

Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2021 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Миокардит след имунизация с първа доза информационна РНК ваксина срещу COVID-19

Благовест Стоименов, Ралица Панчева

*Клиника по Пропедевтика на вътрешните болести,
УМБАЛ „Александровска“, София
Медицински факултет, Медицински университет – София*

Резюме

С оглед масовото приложение на иРНК ваксините в световен мащаб нарастват и случаите на пациенти, диагностицирани с миокардит. Поради изразената хетерогенност в клиничното протичане на това заболяване диагностицирането му лесно може да се пропусне. Мнозинството от регистрирани случаи са на млади мъже във възрастов диапазон между 15 и 29 години след завършен имунизационен цикъл. Представеният от нас клиничен случай е на 33-годишен мъж с анамнеза за прекаран перимиокардит преди 8 години и настъпили оплаквания след приложение на първа доза иРНК ваксина. Ранното диагностициране на миокардита дава възможност за навременно започване на кардиопротективна терапия, която да редуцира риска от развитие на внезапна сърдечна смърт, както и да подобри прогнозата при тези пациенти.

Ключови думи: миокардит, иРНК ваксини, SARS-CoV-2, COVID-19

Myocarditis after immunization with first dose of messenger RNA vaccine against COVID-19

Blagovest Stoimenov, Ralitsa Pancheva

*Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine,
University Hospital „Alexandrovska“, Sofia
Faculty of Medicine, Medical University of Sofia*

Abstract

In the context of the widespread use of mRNA vaccines worldwide, the number of patients diagnosed with myocarditis is also increasing. Due to the pronounced heterogeneity in the clinical course of this disease, its diagnosis can easily be missed. The majority of reported cases are in young men between the ages of 15 and 29 after complete immunization cycle. The clinical case presented by us is of a 33-year-old man with a history of perimyocarditis 8 years ago and complaints after administration of the first dose of mRNA. Early diagnosis of myocarditis allows an early initiation of cardioprotective therapy, which reduces the risk of developing sudden cardiac death and improves the prognosis in these patients.

Keywords: Myocarditis, Viral infection, mRNA Vaccine, SARS-CoV-2, COVID-19

Кореспонденция:

Д-р Ралица Панчева
e-mail: ralitsa.pancheva@abv.bg

Correspondence:

Dr. Ralitsa Pancheva, MD
e-mail: ralitsa.pancheva@abv.bg

Въведение

Миокардитът е възпаление на сърдечния мускул. Поставянето на диагнозата миокардит е предизвикателство поради хетерогенността в клиничната му презентация [1]. Действителната честота на миокардит също е неясна, тъй като обявената за златен стандарт в диагностиката му ендомиокардна биопсия (EMB) се използва рядко [2]. Проучванията, свързани с внезапна сърдечна смърт при млади хора, съобщават за наличие на миокардит, вариращо в диапазон от 2 до 42% от случаите [3]. Доказан с биопсия миокардит се съобщава при 9-16% от възрастните пациенти с необяснима неусхемична дилатативна кардиомиопатия [4] и при 46% от децата са с неидентифицирана причина за дилатативна кардиомиопатия [5]. При пациенти с леки симптоми и минимална камерна дисфункция, миокардитът често отшумява спонтанно без специфично лечение.

Образната диагностика на сърдечния мускул постепенно придоби ключова роля в неинвазивното откриване на миокардно възпаление, оценката на етиологията и проследяването на терапията [6]. Миокардитът обикновено се среща по-често при мъжете, отколкото при жените и честотата е най-висока при кърмачета, юноши и млади възрастни [7]. Симптомите обикновено включват болка в гърдите, диспнея или сърцебиене. При тежки случаи заболяването може да се презентира с остра сърдечна недостатъчност и животозастрашаващи аритмии [8]. През декември 2020 г. Администрацията по храните и лекарствата в Съединените американски щати (FDA) издаде разрешения за спешна употреба (EUA) за ваксината Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2) и ваксината Moderna COVID-19 (mRNA-1273). Впоследствие и Консултативният комитет по имунизационните практики издава междинни препоръки за тяхното използване при лица на възраст съответно над 16 години и над 18 години за двете ваксини. Също така и двете иРНК ваксини са разрешени и препоръчани като схема с 2 дози, като вторите дози се прилагат 21 дни (Pfizer-BioNTech) или 28 дни (Moderna) след първата доза [9].

Към 11 юни 2021 г. приблизително 296 милиона дози от иРНК COVID-19 ваксини са били приложени в Съединените щати, 52 милиона от които на лица на възраст между 12–29 години. От тях 30 милиона са първи и 22 милиона са втори дози. В рамките на докладването за нежелани събития на създадената Система за нежелани реакции, свързани с ваксинацията (VAERS) [10], са получени 1226 съобщения за миокардит след иРНК ваксинацията в периода от 29 декември 2020 г. до 11 юни 2021 г. Сред хората с докладван миокардит след иРНК ваксинация, средната възраст е 26 години (диапазон 12–94 години), със среден интервал на поява на симптомите от 3 дни след ваксинацията (диапазон 0–179 дни). Сред 1194 доклада, при които възрастта на пациентите е известна, 687 са сред лица на възраст <30 години и 507 са сред лица на

възраст ≥ 30 години. От 1212 с уточнен пол се съобщава за 923 мъже и 289 жени. Сред 1094 пациенти с известен брой на получените дози ваксини, 76% от оплакванията са настъпили след получаване на доза 2 от иРНК ваксината. Докладваните случаи са свързани, както с ваксините на Pfizer-BioNTech, така и на Moderna (виж Таблица 1) [10].

Клиничен случай

Представяме клиничен случай на пациент с миокардит след поставена първа доза на Pfizer-BioNTech. Мъж на 33 години постъпил в болницата с оплаквания от долнодиспептичен синдром, тежест в гърдите на широка основа и втрисане. Амбулаторно е провеждал лечение с парацетамол и пробиотик, което е било с незадоволителен ефект. Две седмици преди началото на оплакванията на пациента е поставена първа доза иРНК ваксина срещу коронавирус. Пациентът е с анамнеза за прекаран грип А, асоцииран миоперикардит, през 2013 г. Тогава са регистрирани IgG антитела срещу аденовирус, вирус на Ебщайн Бар и коксаки вирус. При приемането пациентът е с лабораторна констелация, характерна за налична миокардна некроза на фона на възпалителен процес, както и ЕКГ данни за ST елевация във II, III и aVF (Фигура 1). Направеният PCR тест за COVID-19 е отрицателен. По време на физикалния преглед пациентът е афебрилен температура – 36.5°C. Осъщественият преглед не установява отклонения във физикалния статус.

Лабораторните изследвания на пациента – хематологични показатели, биохимия и коагулационния статус и алкално-киселинно равновесие при приемането и в хода на пролежаването са представени в таблици 2, 3 и 4.

Рентгенографията на бял дроб и сърце е без патологични изменения (Фигура 2). При пациента се проведе ехокардиография. Установи се уплътнен перикард при нормални размери и функции на сърдечните кухини и измерена фракция на изтласкване от 55 процента. Допълнително се проведе Strain – GLS 22.5% – с данни за долно-латерална хипокинезия (Фигура 3).

Във връзка със завишените ензими за миокардна некроза и данните от ЕКГ за ST-елевация се взе решение за провеждане на коронарография. От инвазивното изследване не се установиха данни за стенози по коронарните съдове. Взе се материал за посявка от назофаринкс и се отчетоха отрицателни тестове за Influenza A, Influenza B, RSV и Adenovirus. Регистрираха се още негативни резултати за наличие на цитомегаловирус и вирус на Епщайн – Бар. Не се установиха IgM и IgG антитела срещу коксаки вируси и ентеровируси. Проведе ядрено-магнитен резонанс на сърце с данни за увеличен интензитет на сигнала на T2 образите, съответстващо на оток в долно-латералните зони, както и увеличено глобално ранно гадолинево усилване на миокарда

Таблица 1. Индивидуален прогнозен брой случаи на COVID-19 и свързани с COVID-19 хоспитализации и прием в отделение за интензивно лечение и смъртни случаи, предотвратени след употреба на 2-дозна иРНК COVID-19 ваксина в продължение на 120 дни, и брой случаи на миокардит, очакван на милион население след приложение на две дози иРНК разпределени по пол и възрастова група * – Съединени щати, 2021

Брой на милион дози ваксини, приложени във всяка възрастова група (години)					
Пол / Ползи и вреди от иРНК ваксинацията	12-29	12-17	18-24	25-29	>30
Мъже/ползи					
Предотвратени случаи на COVID 19	11000	5700	12100	15200	15300
Предотвратени хоспитализации във връзка с COVID 19	560	215	530	936	4598
Предотвратени случаи, които биха били настанени в интензивни отделения	138	71	127	215	1242
Предотвратени смъртни случаи	6	2	3	13	700
Вреди					
Очаквани случаи на миокардит	39-47	56-69	45-56	15-18	3-4
Жени/Ползи					
Предотвратени случаи на COVID 19	12500	8500	14300	14700	14900
Предотвратени хоспитализации във връзка с COVID 19	922	183	1127	1459	3484
Предотвратени случаи, които биха били настанени в интензивни отделения	73	38	93	87	707
Предотвратени смъртни случаи	6	1	13	4	347
Вреди					
Очаквани случаи на миокардит	4-5	8-10	4-5	2	1

Таблица 2. Лабораторни показатели

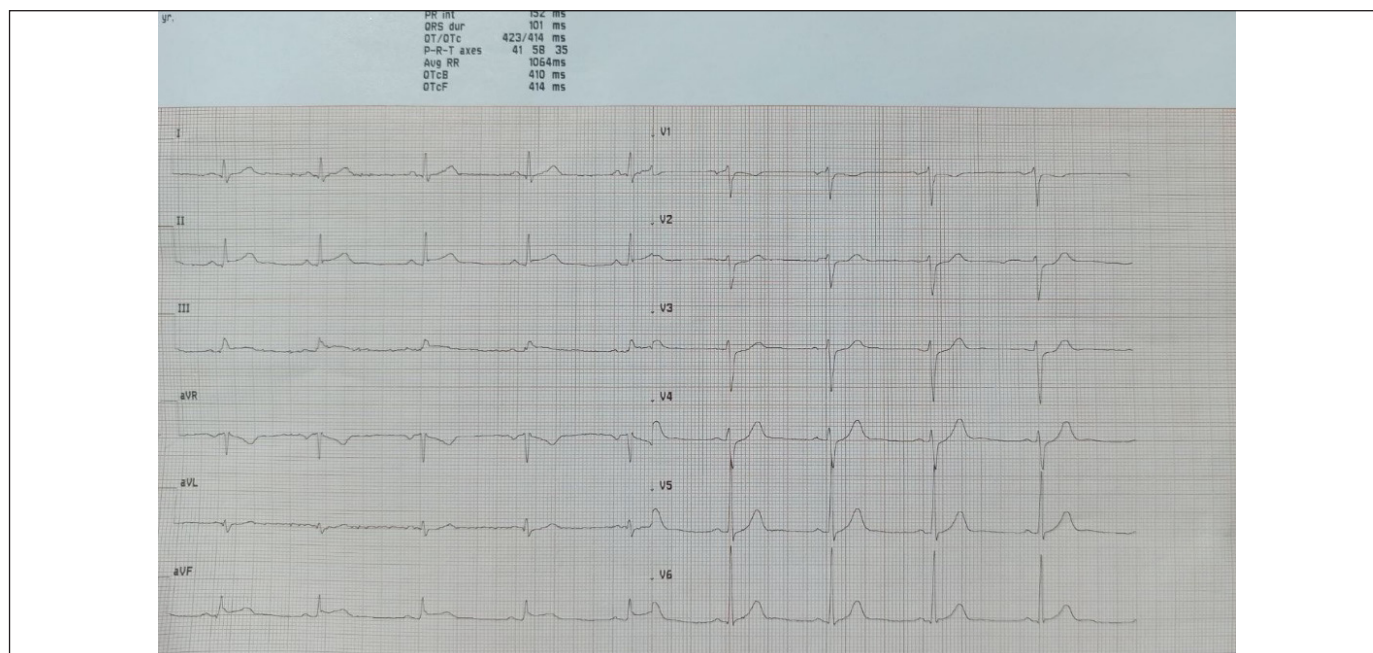
Показатели	Стойности № 1	Стойности № 2	Стойности № 3
Левкоцити	5.5 x 10 ⁹ /L	4.8 x 10 ⁹ /L	4.5 x 10 ⁹ /L
Еритроцити	5.6 x 10 ¹² /L	5.2 x 10 ¹² /L	5.8 x 10 ¹² /L
Хемоглобин	160 g/L	149 g/L	167 g/L
Хематокрит	0.47 L/L	0.44 L/L	0.5 L/L
МСV	85 fl	85 fl	87 fl
МСН	29 pg	29 pg	29 pg
Тромбоцити	272 x 10 ⁹ /L	264 x 10 ⁹ /L	280 x 10 ⁹ /L
MPV	9.4	9.3	9.7
Еозинофилни гранулоцити %	0.9 %	1.3 %	1.6 %
Базофилни гранулоцити %	0 %	0 %	0.01 %
Моноцити	0.6 %	10.9 %	0.3 %
Лимфоцити	27 %	34 %	34 %
Неутрофилни гранулоцити	60.0 %	54.8 %	57 %
Базофилни гранулоцити	0 %	0.01 %	0.02 %
Незрели гранулоцити %	0.2 %	0.2 %	0.2 %

Таблица 3. Биохимични показатели

Показатели	Стойности № 1	Стойности № 2	Стойности № 3
Кръвна захар	5.3 mmol/L	8.1 mmol/L	
Креатинин сер.	95 µmol/L	70 µmol/L	90 µmol/L
D-dimer	0.82 mcg/mL		0.76 mcg/mL
CPK MB	88 IU/L	90 IU/L	0.020 IU/L
NT Pro BNP	250 pg/mL		54.7 pg/mL
Тропонин	1280 ng/L	0.311 ng/L	0.020 ng/L
TSH		1.050 µIU/mL	
FT3		3.9 µIU/mL	
FT4		17.7 µIU/mL	
HBsAG		Negative	
Anti – HCV		Negative	
ASAT	89 IU/L	21 IU/L	
ALAT	37 IU/L	20 IU/L	
GGT		33 IU/L	
LDH		302 IU/L	
CRP	29.2 IU/ml	15,3 IU/ml	2.6 IU/ml
Феритин	1937 µg/L	1234 µg/L	
Прокалцитонин	3350 ng/mL		
K+	4.05 mmol/24 h		5.08 mmol/24 h
Na+	135 mmol/24 h		150 mmol/24 h

Таблица 4. Коагулационен статус и алкално-киселинно равновесие

Показатели	Стойности № 1	Стойности № 2	Стойности № 3
Протромбиново време – сек.	13.3 sec.		
INR	1.0		
APTT	25.3 sec.		
Фибриноген	4.6 g/L		
pH	7.48		
pCO2	3.50 kPa		
pO2	10.6 kPa		
SB	23,8 mmol/l		
BE	-2.7 mmol/l		
O2 sat	97 %		
tCO2	19.5 mmol/l		



Фигура 1. ЕКГ данни за ST-елевация в долните отвеждания



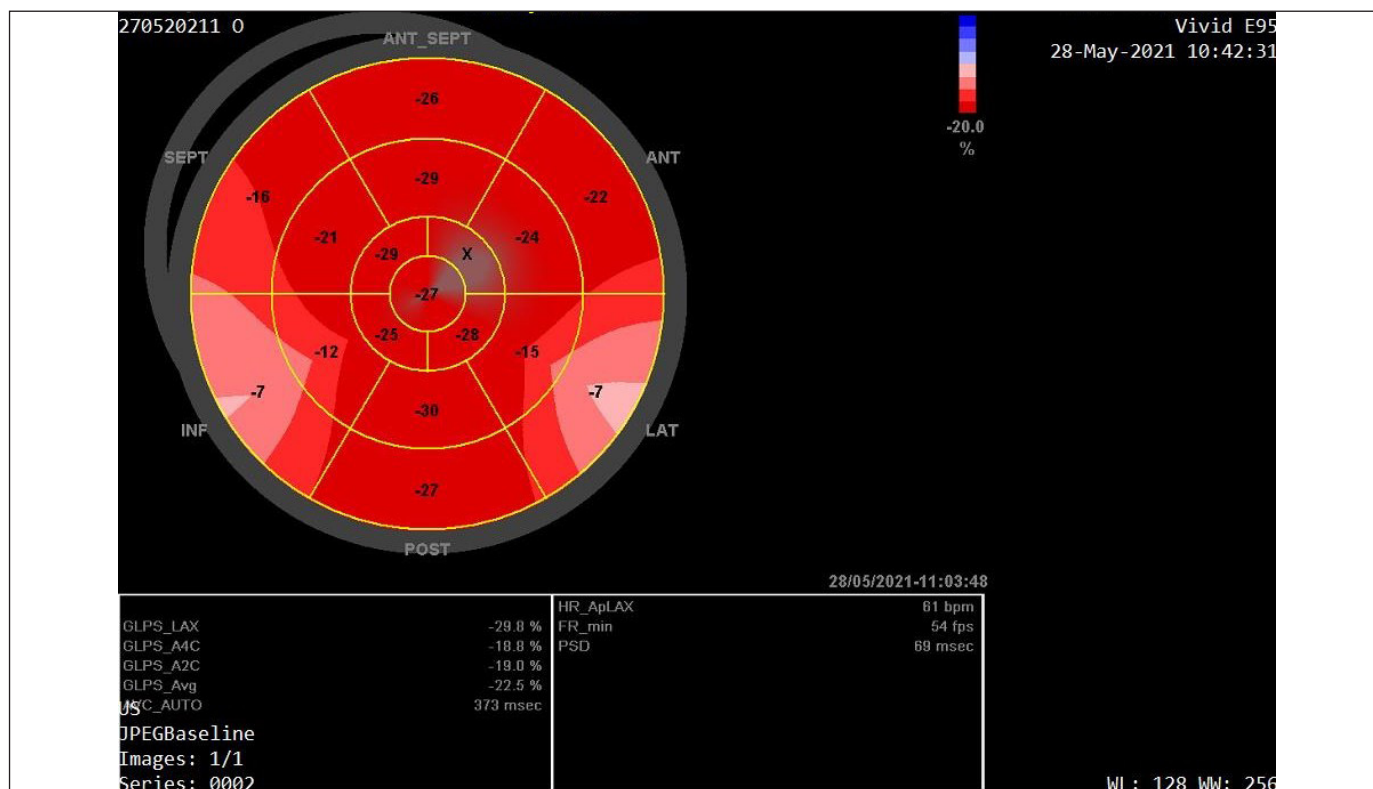
Фигура 2. Рентгенография на бял дроб и сърце

В сравнение със скелетните мускули в T1 изображенията. Пациентът бе изписан с терапия от ACE инхибитор и бета-блокер. Беше посъветван да ограничи интензивна физическа активност през следващите шест месеца.

Обсъждане

С ускоряване процесите на ваксинация на населението може да се очаква и нарастване на случаите в световен мащаб на миокардит като странична реакция, свързана с ваксините. В мнозинството от регистрираните случаи се касае за млади мъже във възрастова категория между 15-29 години след приложена втора доза, но подобни странични

реакции се наблюдават във всички възрастови групи, като в част от случаите оплакванията могат да настъпят още след приложението на първата доза. Неотдавнашен доклад, базиран на данни от Системата за докладване на нежелани събития при ваксини (CDERS) на Центровете за контрол и превенция на заболяванията (CDC) (VAERS), съобщава за честота на миокардит от около 4.8 случая на 1 милион след получаване на иPHK ваксина срещу COVID-19. В последния си доклад George A. Diaz, MD et al. потвърждават, че миокардитът се развива бързо при по-млади пациенти, най-вече след втората ваксинация, докато перикардитът засяга по-възрастните пациенти, по-късно във времето след приложение на първата или втората



Фигура 3. Проведен левокамерен стрейн при пациента

доза [11]. Остава отворен въпросът дали да се прилага втора доза при пациенти, получили миокардит след първа доза. Към днешна дата лечението на миокардит, получен след ваксиниране с иРНК ваксина, не се различава от утвърдената към днешна дата терапия за лечение на миокардит от Европейското кардиологично дружество. Уместно е да се подчертае, че прилагането на нестероидни противовъзпалително средства и по-конкретно ацетилсалициловата киселина, която е ключов компонент от лечението на пациентите с перикардит, не се препоръчва, тъй като се наблюдава повишена смъртност при експериментални модели на миокардит [12-13].

Заклучение

Случаите на миокардит след поставяне на иРНК ваксина в световен мащаб се следят с повишено внимание от медицинската общност, ваксинационните комитети и Световната здравна организация. След проведено широко обследване Консултативният комитет по имунизацията в САЩ излиза със заключението, че ползите от ваксинацията срещу COVID-19 на отделни лица и на ниво население ясно надвишават рисковете от миокардит след ваксинация.

Библиография

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):841-2.

2. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012;21:245–74.
3. Basso C, Calabrese F, Corrado D, et al. Postmortem diagnosis of sudden cardiac death victims. *Cardiovasc Res* 2001;50:290–300.
4. Felker GM, HuW, Hare JW, et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients. *Medicine* 1999;78:270–83.
5. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867–76.
6. Bière L, Piriou N, Ernande L, et al. Imaging of myocarditis and inflammatory cardiomyopathies. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019 Oct;112(10):630-41.
7. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart* 2013;99:1681–4.
8. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d.
9. 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 Jul 9;70(27):977-982.
10. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2015;33:4398–405.
11. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, et al. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA*. 2021 Aug 4.
12. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001; 104:1076–82.
13. Woodruff JF. Viral myocarditis. A review. *Am J Pathol* 1980;101:425–84.