

Цоколов А.В., Ильин И.Б., Юмаев Р.Х., Вертёлкин А.В.

## ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА ПРИ COVID-19

ФГБУ «1409 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, 236029, Калининград, Россия

Характер и механизмы повреждения органов и тканей при инфекции SARS-CoV-2 остаются недостаточно ясными. Изучение состояния сердца в зависимости от объема поражения легких является одним из приоритетных тем исследований. **Материал и методы.** В исследование было включено 70 пациентов, перенесших COVID-19 и разделенных на 4 группы в зависимости от объема поражения легких по данным результатов компьютерной томографии. Оценка эхокардиографических показателей продольной деформации миокарда (speckle-tracking) выполнялась на 25–40-й день постановки диагноза. Гистологическая картина изменений в миокарде приведена с учетом 30 протоколов аутопсии пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания. **Результаты.** Поражение миокарда в виде нарушения показателя продольной деформации (как косвенного признака миокардита у ряда пациентов) чаще всего (в 83% случаев) регистрировалось в группе КТ-3 с объемом поражения легких 51–75%. Неспецифическая гистологическая картина в виде отека миофибрилл, бледности ядер, отека саркоплазмы, дистрофических изменений однозначно не может трактоваться как миокардит, и такой диагноз (тем более коронавирусной этиологии) не был выставлен ни разу. Гипертрофия кардиомиоцитов свидетельствует о наличии хронической гипоксии, ишемии, метаболических изменений (в большей степени обусловленных сопутствующей патологией — сахарным диабетом, гипертонией, ишемической болезнью сердца). Ни у одного из обследованных пациентов, кому проводилось иммунологическое исследование крови на наличие «антител к миокарду», таковые обнаружены не были. **Заключение.** С учетом полученных данных можно говорить лишь о неспецифических изменениях в органах и тканях на фоне COVID-19, в том числе и в миокарде. При этом миокардит не был верифицирован ни в одном случае.

**Ключевые слова:** эхокардиография; миокардит; отек миофибрилл; отек саркоплазмы; гипертрофия кардиомиоцитов; гипоксия; COVID-19; speckle-tracking.

**Для цитирования:** Цоколов А.В., Ильин И.Б., Юмаев Р.Х., Вертёлкин А.В. Лабораторно-инструментальные и гистологические данные, характерные для изменений миокарда при COVID-19. Клиническая медицина. 2022;100(1):40–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-40-46>

**Для корреспонденции:** Цоколов Андрей Валерьевич — e-mail: [tsokolov\\_a@mail.ru](mailto:tsokolov_a@mail.ru)

**Tsokolov A.V., Iliin I.B., Umaev R.H., Vertelkin A.V.**

## LABORATORY-INSTRUMENTAL AND HISTOLOGICAL DATA CHARACTERISTIC OF MYOCARDIAL CHANGES IN COVID-19

1409 Naval Clinical Hospital of the Russian Ministry of Defense, 236029, Kaliningrad, Russia

The nature and mechanisms of damage to organs and tissues during SARS-CoV-2 infection in certain areas remain unclear over the past 2 years. **Material and methods.** The study included 70 patients who underwent COVID-19 and were divided into 4 groups depending on the volume of lung damage according to the results of computed tomography. Assessment of echocardiographic parameters of longitudinal myocardial deformation (speckle-tracking) was performed on the 25–40th day of diagnosis using the GE Vivid S70 device. The histological picture of changes in the myocardium is given taking into account 30 protocols of autopsy of patients with severe and extremely severe course of the disease. **Results.** Myocardial damage in the form of a violation of the longitudinal strain index (as an indirect sign of myocarditis in a number of patients, but not in those with COVID-19) was most often (in 83% of cases) recorded in the CT-3 group with a lung lesion volume of 51–75%. A nonspecific histological picture in the form of edema of myofibrils, pallor of the nuclei, edema of the sarcoplasm, dystrophic changes clearly cannot be interpreted as myocarditis, and such a diagnosis has never been made, especially coronavirus. Hypertrophy of cardiomyocytes indicates the presence of chronic hypoxia, ischemia, metabolic changes (to a greater extent as a background from concomitant pathology — diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease). None of the examined patients who underwent an immunological blood test for the presence of “antibodies to the myocardium” were found to have such. **Conclusion.** Taking into account the data obtained, we can only talk about non-specific changes in organs and tissues against the background of COVID-19, including in the myocardium. However, myocarditis was not verified in any of the cases.

**Key words:** echocardiography, speckle-tracking, myocarditis, COVID-19, myofibril edema, sarcoplasmic edema, cardiomyocyte hypertrophy, hypoxia.

**For citation:** Tsokolov A.V., Iliin I.B., Umaev R.H., Vertelkin A.V. Laboratory-instrumental and histological data characteristic of myocardial changes in COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(1):40–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-1-40-46>

**For correspondence:** Andrey V. Tsokolov — e-mail: [tsokolov\\_a@mail.ru](mailto:tsokolov_a@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 21.10.2021

Глубинные механизмы повреждения органов и тканей при инфекции SARS-CoV-2 требуют всестороннего изучения и уточнения. Это относится и к патологии сердечно-сосудистой системы, в частности выраженно-

сти воспалительного поражения сердца — миокардита и его обратимости. Считается, что миокардит и связанная с ним недостаточность кровообращения являются причиной смерти у больных COVID-19 в 7% случаев,

а в качестве дополнительной причины смерти миокардит указывается уже в 33% [1, 2]. Приводятся данные о развитии миокардита как в форме воспалительного мононуклеарного инфильтрата [3], так и острого коронавирусного лимфоцитарного миокардита [4, 5], как наиболее яркого варианта манифестации кардиальных осложнений заболевания [6]. В одной из последних опубликованных статей 2021 г., рассматривающих поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при COVID-19 [7], дается изложение вероятных механизмов повреждения сердца при данной патологии. Так, приводятся данные о том, что в условиях высокой вирусной нагрузки острое поражение миокарда встречается у 30% больных [8, 9], миокардит — у 8–12% [10]. Однако при этом нет ясного понимания, почему у ряда больных поражается СССР, как и нет четких объяснений вариабельности клинических, кардиологических и других проявлений COVID-19. И это несмотря на изучение данной проблемы уже на протяжении практически 2 лет.

Сценарии повреждения миокарда, описываемые в литературе, включают в себя развитие миокардита (как прямого вирусного, так и вирус-негативного лимфоцитарного), не достигающего критериев миокардита слабо выраженное воспаление при наличии вируса в миокарде, поражение в рамках генерализованного эндотелиита, обусловленное воздействием цитокинов и аутоантител повреждение миокарда [11]. Вместе с тем спектр антикардиальных антител (АКАт) у больных COVID-19 в специальных исследованиях не изучался, их роль в развитии миокардита, влияние на опосредованное повреждение миокарда, течение COVID-19 в целом, диагностическое и прогностическое значение неясны.

И в такой неопределенности сам собой возникает вопрос: так может ли сформироваться миокардит у пациентов с COVID-19 или нет? Вопрос не праздный, ведь за все время пандемии в стационаре, как в остром периоде болезни, так и на этапе реабилитации, по результатам лабораторно-инструментальных исследований диагноз «миокардит» не был формализован. Ответив на этот вопрос, можно сделать еще один шаг вперед к разработке оптимальной тактики ведения больных COVID-19, методов их реабилитации, равно как и прогнозированию «кардиологических последствий» пандемии.

Что же такое «миокардит» с точки зрения интерниста? Под миокардитом понимают совокупность клинических и морфологических изменений тканей сердца (кардиомиоцитов, клеток проводящей системы, соединительнотканной структуры и т.д.) в случаях, когда доказано или обосновано предполагается наличие воспалительных изменений миокарда инфекционной или аутоиммунной природы [12]. Воспалительный процесс может быть как острым, так и хроническим и является следствием воздействия различных этиологических факторов, поражающих миокард непосредственно и/или опосредовано через аллергические и иммунные механизмы. Необходимым и абсолютно показанным у всех пациентов с миокардитами является выявление доказательств воспалительного повреждения (клинических, гистологических, им-

мунологических и иммуногистохимических признаков), этиологических повреждающих факторов и локализации воспалительного процесса [13]. В качестве больших диагностических клинических критериев острого диффузного миокардита (Рекомендации NYHA, 1988) рассматриваются: 1) кардиомегалия, 2) сердечная недостаточность, 3) кардиогенный шок, 4) синдром Морганьи–Адамса–Стокса, 5) патологические изменения ЭКГ, в том числе аритмии и нарушения проводимости, 6) повышение активности кардиоспецифических ферментов (КФК, МВ-КФК, ЛДГ), тропонинов [12]. С клинической точки зрения диагноз «миокардит» может быть выставлен при наличии временной связи перенесенной инфекции (аллергического, токсического воздействия) с двумя большими критериями.

Что касается кардиомегалии, то расширение левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), по результатам компьютерной томографии (КТ) и рентгенологических обследований было выявлено только в единичных исследованиях.

С сердечной недостаточностью (СН) [14] и кардиогенным шоком [15, 16] ситуация обстоит следующим образом. Поскольку многие симптомы хронической СН неспецифичны, их диагностическое значение оказывается очень низким, а диагностика СН связана с определенными трудностями даже в обычных случаях, не говоря уже о пациентах с новой коронавирусной инфекцией. Если обратиться к «Национальным рекомендациям... по диагностике и лечению ХСН» [14], то СН определяется как такое нарушение структуры или функции сердца, в результате которого сердце не в состоянии удовлетворить потребности организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца. С практической же точки зрения ХСН — это синдром, для которого характерны определенные симптомы (одышка, отеки ног, утомляемость) и клинические признаки (набухание шейных вен, мелкопузырчатые хрипы в легких, смещение верхушечного толчка влево), возникшие в результате нарушения структуры или функции сердца.

Некоторые симптомы можно зафиксировать у пациентов с COVID-19, но непосредственной связи с патологией сердца/миокарда установить чаще всего не представляется возможным. Снижение фракции выброса (ФВ), рассчитанной по методике Симпсона, ниже минимальных нормативных значений (менее 50%) в группе КТ-1 регистрировалось лишь у 7% пациентов, КТ-2 — у 12,5%, КТ-3 — у 50% и КТ-4 — у 14,3%, да и то было связано с сопутствующей патологией. Одышка и аускультативная картина в легких были обусловлены основной патологией. Смещение верхушечного толчка также не регистрировалось ни в одном случае, часто не было и возможности его определить по причине расширения легочных полей, уплотнения структуры легочной ткани и в этой связи даже ухудшения эхокардиографической визуализации из стандартных позиций.

Кардиогенный шок и синдром Морганьи–Адамса–Стокса как признаки острой СН (преимущественно как следствие острого повреждения миокарда и чаще остро-

го инфаркта миокарда) у пациентов с COVID-19 не фиксировались нами ни разу.

Классические изменения ЭКГ, приводимые в литературе [17–19], характеризуются: а) различными нарушениями проводимости; б) нарушениями ритма сердца, в том числе экстрасистолией; в) изменениями, характерными для острого перикардита; г) неспецифическими изменениями конечной части желудочкового комплекса, снижением вольтажа комплексов *QRS*.

Изменения ЭКГ у наших пациентов с COVID-19 ограничивались лишь синусовой тахикардией, снижением амплитуды комплексов *QRS* и неспецифическими изменениями сегмента *ST*, в редких случаях регистрировалась одиночная экстрасистолия. Ни у одного из пролеченных в нашем учреждении пациента, а это несколько тысяч человек, не был поставлен или даже заподозрен перикардит/миокардит по данным динамического ЭКГ-исследования. Регистрировались лишь единичные случаи метаболических, электролитных изменений, нарушений процессов реполяризации, в основном у пациентов с тяжелым течением заболевания.

И, наконец, повышение кардиоспецифических ферментов. Единичные случаи повышения уровня ферментов были обусловлены сопутствующей тяжелой патологией (обострением основного заболевания, главным образом ишемической болезни сердца — ИБС).

Таким образом, по критериям NYHA (1988) диагноз миокардита при COVID-19 выставить крайне сложно, если не сказать — практически невозможно.

Следующим этапом инструментальной диагностики, выходящим за рамки критериев NYHA, но с учетом ожидаемого/вероятностного развития повреждения миокарда (миокардита) следует рассматривать ЭхоКГ, причем не только как метод прямой оценки всех размерных показателей в целом и конечно-диастолического размера в частности, но и — в свете современных технологий — как метод, позволяющий оценивать показатели продольной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ). Внедрение методики *Speckle-tracking*, позволяющей оценивать деформацию миокарда ЛЖ и выносить заключение о наличии/отсутствии его очаговых изменений (Новиков, Алехин) вне зависимости от измененной по стандартным

методикам ФВ, дает возможность выполнять раннюю диагностику происходящих изменений в миокарде.

На приборе GE Vivid S70 проводилась оценка суммарного показателя продольной деформации как всего миокарда ЛЖ (Avg) в режиме AFI (Automatic Functional Imaging), так и в стандартных плоскостях сканирования (LAX, A4, A2), а также изолированно базальных сегментов, выраженного в процентах от исходных значений (норма — более –18%) с последующей оценкой корреляционных связей полученных цифровых данных с объемом поражения легочной ткани по данным КТ (КТ-1 — 0–25%, КТ-2 — 26–50%, КТ-3 — 51–75%, КТ-4 — 76–100%), с наличием выпота в полости перикарда, а также с рядом лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, уровень D-димера, интерлейкин-6). В исследование было включено 70 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в возрасте от 18 до 79 лет (средний возраст  $51,3 \pm 14,8$  года,  $M \pm m$ ), из которых мужчин было 58%.

ЭхоКГ-исследования выполнялись на 25–40-й день с момента постановки диагноза.

При рутинном исследовании у ряда пациентов выявлялось лишь незначительное снижение ФВ (в 7–50% случаев в зависимости от группы КТ) и регистрировалось наличие выпота в полости перикарда в минимальном объеме в 37,1% случаев среди пациентов всех 4 групп (в группе КТ-1 — в 14,3%, в КТ-2 — в 62,5%, в КТ-3 — в 33,3%, в КТ-4 — в 57,1%).

Регистрируемое снижение показателя AFI Avg в 42,9% случаев среди пациентов всех КТ-групп (максимально — до –14,2%, –14,3%, –14,3%, –12,6% в группах КТ-1, КТ-2, КТ-3 и КТ-4) чаще всего выявлялось в группе КТ-3 — в 83% случаев (в 2,5 раза чаще, чем в группе КТ-4, и в 1,3 раза чаще, чем в группе КТ-2), что ретроспективно следует трактовать как следствие влияния воспалительных процессов (зная результаты аутопсий у пациентов с аналогичным объемом поражения легочной ткани и сопоставимых по возрасту, сопутствующей патологии) и отека тканей. По данным литературы, такая ЭхоКГ-картина могла быть расценена и как «коронавирусный миокардит» в форме воспалительного инфильтрата, но к этому аспекту проблемы мы вернемся чуть позже, когда обратимся к рассмотрению протоколов аутопсий.

#### Показатели в зависимости от объема поражения легочной ткани

| Показатель                         | КТ-1, $n = 28$          | КТ-2, $n = 16$        | КТ-3, $n = 12$         | КТ-4, $n = 14$       |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| Возраст, годы                      | $46,2 \pm 16,6$         | $47,6 \pm 14,2$       | $60 \pm 10,2$          | $58,3 \pm 11,1$      |
| Позиция LAX (%)                    | $18,2 \pm 3,9$ (28,6%)* | $16,3 \pm 1,5$ (87%)  | $16,6 \pm 3,1$ (66,7%) | $18,3 \pm 5,4$ (57%) |
| Позиция A4 (%)                     | $19,7 \pm 3,6$          | $18,9 \pm 3,5$ (37%)  | $15,2 \pm 2,8$ (83%)   | $19,8 \pm 4,2$ (28%) |
| Базальные сегменты (%)             | $16,4 \pm 3,5$ (57%)    | $13,6 \pm 2,4$ (100%) | $11,9 \pm 3,9$ (100%)  | $13,3 \pm 9,4$ (57%) |
| Усредненные значения AFI (Avg) (%) | $19,7 \pm 3,2$ (21%)    | $17,6 \pm 1,7$ (62%)  | $15,7 \pm 1,4$ (83%)   | $19,3 \pm 5,3$ (28%) |
| Перикардальный выпот, мм           | $0,5 \pm 1,4$           | $1,9 \pm 1,9$         | $0,7 \pm 1,1$          | $1,3 \pm 1,3$        |
| С-реактивный белок, г/л **         | $59,9 \pm 9,8$          | $65,4 \pm 60,1$       | $114,4 \pm 88,7$       | $143,6 \pm 76,1$     |
| Объем поражения легких (%) **      | $12,5 \pm 7,2$          | $32,5 \pm 7,6$        | $65 \pm 12,9$          | $84 \pm 5,5$         |
| Фракция выброса ЛЖ по Simpson (%)  | $62,4 \pm 7,7$ (7%)*    | $55,8 \pm 5,9$ (12%)  | $49,8 \pm 3,3$ (50%)   | $58 \pm 8,2$ (14%)*  |

Примечание. \* — отклонение от нормы в группе (% пациентов). Все данные представлены в формате  $M \pm m$ ; \*\* — максимальные значения.

Варианты AFI (в варианте схемы «бычьего глаза») по группам КТ представлены в табл. и на рис. 1–4 (см. 2-ю стр. обложки).

При оценке связей исследуемых показателей в КТ-группах была установлена отрицательная корреляционная зависимость показателя продольной деформации миокарда ЛЖ (Avg) в группе КТ-1 с процентом поражения легких ( $r = -0,57$ ), показателя продольной деформации базальных сегментов в группе КТ-3 — с максимальной величиной СОЭ ( $r = -0,7$ ), показателя продольной деформации в позиции LAX — с максимальными значениями СРБ ( $r = -0,65$ ), базальной AFI — с уровнем СРБ ( $r = -0,91$ ) и Avg — с уровнем СРБ ( $r = -0,57$ ), тогда как в группе КТ-4 LAX — с величиной выпота в перикарде ( $r = -0,46$ ), LAX и Avg — с величиной максимального СОЭ ( $r = -0,64$  и  $r = -0,38$  соответственно). То есть отмечается умеренно выраженная корреляционная зависимость регистрируемых нарушений AFI с тяжестью основного заболевания (с общевоспалительными показателями).

Для всей группы пациентов с COVID-19 показатель AFI LAX и Avg имели обратную корреляционную зависимость с величиной СОЭ ( $r = -0,47$  и  $r = -0,56$  соответственно), уровнем СРБ ( $r = -0,96$  и  $r = -0,98$  соответственно), с процентом поражения легочной ткани ( $r = -0,9$ ) и зависели от возраста ( $r = -1,0$ , при  $p < 0,05$ ).

Средний возраст пациентов в группе КТ-3 и КТ-4 превышал таковые в группе КТ-1 и КТ-2 более чем на 10 лет ( $60 \pm 10,2$  и  $58,3 \pm 11,1$  против  $46,2 \pm 16,6$  и  $47,6 \pm 14,2$  года соответственно). То есть чем старше пациенты, тем более тяжелые нарушения AFI регистрировались, вероятно, в том числе и ввиду наличия у них сопутствующей патологии. Максимальная отрицательная корреляционная зависимость показателя продольной деформации миокарда ЛЖ от возраста отмечена для Avg ( $-1,0$ ,  $p < 0,05$ ), а также для LAX ( $r = -0,99$ ), A4 ( $r = -0,87$ ), A2 ( $r = -0,72$ ,  $p > 0,05$ ). Показатели AFI в плоскости A4, в базальных сегментах, а также Avg были наименьшими в группе КТ-3 ( $15,2 \pm 2,8\%$ ,  $11,9 \pm 3,9\%$ ,  $15,7 \pm 1,4\%$  при норме более  $18\%$ ), что согласуется с данными сократительной способности миокарда ЛЖ, измеренными по методике Симпсона ( $49,8 \pm 3,3\%$  против  $62,4 \pm 7,7\%$ ,  $55,8 \pm 5,9$ ,  $58 \pm 8,2\%$  в группах КТ-1, -2, -4).

Следует отметить, что попытка выполнять оценку показателя базальной AFI в расчете на его большую чувствительность в выявлении патологии не привела к сколько-нибудь существенному улучшению диагностических/прогностических возможностей методики по сравнению с оценкой AFI в стандартных позициях (LAX, A4, A2).

Парадоксальная на первый взгляд ситуация, по всей видимости, обусловлена особенностями лечебной тактики, а именно — более «агрессивной» терапией пациентов группы КТ-4 по сравнению с пациентами с меньшим объемом поражения легких (по данным КТ). Так, все пациенты с объемом поражения легких КТ-4 получали пульс-терапию стероидными препаратами (метилпреднизолон, дексаметазон), лечение иммунодепрессантами (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб), и противовирус-

ными препаратами (фавипиравир), тогда как пациентам из групп КТ-1, КТ-2, КТ-3 проводилась по большей части симптоматическая терапия в различных комбинациях с противовирусными препаратами. Поскольку нами изначально не ставилась цель оценить влияние характера проводимой терапии на ЭхоКГ-показатели, оценка подобных корреляционных связей не выполнялась. Безусловно, это работа на перспективу, требующая включения в исследование намного большего массива пациентов, их четкого разделения на группы не только по объему поражения легочной ткани, но и на группы по наличию сопутствующей патологии.

Предварительные данные по оценке размерных показателей левого желудочка в динамике (до заболевания и после) у пациентов с COVID-19 (на небольшой группе пациентов,  $n = 19$ ) позволили выявить достаточно интересный феномен: было зафиксировано уменьшение конечно-диастолического размера ЛЖ относительно ранее выполненных измерений на  $6,4 \pm 1,07\%$ , тогда как в контрольной группе ( $n = 24$ ), напротив, регистрировалось его увеличение на  $2,43 \pm 0,2\%$  ( $M \pm m$ ) (время между исследованиями от 6 мес. до 1,5 года; достоверной разницы между группами по показателю «динамика КДР» установлено не было ( $p > 0,05$ )). Мы считаем, что вероятная причина подобного феномена — отек тканей, о чем будет сказано ниже (на примере результатов гистологического исследования).

Что же касается лабораторной диагностики, то можно заявить следующее: ни у одного пациента из всех групп, кому такое исследование выполнялось, не было зарегистрировано повышения антител к миокарду (класса IgG).

Таким образом, с учетом всех представленных выше данных не представляется возможным однозначно говорить о наличии миокардита у пациентов с COVID-19. Диагноз «миокардит» в данном случае может рассматриваться лишь как вероятностный на основании результатов ЭхоКГ с применением методики спекл-трекинга. Следует понимать, что такой диагноз может быть подтвержден только при проведении гистологического исследования. Для гистологически подтвержденного диагноза «миокардит» необходимым и достаточным считается обнаружение в биоптате двух морфологических признаков: 1) воспалительного клеточного инфильтрата; 2) некроза или повреждения кардиомиоцитов. При вирусных миокардитах в инфильтрате преобладают лимфоциты (Далласские гистологические диагностические критерии, 1986) [20].

Только оценка гистологической картины миокарда у пациентов с COVID-19 позволит поставить все точки над «i», и практически однозначно решить вопрос о частоте встречаемости миокардитов при данной патологии. По данным аутопсии, приводимым в «Атласе патологической анатомии COVID-19» под редакцией О.В. Зайратьянца [21], в миокарде регистрируется межклеточная и периваскулярная лимфоидная инфильтрация, указывающая на возможность (!) развития в редких случаях миокардита различной этиологии, возможно специфического.

Гистологическая картина изменений миокарда при COVID-19 оценивалась по данным 30 протоколов аутопсий.

Неспецифическая гистологическая картина по типу отека миофибрилл, бледности ядер, отека саркоплазмы, дистрофических изменений не может однозначно трактоваться как миокардит, тем более коронавирусный. Гипертрофия кардиомиоцитов, скорее, свидетельствует о наличии хронической гипоксии, ишемии, метаболических изменений (в большей степени как фон от сопутствующей патологии — сахарного диабета, гипертонии, ИБС). И вновь, как и в случае с инструментальными методами диагностики, результат оказался отрицательным, снова не в пользу миокардита.

## Обсуждение

К чему же мы подошли в итоге? С учетом полученных комплексных данных «миокардит при COVID-19» следует считать крайне редкой патологией и по аналогии с «ковидным пульмонитом», скорее, нужно говорить о «системном структурном изменении тканей», а применительно к сердцу — «кардите/отеке тканей сердца при COVID-19», а также о «поражении сердца в рамках генерализованного эндотелиита», обусловленного в том числе воздействием цитокинов и аутоантител повреждении миокарда [11], практически никогда не достигающем критериев миокардита с включением в патологический процесс перикарда, тогда как предпосылками к развитию такой клинической картины служит большое количество АПФ2 в миокарде [22, 23]. Миокардит — это возможное, но крайне редкое осложнение течения основного заболевания. Также можно говорить о том, что и нарушения ритма/проводимости, описываемые у лиц с COVID-19 (без предшествующей патологии CCC) в острой и подострой стадиях болезни, могут быть обусловлены именно отеком структур сердца (см. результаты гистологического исследования), проводящей системы, что в дальнейшем потребует дополнительного углубленного клинического и электрофизиологического исследования. Поражение миокарда в виде нарушения продольной деформации (как косвенного признака повреждения миокарда у пациентов с COVID-19) протекает не по аутоиммунному пути, а в форме отека тканей и миокарда в том числе (с учетом полученных данных об отсутствии антител к миокарду у этих пациентов) и оказывается вполне доброкачественным. Схожие изменения показателя продольной деформации, оценка которой используется для доклинического выявления вовлечения сердца, описывается при целом ряде заболеваний [24, 25]. У больных сахарным диабетом 1-го типа наблюдается увеличение скручивания, вероятно отражающее субклиническое микрососудистое поражение [26], варьируя от степени вовлечения миокарда. Снижение продольного и циркулярного утолщения может наблюдаться и при других эндокринных заболеваниях, таких как синдром Кушинга. Важно отметить, что после хирургического лечения синдрома Кушинга наблюдается нормализация и показателей деформации миокарда [27, 28]. В данном случае можно провести до-

статочно четкую параллель по патогенетическим механизмам, а именно — по отеку тканей, наблюдаемому как при синдроме Кушинга, так и при COVID-19. Конечно, можно предположить наличие эффекта от проводимой терапии большими дозами глюкокортикоидов у пациентов с тяжелым течением заболевания. Однако такое влияние следует считать несущественным, так как схожие изменения продольной деформации наблюдались нами у всех групп больных, а в группе КТ-4 эти изменения в целом оказались даже менее выраженными, нежели в группе КТ-3. В статье Е.И. Ярославской и соавт. [29] приводятся данные о возможности определения продолжающегося воспаления миокарда (по данным МРТ-исследования), которое описывается в 60% таких случаев, вне зависимости от состояния пациентов до заболевания, тяжести самого заболевания и времени установления диагноза [30]. Но здесь, скорее, следует говорить о структурных изменениях миокарда, выявляемых при МРТ. По-видимому, за «повреждение» был принят именно «отек» структур сердца и самого миокарда [29].

Мы считаем, что подобные нарушения следует рассматривать как частое осложнение тяжелого течения заболевания и объема поражения легких по данным КТ более 50%. Такие пациенты подлежат такому же интенсивному лечению, что и пациенты с тяжелым течением заболевания и объемом поражения легких более 75%. Подобный подход может способствовать лучшему исходу и меньшему числу осложнений. При этом ЭхоКГ-оценка продольной деформации миокарда у большинства пациентов не требуется, если не будет установлено иных показаний для ее проведения.

С учетом полученных данных можно говорить лишь о неспецифических изменениях в органах и тканях на фоне COVID-19, в том числе и в миокарде, в ряде случаев в форме воспалительного мононуклеарного инфильтрата (о чем есть литературные данные [2], однако нами такой вариант развития событий не регистрировался ни разу), но, как правило, в виде «ковидного отека миокарда/тканей сердца» (COVID-обусловленный феномен системного тканевого отека) со всеми вытекающими отсюда составляющими (крайне редко — снижение ФВ, нарушения ритма и проводимости), что не является тождественным миокардиту.

Повреждение органов и систем различной степени выраженности, регистрируемое при COVID-19, носит сложный многофакторный анализ. Среди таких факторов — специфическое повреждающее действие SARS-CoV-2, гипоксия, микроангиопатия и гиперкоагуляция, гиперэргическая иммунная реакция (возможно и аутоиммунного генеза), а также ятрогенное лекарственное повреждение. Кроме того, не следует забывать и о различных патологических изменениях, связанных с коморбидными заболеваниями и их осложнениями, что характерно для COVID-19, летальные исходы от которого в подавляющем большинстве случаев как раз и наблюдаются у больных старших возрастных групп [21].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения патогенетических механиз-

мов повреждения тканей при COVID-19, влияющих на их структурно-функциональное состояние. Безусловно, необходимо продолжить сбор фактического материала для глубокого анализа и более полного понимания особенностей проявления патологии сердечно-сосудистой системы у таких больных, равно как и уточнение взаимосвязи таких проявлений с тяжестью поражения легких в остром периоде заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБУ «1409 ВМКГ» Минобороны России Забазнову А.Ю., Перепечаеву М.А., Панькову М.Ю., Жукову Д.Е., Попелю И.Р., Прохорчик М.Н., оказавшим помощь на этапе лечения пациентов в стационаре, в сборе и систематизации информации на госпитальном этапе лечения, обследовании пациентов, а также сотрудникам ФГБУ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» МЗ Калининградской области (г. Калининград) Романовой Е.В., Мельникову Н.И. за выполнение, оценку и анализ результатов аутопсий.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G. et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75(18):2352–71.
2. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.
3. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции. *Клиническая медицина.* 2020.98(4):256–265. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I. Complications in patients COVID-19. Assumed correction mechanisms. *Klinicheskaya meditsina.* 2020.98(4):256–265. (In Russian)]
4. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
5. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810.
6. Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденев В.А., Савина П.О., Саркисова Н.Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). *Российский кардиологический журнал.* 2020.25(11):85–97. [Blagova O.V., Varionchik N.V., Zaydenov V.A., Savina P.O., Sarkisova N.D. Assessment of the level of anticardial antibodies in patients with severe moderate flow COVID-19 (correlations with clinical picture and prognosis). *Russian Cardiology Journal.* 2020.25(11):85–97. (In Russian)]
7. Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М., Белевский А.С., Герасименко М.Ю., Глезер М.Г. и др. Новая коронавирусная инфекция: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):183–222. [Bubnova M.G., Shlyakhto E.V., Aronov D.M., Belevskiy A.S., Gerasimenko M.Yu., Glezer M.G. et al. New coronavirus infectious disease COVID-19: features of complex cardiac and respiratory rehabilitation. *Russian Cardiology Journal.* 2021;26(5):183–222. (In Russian)]
8. Зайратьянц О.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г., Полянок Н.И., Келли Е.И., Рогов К.А., Михалева Л.М., Трусов А.Е., Самсонова М.В., Поминаль В.М. Патоморфология легких при тяжелой форме гриппа А (H1N1). *Анестезиология и реаниматология.* 2010;3:25–29. [Zajrat'janc O.V., Chernjaev A.L., Chuchalin A.G., Poljanko N.I., Kelli E.I., Rogov K.A., Mihaleva L.M., Trusov A.E., Samsonova M.V., Pominal'na V.M. Pathology of the lungs in severe influenza A (H1N1). *Anesthesiology and Reanimatology.* 2010;3:25–29. (In Russian)]
9. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Brown J.Q., Heide P.S.V. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet. Respiratory Medicine.* 2020, may 27.
10. Ling Lin, Lianfeng Lu, Wei Cao, Taisheng Li. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):727–732.
11. Van Linthout S., Klingel K., Tschöpe C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare's question: what's in a name? *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(6):922–925.
12. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Одинцов В.В., Орлов О.В., Скворцова Е.М. Миокардиты. *Российский кардиологический журнал.* 2009;75(1):87–96. [Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Odincov V.V., Orlov O.V., Skvortsova E.M. Myocarditis. *Russian Cardiology Journal.* 2009;75(1):87–96. (In Russian)]
13. Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации. МЗ РФ. Москва; 2013:40. [Diagnostics and treatment of myocarditis. Clinical guidelines. Ministry of the Health of the Russian Federation. Moscow; 2013:40. (In Russian)]. URL: <http://studfile.net/preview/6264259> (26 March 2016)
14. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал сердечная недостаточность.* 2013;14(7):378–86. [Mareev V.Ju., Ageev F.T., Arutjunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Ju.V., Ovchinnikov A.G. National recommendations of the OSSN, RKO and RNMOT for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost'.* 2013;14(7):378–86. (In Russian)]
15. Бойцов С.А., Акчурин Р.С., Певзнер Д.В., Шахнович Р.М., Руда М.Я. Кардиогенный шок — современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(10):126–36. [Bojcov S.A., Akchurin R.S., Pevzner D.V., Shahnovich R.M., Ruda M.Ja. Cardiogenic shock is the current state of the problem. *Russian Cardiology Journal.* 2019;24(10):126–36. (In Russian)]
16. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Корнелюк Р.А., Ганюков В.И., Кочергин Н.А. Кардиогенный шок: обновление. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(4):127–37. [Grigor'ev E.V., Shukevich D.L., Korneljuk R.A., Ganjukov V.I., Kochergin N.A. Cardiogenic shock: an update. *Complex problems of cardiovascular diseases.* 2019;8(4):127–37.
17. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электrokardiография. Учеб. пособие. 2-е изд. М., Медицина, 1991:288. [Murashko V.V., Strutyanskiy A.V. Electrocardiography. Study guide. 2nd ed. M., Medicina, 1991:288. (In Russian)]
18. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М., Медицинское информационное агентство, 1997:528. [Orlov V.N. Guide to electrocardiography. M., Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 1997:528. (In Russian)]
19. Майербург Р.Дж. Электрокардиография. В книге Браунвальд Е. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 5. Пер. с англ. Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. М., Медицина, 1995:28–50. [Mayerburg R.J. Electrocardiography. In the book Braunval'd E. Internal medicine. In 10 books. Book 5. Translated from English. Ed. E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Peteredorf et al. M., Medicina, 1995:28–50. (In Russian)]
20. Aretz H.T. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum.Pathol.* 1987; 18(6):619–24.
21. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. Под общей ред. О.В. Зайратьянца. М., ДЗМ, 2020:116. [Zajrat'janc O.V., Samsonova M.V., Mihaleva L.M., Chernjaev A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M., Kalinin D.V. Pathological anatomy of COVID-19. Atlas. Ed. O.V. Zajrat'janca. M., DZM, 2020:116. (In Russian)]
22. Imazio M., Andreis A., De Ferrari G.M. et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;27(9):956–964.
23. Мячикова В.Ю., Титов В.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы? *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):155–63. [Myachikova V.Yu., Titov V.A., Maslyanskiy A.L., Moiseeva O.M. Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift? *Russian Cardiology Journal.* 2019;24(11):155–63. (In Russian)]

24. Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М., Издательский дом Видар-М, 2012:88. [Alehin M.N. Ultrasound methods for assessing myocardial deformation and their clinical significance. M., Izdatel'skij dom Vidar-M, 2012:88. (In Russian)]
25. Новиков В.И., Новикова Т.Н. Эхокардиография. Методика и количественная оценка. 2-е изд. М., МЕДпресс-информ, 2020:120. [Novikov V.I., Novikova T.N. Echocardiography. Methodology and quantitative assessment. 2<sup>nd</sup> ed. M., MEDpress-inform, 2020:120. (In Russian)]
26. Shivu G.N., Abozguia K., Phan T.T. et al. Increased left ventricular torsion in uncomplicated type1 diabetic patients: the role of coronary microvascular function. *Diabetes Care*. 2009;32:1710–12.
27. Pereira A., Delgado V., Romijn J. et al. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2010;162:331–40.
28. Marwick T.H., Yo C.-M., Sun J.P. Myocardial imaging: tissue Doppler and speckle tracking. *Blackwell Publishing, Inc.* USA. 2007.
29. Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Криночкина И.Р., Гульятеева Е.П., Гаранина В.Д. и др. Эхокардиографические показатели перенесших COVID-19 пневмонию через три месяца после выписки из стационара. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):65–75. [Jaroslavskaja E.I., Krinochkin D.V., Shirokov N.E., Krinochkina I.R., Gul'tjaeva E.P.,
- Garanina V.D. et al. Echocardiographic indicators of patients with COVID-19 pneumonia three months after discharge from the hospital. *Russian Cardiology Journal*. 2021;26(8):65–75. (In Russian)]
30. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1265–73.

Поступила 21.10.2021

**Информация об авторах/Information about the authors**

Цоколов Андрей Валерьевич (Tsokolov Andrey V.) — д-р мед. наук, заведующий отделением функциональной диагностики 1409 ВМКГ Минобороны России, <http://orchid.org/0000-0002-9203-1167>

Ильин Игорь Борисович (Iliin Igor B.) — главный патологоанатом Балтийского флота, заведующий патолого-анатомическим отделением 1409 ВМКГ Минобороны России, <http://orchid.org/0000-0001-9738-0094>

Юмаев Рустем Хафизович (Umaev Rustem H.) — врач-патологоанатом ФГБУ «1409 ВМКГ» Минобороны России, <http://orchid.org/0000-0001-6963-8713>

Вертелкин Андрей Викторович (Vertelkin Andrey V.) — заведующий отделением неотложной кардиологии 1409 ВМКГ Минобороны России, <http://orchid.org/0000-0002-6346-5257>