

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127.98-036-07-08:578

Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19

Н. Г. Потешкина^{1, 2}, М. А. Лысенко^{1, 2},
Е. А. Ковалевская², Д. С. Фомина^{2, 3},
И. В. Самсонова², В. В. Паршин²,
О. В. Манченко², О. Ю. Евсюков²

¹ Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия

² Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Городская клиническая
больница № 52 Департамента
здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Потешкина Наталья Георгиевна,
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
ул. Островитянова, д. 1, Москва,
Россия, 117997.
Тел.: 8(499)194-04-37.
E-mail: nat-pa@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
16.05.20 и принята к печати 23.05.20.*

Резюме

Статья посвящена обзору исследований, подтверждающих взаимосвязь негативного прогноза с наличием факторов риска кардиоваскулярных осложнений во время респираторных инфекций, в том числе при коронавирусной инфекции COVID-19. Представлены результаты актуальных исследований, свидетельствующих о поражении миокарда при коронавирусной инфекции. Описан клинический случай пациентки с подтвержденным диагнозом COVID-19 и тяжелым вирусным миокардитом, доказанным данными гистологического и иммуногистохимического исследований.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, кардиоваскулярные осложнения, миокардиальное повреждение, тропонин, миокардит, гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Потешкина Н. Г., Лысенко М. А., Ковалевская Е. А., Фомина Д. С., Самсонова И. В., Паршин В. В., Манченко О. В., Евсюков О. Ю. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):277–287. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287

Cardiac damage in patients with COVID-19 coronavirus infection

N. G. Poteshkina^{1,2}, M. A. Lysenko^{1,2},
E. A. Kovalevskaya², D. S. Fomina^{2,3},
I. V. Samsonova², V. V. Parshin²,
O. V. Manchenko², O. Y. Evsyukov²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Nataliya G. Poteshkina,
Pirogov Russian National Research
Medical University,
1 Ostrovityanov street, Moscow,
117997 Russia.
Phone: 8(499)194-04-37.
E-mail: nat-pa@yandex.ru

Received 16 May 2020;
accepted 23 May 2020.

Abstract

The article reviews studies that confirm the relationship of a negative prognosis with the presence of risk factors for cardiovascular complications during respiratory infections, including novel coronavirus infection COVID-19. The article presents the relevant research results that provide evidence on the myocardial damage in coronavirus infection. We present a clinical case of a patient with confirmed diagnosis of COVID-19 and severe viral myocarditis, verified by histological and immunohistochemical studies.

Key words: coronavirus, COVID-19, cardiovascular complications, myocardial damage, troponin, myocarditis, histological study, immunohistochemical study

For citation: Poteshkina NG, Lysenko MA, Kovalevskaya EA, Fomina DS, Samsonova IV, Parshin VV, Manchenko OV, Evsyukov OY. Cardiac damage in patients with COVID-19 coronavirus infection. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):277–287. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287

Введение

Официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19, “Coronavirus disease 2019”, (ВОЗ, 11.02.2020). Официальное название возбудителя инфекции — SARS-CoV-2, 11.02.2020 [1].

Коронавирусная болезнь COVID-19 возникла как пандемия и кризис общественного здравоохранения глобальных масштабов. Статистика на сегодняшний день ошеломляет и неуклонно растет. К сожалению, рейтинг распространения коронавируса включает уже 183 страны.

В связи с этим особенно ценно учитывать опыт исследователей, которые изучали сердечно-сосудистую заболеваемость (ССЗ) и смертность в сезон вирусных инфекций. Так, J. L. Nguyen и соавторы (2016) анализировали период 01.01.2006–31.12.2012 [2]. Среди взрослых лиц 65 лет и старше средняя

сезонная заболеваемость гриппом из года в год коррелировала с избыточной сердечно-сосудистой смертностью ($r \geq 0,75$, $p \leq 0,05$). J. C. Kwong и соавторы (2018) наблюдали увеличение в 6 раз частоты госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ) в течение 7 дней после лабораторного подтверждения гриппозной инфекции в сравнении с контрольным интервалом 6,05 (95 % ДИ 3,86–9,50) и констатировали взаимосвязь развития ОИМ с респираторной инфекцией, особенно гриппом [3].

В рамках коронавирусной инфекции можно ожидать развитие различных клинических ситуаций, учитывая, что механизмы вовлечения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 могут быть схожими как при остром миокардиальном повреждении, так и при наличии кардиоваскулярной патологии в анамнезе.

Клинический случай, который представлен ниже, возможен к обсуждению в рамках поражения сердца при коронавирусной инфекции.

Пациентка Ш., 70 лет, 29.04.2020 госпитализирована в стационар, перепрофилированный на лечение пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19.

При поступлении предъявляла жалобы на повышение температуры до 38 °С, выраженную общую слабость, малопродуктивный кашель.

Анамнез настоящего заболевания: считала себя больной в течение 5 дней (с 24.04.2020), когда впервые отметила повышение температуры тела до фебрильных показателей. С первого дня заболевания принимала гидроксихлорохин фосфат: 1-е сутки по 400 мг × 2 раза, затем по 200 мг × 2 раза и азитромицин 500 мг в сутки. Температуру выше 38 °С снижала приемом парацетамола.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) на амбулаторном этапе лечения (4-й день от начала заболевания) определялись множественные мелкие очажки уплотнения по типу «матового стекла», расположенные периферически с двух сторон. Объем поражения составлял менее 10 %, объем здоровой ткани — более 90 %. В плевральных полостях жидкость не определялась. Заключение: КТ-признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19. КТ 1–2-й степени тяжести (рис. 1).

На фоне лечения положительной динамики не отмечала. Сохранялась температура 38,0–38,5 °С, присоединились малопродуктивный кашель и незначительная одышка.

Анамнез жизни: в анамнезе артериальная гипертензия (АГ) с повышением артериального давления (АД) до 180/90 мм рт. ст. Постоянно принимала антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с диуретиками), на фоне которой уровень АД стабильно

держался в пределах 130/80 мм рт. ст. Не курила, алкоголем не злоупотребляла. Работала медицинской сестрой вплоть до настоящей госпитализации.

При объективном обследовании состояние средней тяжести. Температура тела 37,3 °С. Кожный покров обычной окраски, нормальной влажности. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Язык обложен белым налетом. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Отеков нет. Частота дыхательных движений в покое 19 в минуту. SpO₂ 96 % на атмосферном воздухе. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 67 ударов в мин. Ритм правильный. Левая граница относительной сердечной тупости в пятом межреберье на 1 см влево от левой среднеключичной линии, правая — по правому краю грудины, верхняя — в третьем межреберье. Физиологическая акцентуация тонов сохранена. Шумы не выслушиваются. АД 130/80 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Стул, диурез в норме. Тяжесть состояния пациентки по шкале National Early Warning Score, (NEWS) [4] 1 балл.

Результаты лабораторного обследования (5-й день от начала заболевания) и в динамике на 10-й и 11-й дни заболевания (табл. 1, 2):

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на коронавирус (мазок отделяемого из носоглотки/ротоглотки) положительный. Общий анализ мочи в динамике без патологии: уд. вес 1031–1029 г/л, кислая, белка нет.

В клиническом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня лейкоцитов и нейтрофилов, а также выраженное снижение уровня лимфоцитов на 10-й и 11-й дни от начала заболевания.

В динамике отмечено увеличение уровня креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровня С-реактивного белка, увеличение уровня N-терминального фраг-

Рисунок 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Ш., 4-й день заболевания

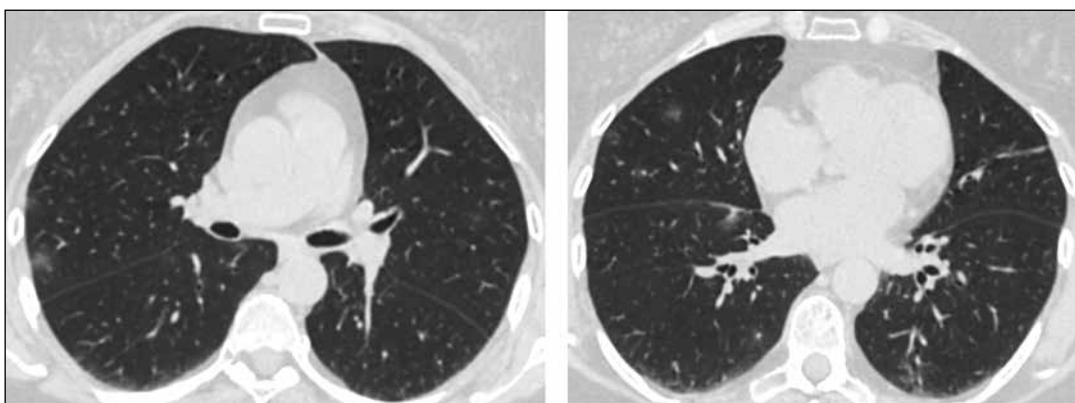


Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТКИ Ш. В ДИНАМИКЕ

Показатель	5-й день заболевания	10-й день заболевания	11-й день заболевания	Референсные значения
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,53	4,05	3,94	3,90–4,70
Гемоглобин, г/л	136,0	120	121	120–150
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	168,0	274	221	180–400
Гематокрит, %	40,7	35,8	34	39–50
Среднее содержание гемоглобина, %	30,1	29,6	30,6	30,0–35,0
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,4	12,2	12,7	4,00–9,00
Лимфоциты, %/абс.	21,9/1,2	4,7/0,6	3,5/0,4	19–40/1,2–3
Моноциты, %/абс.	12,0/0,6	3,6/0,48	5,7/0,7	3–11/0,09–0,0
Нейтрофилы, %/абс.	65,5/3,5	91,0/12,3	90,6/11,5	28–54/1,5–8,5
Базофилы, %/абс.	5 /0	0,1/0,02	0,2/0	0–0,2/0–0,07
Эозинофилы, %/абс.	0,1/0	0,1/0,02	0/0	0,5–5,0/0,02–0,3

Таблица 2

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТКИ Ш. В ДИНАМИКЕ

Показатель	5-й день заболевания	10-й день заболевания	11-й день заболевания	Референсные значения
Глюкоза, ммоль/л	6,07	4,05	3,94	3,90–4,70
Общий белок, г/л	74,09	120	121	120–150
Альбумин, г/л	42,9	274	221	180–400
Билирубин, ммоль/л	8,8	35,8	34	39–50
Холестерин, ммоль/л	3,22	29,6	30,6	30,0–35,0
Мочевина, ммоль/л	8,1	12,2	12,7	4,00–9,00
Креатинин, мкмоль/л	119,4	132,7	298,5	74,00–110,00
АСТ, ед/л	32,6	49,4	87,4	0,0–50,0
АЛТ, ед/л	25,3	41,9	45,8	0,0–50,0
СРБ, мг/л	51,43	161,59	178,32	0,00–6,00
NTproBNP, пг/мл	121	745		до 500
Тропонин I, мг/л	0,45	7,87/7,4/7,5	7,61	< 0,5
Д-димер, нг/мл			0,317	0,00–0,50
Фибриноген, мг/л	4,83	6,4	7,61	2,67–4,37
АЧТВ, сек	35,1	46,1	50,3	25,1–36,5

Примечание: АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок; NTproBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

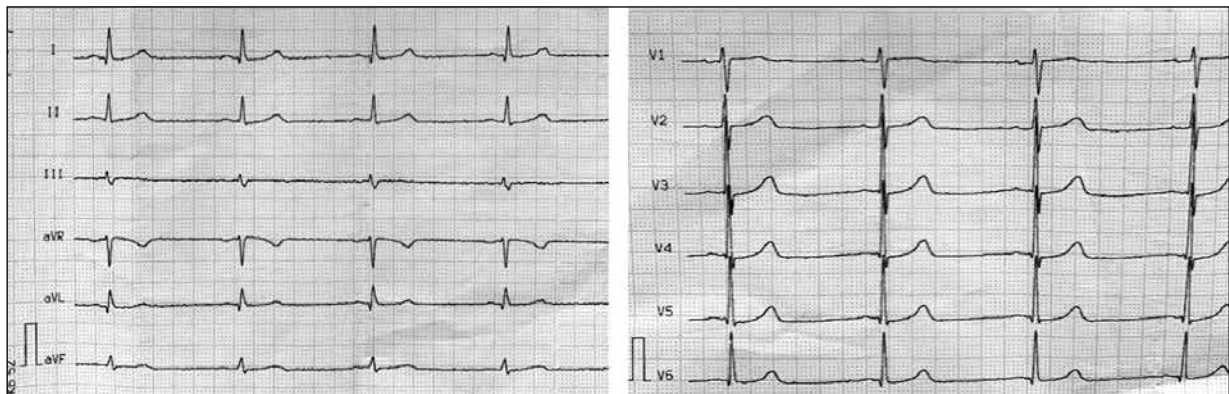
мента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), повышение уровня тропонина I (TnI). В динамике через 3 часа, через 6 часов и в течение последующих двух дней уровень TnI сохранялся повышенным без динамики.

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, ЧСС 52 в минуту; отклонение электрической оси сердца влево; длительность интервала Q-T 440 мсек (рис. 2).

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) (выполнена в связи с анамнезом АГ): фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 61 %, конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) 4,4 см, конечно-диастолический объем ЛЖ 94 мл, левое предсердие

3,4 × 4,3 см, правый желудочек 3,0 см, правое предсердие 2,5 × 3,5 см, митральная регургитация 1 (МР), аортальная регургитация 1 (АР), трикуспидальная регургитация 1 (ТР), градиент давления на трикуспидальном клапане 35 мм рт. ст.; межжелудочковая перегородка — 1,5 см, задняя стенка — ЛЖ 1,5 см, относительная толщина стенки ЛЖ — 0,68, индекс массы миокарда ЛЖ — 144 г/м²; диастолическая функция ЛЖ I тип (замедленная релаксация); плевральные синусы свободны; систолическое давление в легочной артерии — 20 мм рт. ст., нижняя полая вена (НПВ) — 1,8 см, ударный объем (доплер) — 52 мл, сердечный выброс (СВ) (доплер) — 4,8 л/мин. Заключение: систолическая функция миокарда ЛЖ

Рисунок 2. Электрокардиограмма пациентки Ш., 4-й день заболевания



сохранена. Нарушение функции диастолического расслабления миокарда ЛЖ. Симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ. Полости сердца не расширены. Мелкие кальцинаты створок аортального клапана (АК), уплотнение створок митрального клапана (МК).

На основании жалоб, анамнеза, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований поставлен диагноз:

Основной. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, средней тяжести, подтвержденная КТ от 27.04.2020 и ПЦР от 29.04.20. Внебольничная двусторонняя пневмония. Сочетанное заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Осложнения: дыхательная недостаточность I степени, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I функционального класса.

Проводимая терапия:

Гидроксихлорохин фосфат 200 мг 2 раза в сутки, лопинавир 200 мг/ритонавир 50 мг каждые 12 часов, эноксапарин натрия 0,8 мг 1 раз в сутки подкожно. С учетом длительности заболевания, наличия лихорадки 37,5 °С, объема поражения легких инициирована таргетная терапия ингибитором янус-киназы JAK1, JAK2 и JAK3-тофацитинибом 10 мг × 2 раза в день.

В соответствии с внутренним протоколом, добавлена антимикробная терапия амоксициллин/сульбактам 1,5 г × 3 раз в сутки внутривенно струйно и левофлоксацин 500 мг × 1 раз в сутки внутривенно капельно (обоснование: увеличение С-реактивного белка (СРБ) более 30 мг/л и применение таргетной терапии). Антигипертензивная терапия периндоприл 5 мг 1 раз в сутки. Дополнительно раствор аскорбиновой кислоты 5 % — 20 мл внутривенно капельно, раствор натрия хлорида 0,9 % — 500 мл внутривенно капельно, омепразол 20 мг 1 раз в сутки вечером.

На фоне терапии одышки не было, но сохранялись выраженная общая слабость, малопродуктивный кашель, температура тела 37,1–37,3 °С,

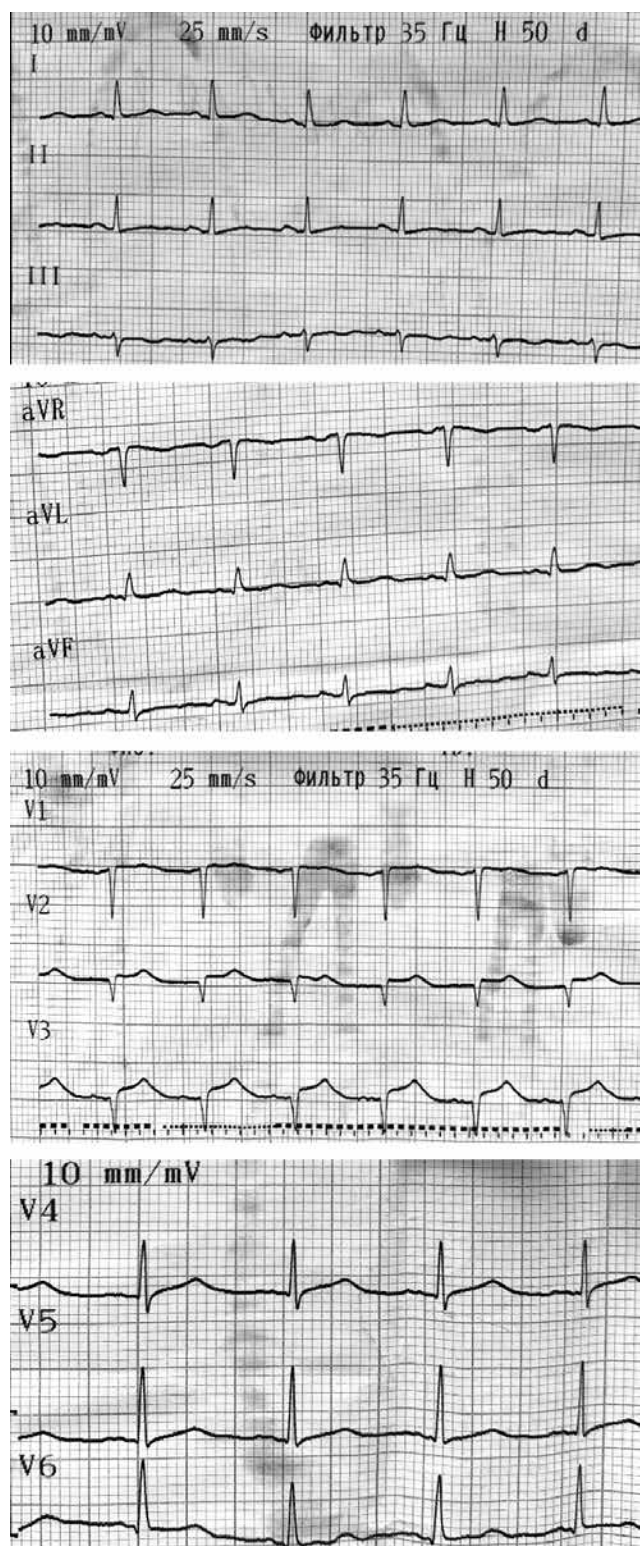
SpO₂ 96 %. Клинических и лабораторных данных за «цитокиновый шторм» не было, так как отсутствовала фебрильная лихорадка, а в анализах крови наблюдалось снижение уровня СРБ с 61,43 до 52,7 мг/л.

На 10-й день от начала заболевания на фоне температуры 37,3 °С в течение дня выросла одышка, уровень АД 110/70 мм рт. ст. со склонностью к гипотонии, ЧСС 102 в минуту, частота дыхательных движений 24 в минуту, снижение SpO₂ до 88 % на атмосферном воздухе, и на фоне ослабленного дыхания в нижних отделах легких с обеих сторон появились мелкопузырчатые влажные хрипы. Отмечалось снижение диуреза до 500 мл в сутки. Болевого синдрома в грудной клетке не было.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 102 в минуту; отклонение электрической оси сердца влево; регресс зубца r в V₁-V₃, длительность интервала Q-T 340 м/сек (рис. 3). В дальнейшем динамики на серии ЭКГ не отмечалось.

ЭхоКГ: ухудшение общей систолической функции миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ 41 %), появился диффузный гипокинез, на фоне которого определялось нарушение локальной сократимости — акинез средних сегментов передне-перегородочной, перегородочной и передней стенок ЛЖ с переходом на апикальные сегменты соответствующих стенок ЛЖ; увеличение систолического давления в легочной артерии до 45 мм рт. ст.; следы жидкости в полости перикарда.

КТ ОГК: значимое увеличение размеров очагов уплотнения типа «матового стекла», появление новых множественных сливных очагов с обеих сторон; появление массивных периферических безвоздушных зон консолидации легочной паренхимы, больше выраженных в правом легком. Выявлены дополнительные признаки, типичные для COVID-19: ретикулярные изменения по типу «булыжной мостовой». КТ 3–4-й степени тяжести. В плевральных полостях жидкости нет. Объем поражения различными паттернами составляет 72 %, объем здоровой ткани — менее 28 % (рис. 4).

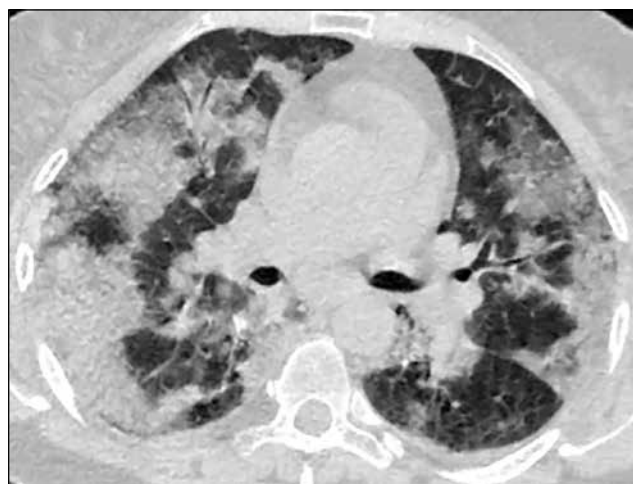
**Рисунок 3. Электрокардиограмма пациентки Ш.,
10-й день заболевания**

В связи с появлением и нарастанием дыхательной недостаточности пациентка переведена в отделение реанимации, где проводилась интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Несмотря на проводимую интенсивную терапию, с применением инотропной поддержки, наблюдалось прогрессирование дыхательной недо-

статочности, и на 12-е сутки от начала заболевания произошла остановка сердечной деятельности. Сердечно-легочная реанимация без эффекта.

Диагноз новой коронавирусной инфекции не вызывал сомнений. Безусловно, окончательное мнение об осложнениях основного диагноза было принято после дискуссии, на которой обсуждалось поражение миокарда в рамках дифференциально-диагностического ряда: инфаркт миокарда (ИМ) 1-го типа, острый миокардит и ИМ 2-го типа. Несмотря на остро возникшие инфарктоподобные изменения на ЭКГ и появление зон нарушения локальной сократимости миокарда, характерные для ИМ 1-го типа, отсутствовал болевой синдром, не было закономерной динамики ЭКГ и уровня TnI. Исходно проведение коронароангиографии обсуждалось, но так как ИМ 1-го типа не был поставлен, то проведение данного исследования было нецелесообразно.

За острый миокардит свидетельствовало: наличие предшествующей вирусной инфекции, доказанной клинически и лабораторными данными в сочетании с тремя большими признаками поражения миокарда: появление на ЭКГ изменений в виде регресса зубца r, зон нарушения локальной сократимости на фоне диффузного гипокинеза по данным ЭхоКГ и повышения уровня кардиоспецифических ферментов. Пациентке проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), в связи с чем проведение магнитно-резонансной томографии с гадолинием для подтверждения диагноза было невозможно. Золотой стандарт для подтверждения миокардита — результат эндомикардиальной биопсии. Однако тяжесть пациентки была обусловлена развитием ОРДС, и риски осложнений эндомикардиальной биопсии в данном случае превышали пользу от возможного полученного результата, так как специфи-

**Рисунок 4. Компьютерная томография органов
грудной клетки пациентки Ш.,
10-й день заболевания**

ческой терапии миокардита в рамках коронавирусной инфекции, с позиции доказательной медицины, в настоящее время нет.

Развитие тяжелой гипоксии в рамках ОРДС у пациентки с наличием таких факторов риска, как возраст 70 лет и АГ в анамнезе, были дополнительными аргументами в пользу ИМ 2-го типа.

С учетом клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных обследований в динамике, на секцию *сформулирован диагноз*:

Основной: новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелой степени, подтвержденная КТ и ПЦР от 29.04.2020 и от 03.05.2020. Сочетанное заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Осложнения: двусторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность III степени. ОРДС. ИВЛ. ИМ 2-го типа.

Данные патологоанатомического исследования пациентки Ш.: сердце массой 470 г, камеры сердца расширены, в просвете камер сердца жидкая кровь и посмертные свертки. Клапанный аппарат очагово утолщен, с липидными пятнами и полосками. Миокард бледно-коричневый, дряблый, глинистого вида, с диффузно рассеянными мелкими точечными очажками темно-красного цвета, диаметром до 2–3 мм. Толщина миокарда ЛЖ — 2,2 см, правого — 0,5 см. Коронарные сосуды извитые, спадаются на разрезе, интима желтоватого цвета, с атеросклеротическими бляшками, суживающими просвет на 50%.

Данные гистологического исследования (сердце 3 кус.). Миокард: окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$: интерстициальный отек, неравномерно выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, периваскулярные интерстициальные очаги инфильтрации из лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов, вокруг которых кардиомиоциты с дистрофическими изменениями, вакуолизацией и неровными границами саркоплазмы, гиперхромией и умеренно выраженным полиморфизмом ядер, с неравномерной гомогенизацией и эозинофилией саркоплазмы, наличием малых лимфоцитов и гистиоцитов в непосредственной близости от краев сарколеммы, эритростызы и десквамация эндотелия капилляров и артериол, лейкостызы в дилатированных сосудах микроциркуляторного русла (рис. 5).

Миокард, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$: интерстициальный отек, неравномерно выраженная гипертрофия мышечных волокон с гиперхромными и умеренно полиморфными ядрами; дистрофические изменения кардиомиоцитов с очаговой потерей поперечной исчерченности, неравномерной гомогенизацией и эозинофилией саркоплазмы, эритростызы и десквамация эндотелия капилляров

Рисунок 5. Микроскопическая картина изменений в миокарде пациентки Ш.

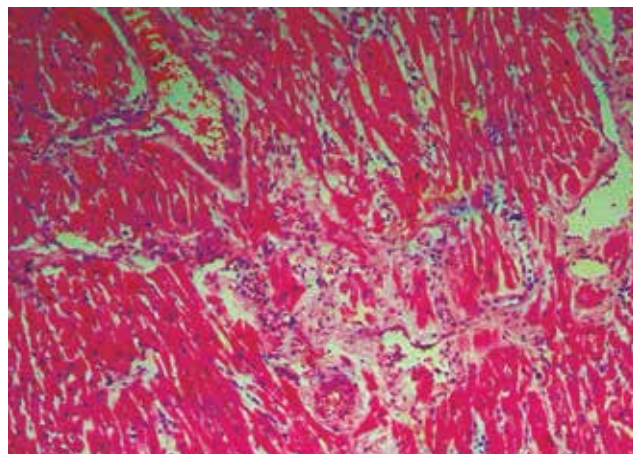


Рисунок 6. Микроскопическая картина изменений в миокарде пациентки Ш.

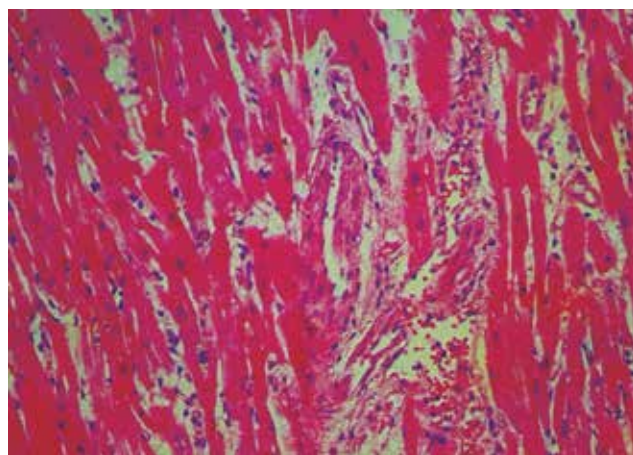
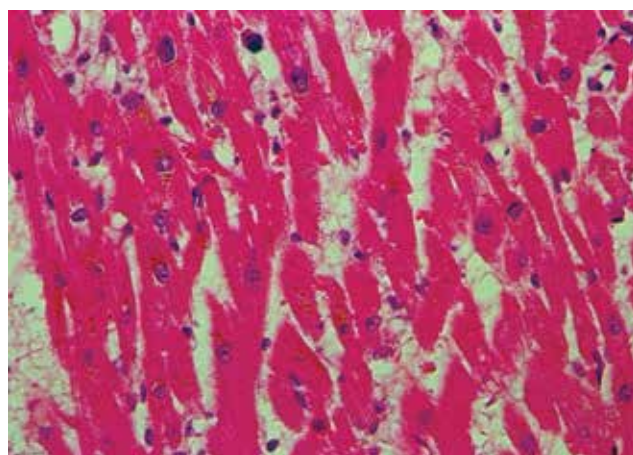


Рисунок 7. Микроскопическая картина изменений в миокарде пациентки Ш.



и артериол, лейкоциты в дилатированных сосудах микроциркуляторного русла, периваскулярные интерстициальные очаги инфильтрации из лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов; утолщение стенок артериол с сужением просветов за счет гипертрофии гладкомышечных волокон с частоколообразным расположением эндотелия, его фокальной десквамацией, плазматическим пропитыванием и дискомплексацией стенки (рис. 6).

Миокард, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$: интерстициальный отек, гипертрофия мышечных волокон с гиперхромными и умеренно полиморфными ядрами; липофусциноз кардиомиоцитов, интерстициальные очаги инфильтрации из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток (рис. 7).

Окончательное гистологическое заключение: в миокарде выявлены структурные изменения, со-

ответствующие активному миокардиту без фиброза в соответствии с гистологическими критериями по классификации вирусных миокардитов ("Dallas criteria"). Также обнаружены признаки гипертрофии кардиомиоцитов с выраженным липофусцинозом, указывающие на декомпенсацию гипертрофированного сердца в условиях активации оксидативного стресса и повреждения.

Данные иммуногистохимического исследования

Миокард, иммуногистохимическое исследование с антителами к Rabbit anti-Human CD3 (Dako, Catalog Number: A0452), разведение 1:100, увеличение $\times 100$ (рис. 8), увеличение $\times 200$ (рис. 9): в интерстиции, в непосредственной близости от сарколеммы дистрофически измененных групп кардиомиоцитов, а также вокруг сосудов и в их просветах отмечается наличие поодиночно расположенных рассеянных Т-лимфоцитов с выраженной мембранной экспрес-

Рисунок 8. Иммуногистохимическое исследование миокарда пациентки Ш. с антителами к Rabbit anti-Human CD3 (Dako, Catalog Number: A0452)

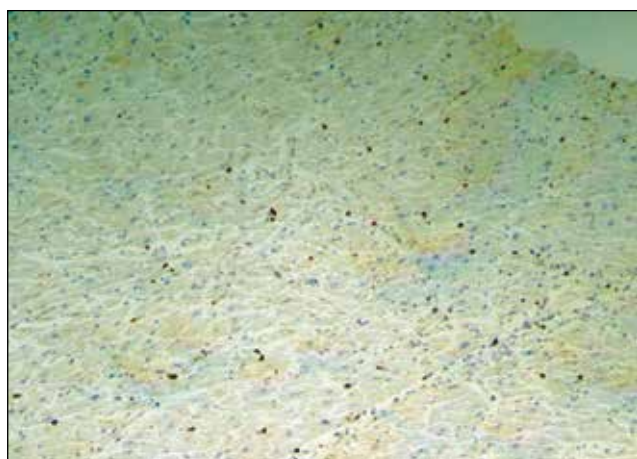


Рисунок 10. Иммуногистохимическое исследование миокарда пациентки Ш. с антителами Monoclonal Mouse Anti-Human CD68 (Clone PG-M1)

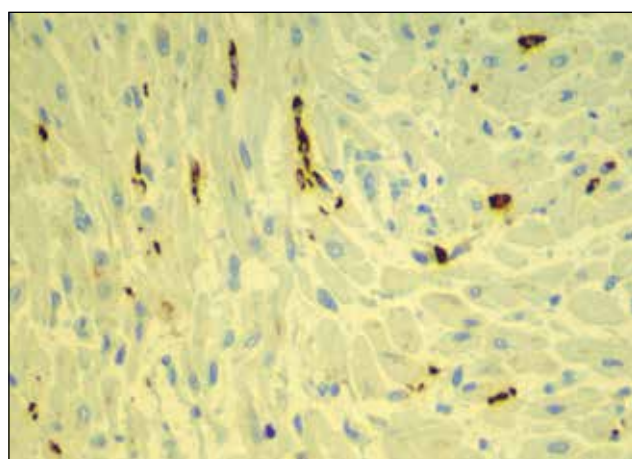


Рисунок 9. Иммуногистохимическое исследование миокарда пациентки Ш. с антителами к Rabbit anti-Human CD3 (Dako, Catalog Number: A0452)

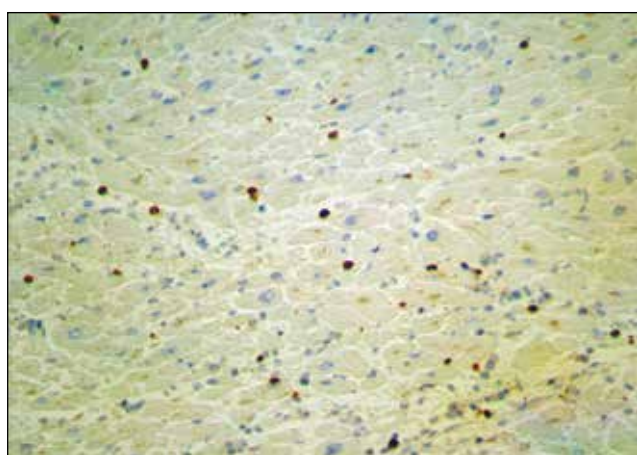
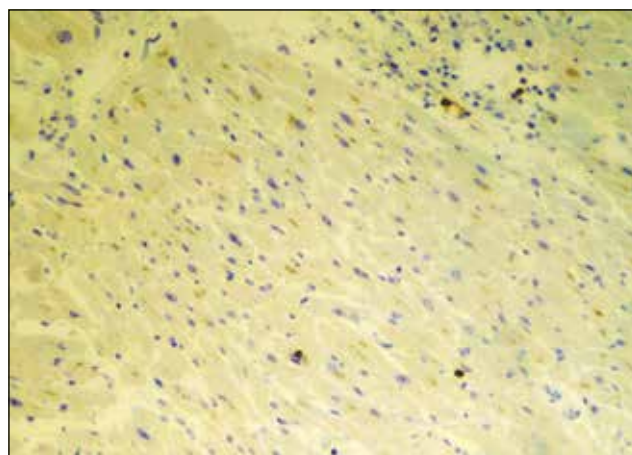


Рисунок 11. Иммуногистохимическое исследование миокарда пациентки Ш. с антителами Monoclonal Mouse Anti-Human CD20cy/(Clone L26)



сией CD3. Количество CD3-позитивных клеток составляет не менее 30 на 1 мм² площади миокарда (не менее 5 Т-лимфоцитов в большом поле зрения).

Миокард, иммуногистохимическое исследование с антителами Monoclonal Mouse Anti-Human CD68 (Clone PG-M1), увеличение $\times 400$ (рис. 10): в интерстиции, в непосредственной близости от сарколемм дистрофически измененных групп кардиомиоцитов, а также вокруг сосудов и в их просветах отмечается наличие поодиночно расположенных и очагово сгруппированных гистиоцитов с выраженной цитоплазматической и слабой мембранной экспрессией CD68. Количество CD68-позитивных клеток составляет не менее 50 на 1 мм² площади миокарда (не менее 5–7 макрофагов в большом поле зрения).

Миокард, иммуногистохимическое исследование с антителами Monoclonal Mouse Anti-Human CD20cy/ (Clone L26), DAKO, увеличение $\times 100$ (рис. 11): в интерстиции, вокруг сосудов и в их просветах отмечается наличие единичных В-лимфоцитов с выраженной мембранной экспрессией CD20. Количество CD20-позитивных клеток составляет не менее 10 на 1 мм² площади миокарда (не менее 1–2 В-лимфоцитов в большом поле зрения).

Таким образом, в интерстиции миокарда, периваскулярно, а также в непосредственной близости от дистрофически измененных кардиомиоцитов обнаружены Т- и В-лимфоциты, а также макрофаги, что соответствует морфологическим проявлениям межуточного миокардита.

Заключительный патологоанатомический диагноз пациентки Ш.:

Основное заболевание: коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная (ПЦР мазка из носоглотки: положительный ответ от 29.04.2020, 01.05.2020; ПЦР аутопсийного материала (бронха, легкого и селезенки): положительный ответ от 10.05.2020), с преимущественным поражением легких и сердца (очаговый межуточный миокардит, активный, без фиброза). Сочетанное заболевание: гипертоническая болезнь: эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (масса сердца 470 г, толщина стенки ЛЖ 2,2 см), гиалиновый артериолосклероз. Осложнения: застойное полнокровие внутренних органов: мускатная печень, бурая индурация легких, цианотическая индурация селезенки. Двусторонний гидроторакс (по 200 мл). ОРДС взрослых: макрофагальный альвеолит, гиалиновые мембраны. Двусторонняя полисегментарная фибринозно-геморрагическая пневмония. Отек легких. Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия — ИВЛ, трахеостомия с 06.05.2020. Сопутствующие: атеросклероз коронарных артерий (III стадия, 2-я степень, стеноз до 50%).

Обсуждение

Представленный клинический случай продемонстрировал вирусное поражение миокарда в рамках тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентки старшей возрастной группы с наличием АГ в анамнезе.

Ряд исследователей изучали динамику уровня TnT и TnI у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, а также взаимосвязь поражения миокарда со смертностью в рамках COVID-19, однако мы не встретили работ, в которых бы обсуждалось, в рубрику какого клинического диагноза было отнесено повреждение миокарда, проявляющееся повышением уровня тропонина.

Так, С. Huang и соавторы (2020) проанализировали клинические особенности у 41 пациента с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной инфекцией [5], среди них 73 % мужчин, медиана возраста составила 49 лет (41–58). Сопутствующие заболевания наблюдались у небольшого числа пациентов 13 (32 %): сахарный диабет (20 %), АГ (15 %) и ССЗ (15 %). Острое повреждение миокарда, проявляющееся повышенным уровнем высокочувствительного TnI, было диагностировано у 12 % пациентов с COVID-19.

Вопрос, который был поставлен в исследовании Т. Guo и соавторов (2020): каково влияние ССЗ и повреждения миокарда на летальные исходы у пациентов с подтвержденным COVID-19 [6]? В окончательный анализ было включено 187 пациентов (48,7 % мужчин), средний возраст составил 58,5 года. Среди включенных пациентов у 35,3 % были сопутствующие ССЗ, включая АГ (32,6 %), ишемическую болезнь сердца (11,2 %) и кардиомиопатию (4,3 %). Среди 187 пациентов повреждение миокарда наблюдалось у 52 (27,8 %), что было подтверждено повышением уровня TnT. Повышение уровня TnT отмечалось чаще среди больных с ССЗ — 54,5 %, по сравнению с пациентами без ССЗ — 13,2 %. Выявлена положительная линейная корреляция уровня TnT плазмы крови с уровнем высокочувствительного СРБ плазмы крови ($\beta = 0,530$, $p < 0,001$) и NT-proBNP ($\beta = 0,613$, $p < 0,001$). По сравнению с пациентами с нормальным уровнем TnT, у пациентов с повышенным уровнем TnT за время госпитализации более часто развивались осложнения, включая ОРДС (57,7 % против 11,9 %, $p < 0,001$); злокачественные аритмии (11,5 % против 5,2 %, $p < 0,001$), в том числе наблюдалась желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков. Смертность была выше у пациентов с повышенным уровнем TnT, в отличие от пациентов с нормальным уровнем TnT (59,6 % против 8,9 %). Среди пациентов с сопутствующими ССЗ и повышенным уровнем TnT зарегистрированы

самая высокая смертность и самый короткий срок выживаемости. Авторы пришли к заключению, что воспаление при COVID-19 связано с повреждением миокарда и ассоциировано с летальным исходом, а прогноз пациентов с основным ССЗ, но без повреждения миокарда относительно благоприятен.

В статье S. Shi и соавторов (2020) был поднят вопрос о частоте и значимости поражения миокарда при COVID-19 [7]. В окончательный анализ вошли 416 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 (средний возраст — 64 года, 50,7% составили женщины). По результатам проведенного анализа, у 82 пациентов (19,7%) выявлено повреждение сердца. По сравнению с пациентами без повреждения сердца, эти пациенты были старше (медиана возраста 74 года против 60 лет; $p < 0,001$) и имели больше сопутствующих заболеваний (например, АГ у 59,8% против 23,4%, $p < 0,001$). Лабораторные маркеры миокардиального повреждения у пациентов с повреждением миокарда были выше: для миоглобина медиана 128 (68–305) против 39 (27–65) мкг/л; для TnI медиана 0,19 (0,08–1,12) против $< 0,006$ ($< 0,006$ –0,009) мкг/л; для NTproBNP медиана 1689 (698–3327) против 139 (51–335) пг/мл; для АСТ медиана 40 (27–60) против 29 (21–40) ед/л. Отмечены отличия в маркерах системного воспаления. У пациентов с признаками повреждения сердца уровень лейкоцитов, СРБ и прокальцитонина были выше: для лейкоцитов медиана 9400 (6900–13800) против 5500 (4200–7400) кл/мкл; для уровня СРБ медиана 10,2 (6,4–17,0) против 3,7 (1,0–7,3) мг/дл; для прокальцитонина медиана 0,27 (0,10–1,22) против 0,06 (0,03–0,10). У пациентов с признаками кардиального повреждения зарегистрирован больший объем очагов «матового стекла» по данным методов лучевой диагностики: 53 из 82 пациентов (64,6%) против 15 из 334 пациентов (4,5%). Всего умерло 62 пациента (9,2%). В сравнении с выжившими, у них чаще наблюдалось повреждение миокарда (75,8% против 9,7%; $p < 0,001$).

Авторы статьи заключили, что у пациентов с кардиальным повреждением внутрибольничная смертность выше, в отличие от пациентов без кардиального повреждения: 51,2% против 4,5% ($p < 0,001$). Пациенты с кардиальным повреждением, в сравнении с больными без повреждения, имели более высокий риск смерти как в течение времени от начала симптомов — отношение шансов (ОШ) 4,26 (95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,92–9,49), так и от момента поступления до конечной точки — ОШ 3,41 (95% ДИ 1,62–7,16).

Еще одна команда исследователей опубликовала клиническое течение и исходы у тяжелобольных пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-

CoV-2 [8]. Первичная конечная точка — 28-дневная смертность, вторичная конечная точка ОРДС и доля пациентов, нуждающихся в ИВЛ. В наблюдение было включено 52 пациента (67% мужчин) в критическом состоянии; средний возраст пациентов составил $59,7 \pm 13,3$ года. У всех пациентов было двустороннее поражение легких по данным КТ. На 28-е сутки умерли 32 (61,5%) пациента. Для тех, кто не выжил, медиана длительности жизни от поступления в отделение интенсивной терапии до смерти составила 7 (3–11) дней. По сравнению с выжившими, умершие пациенты были старше — $64,6 \pm 11,2$ против $51,9 \pm 12,9$ года, вероятность развития ОРДС у них была выше — 26 пациентов (81%) против 9 (45%), а частота применения инвазивной или неинвазивной вентиляции легких больше — 30 пациентов (94%) против 7 (35%). Кардиальное повреждение наблюдалось у 12 (23%) пациентов: 3 (15%) пациента среди выживших и 9 (28%) среди невыживших. Медиана уровня высокочувствительного TnI составила 161,0 (41,8–766,1) пг/мл. Таким образом, смертность тяжелобольных пациентов с пневмонией SARS-CoV-2 значительна, и вовлечение сердца в патологический процесс наблюдалось почти в четверти случаев. У пожилых пациентов (> 65 лет) с сопутствующими заболеваниями и ОРДС отмечен повышенный риск смерти.

Таким образом, авторы перечисленных исследований делают выводы о миокардиальном повреждении миокарда в рамках коронавирусной инфекции, опираясь, в основном, на данные маркеров повреждения миокарда. Не описано, в рубрику какого клинического диагноза отнесено поражение миокарда при коронавирусной инфекции. В рассматриваемом нами клиническом случае у 70-летней пациентки с АГ и тяжелым течением коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней пневмонией и ОРДС, развился миокардит. О поражении миокарда свидетельствовали лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня TnI и NTproBNP, регресс зубца $r V_1-V_3$ по данным ЭКГ; снижение фракции выброса, появление зон нарушения локальной сократимости миокарда на фоне диффузного гипокинеза по результатам ЭхоКГ. Окончательное заключение подтверждено результатами гистологического и иммуногистохимического исследований. В представленном случае длительность заболевания от первых симптомов до смерти составила 12 дней. Это соответствует публикациям, согласно которым пациенты старшей возрастной группы с тяжелым течением подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 с сопутствующими заболеваниями и признаками поражения миокарда имели повышенный риск внутригоспитальной смерти.

Заключение

Инфекция 2019-nCoV — шаг в неизвестность. Пробелы в знаниях нуждаются в дополнении, поэтому любой опыт ценен. Пациенты с ССЗ могут столкнуться с риском инфицирования SARS-CoV-2, и эти заболевания могут значительно повлиять на прогноз. Следует уделять пристальное внимание повреждению сердца, связанному с вирусной инфекцией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный сайт. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
2. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL et al. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274–281. doi:10.1001/jamacardio.2016.0433
3. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):345–353. doi:10.1056/NEJMoa1702090
4. Martin-Rodriguez F, Lopez-Izquierdo R, Del Pozo Vegas C, Sanchez-Soberon I, Delgado-Benito JF, Martin-Conty JL et al. Can the prehospital National Early Warning Score 2 identify patients at risk of in-hospital early mortality? A prospective, multicenter cohort study. *Heart Lung J Acute Crit Care.* 2020;00(2020):1–7. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.02.047
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
6. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;e201017. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
7. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020:e200950. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
8. Yuan X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5

Информация об авторах

Потешкина Наталия Георгиевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, руководитель Университетской клиники ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0001-9803-2139, e-mail: nat-pa@yandex.ru;

Лысенко Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный

врач ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0001-6010-7975, e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru;

Ковалевская Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0002-0787-4347, e-mail: tolyaaa@mail.ru;

Фомина Дарья Сергеевна — кандидат медицинских наук, руководитель центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог, ORCID: 0000-0002-5083-6637, e-mail: daria_fomina@mail.ru;

Самсонова Инна Владимировна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0002-1228-1765, e-mail: innasamsonova@yandex.ru;

Паршин Василий Владимирович — заведующий отделением рентгеновской диагностики ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», e-mail: Vasilii_parshin@mail.ru;

Манченко Оксана Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения рентгеновской диагностики ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0002-6369-1801, e-mail: o-manchenko@ya.ru;

Евсюков Олег Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0003-4880-7367, e-mail: evs-ol@gmail.com.

Author information

Nataliya G. Poteshkina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Internal Diseases, Faculty of Advanced Professional Training, Pirogov Russian National Research Medical University, Head, University Hospital, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0001-9803-2139, e-mail: nat-pa@yandex.ru;

Maryana A. Lysenko, MD, PhD, DSc, Professor, Department for Internal Diseases, Faculty of Advanced Professional Training, Pirogov Russian National Research Medical University, Head Physician, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0001-6010-7975, e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru;

Elena A. Kovalevskaya, MD, PhD, Head, Cardiology Department, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0002-0787-4347, e-mail: tolyaaa@mail.ru;

Daria S. Fomina, MD, PhD, Head, Centre of Allergy and Immunology, Department, City Clinical Hospital № 52, Associate Professor, Department for Clinical Allergy and Immunology, Sechenov First Moscow State Medical University, Head Out-of-Staff Specialist Allergist-Immunologist, ORCID: 0000-0002-5083-6637, e-mail: daria_fomina@mail.ru;

Inna V. Samsonova, MD, PhD, Deputy Head Physician on Clinical Issues, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0002-1228-1765, e-mail: innasamsonova@yandex.ru;

Vasilii V. Parshin, MD, Head, Radiology Diagnostics Department, City Clinical Hospital № 52, e-mail: Vasilii_parshin@mail.ru;

Oksana V. Manchenco, MD, PhD, Radiologist, X-ray Diagnostics Department, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0002-6369-1801, e-mail: o-manchenko@ya.ru;

Oleg Y. Evsyukov, MD, PhD, Associate Professor, Department for Pathologic Anatomy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Pathologist, Department for Pathologic Anatomy, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0003-4880-7367, e-mail: evs-ol@gmail.com.