УДК 616.127-08-035-07+57.083.322+616-073.756.8
DOI: 10.56871/UTJ.2025.26.92.014

ЛЕКАРСТВЕННО-АССОЦИИРОВАННЫЙ МИОКАРДИТ: ФОКУС НА КАРДИОВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

© Антон Владимирович Барсуков[1, 3], Екатерина Викторовна Борисова[1, 2], Светлана Анатольевна Глебова[1], Армен Владимирович Айрапетян[1, 2], Алиса Евгеньевна Седова[4], Максим Владимирович Лукин[1]

[1] АО «КардиоКлиника». 196105, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 25, Российская Федерация
[2] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация
[3] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация
[4] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

Контактная информация: Антон Владимирович Барсуков — д.м.н., профессор, заместитель главного врача АО «КардиоКлиника». E-mail: avbarsukov@mail.ru https://orcid.org/0000-0002-1943-9545 SPIN: 1516-0095

Для цитирования: Барсуков А.В., Борисова Е.В., Глебова С.А., Айрапетян А.В., Седова А.Е., Лукин М.В. Лекарственно-ассоциированный миокардит: фокус на кардиовизуализирующие методы диагностики и особенности лечебной тактики на примере клинического случая. University Therapeutic Journal. 2025;7(3):123–133. https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.26.92.014

Поступила: 09.02.2025 ***Одобрена: 02.03.2025*** ***Принята к печати: 28.07.2025***

РЕЗЮМЕ. Лекарственная токсичность и гиперчувствительность — недооцененные этиопатогенетические факторы поражений сердечной мышцы. Перечень фармакологических средств, связанных с развитием миокардита, значителен. Лекарственно-ассоциированный миокардит имеет широкий спектр клинических манифестаций и траекторий течения. У трети пациентов латентный период после воздействия причинного лекарственного агента до развития миокардита составляет 2–2,5 мес. Сердечная недостаточность — доминирующий синдром. Ультразвуковая и магнитно-резонансная визуализация — основные диагностические методы уточнения субстрата клинических проявлений. Наличие сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СНнФВ) у лиц с лекарственно-ассоциированными миокардитами предполагает применение конвенционной квадротерапии, имеющей патогенетическое и прогностическое значение. В основу статьи положен клинический случай, отражающий трудности дифференциального диагноза, возможности современных кардиовизуализирующих и генетических методов диагностики, а также успешность лечебной тактики при антибиотик-ассоциированном миокардите, протекающем с СНнФВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственно-ассоциированный миокардит, гиперчувствительность, токсичность, сердечная недостаточность, натрийуретический пептид, эхокардиография, магнитно-резонансная томография, дифференциальный диагноз, квадротерапия, положительная динамика

DRUG-ASSOCIATED MYOCARDITIS: FOCUS ON CARDIAC IMAGING METHODS OF DIAGNOSTICS AND FEATURES OF TREATMENT TACTICS ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

© Anton V. Barsukov[1, 3], Ekaterina V. Borisova[1, 2], Svetlana A. Glebova[1], Armen V. Airapetyan[1, 2], Alisa E. Sedova[4], Maxim V. Lukin[1]

[1] JSC “KardioKlinika”. 25 Kuznetsovskaya str., Saint Petersburg 196105 Russian Federation

[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation
[3] Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation
[4] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

Contact information: Anton V. Barsukov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Chief Physician of "KardioKlinika". E-mail: avbarsukov@mail.ru https://orcid.org/0000-0002-1943-9545 SPIN: 1516-0095

For citation: Barsukov AV, Borisova EV, Glebova SA, Airapetyan AV, Sedova AE, Lukin MV. Drug-associated myocarditis: focus on cardiac imaging methods of diagnostics and features of treatment tactics on the example of a clinical case. University Therapeutic Journal. 2025;7(3):123–133. https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.26.92.014

Received: 09.02.2025 ***Revised: 02.03.2025*** ***Accepted: 28.07.2025***

ABSTRACT. Drug toxicity and hypersensitivity are underestimated etiopathogenetic factors of myocardial damage. The list of pharmacological agents associated with the development of myocarditis is significant. Drug-associated myocarditis has a wide range of clinical manifestations and course trajectories. In one third of patients, the latent period after exposure to the causative drug before the development of myocarditis is 2–2.5 months. Heart failure is the dominant syndrome. Ultrasound and magnetic resonance imaging are the main diagnostic methods for clarifying the substrate of clinical manifestations. The presence of heart failure with a low ejection fraction (HFrEF) in individuals with drug-associated myocarditis suggests the use of conventional quadruple therapy, which has pathogenetic and prognostic significance. The article is based on a clinical case reflecting the difficulties of differential diagnosis, the possibilities of modern cardiac imaging and genetic diagnostic methods, as well as the success of treatment tactics for antibiotic-associated myocarditis occurring with HFrEF.

KEYWORDS: drug-associated myocarditis, hypersensitivity, toxicity, heart failure, natriuretic peptide, echocardiography, magnetic resonance imaging, differential diagnosis, quadruple therapy, positive dynamics

ВВЕДЕНИЕ

Миокардит — это воспалительное заболевание сердечной мышцы, которое чаще всего служит результатом инфекционного процесса, а в ряде случаев может быть вызвано гиперчувствительностью к лекарственным препаратам и иным аллергенам, воздействием лучевой терапии, метаболическими нарушениями, коллагенозами и другими аутоиммунными заболеваниями, саркоидозом, болезнью Кавасаки и воздействием химических веществ и некоторых физических и токсических факторов [1–3]. Частоту встречаемости миокардитов среди населения в целом трудно определить, поскольку большое количество случаев остаются нераспознанными. Существует тенденция к увеличению заболеваемости миокардитами. По некоторым оценкам данный показатель в странах с развитой экономикой возрос с 6,3 до 8,6 на 100 тыс. населения в период с 2000 по 2014 год [4]. Средний возраст заболевших миокардитом составляет 30–45 лет. Мужчины болеют миокардитами в 2–4 раза чаще, чем женщины [5].

В общемировом масштабе ежегодно регистрируется 1,4–1,8 млн случаев миокардита, большинство из которых обусловлены воздействием вирусов [6]. Вместе с тем лекарственная токсичность и гиперчувствительность считаются недооцененными этиопатогенетическими факторами поражений сердечной мышцы, включающих молниеносный лимфоцитарный, аллергический (или гиперчувствительный) эозинофильный, токсический миокардит. Идентифицированные классы препаратов, связанных с миокардитом, включают ингибиторы иммунных контрольных точек, антипсихотики, урикозурические средства, антибиотики, сульфаниламидные препараты, салицилаты, противовирусные препараты, тиазидные диуретики, вакцины (в т.ч. против COVID-19) [1, 7]. Лекарственно-ассоциированный миокардит имеет широкий спектр клинических манифестаций и траекторий, у большинства пациентов воспалительный процесс разрешается спонтанно.

Связанные с применением лекарственных средств миокардиты могут протекать изолированно или в сочетании с системными проявлениями гиперчувствительности, сопровождающейся эозинофилией. Среди всех эозинофильных миокардитов, протекающих в структуре так называемого синдрома DRESS (drug reactions accompanied by eosinophilia and systemic symptoms, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами), лидирующие позиции занимают случаи, обусловленные применением таких лекарственных препаратов, как антибиотик тетрациклинового ряда миноциклин (19%), аллопуринол (12%). Реже в качестве причинных препаратов рассматриваются бета-лактамные антибиотики, макролиды (в частности, азитромицин), сульфаниламиды, клозапин, карбамазепин [7, 8]. Патогенез миокардита, протекающего в структуре DRESS-синдрома, не вполне изучен. Накопление токсичных метаболитов лекарственных препаратов у людей, у которых отсутствуют определенные детоксицирующие ферменты, рассматривается в качестве потенциального этиологического фактора. Считается, что эти метаболиты активируют иммунный ответ, который вызывает системное поражение [5]. По мнению экспертов Российского кардиологического общества, в дифференциально-диагностическом ряду вероятность развития миокардита должна анализироваться во всех ситуациях, когда в анамнезе есть указания на бронхиальную астму или иные аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), перенесенный ранее миокардит, воздействие токсических, в т.ч. лекарственных агентов [1].

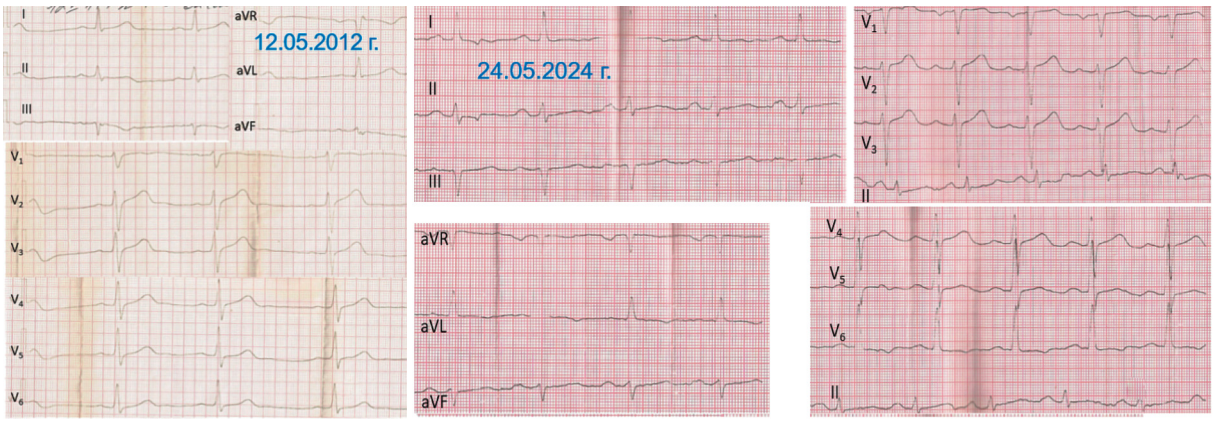
Развернутый DRESS-синдром характеризуется лихорадкой, лимфаденопатией, нарушением функции печени, системной кожной сыпью. Могут наблюдаться нефрит, интерстициальный пневмонит и миокардит [9]. Среди гематологических отклонений от нормы основное значение имеют эозинофилия ($>1{,}5\times10^9$/л) и/или лимфоцитоз. Приблизительно у четверти госпитализируемых пациентов с синдромом DRESS эозинофилия отсутствует [10]. Вовлечение миокарда у пациентов с DRESS-синдромом регистрируется в 13–20% случаев [11]. При поражении сердечной мышцы чаще всего возникают симптомы и признаки сердечной недостаточности (СН). Согласно статистике, проявления заболевания вариабельны (одышка (55%), гипотония (43%), боль в груди (38%), тахикардия (33%), другие аритмии (21%), остановка сердца (12%), перикардиальный выпот (9,5%)). У 70% пациентов симптомы вовлечения сердца возникают через несколько дней после развития гиперчувствительности к лекарственному препарату. Проявления DRESS-миокардита могут развиваться через несколько недель и даже месяцев после перорального применения препаратов. Треть пациентов демонстрируют латентный период, составляющий в среднем 2–2,5 мес. На электрокардиограмме (ЭКГ) обычно присутствуют неспецифические изменения сегмента ST или зубца T (71%), могут наблюдаться синусовая тахикардия (33%), нарушения внутрижелудочковой проводимости (19%). В острой фазе заболевания отмечается повышение уровня кардиальных ферментов (57%), а эхокардиография свидетельствует о наличии низкой фракции выброса левого желудочка (у 45% больных), иногда о вовлечении перикарда в воспалительный процесс [12]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет обнаружить отек миокарда в острой фазе патологического процесса или характерный паттерн позднего контрастного усиления по неишемическому типу. Считается, что МРТ полезна в дифференциальной диагностике миокардита с инфарктом миокарда, что особенно актуально в тех случаях, когда воспалительное поражение сердечной мышцы манифестирует болевым синдромом в грудной клетке. При миокардите инфильтративные изменения, как правило, локализуются в средней части толщи стенки желудочка, не затрагивая субэндокард, в то время как при инфаркте миокарда в первую очередь в патологический процесс вовлекаются субэндокардиальные структуры [13].

В ряде случаев лекарственно-ассоциированный миокардит имеет самокупирующийся характер после отмены препарата. Однако у части больных необходимо применение иммуносупрессивной терапии. При остром некротизирующем эозинофильном миокардите клиническая картина быстро прогрессирует до СН, а летальность при этом достигает 55% [9]. Наличие СН у пациента с миокардитом — мощный аргумент для инициации современной комбинированной терапии с применением блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина или валсартан/сакубитрил), ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ2), антагониста минералокортико-

идных рецепторов, бета-адреноблокатора. Прогноз при лекарственно-ассоциированных миокардитах вариабелен. По различным оценкам, летальность среди больных миокардитом, обусловленным реакцией гиперчувствительности, может достигать 10–45%. Вопросы реабилитации после перенесенных миокардитов остаются менее изученными, чем при другой внутренней патологии, заболеваниях нервной системы, опорно-двигательного аппарата [14, 15]. Ниже приведен клинический случай, отражающий трудности клинического дифференциального диагноза и особенности лечебной тактики при лекарственно-ассоциированном миокардите у пациента молодого возраста.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Е., 1986 года рождения (38 лет), в августе–декабре 2024 г. был обследован в АО “КардиоКлиника”. В этот период он уже практически не предъявлял жалоб, находясь на определенной кардиоваскулярной фармакотерапии (валсартан/сакубитрил и эмпаглифлозин). Из анамнеза известно, что на протяжении не менее 10 лет пациент страдал мягкой-умеренной артериальной гипертензией (АГ), по поводу которой регулярной антигипертензивной терапии не получал, артериальное давление (АД) измерял эпизодически. В начале марта 2024 г. пациент заболел ангиной, по рекомендации врача-терапевта в течение 5 дней получал азитромицин. После разрешения ангины продолжал испытывать общее недомогание, заложенность носа, ринорею, наблюдался кратковременный эпизод пятнистой сыпи на левой голени. По данным лабораторных исследований в этот период заслуживали внимания незначительный относительный лимфоцитоз (45%), эозинофилия (6%), увеличение уровня иммуноглобулина Е (374 МЕ/мл), уровень креатинина сыворотки составил 119 мкмоль/л (норма до 106 мкмоль/л). Прошел курс приема антигистаминного препарата внутрь с положительным эффектом. В начале апреля 2024 г. пациент отметил появление одышки при умеренных/высоких физических нагрузках (ФН). В последующем толерантность к ФН постепенно и неуклонно снижалась; увеличилась частота пульса в покое (до 80–90 в 1 мин). АД находилось в диапазоне 130–140/70–80 мм рт.ст. К началу мая 2024 г. одышка стала возникать при незначительной физической активности и в покое. Появились признаки начинающейся сердечной астмы в ночные часы. Аллергологический анамнез пациента имеет особенности: в детстве отмечена аллергическая реакция на бензил-пенициллин (сыпь на коже, ринорея); периодическое появление отдельных красных пятен на коже, ринорея, заложенность носа (при контакте с неустановленным аллергеном), персистенция в крови относительного незначительного лимфоцитоза и пограничных / незначительно повышенных величин



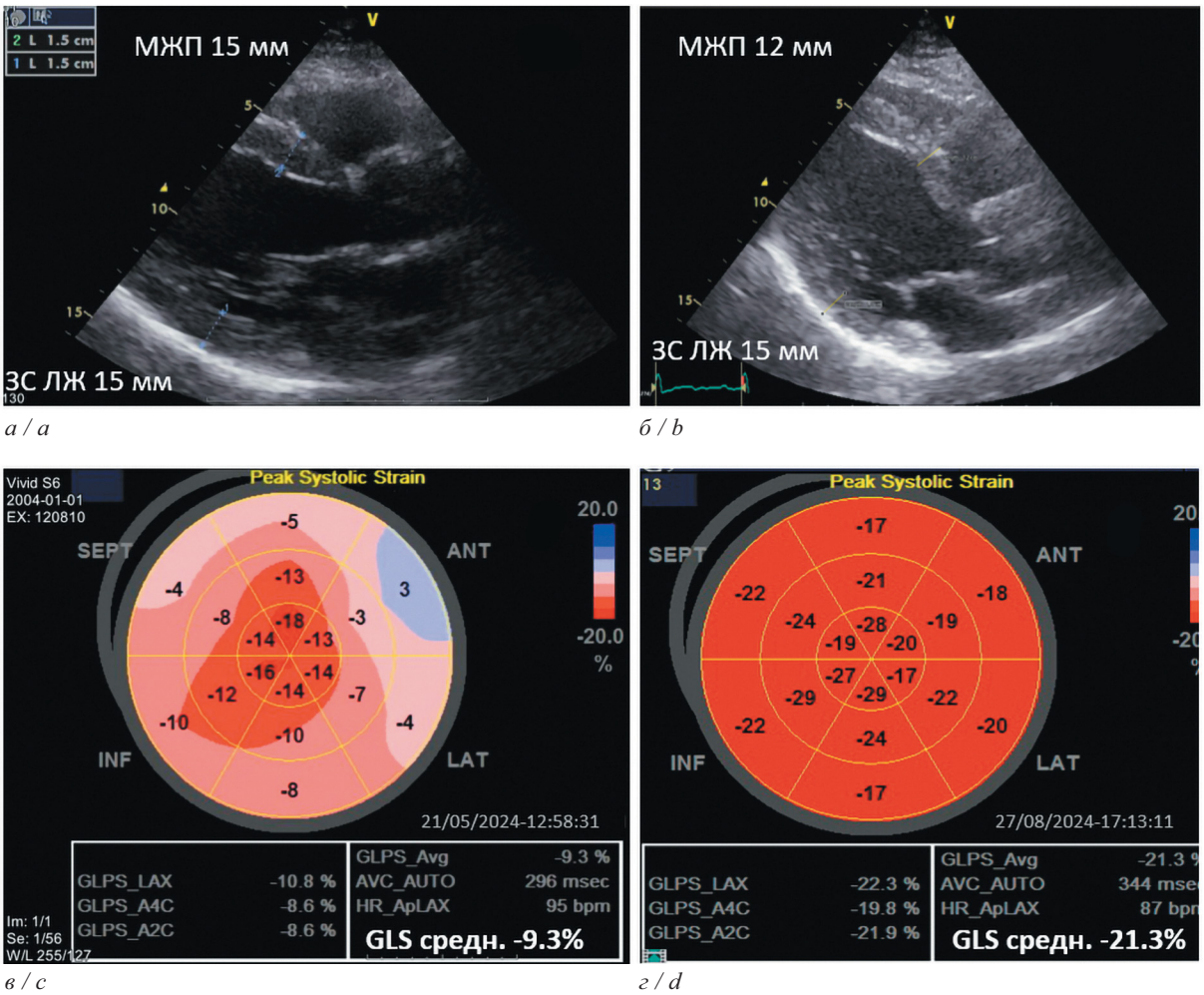
а / a *б / b*

Рис. 1. Фрагменты стандартной ЭКГ покоя пациента Е. от 12.05.2012 г. (фрагмент *а*) и 24.05.2024 г. (фрагмент *б*) в сравнении. На фрагменте *б* (пик субъективных проявлений заболевания): синусовая тахикардия, ЧСС 98 в 1 мин, единичная предсердная экстрасистолия, нарушения реполяризации (инверсия Т в отведениях I, aVL, V_6)

Fig. 1. Fragments of the standard resting ECG of patient E. from 12.05.2012 (fragment *a*) and 24.05.2024 (fragment *b*) in comparison. In fragment *b* (peak of subjective manifestations of the disease): sinus tachycardia, heart rate 98 per 1 min, single atrial extrasystole, repolarization disorders (T inversion in leads I, aVL, V_6)

эозинофилов (в абсолютном и/или процентном измерении) по данным неоднократно выполнявшегося общеклинического анализа крови.

При обращении за медицинской помощью к кардиологу в середине мая 2024 г. было инициировано обследование в амбулаторном порядке (от госпитализации пациент отказался). Из данных медицинской документации следует, что в этот период времени частота сердечных сокращений (ЧСС) 95 в 1 мин, АД 145/80 мм рт.ст., частота дыхательных движений (ЧДД) 17 в 1 мин, сатурация кислорода 98%, температура тела 36,4 °C, индекс массы тела 28 кг/м², единичные влажные незвучные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких, пастозность голеней. На ЭКГ — низкая вольтажность зубцов R и S в стандартных отведениях, синусовый ритм, ЧСС 98 в 1 мин, неспецифические нарушения процессов реполяризации (инверсия зубца Т в отведениях I, aVL, $V_{4–6}$). На рисунке 1 показаны фрагменты ЭКГ от 12.05.2012 г. и



а / a *б / b*

в / c *г / d*

Рис. 2. Трансторакальная эхокардиография в динамике (фрагменты *а* и *б*: 21.05.2024 г.; фрагменты *в* и *г*: 27.08.2024 г.). На фрагменте *а* в парастернальном продольном сечении показано выраженное утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка до 15 мм. На фрагменте *б* в виде схемы ”бычий глаз” приведена топография продольного анализа деформации миокарда левого желудочка. Здесь отчетливо видно снижение скорости продольной деформации в базальных и средних сегментах. На фрагментах *в* и *г* определяется регресс толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, нормализация продольной деформации левого желудочка во всех сегментах

Fig. 2. Dynamic transthoracic echocardiography (fragments *a* and *b*: 05/21/2024; fragments *c* and *d*: 08/27/2024). Fragment *a* shows a pronounced thickening of the interventricular septum and posterior wall of the left ventricle up to 15 mm in the parasternal longitudinal section. Fragment *b* shows the topography of the longitudinal analysis of the left ventricular myocardial deformation in the form of a “bull’s eye” diagram. It clearly shows a decrease in the rate of longitudinal deformation in the basal and middle segments. Fragments *c* and *d* show regression of the thickness of the interventricular septum and left ventricular posterior wall, normalization of the longitudinal deformation of the left ventricle in all segments

24.05.2024 г. По данным эхокардиографии — выраженная концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки по 15 мм, расчетный индекс массы миокарда ЛЖ 187 г/м²); увеличение конечного диастолического и систолического объемов ЛЖ (164 и 106 мл соответственно); общая гипокинезия миокарда ЛЖ, глобальная сократимость ЛЖ снижена (фракция выброса (ФВ) ЛЖ 35%), глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS, Global longitudinal strain) резко снижена — 9%; диастолическая дисфункция рестриктивного типа (E/A 2,92) с признаками повышения давления в левом предсердии (ЛП); выраженная дилатация ЛП (индекс объема 75 мл/м²); митральная регургитация 1 степени; правые отделы сердца не расширены; сократимость правого желудочка не нарушена (TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion — амплитуда систолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана) 22); давление в легочной артерии 28 мм рт.ст., перикардиального выпота не обнаружено. Рисунок 2 демонстрирует результаты эхокардиографического исследования, отражающие изменения толщины стенок и показателей глобальной продольной деформации левого желудочка на фоне трехмесячного курса терапии.

Биомаркёр СН N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) оказался резко повышенным (2311 пг/мл (норма до 125 пг/мл)). Уровень кардиального тропонина Т крови 0,07 нг/л (пограничный), без динамики при повторном измерении в течение 4 ч. Уровень креатинина сыворотки 130 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 59 мл/мин/1,73 м². В общеклиническом анализе крови наблюдались относительный лимфоцитоз (43%) и пограничные значения эозинофилов (5%); уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов в норме, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 8 мм/ч. С-реактивный белок 9 мг/л. Уровень глюкозы, липидов, калия, общего белка и альбумина в крови — в норме. Клинически ситуация была интерпретирована синдромально: сердечная недостаточность (СН) с низкой фракцией выброса 3-го функционального класса, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) (болезнь накопления (?)); АГ 1-й степени; хроническая болезнь почек 2–3-й степени. Тогда же была инициирована квадротерапия СН: валсартан/сакубитрил, спиронолактон, небиволол, эмпаглифлозин. Рекомендовано наблюдение кардиологом и выполнение актуальных лабораторно-инструментальных исследований в динамике.

На фоне начатой терапии явления СН постепенно уменьшились в течение месяца. При выполнении МРТ сердца 01.07.2024 г. данных за отек миокарда не получено, выявлены минимальные интрамуральные фиброзные изменения неишемического типа в межжелудочковой перегородке. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в среднем отделе 15 мм, задней стенки ЛЖ 11 мм, конечный диастолический размер ЛЖ 56 мм, снижение сократительной способности ЛЖ (ФВ 39%).

Диагностическая концепция при повторном осмотре кардиологом по месту жительства в начале июля 2024 г. сменилась представлением о возможной идиопатической дилатационной кардиомиопатии с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой ФВ (с учетом обратной динамики толщины стенок ЛЖ). Рекомендовано продолжить патогенетическую квадротерапию. В августе 2024 г. пациент обратился в АО «КардиоКлиника» для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения. При осмотре (20.08.2024 г.) — состояние удовлетворительное; физикальных признаков СН не выявлено; гемодинамика стабильная (ЧСС 75 в 1 мин, АД 110/70 мм рт. ст.); результат теста с 6-минутной ходьбой — 710 м. В анализах крови: гемоглобин 145 г/л, лейкоциты 7×10^9/л (эозинофилы 4%, лимфоциты 43%), тромбоциты 209×10^9/л, креатинин 119 мкмоль/л, СКФ (CKD-EPI: 66 мл/мин/1,73 м²), цистатин С 1,22 мг/л (норма до 1,09 мг/л); калий 4,2 ммоль/л, альбумин 39 г/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 33 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 38 Ед/л, С-реактивный белок 3 мг/л, NT-proBNP 33 пг/мл (норма до 125 пг/мл), тропонин Т 0,00 нг/л, тиреотропный гормон 1,12 МкМЕ/мл. Альбумин-креатининовое соотношение мочи оказалось повышенным (56 мг/г), свидетельствуя о незначительной альбуминурии. Антитела к миокарду в крови: титр 20; миофибриллярный тип свечения (норма <10).

При генетическом исследовании образца крови (август 2024 г.) (метод “сухой капли”) данных за ГКМП, ДКМП и болезни накопления не получено (исследованы таргетные области генов: *ACTC1, DES, FLNC, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PLN,*

PRKAG2, PTPN11, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR). При низкодозовой компьютерной томографии грудной клетки — очаговых и "застойных" изменений в легких не выявлено. На ЭКГ — синусовый ритм, ЧСС 62 в 1 мин, сглаженность зубцов Т в I, aVL, $V_{4–6}$. По данным эхокардиографии от 27.08.2024 г. констатировано значительное уменьшение толщины стенок ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) 12 мм в диастолу), размера полости ЛЖ (конечный диастолический и систолический объемы ЛЖ 131 и 50 мл соответственно), расчетной массы миокарда ЛЖ (130 г/м²), нормализация ФВ ЛЖ (62%), восстановление кинетики миокарда, увеличение GLS до 20%, нормализация диастолической функции ЛЖ (E/A 0,95).

Диагностическая концепция с учетом полученных данных изменилась. Анализ клинико-анамнестических данных молодой возраст пациента, скомпрометированный аллергологический анамнез, факт появления симптомов и признаков СН, транзиторного ухудшения выделительной функции почек и альбуминурии (сопутствующий нефрит), незначительного лимфоцитоза, эозинофилии, увеличения уровня иммуноглобулина Е, ринореи, кратковременной экзантемы после применения антибиотика макролидного ряда; особенности динамики ультразвуковой картины поражения миокарда (преходящий отек стенок сердца с увеличением массы миокарда, снижение глобальной сократимости ЛЖ) и относительно быстрый (в течение 2–3 мес.) регресс морфологических изменений со стороны сердца (полное восстановление сократительной функции ЛЖ, нормализация кинетики, улучшение диастолической функции и уменьшение толщины стенок ЛЖ, нормализация размера ЛП) в ответ на конвенционную фармакотерапию СН; минимальный (не пропорциональный выраженности исходного отека миокарда) объем фиброзных изменений в стенке ЛЖ по данным МРТ сердца; повышенный титр антител к миокарду — все это позволило считать, что пациент в марте–мае 2024 г. перенес острый лекарственно-ассоциированный аллергический миокардит. Существенно, что в отличие от воспалительного процесса в миокарде вирусного или вирусно-иммунного генеза антибиотик-ассоциированный аллергический миокардит протекает, главным образом, с выраженным отеком миокарда, нежели деструкцией кардиомиоцитов, о чем свидетельствует непропорционально малое (по отношению к выраженности исходного отека стенок сердца) количество фиброзной ткани после перенесенного миокардита, вызванного лекарственной гиперчувствительностью.

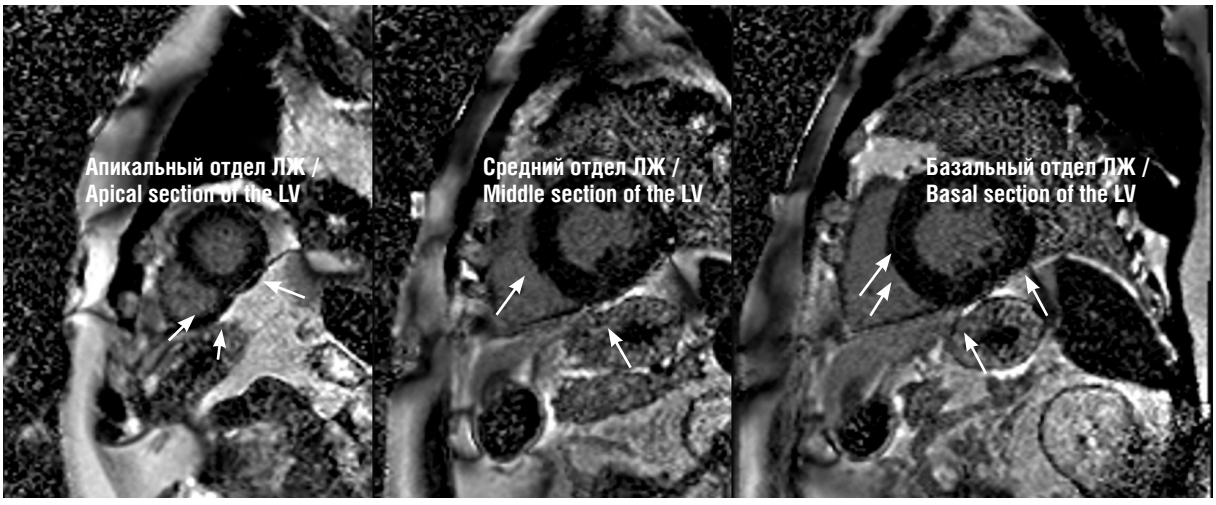
При оценке пациента по состоянию на август 2024 г. (спустя 5 мес. после дебюта заболевания) был установлен окончательный клинический диагноз: Миокардитический кардиосклероз (разрешившийся лекарственно-ассоциированный аллергический миокардит (март–август 2024 г.)). Гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая АГ, риск сердечно-сосудистых осложнений 3 (высокий). Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (разрешившаяся). Хроническая болезнь почек II стадии. Транзиторная лекарственно-ассоциированная нефропатия (март–август 2024 г.).

Пациенту было рекомендовано продолжить динамическое наблюдение у кардиолога, соблюдение диеты и рационального режима физической активности и отдыха; прием базовой терапии (направленной на контроль артериальной гипертензии, профилактику рецидива проявлений СН, поддержание нормальной функции почек) в варианте комбинации валсартана/сакубитрила (100 мг/сут) и эмпаглифлозина (10 мг/сут).

В декабре 2024 г. пациент был повторно обследован в АО «КардиоКлиника». По состоянию на этот период в физикальном статусе состояние удовлетворительное, индекс массы тела 27,2 кг/м², температура тела 36,6 °С. Пульс 75/мин, ритмичный, АД на обеих руках 125/70 мм рт.ст., частота дыхания 14/мин. Стандартная ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 74/мин, неспецифические изменения реполяризации в левых грудных отведениях. Эхокардиография (22.12.2024 г.) подтвердила наличие незначительной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), нормальную систолическую (ФВ ЛЖ 60%) и диастолическую функции (E/E' 6) ЛЖ, нормальное состояние клапанного аппарата сердца. При повторном выполнении МРТ сердца (26.12.2024 г.) оценка изображений отсроченного контрастирования показала немногочисленные мелкие линейные субэпикардиальные и интрамиокардиальные участки накопления парамагнитного контрастного вещества по неишемическому типу в базальных и средних отделах по всем стенкам ЛЖ, а также в апикальных отделах МЖП (рис. 3, 4).

Рис. 3. Данные ЭКГ и МРТ в четырехкамерной позиции по длинной оси в динамике лечения пациента в течение семи месяцев (26.12.2024 г.). Бесконтрастное изображение подвижного миокарда (SSFP) в режиме «белой крови» в фазу диастолы указывает на уменьшение толщины межжелудочковой перегородки и свободной стенки левого желудочка до 11–12 мм. На ЭКГ очевидно улучшение реполяризации в отведениях I, aVL, V_6

Fig. 3. ECG and MRI data in the four-chamber position along the long axis in the dynamics of the patient's treatment for seven months (December 26, 2024). Non-contrast image of the moving myocardium (SSFP) in the "white blood" mode in the diastolic phase indicates a decrease in the thickness of the interventricular septum and the free wall of the left ventricle to 11–12 mm. The ECG clearly shows improved repolarization in leads I, aVL, V_6



а / a *б / b* *в / c*

Рис. 4. Магнитно-резонансное изображение позднего контрастирования миокарда на уровне апикальных (*а*), средних (*б*) и базальных (*в*) отделов левого желудочка после внутривенного введения гадолиний-содержащего контрастного вещества (26.12.2024 г.). Стрелками указаны зоны минимального накопления контрастного вещества миокардом левого желудочка (ЛЖ) в апикальном (*а*), среднем (*б*), базальном (*в*) отделах, отражающие наличие очагового фиброза миокарда

Fig. 4. Magnetic resonance image of late myocardial contrast enhancement at the level of the apical (*a*), middle (*b*) and basal (*c*) sections of the left ventricle after intravenous administration of gadolinium-containing contrast agent (12/26/2024). Arrows indicate areas of minimal accumulation of contrast agent by the left ventricle (LV) myocardium in the apical (*a*), middle (*b*), basal (*c*) sections, reflecting the presence of focal myocardial fibrosis

Полость ЛЖ не расширена (конечный диастолический объем (КДО) 180 мл, конечный систолический объем (КСО) 78 мл), ФВ ЛЖ 56%, толщина МЖП в среднем отделе 15 мм, задней стенки 11 мм, передней стенки 11 мм, боковой стенки 7 мм. Нарушений кинетики ЛЖ не установлено. Объем ЛП в норме (107 мл). Индексированная масса миокарда ЛЖ в норме (80 г/м²). Отмеченная при МРТ неравномерность толщины стенок ЛЖ может быть признаком наличествующей на протяжении лет гипертонической болезни. Определенные различия, полученные при сравнении толщины стенок ЛЖ методами эхокардиографии и контрастной МРТ, обусловлены спецификой диагностических возможностей этих взаимодополняющих методов.

Контроль уровня креатинина сыворотки показал тенденцию к снижению этого параметра (110 мкмоль/л); альбумин-креатининовое соотношение нормализовалось (менее 10 мг/г). Динамическая сцинтиграфия продемонстрировала незначительное снижение выделительной функции обеих почек с умеренным замедлением оттока из них, задержку на уровне полостной системы почек (как возможные остаточные явления перенесенной лекарственно-ассоциированной нефропатии и признак доклинического поражения почек как органов-мишеней системной гипертензии). В общеклиническом анализе крови сохраняются “привычные” для пациента незначительные относительные лимфоцитоз и пограничная эозинофилия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай расширяет существующие представления о рисках фармакологической токсичности в реальной клинической практике [1, 16–18], отражает вероятность встречи врача-клинициста с проблемой лекарственно-ассоциированного миокардита, протекающего под маской альтернативной некоронарогенной патологии миокарда (ГКМП, ДКМП) в сочетании с картиной манифестной сердечной недостаточности. Актуализирована проблема так называемого синдрома DRESS (синдрома лекарственных реакций, сопровождаемых эозинофилией и системными проявлениями). Продемонстрирована важность своевременной инициации регламентированной текущими руководствами конвенционной терапии СН у большинства пациентов с миокардитом. При описании клинического случая раскрыты возможности современных лабораторных (направленных на оценку биомаркеров), генетических, визуализирующих методов изучения состояния сердечно-сосудистой системы в аспекте дифференциального диагноза некоронарогенных заболеваний миокарда. Показано, что в отличие от вирусного или вирусно-иммунного миокардита лекарственно-ассоциированный аллергический миокардит сопровождается скорее выраженным отеком миокарда, нежели деструктивными процессами в нем, о чем свидетельствует непропорционально малое (по отношению к выраженности отека) количество фиброзной ткани после перенесенного миокардита, вызванного гиперчувствительностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекоменда-

ции 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4790. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4790.
2. Барсуков А.В., Медведев В.М., Куренкова И.Г. Некоронарогенные заболевания миокарда. Учебное пособие. Под редакцией С.Б. Шустова. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2008.
3. Ammirati E., Frigerio M., Adler E.D. et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circ. Heart Fail. 2020;13:e007405. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
4. Fu M., Kontogeorgos S., Thunström E. et al. Trends in myocarditis incidence, complications and mortality in Sweden from 2000 to 2014. Sci. Rep. 2022;12:1810. DOI: 10.1038/s41598-022-05951-z.
5. Fairweather D., Beetler D.J., Musigk N. et al. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy: An update. Front. Cardiovasc. Med. 2023;10:1129348. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1129348.
6. Golpour A., Patriki D., Hanson P.J. et al. Epidemiological Impact of Myocarditis. J. Clin. Med. 2021;10:603. DOI: 10.3390/jcm10040603.
7. Nguyen L.S., Cooper L.T., Kerneis M. et al. Systematic analysis of drug-associated myocarditis reported in the World Health Organization pharmacovigilance database. Nat Commun. 2022;13(1):25. DOI: 10.1038/s41467-021-27631-8.
8. Lasica R., Djukanovic L., Savic L. et al. Update on Myocarditis: From Etiology and Clinical Picture to Modern Diagnostics and Methods of Treatment. Diagnostics (Basel). 2023;13(19):3073. DOI: 10.3390/diagnostics13193073.
9. Bourgeois G.P., Cafardi J.A., Groysman V. et al. A review of DRESS-associated myocarditis. J. Am. Acad. Dermatol. 2012;66(6):e229-36. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.11.057.
10. Morimoto S., Kubo N., Hiramitsu S. et al. Changes in the peripheral eosinophil count in patients with acute eosinophilic myocarditis. Heart Vessels. 2003;18:193–196. DOI: 10.1007/s00380-003-0721-0.
11. Ang C.C., Wang Y.S., Yoosuff E.L. et al. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: A study of 27 patients. J. Am. Acad. Dermatol. 2010;63:219–227. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.08.050.
12. Radovanovic M., Jevtic D., Calvin A.D. et al. Heart in DRESS: Cardiac Manifestations, Treatment and Outcome of Patients with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome: A Systematic Review. J. Clin. Med. 2022;11:704. DOI: 10.3390/jcm11030704.
13. Барсуков А.В., Глуховской Д.В. Острый вирусный миокардит: от диагноза к лечению. Клиническая патофизиология. 2017;2:41–50.
14. Просвирнина М.С., Даниленко Л.А., Шмонин А.А., Бутко Д.Ю. Методы оценки толерантности к физической нагрузке у детей. University Therapeutic Journal. 2023;5(2):39–56.
15. Мамиев Н.Д., Василенко В.С. Влияние методов криотерапии и абдоминальной декомпрессии на эффективность восстановления у подростков спортсменов. Children's Medicine of the North-West. 2021;9(1):243–244.
16. Давыдов А.Т., Петрова Н.Н., Литвинцев С.В., Бутко Д.Ю., Стрельников А.А. Современные антидепрессанты, их роль и место в психиатрической и общемедицинской практике. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007;5(2):49–62.
17. Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов). РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;2(1-1):35–40.
18. Искра Д.А., Бутко Д.Ю. Уридин и уридинсодержащие комплексы при неспецифической боли в спине. От патогенеза к лечению. Нервные болезни. 2020;4:20–24.

REFERENCES

1. Arutyunov G.P., Paleev F.N., Moiseeva O.M. et al. Myocarditis in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(11):4790. (In Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4790.
2. Barsukov A.V., Medvedev V.M., Kurenkova I.G. Non-coronary myocardial diseases. Study guide. Edited by S.B. Shustov. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2008 (In Russian).
3. Ammirati E., Frigerio M., Adler E.D. et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circ. Heart Fail. 2020;13:e007405. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
4. Fu M., Kontogeorgos S., Thunström E. et al. Trends in myocarditis incidence, complications and mortality in Sweden from 2000 to 2014. Sci. Rep. 2022;12:1810. DOI: 10.1038/s41598-022-05951-z.
5. Fairweather D., Beetler D.J., Musigk N. et al. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy: An update. Front. Cardiovasc. Med. 2023;10:1129348. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1129348.
6. Golpour A., Patriki D., Hanson P.J. et al. Epidemiological Impact of Myocarditis. J. Clin. Med. 2021;10:603. DOI: 10.3390/jcm10040603.
7. Nguyen L.S., Cooper L.T., Kerneis M. et al. Systematic analysis of drug-associated myocarditis reported

in the World Health Organization pharmacovigilance database. Nat Commun. 2022;13(1):25. DOI: 10.1038/s41467-021-27631-8.
8. Lasica R., Djukanovic L., Savic L. et al. Update on Myocarditis: From Etiology and Clinical Picture to Modern Diagnostics and Methods of Treatment. Diagnostics (Basel). 2023;13(19):3073. DOI: 10.3390/diagnostics13193073.
9. Bourgeois G.P., Cafardi J.A., Groysman V. et al. A review of DRESS-associated myocarditis. J. Am. Acad. Dermatol. 2012;66(6):e229-36. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.11.057.
10. Morimoto S., Kubo N., Hiramitsu S. et al. Changes in the peripheral eosinophil count in patients with acute eosinophilic myocarditis. Heart Vessels. 2003;18:193–196. DOI: 10.1007/s00380-003-0721-0.
11. Ang C.C., Wang Y.S., Yoosuff E.L. et al. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: A study of 27 patients. J. Am. Acad. Dermatol. 2010;63:219–227. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.08.050.
12. Radovanovic M., Jevtic D., Calvin A.D. et al. Heart in DRESS: Cardiac Manifestations, Treatment and Outcome of Patients with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome: A Systematic Review. J. Clin. Med. 2022;11:704. DOI: 10.3390/jcm11030704.
13. Barsukov A.V., Glukhovsky D.V. Acute viral myocarditis: from diagnosis to treatment. Clinical pathophysiology. 2017;2:41–50. (In Russian).
14. Prosvirnina M.S., Danilenko L.A., Shmonin A.A., Butko D.Y. Methods for assessing exercise tolerance in children. University Therapeutic Journal. 2023;5(2):39–56. (In Russian).
15. Mamiev N.D., Vasilenko V.S. Effect of cryotherapy and abdominal decompression methods on the effectiveness of recovery in adolescent athletes. Children's Medicine of the North-West. 2021;9(1):243–244. (In Russian).
16. Davydov A.T., Petrova N.N., Litvintsev S.V., Butko D.Yu., Strelnikov A.A. Modern antidepressants, their role and place in psychiatric and general medical practice. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2007;5(2):49–62. (In Russian).
17. Balukova E.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Liver lesions of various origins (toxic, drug-induced, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified therapy for patients). RMJ. Medical Review. 2018;2(1-1):35–40. (In Russian).
18. Iskra D.A., Butko D.Yu. Uridine and uridine-containing complexes for nonspecific back pain. From pathogenesis to treatment. Nervous diseases. 2020;4:20–24. (In Russian).