone 5 years of age and older given the greater risk of serious complications related to natural COVID-19 infection including hospitalization, multisystem organ dysfunction, and death. Further study is needed to better understand the immunopathology and long-term outcomes behind COVID-19 mRNA vaccine-mediated myocarditis.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, mRNA vaccine, Myocarditis, Pericarditis

CORE TIP: In this review article, we aim to synthesize the current literature surrounding coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine-mediated myocarditis. COVID-19 mRNA vaccination has been associated with increased cases of myocarditis, particularly in the adolescent and young adult male population. Presentation typically occurs several days following administration of the second dose of a COVID-19 mRNA vaccination. As the world continues to vaccinate against COVID-19, understanding this vaccine-related adverse event is clinically important. Potential mechanisms are reviewed, and current clinical recommendations are discussed.

ORIGINAL ARTICLE: Morgan MC, Atri L, Harrell S, Al-Jaroudi W, Berman A. COVID-19 vaccine-associated myocarditis. World J Cardiol. 2022;14(7):382-391. DOI: 10.4330/wjc.v14.i7.382.

The article was translated into Russian and published under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license.

FOR CITATION: Morgan MC, Atri L, Harrell S, Al-Jaroudi W, Berman A. COVID-19 vaccine-associated myocarditis (Russian translation). Juvenis scientia. 2022;8(6):41-55. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_6_41-55.



ВВЕДЕНИЕ

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), новый вирус, вызвавший пандемию коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), охватил весь мир и по сей день продолжает распространяться. 11 декабря 2020 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США выдало разрешение на экстренное применение (РЭП) вакцины Pfizer-BioNTech™ пациентам в возрасте от 16 лет. Через 7 дней было выдано еще одно разрешение на экстренное применение вакцины Moderna™ у пациентов в возрасте 18 лет и старше [1]. С момента их появления мРНК-вакцины против вируса SARS-CoV-2 показали высокую эффективность в отношении профилактики симптомных и бессимптомных форм инфекции, а также в отношении снижения риска госпитализации и смерти от COVID-19 [2]. Несмотря на большой успех этих вакцин, мнения людей разделились. В мае 2021 года был выявлен первый случай заболевания миокардитом после введения мРНК-вакцины. По состоянию на 12 января 2022 года в системе отчетности о неблагоприятных событиях после вакцинации (VAERS) появилось 2077 сообщений о случаях миокардита или перикардита среди пациентов в возрасте до 30 лет включительно, прошедших вакцинацию против COVID-19. Из них 1175 случаев были подтверждены [3]. Цель данной статьи — рассмотреть имеющуюся на текущий момент литературу по вопросу миокардита, связанного с вакцинацией против COVID-19.

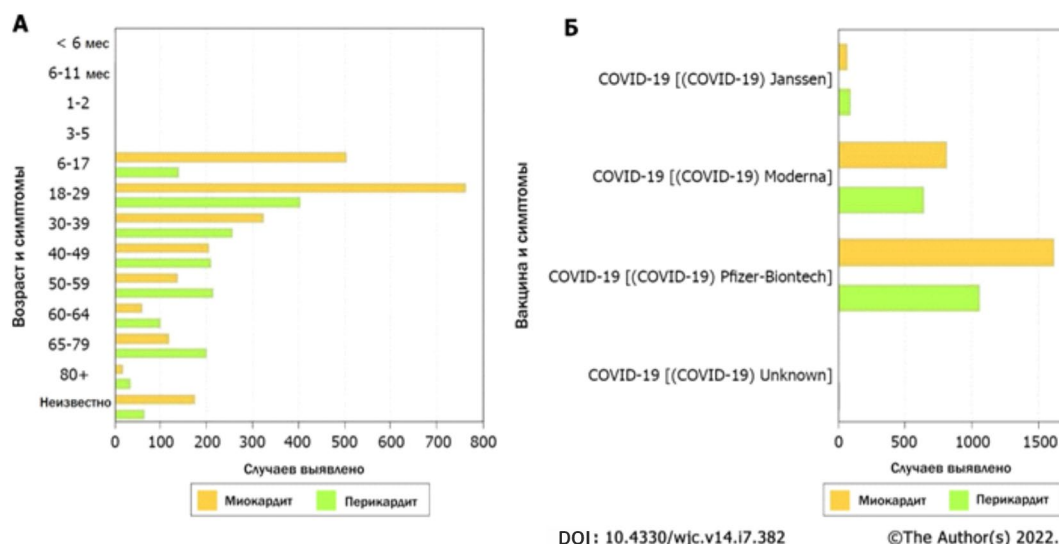
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МИОКАРДИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВАКЦИНАЦИЕЙ ПРОТИВ COVID-19

Хотя возможность развития миокардита или перикардита после вакцинации против COVID-19 вызывает беспокойство, важно подчеркнуть, что случаи данного осложнения встречаются редко. Начиная с января 2022 года, в США было сделано более 502 миллионов доз мРНК-вакцин против COVID-19. После их введения было подтверждено менее чем 1175 случаев миокардита или перикардита [3]. Группой, наиболее подверженной данному осложнению, являются мужчины в возрасте

от 12 до 29 лет [4–8]. Основной риск развития миокардита, вызванного мРНК-вакцинами против COVID-19, по-видимому, наблюдается в течение недели после получения дозы вакцины, и чаще всего данное осложнение возникает после введения второй дозы [4, 5, 7, 9]. Молодые мужчины, заболевшие миокардитом, являются преимущественно здоровыми людьми без COVID-19 и сопутствующих заболеваний в анамнезе. Как правило, клинические симптомы исчезают в течение 6 дней с сохранением функции сердца, что свидетельствует о быстром общем выздоровлении без краткосрочных осложнений [4, 5, 8].

Трудно подсчитать истинную частоту возникновения данного осложнения в США, так как зарегистрированные серии случаев не основаны на популяционных исследованиях. Исходя из приблизительных данных о подтвержденных и неподтвержденных случаях, зарегистрированных в программе VAERS, Центры по контролю и профилактике заболеваний США оценили частоту миокардита в 40,6 случаев на миллион после введения второй дозы мРНК-вакцины против COVID-19 мужчинам в возрасте от 12 до 29 лет [1]. У женщин той же возрастной группы заболеваемость миокардитом была оценена в 4,2 случая на миллион после введения второй дозы. У мужчин в возрасте от 30 лет и старше, получивших вторую дозу вакцины, частота миокардита составила 2,4 случая на миллион, а у женщин той же возрастной группы — 1,0 случай на миллион. По состоянию на 31 декабря 2021 года система VAERS обработала 317 сообщений о случаях заболевания миокардитом и перикардитом, ассоциированных с вакцинацией против COVID-19, во всех возрастных группах, при этом наибольшее количество случаев миокардита и перикардита было зарегистрировано в возрастной группе 18–29 лет (Рисунок 1А) [9].

Специалисты из Израиля запросили базу данных крупнейшей израильской организации здравоохранения, которая владеет сведениями о 2,5 миллионах вакцинированных людей. Было установлено, что расчетный уровень заболеваемости поствакцинальным миокардитом составил 2,13 случаев [95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,56–2,70] на 100000 человек, получивших как ми-



DOI: 10.4330/wjc.v14.i7.382

©The Author(s) 2022.

Рисунок 1. Зарегистрированные в системе VAERS случаи заболевания миокардитом, ассоциированным с вакцинацией против COVID-19. А: Возраст. В общей сложности по состоянию на 31 декабря 2021 года в системе отчетности о неблагоприятных событиях после вакцинации (VAERS) было зарегистрировано 4317 случаев заболевания миокардитом и перикардитом после получения дозы вакцины против COVID-19. Наибольшее количество случаев миокардита (763), а также перикардита (404) было зарегистрировано в возрастной группе от 18 до 29 лет. Адаптировано из материалов Центров по контролю и профилактике заболеваний WONDER и VAERS, которые обновляются еженедельно, включая поправки и новые отчеты за предыдущее время [9]; Б: Производитель вакцины. В общей сложности по состоянию на 31 декабря 2021 года в VAERS было зарегистрировано 2512 случаев миокардита и 1805 случаев перикардита после получения дозы вакцины против COVID-19. Наибольшее количество случаев миокардита (1615 случаев), а также перикардита (1063 случая) было зарегистрировано после введения вакцины Pfizer-BioNTech™. Адаптировано из материалов Центров по контролю и профилактике заболеваний WONDER и VAERS, которые обновляются еженедельно, включая поправки и новые отчеты за предыдущее время [11]. COVID-19: Коронавирусная болезнь 2019 года.

нимум одну дозу вакцины Pfizer-BioNTech™ [10]. Кроме того, было показано, что показатель заболеваемости среди мужчин в возрасте от 16 до 29 лет был выше и составлял 10,69 случаев на 100000 человек (95%-й ДИ: 6,93–14,46).

С целью сравнения трех вакцин разных компаний был проведен систематический обзор 6 случаев и 2 серий случаев, включавших в сумме 15 пациентов. Он показал, что 60% случаев заболевания миокардитом, связанных с введением вакцин против COVID-19, наблюдались после применения вакцины Pfizer-BioNTech™, 33% — после вакцины Moderna™ и 7% — после вакцины Johnson &

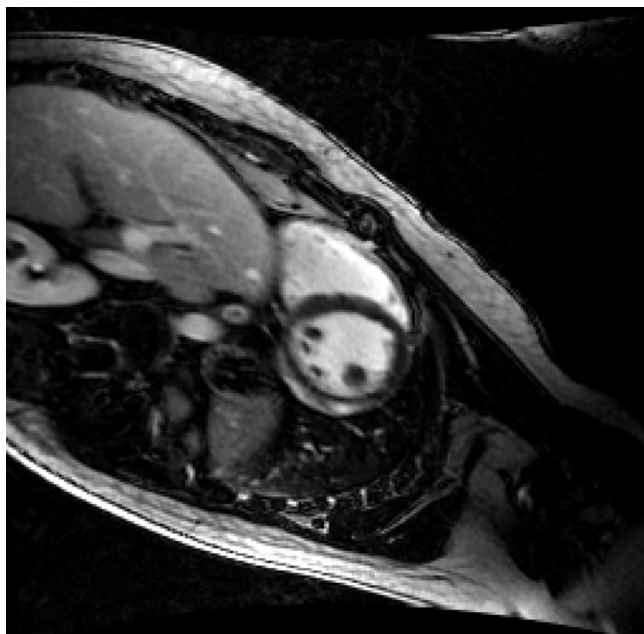
Johnson™ [5]. Аналогично, по состоянию на 31 декабря 2021 года, по данным VAERS, наибольшее количество случаев постановки диагноза миокардит и перикардит было зарегистрировано после введения вакцины Pfizer-BioNTech™ — 1615 и 1063 случая, соответственно (Рисунок 1Б) [11]. Клинические проявления поствакцинального миокардита похожи на симптомы других миокардитов. Чаще всего у пациентов наблюдается острая боль в груди в комбинации с такими симптомами, как одышка, лихорадка и ощущение перебоев в работе сердца [6,8,9,12,13]. Во всех случаях присутствовали признаки повреждения миокарда (повышение уровня

тропонина). Результаты электрокардиограммы (ЭКГ) были разнообразными, но часто отмечалась элевация сегмента ST. Результаты эхокардиограммы варьировали: у некоторых пациентов сохранялась нормальная фракция выброса, тогда как у других наблюдались нарушения локальной сократимости миокарда различной степени выраженности. В тех случаях, когда проводилась магнитно-резонансная томография сердца (МРТ), ее данные соответствовали диагнозу острого миокардита, при этом наиболее часто описывавшимся отклонением от нормы было позднее усиление сигнала гадолиния. На рисунке 2 показано полученное при МРТ сердца 21-летнего мужчины изображение, соответствующее миокардиту после вакцинации против COVID-19. Примечательно, что в большинстве случаев наблюдалось исчезновение симптомов, нормализация уровня тропонина и исчезновение патологических изменений ЭКГ/эхокардиографии после выписки или в ходе дальнейшего наблюдения.

В отчете технической рабочей группы по безопасности вакцин Центров по контролю и профилактике заболеваний от 30 августа 2021 года было рассмотрено 98 случаев с такими симптомами, как боль, чувство сдавления и дискомфорт в груди, из которых в 56% наблюдались критерии, позволяющие подтвердить диагноз миокардита в течение 21 дня после вакцинации: повышенный уровень тропонина, отклонения в результатах ЭКГ и МРТ. Было выяснено, что все участники исследования были выписаны из больницы, причем 76% из их числа выписали в течение двух дней [14].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МИОКАРДИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВАКЦИНАЦИЕЙ ПРОТИВ COVID-19

Механизм развития миокардита, связанного с вакцинацией против COVID-19, на настоящий



DOI: 10.4330/wjc.v14.i7.382 Copyright ©The Author(s) 2022.

Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца при миокардите, ассоциированном с вакцинацией против COVID-19. Изображение среза сердца 21-летнего мужчины при проведении МРТ через 6 дней после получения второй дозы вакцины Moderna™, на котором наблюдается значительное диффузное позднее усиление сигнала гадолиния, характерное для миокардита.

момент не вполне понятен. мРНК-вакцины против SARS-CoV-2 содержат кодирующую шиповидный белок вируса мРНК с модифицированными нуклеозидами, инкапсулированную в липидные наночастицы, которые доставляют мРНК в клетку. Впоследствии клетка продуцирует шиповидный белок, и в ходе дальнейшей адаптивной иммунной реакции происходит выработка антител против этого белка. Модификация нуклеозидов мРНК снижает ее иммуногенность, однако у некоторых людей с неизвестной генетической предрасположенностью воздействие мРНК может привести к чрезмерному иммунному ответу, опосредованному дендритными клетками и толл-подобными рецепторами врожденной иммунной системы, что, в свою очередь, приводит к активации провоспалительных иммунных каскадов и продукции соответствующих цитокинов [15]. Считается, что такая

Таблица 1

Сводные данные об исследованиях заболевания миокардитом, ассоциированным с вакцинацией против COVID-19

Ссылка	Дизайн исследования	Размер выборки	Основные результаты	Анализ
Салах и Мета [5], 2021	Систематический обзор 6 случаев и 2 серий случаев, включающих 15 пациентов в общей сложности	15 пациентов, у которых развился миокардит после вакцинации против COVID-19, вне зависимости от типа или дозы вакцины	(1) 60% случаев миокардита были ассоциированы с вакциной Pfizer-BioNTech™, 33% — с вакциной Moderna™ и 7% — с вакциной Johnson & Johnson™; (2) Все случаи, ассоциированные с вакциной Moderna™ (5/5), наблюдались после введения второй дозы; ассоциированные с введением вакцины Pfizer-BioNTech™, возник в 6/9 (66,7%) случаев после введения второй дозы вакцины; (3) Резкое повышение уровня тропонина (ng/ml) было зарегистрировано у 13/15 пациентов. Его уровень варьировал от 0,37 до 51,37 ng/ml (в среднем 12,9 ng/ml). У остальных двух пациентов было зарегистрировано повышение уровня тропонина Т до 854 ng/l и 1693 ng/l ; (4) Трансторакальная эхокардиография у всех пациентов показала сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ); тонкая величина ФВЛЖ была未知ана у 13/15 пациентов со средним значением ФВЛЖ 53,5% и диапазоном от 48% до 65%. У остальных двух пациентов ФВЛЖ была в норме; (5) У 14/15 пациентов не было локальных нарушений сократимости миокарда; у 1 пациента была незначительная гипокинезия верхушечно-перегородочного и верхушечно-бокового сегментов с ФВЛЖ 52%; и (6) Все пациенты выздоровели в течение 6 дней с момента появления симптомов, осложнений не зарегистрировано.	(1) Миокардит, ассоциированный с вакцинацией против COVID-19, в основном, возникает у молодых мужчин после введения второй дозы вакцины; (2) Миокардит, ассоциированный с вакцинацией против COVID-19, в основном, возникает при использовании мРНК-вакцин (например, вакцин Pfizer-BioNTech™ и Moderna™); (3) Во всех зарегистрированных случаях миокардита, ассоциированного с вакцинацией против COVID-19, клинические симптомы разрешились в течение 6 дней с сохранением функции сердца; и (4) Ни у одного из включенных в исследование пациентов не было осложнений, что свидетельствует о том, что выздоровление при миокардите, ассоциированном с вакцинацией против COVID-19, наступает довольно быстро, без краткосрочных осложнений.
Меворах и соавт. [4], 2021	Ретроспективный обзор случаев возникновения миокардита из базы данных Министерства здравоохранения Израиля в период с декабря 2020 года по май 2021 года	142 пациента из Израиля с диагнозом миокардита, развившегося в течение 21 дня после получения первой дозы вакцины Pfizer-BioNTech™ или 30 дней после получения второй дозы	(1) Из 136 случаев диагностированного или возможного миокардита, возникшего после недавней вакцинации, в 129 наблюдалось легкое течение (с учетом разрешения клинической симптоматики, нормализации уровня воспалительных маркеров, тропонина, электрокардиографических и эхокардиографических показателей за относительно короткий срок пребывания в стационаре); один фульминантный случай закончился летальным исходом; (2) По сравнению с ожидаемой частотой возникновения миокардита, основанной на ранее полученных данных, стандартизированный коэффициент заболеваемости составил 5,34 (95%-й ДИ: 4,48–6,40) и был наиболее высоким после введения второй дозы у мужчин в возрасте от 16 до 19 лет (13,60; 95%-й ДИ: 9,30–19,20); и (3) Определенные или возможные случаи миокардита среди лиц в возрасте от 16 до 19 лет в течение 21 дня после введения второй дозы вакцины возникли приблизительно у 1 из 6637 мужчин и у 1 из 99853 женщин.	(1) Отмечался незначительный рост заболеваемости миокардитом после введения вакцины Pfizer-BioNTech™, особенно после введения второй дозы среди молодых мужчин; и (2) Заболеваемость миокардитом после получения двух доз мРНК-вакцины Pfizer-BioNTech™ была низкой, но в то же время более высокой по сравнению с заболеваемостью среди невакцинированных людей и среди групп исторического контроля, главным образом, за счет молодых мужчин, получивших вторую дозу вакцины.
Рознер и соавт. [6], 2021	Серия случаев из 7 пациентов, госпитализированных по поводу заболевания, похожего на острый миокардит, после вакцинации против COVID-19 в 2 медицинских центрах США	7 мужчин в возрасте до 40 лет	(1) Шесть пациентов получили дозу мРНК-вакцины (Moderna™ или Pfizer-BioNTech™), седьмой — аденовирусную вакцину (Johnson and Johnson™); (2) Все пациенты поступили через 3–7 дней после вакцинации с острой болью в груди и повышением уровня тропонина; результаты ЭКГ варьировали от нормы до элевации сегмента ST на 1 мм; результаты эхокардиограммы показали фракцию выброса левого желудочка от 25% до 62%, при этом у 5 из 7 пациентов была некоторая степень выраженной гипокинезии; (3) Многоочаговое субэнкардиальное позднее усиление сигнала гадолиния наблюдалось у всех пациентов, а дополнительно среднеемкардиальное позднее контрастирование гадолинием было обнаружено у 4 из 7 пациентов; и (4) Лечение включало бета-блокаторы и противовоспалительные препараты. Продолжительность пребывания в стационаре составила 3 ± 1 день, к моменту выписки из стационара симптомы у всех пациентов разрешились.	(1) Существует потенциальная причинно-следственная связь с вакцинацией, учитывая временную связь, клинические проявления и результаты МРТ сердца; (2) Миокардит, ассоциированный с вакцинацией, по-видимому, имеет благоприятное клиническое течение; и (3) Преимущество вакцинации у молодых людей перевешивает риски заболевания миокардитом, ассоциированным с вакцинацией, учитывая потенциальный риск заболевания COVID-19.
Джони и соавт. [7], 2021	Серия случаев заболевания, включающая 15 подростков в одном центре США	15 подростков в возрасте от 12 до 18 лет, госпитализированных с миокардитом после введения вакцины Pfizer-BioNTech™	(1) Из 15 подростков 14 были мужского пола и 1 — женского; (2) Симптомы начали проявляться через 1–6 дней после введения вакцины (у 14 из 15 пациентов — после введения второй дозы); общие симптомы включали боль в груди, лихорадку, миалгии и головную боль; (3) Уровень тропонина был повышен у всех 15 пациентов; (4) Результаты МРТ сердца соответствовали миокардиту у 13 пациентов, причем у 12 пациентов были обнаружены признаки позднего контрастирования гадолинием; (5) Интенсивная терапия не потребовалась ни одному из пациентов, медиана продолжительности пребывания в стационаре составила 2 дня (от 1 дня до 5 дней); (6) В период с 1-го по 13-й день наблюдения после выписки состояние 11 пациентов нормализовалось полностью, у одного пациента персистировали пограничные показатели систолической функции (ФВЛЖ 54%), у трех пациентов был незначительно повышен уровень тропонина, у одного пациента была неустойчивая желудочковая тахикардия при амбулаторном мониторинге ЭКГ.	(1) Большинство случаев поствакцинального (Pfizer-BioNTech™) миокардита было диагностировано у мальчиков после введения второй дозы; (2) У всех пациентов болезнь протекала без осложнений; (3) Долгосрочный риск, связанный с поствакцинальным миокардитом у детей, остается неизвестным.

COVID-19: коронавирусная болезнь 2019 года; МРТ: магнитно-резонансная томография; ЭКГ: электрокардиография; ФВЛЖ: фракция выброса левого желудочка.

воспалительная реакция может способствовать развитию миокардита, ассоциированного с вакцинацией против COVID-19. Роль мРНК в развитии миокардита, вызванного вакцинацией, также подтверждается тем, что частота возникновения данного осложнения значительно выше после введения мРНК-вакцин по сравнению с аденовирусной векторной вакциной Johnson & Johnson™ [4].

Другим потенциальным механизмом миокардита, вызванного вакцинацией против COVID-19, является молекулярная мимикрия между шиповидным белком коронавируса SARS-CoV-2 и собственными антигенами человека. В экспериментальных исследованиях было показано, что антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 вступают в перекрестную реакцию с человеческими белками похожей структуры, включая альфа-миозин [16]. Однако кажется более вероятным, что иммуноопосредованные негативные последствия введения мРНК-вакцин обусловлены активацией сигнальных путей с ранее нарушенной регуляцией у определенных предрасположенных пациентов, а не реакцией врожденного иммунитета на вакцину [15]. В качестве важного генетического фактора аутовоспалительной дисрегуляции, которая может возникнуть при воздействии вируса SARS-CoV-2, рассматривается полиморфизм гена интерлейкина-6, однако для изучения этой теории необходимо провести дополнительные исследования [17].

Было установлено, что молодые мужчины наиболее предрасположены к развитию миокардита и без введения вакцины против COVID-19. Кюте и соавт. [18] представили доказательства, что тестостерон, по-видимому, играет важную роль в патогенезе миокардита, идентифицировав опосредованные тестостероном механизмы, такие как ингибирование популяции противовоспалительных клеток, способствующее воспалительным процессам в сердце, поляризация иммунного ответа и повышение транскрипции генов фиброзного ремоделирования сердца [18]. Напротив, эстрогены, по-видимому, играют защитную роль, способствуя доминированию Th2-реакции, стимуляции ингибирующих регуляторных Т-клеток и ингибированию провоспалительных Т-клеток [18]. Эти механизмы могут объяснять тот факт, что наиболее высокая

заболеваемость поствакцинальным миокардитом наблюдается среди молодых мужчин.

МИОКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВАКЦИНАЦИЕЙ ПРОТИВ COVID-19, У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Случаи заболевания миокардитом также были зарегистрированы среди детей после того, как 10 мая 2021 года вакцина Pfizer-BioNTech™ была разрешена к экстренному применению у детей в возрасте от 12 лет. Анализ серии случаев возникновения данного осложнения у 15 подростков после введения вакцины Pfizer-BioNTech™ показал, что, как и среди взрослых, наиболее часто поражаемой группой были подростки мужского пола в возрасте от 12 до 18 лет после введения второй дозы [7]. У всех подростков в этом исследовании было неосложненное клиническое течение в краткосрочном периоде, однако отдаленный прогноз этих пациентов остается неясным, что подчеркивает важность последующего врачебного наблюдения.

Исследование серии случаев, опубликованное в статье Маршалла и соавт. [19], показало возникновение миокардита или перикардита у 7 подростков мужского пола в возрасте 14–19 лет в течение 4 дней после получения второй дозы вакцины Pfizer-BioNTech™ [19]. У всех 7 пациентов наблюдался повышенный уровень тропонина. При анализе ЭКГ наиболее распространенным признаком была элевация сегмента ST, которая наблюдалась у 6 из 7 человек. Результаты эхокардиограммы были в норме у 5 из 7 пациентов; однако у всех пациентов результаты МРТ сердца соответствовали острому миокардиту. Исследования для исключения других причин миокардита, включая панели респираторных патогенов, исследования сыворотки крови методом ПЦР и серологические тесты показали отрицательный результат, и мультисистемный воспалительный синдром у детей был исключен на основании результатов МРТ сердца.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИОКАРДИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВАКЦИНАЦИЕЙ ПРОТИВ COVID-19

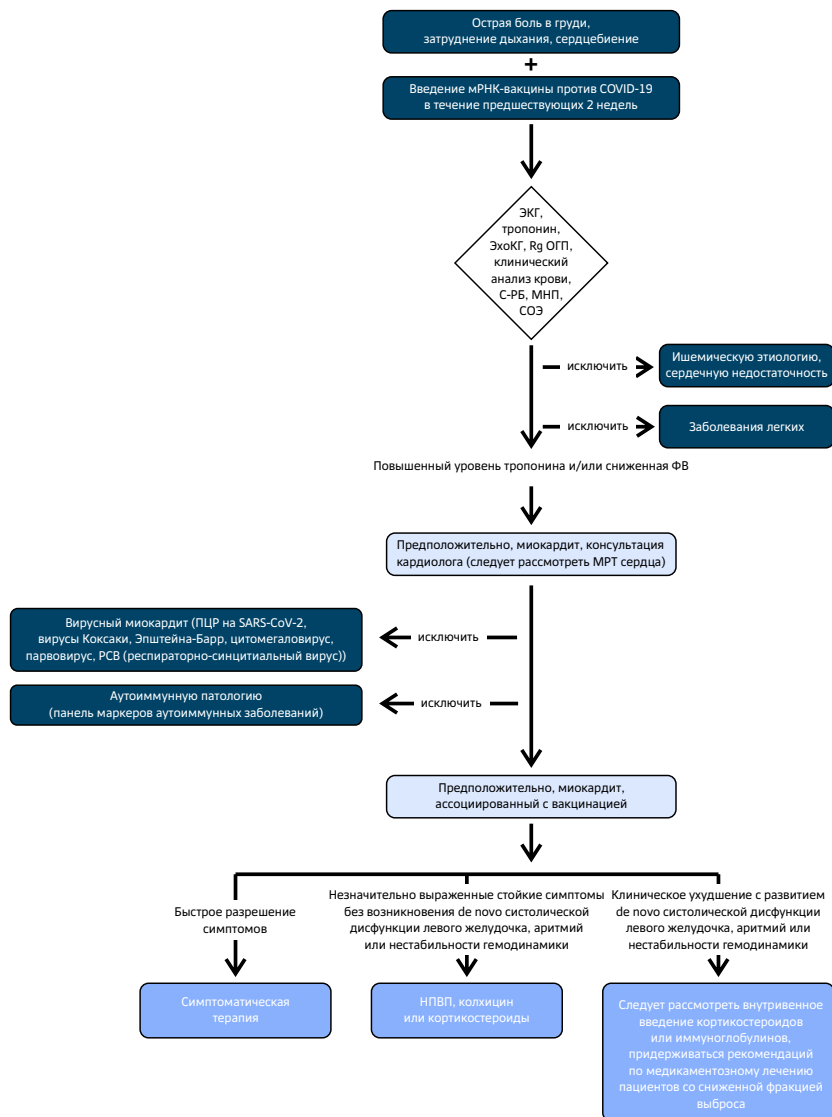
Учитывая повышенную частоту возникновения миокардита после введения мРНК-вакцин у под-

ростков и молодых лиц мужского пола, клиники-сты должны иметь высокую степень настороженности в отношении миокардита у пациентов из этой группы, имеющих такие симптомы, как острую боль в груди, одышку или ощущение перебоев в работе сердца. Первичное обследование должно включать ЭКГ, определение уровня тропонина в сыворотке крови, клинический анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы, рентгенографию грудной клетки, оценку уровня маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов, уровня мозгового натрийуретического пептида и эхокардиографию (Рисунок 3). Если первичное обследование подтверждает диагноз миокардита, необходима консультация кардиолога, также должны быть проведены исследования, направленные на исключение возможных альтернативных причин миокардита. Следует рассмотреть необходимость консультации инфекциониста и/или ревматолога, которые могут оказать содействие в диагностическом поиске [20]. Особое значение имеет ПЦР-диагностика COVID-19 и анализ на антитела к SARS-CoV-2 в случае ранее перенесенной коронавирусной инфекции. ПЦР-диагностика энтеровирусной инфекции и панели респираторных патогенов позволяет исключить другую возможную вирусную этиологию (например, связанную с инфицированием вирусами Коксаки, Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, парвовирусом). Кроме того, в зависимости от клинических проявлений может быть показано исследование уровня аутоантител, в том числе антиядерных антител. МРТ сердца может быть использована как подтверждающий метод в случае подозрения на миокардит, что позволяет обойтись без проведения эндомиокардиальной биопсии.

Лечение миокардита, вызванного вакцинацией против COVID-19, в основном, носит симптоматический характер. У пациентов часто наблюдается быстрое разрешение симптомов и нормализация кардиальных биомаркеров. В случае сохранения незначительно выраженных симптомов при отсутствии признаков аритмии, систолической дисфункции левого желудочка или нестабильности гемодинамики пациенты могут получить пользу

от терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, колхицином или кортикостероидами. В более серьезных случаях миокардита, например, у пациентов с признаками нестабильности гемодинамики, с впервые возникшей аритмией или с усугублением признаков систолической дисфункции, возможно прибегнуть к внутривенному введению кортикостероидов или иммуноглобулинов. Пациентам со сниженной фракцией выброса следует назначить бета-блокаторы и ингибиторы АПФ в соответствии с принципами медикаментозной терапии, изложенными в клинических рекомендациях. В большинстве описанных ранее случаев симптомы и отклонения от нормы при исследовании сердца исчезли за время краткосрочного пребывания в стационаре на фоне поддерживающей терапии или короткого курса приема нестероидных противовоспалительных препаратов. К необходимым мероприятиям относятся тщательный мониторинг и отказ от интенсивных физических нагрузок до полного разрешения симптомов и нормализации кардиальных биомаркеров. В особенности это актуально в отношении младшей возрастной группы, представители которой могут стремиться побыстрее вернуться к привычной физической активности. В случае развития у пациента миокардита после первой дозы мРНК-вакцины Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют отложить введение второй дозы до полного исчезновения симптомов и признаков заболевания [20]. Стоит отметить, что в настоящий момент рандомизированные контролируемые исследования, направленные на изучение методов лечения поствакцинального миокардита, не проводятся. Это лишь подчеркивает важность привлечения специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям к наблюдению за пациентами из этой группы.

Совместные усилия биомедицинского сообщества, силами которого за столь короткий промежуток времени были разработаны безопасные и эффективные вакцины, принесли большую пользу. мРНК-вакцины против SARS-CoV-2 продемонстрировали крайне высокую эффективность в отношении снижения заболеваемости COVID-19 и смертности от этой инфекции [21]. Ни подростки,



DOI: 10/4330/wjc.v14.i7.382 Copyright © The Author(s) 2022.

Рисунок 3. Алгоритм принятия клинических решений для диагностики и лечения миокардита, ассоциированного с вакцинацией против COVID-19. Во всех случаях необходимо тщательное наблюдение кардиолога. Рекомендуется начинать с проведения базового обследования и исключения других причин заболеваний, которые могут проявляться сходными симптомами. При подозрении на миокардит, вызванный вакцинацией против COVID-19, необходима своевременная консультация кардиолога, тщательный мониторинг сердечной деятельности и последующее врачебное наблюдение; ЭКГ: электрокардиограмма; ЭхоКГ: эхокардиограмма; Rg ОГП: Рентгенография органов грудной полости; ОАК: общий анализ крови; С-РБ: С-реактивный белок; МНП: мозговой натрийуретический пептид; СОЭ: скорость оседания эритроцитов; ВЭБ: вирус Эпштейна-Барр; РСВ: респираторно-синцитиальный вирус.

ни молодые мужчины, не имеющие проблем со здоровьем, не застрахованы от серьезных осложнений, вызванных коронавирусной инфекцией. Кроме того, в настоящее время наблюдается рост частоты госпитализации подростков с COVID-19 [22]. Хотя СМИ и обращают пристальное внимание на неблагоприятные эффекты вакцин против COVID-19, стоит отметить, что наблюдаются они достаточно редко. Вакцинация предотвращает распространение инфекции и развитие осложнений, приводящих к госпитализации, полиорганной дисфункции и летальному исходу, и соответствующий риск значительно превышает риск поствакцинального миокардита, пока продолжается пандемия.

Диагноз миокардита является серьезным, поскольку кардиомиоциты не восстанавливаются, а их повреждение в раннем возрасте может привести к повышенному риску развития заболеваний сердца на более поздних этапах жизни [23]. Несмотря на то что миокардит рассматривается в качестве побочного эффекта введения мРНК-вакцин против COVID-19, представляется важным сравнить риск развития миокардита после вакцинации с риском после заражения естественной коронавирусной инфекцией. В большом исследовании, проведенном в Израиле, для определения риска развития миокардита после вакцинации использовались данные крупнейшей в стране организации здравоохранения. Было проведено полноценное сопоставление данных вакцинированных и невакцинированных лиц [24]. Так, через 42 дня после вакцинации выявленный показатель риска составил 3,24 (95%-й ДИ: 1,55–12,44), разница рисков составила 2,7 случая на 100000 человек (95%-й ДИ: 1,0–4,6). Для того чтобы представить это в контексте, специалисты определили риск развития миокардита у инфицированных SARS-CoV-2 людей, сопоставив их с неинфицированными. Коронавирусная инфекция была ассоциирована с гораздо более высоким риском развития миокардита с показателем риска 18,28 (95%-й ДИ: 3,95–25,12), разница рисков составила 11,0 случаев на 100000 человек (95%-й ДИ: 5,6–15,8) [24]. Это масштабное исследование подтверждает мнение о том, что риск развития миокардита гораздо выше в условиях естественного течения COVID-19

по сравнению с миокардитом после вакцинации. Учитывая высокую трансмиссивность SARS-CoV-2, вполне логично, что человек должен вакцинироваться, чтобы защитить себя от повышенного риска повреждения миокарда, связанного с COVID-19.

Возможно, количество случаев миокардита среди подростков и молодых мужчин недооценивается, так как представители этих групп относительно здоровы, что приводит к низкой настороженности в отношении миокардита. Легкие случаи поствакцинального миокардита, скорее всего, не регистрируются, поскольку общепринятого протокола скрининга в настоящее время не существует. Однако, с учетом роста осведомленности о существовании риска поствакцинального миокардита, есть возможность и завышения показателей его распространенности. Это предположение обозначает важность создания эффективной системы надзора для подтверждения возможных случаев.

На основании имеющихся данных Центры по контролю и профилактике заболеваний все же рекомендуют вакцинировать против коронавирусной инфекции пациентов в возрасте 5 лет и старше, указывая, что риск потенциальных осложнений COVID-19 существенно перевешивает сравнительно небольшой риск побочных эффектов вакцинации, включая миокардит. Частота возникновения вакциноопосредованного миокардита низка, поэтому клиницисты должны иметь настороженность в отношении возможности его развития, но, с учетом имеющихся к настоящему моменту данных, наличие этого побочного эффекта не должно подрывать усилия по проведению вакцинации во время пандемии. Настоятельно рекомендуется продолжать мониторинг и сообщать о неблагоприятных событиях в систему отчетности о неблагоприятных событиях после вакцинации. Дополнительное руководство по наблюдению за пациентами с миокардитом, опубликованное Американской кардиологической ассоциацией, подчеркивает возможность использования МРТ сердца для оценки состояния сердца *in vivo* [25].

Одним из основных недостатков многих проведенных исследований, описывающих поствакцинальный миокардит, является отсутствие данных о последующем наблюдении за пациентами,

что обусловлено небольшим сроком, прошедшим с момента одобрения и начала применения вакцин. На сегодняшний день данных долгосрочного наблюдения практически нет, что, разумеется, ограничивает возможность оценки результатов лечения поствакцинального миокардита в долгосрочной перспективе. Однако долгосрочные данные со временем будут накапливаться. Кроме того, многие из проведенных исследований представляют собой отчеты о случаях, объединенные в ходе коммуникации с коллегами, а не собранные через системы наблюдения, что позволило бы провести более полную диагностическую оценку для исключения других потенциальных причин миокардита. Многие из описанных случаев предположительно возникли в результате вакцинации против COVID-19 исключительно на основании временной связи. Несмотря на то что такое предположение вполне реалистично, оно может привести к завышению оценки числа случаев миокардита, вызванного вакцинацией против COVID-19. Кроме того, во многих случаях для исключения активной или ранее перенесенной коронавирусной инфекции использовали отрицательные результаты тестов на антитела, что может быть недостаточно надежно вследствие ложноотрицательных результатов или ослабления иммунитета.

Поскольку с недавнего времени разрешено введение третьей дозы мРНК-вакцин Pfizer-BioNTech™ и Moderna™ и такая практика распространена на большую часть взрослого населения, необходимо провести тщательное проспективное наблюдение за частотой развития вакциноопосредованного миокардита после получения третьей дозы по сравнению с его частотой после получения второй дозы. Хотя в настоящее время имеется ограниченное количество данных по этому вопросу, Министерство здравоохранения Израиля сообщает

о более низкой частоте миокардита после введения третьей дозы по сравнению со второй дозой. В ходе проактивного наблюдения было выявлено всего 17 случаев миокардита/перимиокардита у пациентов в возрасте 16–59 лет после введения более чем 2,5 миллионов третьих доз мРНК-вакцины Pfizer-BioNTech™ [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение миокардита, вызванного вакцинацией против COVID-19 с использованием мРНК-вакцин, — редкое, но потенциально серьезное явление. Клиницисты должны быть осведомлены о возможности развития вакциноопосредованного миокардита, особенно у молодых мужчин. Для подтверждения диагноза следует обеспечить своевременную консультацию кардиолога, исследование биомаркеров в сыворотке крови и визуализацию сердца с помощью МРТ. Для оценки возможности хронических осложнений вакциноопосредованного миокардита необходимо долгосрочное наблюдение за пациентами. Несмотря на возможность развития миокардита, вакцинация против COVID-19 по-прежнему рекомендуется всем группам населения, которым она разрешена.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: М. С. Морган и Л. Атри написали текст статьи; С. Харрелл, В. Аль-Джаруди и А. Берман сделали критические замечания и внесли дополнения в содержание статьи; А. Берман сформулировал тему статьи и осуществил общий контроль над процессом ее написания, редактирования и подачи на рассмотрение.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. *Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. **2021**;70(27):977-982. doi:10.15585/mmwr.mm7027e2
2. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. *Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination*

- campaign in Israel: an observational study using national surveillance data.* Lancet. **2021**;397(10287):1819-1829. doi:10.1016/S0140-6736(21)00947-8
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *COVID-19. Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination.* URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>
 4. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. *Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel.* N Engl J Med. **2021**;385(23):2140-2149. doi:10.1056/NEJMoa2109730
 5. Salah HM, Mehta JL. *COVID-19 Vaccine and Myocarditis.* Am J Cardiol. **2021**;157:146-148. doi:10.1016/j.amjcard.2021.07.009
 6. Rosner CM, Genovese L, Tehrani BN, et al. *Myocarditis Temporally Associated With COVID-19 Vaccination.* Circulation. **2021**;144(6):502-505. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055891
 7. Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, et al. *Association of Myocarditis With BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a Case Series of Children.* JAMA Cardiol. **2021**;6(12):1446-1450. doi:10.1001/jama-cardio.2021.3471
 8. McLean K, Johnson TJ. *Myopericarditis in a previously healthy adolescent male following COVID-19 vaccination: A case report.* Acad Emerg Med. **2021**;28(8):918-921. doi:10.1111/acem.14322
 9. United States Department of Health and Human Services (DHHS), Public Health Service (PHS). *Centers for Disease Control (CDC)/Food and Drug Administration (FDA), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 1990-12/31/2021, CDC WONDER On-line Database.* URL: <http://wonder.cdc.gov/vaers.html>
 10. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. *Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization.* N Engl J Med. **2021**;385(23):2132-2139. doi:10.1056/NEJMoa2110737
 11. United States Department of Health and Human Services (DHHS), Public Health Service (PHS). *Centers for Disease Control (CDC)/Food and Drug Administration (FDA), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 1990-12/31/2021, CDC WONDER On-line Database.* URL: <http://wonder.cdc.gov/vaers.html>
 12. Mansour J, Short RG, Bhalla S, et al. *Acute myocarditis after a second dose of the mRNA COVID-19 vaccine: a report of two cases.* Clin Imaging. **2021**;78:247-249. doi:10.1016/j.clinimag.2021.06.019
 13. Minocha PK, Better D, Singh RK, Hoque T. *Recurrence of Acute Myocarditis Temporally Associated with Receipt of the mRNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine in a Male Adolescent.* J Pediatr. **2021**;238:321-323. doi:10.1016/j.jpeds.2021.06.035
 14. Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 VaST Work Group technical report—May 17, 2021. *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 2021.* URL: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Facip%2Fcommittee%2Fstructure-role.html
 15. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. *Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines.* Circulation. **2021**;144(6):471-484. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135
 16. Vojdani A, Kharrazian D. *Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases.* Clin Immunol. **2020**;217:108480. doi:10.1016/j.clim.2020.108480
 17. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. *Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?* Autoimmun Rev. **2020**;19(5):102524. doi:10.1016/j.au-trev.2020.102524
 18. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. *The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood.* Heart. **2013**;99(22):1681-1684. doi:10.1136/heartjnl-2013-304449
 19. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, et al. *Symptomatic Acute Myocarditis in 7 Adolescents After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination.* Pediatrics. **2021**;148(3):e2021052478. doi:10.1542/peds.2021-052478
 20. Center for Disease Control and Prevention (CDC). *COVID-19 vaccination. Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young*

Adults. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>

21. Rotshild V, Hirsh-Racah B, Miskin I, et al. *Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis*. Sci R7p. **2021**;11(1):22777. doi:10.1038/s41598-021-02321-z
22. Havers FP, Whitaker M, Self JL, et al. *Hospitalization of Adolescents Aged 12-17 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1, 2020-April 24, 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. **2021**;70(23):851-857. doi:10.15585/mmwr.mm7023e1
23. Cocker MS, Abdel-Aty H, Strohm O, Friedrich MG. *Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance study*. Heart. **2009**;95(23):1925-1930. doi:10.1136/hrt.2008.164061
24. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. *Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting*. N Engl J Med. **2021**;385(12):1078-1090. doi:10.1056/NEJMoa2110475
25. Law YM, Lal AK, Chen S, et al. *Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation. **2021**;144(6):e123-e135. doi:10.1161/CIR.0000000000001001
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines*. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-11-19.html>

Перевод поступил в редакцию: 07.12.2022