

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1386>

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ВИРУСНЫХ МИОКАРДИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Т.В. Ильина¹, А.А. Плешко², Т.И. Короткая³, Н.П. Митьковская^{1,2}ГУ «РНПЦ «Кардиология», г. Минск, Беларусь¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь²УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска», г. Минск, Беларусь³

УДК 616.98:578.834.1SARS-CoV-2-06:616.127-002-08-073.756.8

Ключевые слова: *коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, МРТ сердца, острый миокардит, повреждение миокарда.***ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Т.В. Ильина, А.А. Плешко, Т.И. Короткая, Н.П. Митьковская. Магнитно-резонансная томография в диагностике вирусных миокардитов у пациентов с COVID-19: нерешенные проблемы. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2021, Т. 5, № 2, С. 1386–1394.

Сердечные проявления COVID-19, включая повреждение миокарда, сопровождающееся повышением уровня тропонина, являются распространенным явлением. Сообщается о миокардите как о возможном осложнении у пациентов с коронавирусом, однако прямые доказательства миокардита на фоне SARS-CoV-2 остаются ограниченными. Описанные серии патоморфологических характеристик, относящиеся к миокардиту при COVID-19, различаются по степени выраженности и интерпретации. Клинические проявления неишемического повреждения миокарда неспецифичны, дифференциальная диагностика еще более затруднена на фоне осложнений вирусной пневмонии. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является мощным инструментом для исследования структурно-функциональных изменений сердца при миокардиальном повреждении; новые импульсные последовательности параметрического картирования с определением времени T1 и T2 релаксации миокарда –

уникальный метод для количественной оценки тканевых характеристик миокарда. Коллективом авторов проведен ретроспективный анализ результатов МРТ 45 пациентов с COVID-19, направленных на МРТ сердца в ГУ «РНПЦ Кардиология» за 6 месяцев 2021 года. Удельный вес пациентов с положительными критериями миокардита Lake Louise составил 18% (n = 8), в структуре патологических изменений самым частым изменением тканевых характеристик миокарда было повышение референсных значений T2 ≥ 2σ в 33%. Среди опубликованных данных о повреждении миокарда существует значительная вариативность в частоте выявления миокардита, связанная с методологическими различиями в исследованиях и разночтениями в интерпретации данных параметрических МР-последовательностей. Этот краткий обзор имеет целью пересмотреть и обобщить текущие знания о миокардите у пациентов с COVID-19, подчеркнуть проблемы, связанные с МРТ-диагностикой.

CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN VIRAL MYOCARDITIS IN PATIENTS WITH COVID-19: UNSOLVED PROBLEMS

T. Ilyina¹, A. Pleshko², T. Korotkaya³, N. Mitkovskaya^{1,2}Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Belarus¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus²Minsk City Emergency Hospital, Minsk, Belarus³**Key words:** *coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiac MRI, acute myocarditis, myocardial injury.***FOR REFERENCES.** T. Ilyina, A. Pleshko, T. Korotkaya, N. Mitkovskaya. Cardiac magnetic resonance imaging in viral myocarditis in patients with COVID-19: unsolved problems. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2021, vol. 5, no. 2, pp. 1386–1394.

Cardiac manifestations in COVID-19, including myocardial injury with elevated troponin levels, are common. Myocarditis has been reported as a possible complication in coronavirus patients, but direct evidence for SARS-CoV-2 myocarditis remains limited. The described series of histopathological confirmations of myocarditis in COVID-19 differ in severity and interpretation.

Clinical manifestations of non-ischemic myocardial injury are nonspecific, differential diagnosis is even more difficult due to the complications after viral pneumonia. Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMRI) is a powerful tool for studying structural and functional changes in myocardial injury. New pulse sequences of parametric mapping with determination of the T1 and T2 relaxation

times of the myocardium are a unique method for quantitative assessment of the myocardium tissue. Within 6 months in 2021, we retrospectively analyzed the CMRI results of 45 patients with COVID-19 at the Republican Scientific and Practical Center "Cardiology". The percentage of patients with positive criteria for Lake Louise myocarditis was 18% (n = 8). The elevated reference values of T2 $\geq 2\sigma$ up to 33% was the most frequent pathological change in

myocardial tissue characteristics. There is significant variability in the published data collection as to the prevalence of myocarditis associated with different research methodologies in studies and discrepancies in the interpretation of MRI-mapping data. This brief review is aimed at revising and summarizing current knowledge on myocarditis in COVID-19 patients and highlight the problems of CMRI diagnostics.

Введение

Острый миокардит – миокардит с недавно появившимися симптомами (в среднем в течение \approx 1 месяца), как правило, с повышенными уровнями высокочувствительных тропонинов и свидетельством отека на магнитно-резонансной томографии (МРТ), если она выполняется в течение 4 недель, или, в качестве альтернативы, при положительном исследовании сердца с помощью FDG-PET (не рекомендуется в качестве рутинной диагностики), гистологически характеризующийся активным миокардитом [1].

По данным систематического анализа на основе исследования Глобального Бремена Болезней, которое является на данный момент наиболее полным в мире наблюдательным эпидемиологическим исследованием, заболеваемость миокардитом до начала пандемии COVID-19 оценивалась в 22 случая на 100000 в год [2]. Частота выявления геномов различных вирусов различается в географических регионах мира, также климатические различия и эпидемическая обстановка могут влиять на сезонные колебания вирусных инфекций. По данным, полученным в Беларуси до 2020 года, среди выявленных в биологическом материале вирусных возбудителей миокардита доминировали аденовирусы, парвовирус В19 и вирус герпеса человека 6 типа [3]. Истинная распространенность миокардита при COVID-19 в настоящее время неизвестна.

Повреждение миокарда при COVID-19 является распространенным явлением. Гибель кардиомиоцитов с повышением уровня тропонина выше 99-го перцентилля выделена в отдельное клиническое состояние согласно 4-го универсального определения инфаркта миокарда (2018) без уточнения патофизиологических механизмов, лежащих в ее основе. Таким образом, морфологический субстрат повреждения миокарда охватывает широкий спектр неишемической патологии сердца, включая миокардит [4].

Среди госпитализированных пациентов с COVID-19 с высокой частотой встречается повышенный уровень тропонина (7–36%), который в значительной степени связан с летальным исходом даже после поправки на тяжесть заболевания и соответствующие различия в факторах риска [5–7]. Повреждение миокарда при коронавирусной инфекции может ох-

ватывать целый спектр разнообразных клинических вариантов: миокардит; гипоксическое повреждение; стрессовая кардиомиопатия Такоцубо; ишемическое повреждение, вызванное как микрососудистой дисфункцией, васкулитом мелких сосудов, эндотелиитом, так и коронарным атеросклерозом с дебютом ишемической болезни сердца (ИБС); острое легочное сердце на фоне легочной паренхимальной патологии, тромбоэмболия легочной артерии; синдром системного воспалительного ответа [8–12]. Точный вклад описанных нозологий в миокардиальное повреждение и неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы при COVID-19 не определен, однако описаны несколько сценариев повышения уровня тропонина, предполагающие различные патофизиологические механизмы гибели кардиомиоцитов.

1. Легкое повышение: наиболее распространенная модель у госпитализированных пациентов с COVID-19 и часто связано с отсутствием сердечных симптомов: повышение тропонина обычно < 99-го перцентилля с умеренным повышением или падением в последующие дни, обычно остается значительно ниже 99-го перцентилля и связана с благоприятным прогнозом.

2. Умеренное, ограниченное по времени: умеренно повышенный уровень тропонина (может приближаться к 99-му перцентиллю или превышать его), который может снизиться в последующие дни. Эта картина наблюдалась в отдельных отчетах пациентов с клинически подозреваемым миокардитом или стрессовой кардиомиопатией [13, 14].

3. Прогрессивное – клиническое ухудшение сопровождается нарастающей дыхательной недостаточностью прогрессирующим повышением тропонина, наряду с повышением других биомаркеров (например, D-димера, интерлейкина 6, ферритина и лактатдегидрогеназы), что, вероятно, в большей степени отражает цитокиновый шторм, чем изолированное повреждение миокарда. Напротив, сообщения о пациентах с преимущественно сердечными симптомами указывают на иную картину: потенциально вирусный миокардит или стрессовую кардиомиопатию [15].

Патоморфология миокардита при COVID-19 требует изучения. Серии случаев и отдельные отчеты, которые включали результаты аутопсий и эндомиокардиальной биопсии у пациентов с COVID-19, показывают,

что выявленные гистологические изменения различались по степени выраженности воспалительного лимфоцитарного инфильтрата с учетом вирусной нагрузки в миокарде: от единичных лимфоцитов в строме до формирования крупных инфильтратов, наблюдалась разбежка степени повреждения кардиомиоцитов: от ультраструктурного и вплоть до тотального некроза. Встречаемость описанных характеристик неожиданно широко варьировала в небольших сериях национальных отчетов по аутопсиям. Например, опубликованное в российском издании исследование результатов аутопсии 5-ти пациентов с коронавирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, сообщает о морфологическом подтверждении лимфоцитарного миокардита во всех случаях (100%), отвечающее Далласским критериям диагноза. В описанных случаях миокардит не был заподозрен клинически ни у одного из пациентов или указан в качестве возможной причины смерти. В качестве ошибочных диагнозов, не получивших подтверждения при аутопсии, фигурировали ИБС, острый инфаркт миокарда [16]. Альтернативно, по данным обзора опубликованных результатов 277 аутопсий, изданного Cardiovascular Pathology в 2021 году, в сериях отчетов ретроспективный анализ показал, что большинство выявленных при аутопсии случаев активного миокардита (всего 7%), вероятно, не были функционально значимыми, а истинная распространенность миокардита ещё ниже. При этом имели место значительные различия в сообщении гистопатологических результатов между сериями исследований, указывающие на сильные систематические ошибки в наблюдениях и необходимость большей согласованности в отчетности. Основными патологическими находками у пациентов, умерших во время острого заболевания COVID-19, были дилатация сердца, ишемия и (микро)тромбоз [17].

Молекулярно-биологический диагноз «вирусного миокардита» согласно действующему руководству Европейского общества кардиологов (ESC) считается подтвержденным, если вирусный геном доказан в эндомиокардиальных образцах вместе с гистологическими данными об «активном миокардите»: наличием воспалительных инфильтратов в миокарде, связанных с дегенерацией или некрозом миоцитов неишемического происхождения. При отсутствии некроза и наличии лимфоцитарного инфильтрата миокардит определяется как «пограничный» согласно критериям Далласа (1985) [18]. Помимо ошибки выборки при эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), критерии Далласа отсутствуют в 50% вирусологических случаев – по этим причинам использование только критериев Далласа для диагностики миокардита сейчас не ре-

комендуется. Для повышения диагностической эффективности ЭМБ соглашением рабочей группы ESC по болезням миокарда и перикарда добавлены критерии Марбурга: иммуногистохимически миокардит определяется в соответствии с наличием патологического воспалительного инфильтрата ≥ 14 лейкоцитов / мм^2 , включая до 4 моноцитов / мм^2 с наличием CD3+ Т-лимфоцитов ≥ 7 клеток / мм^2 . Подсчет клеток также должен сопровождаться доказательствами дегенерации и некроза миоцитов неишемического происхождения [19].

По результатам ретроспективного анализа, описывающего как ЭМБ, так и анализ образцов аутопсии, на сегодняшний день существует очень мало доказательств, подтверждающих прямое разрушение кардиомиоцитов SARS-CoV-2 через возникновение вирусопосредованного лизиса с повреждением структур сердца и последующей сердечной дисфункции. SARS-CoV-2 часто определяется в миокарде при аутопсии, однако присутствие вируса в интерстициальных клетках сердечной ткани, а не в кардиомиоцитах, не связано с повышенной инфильтрацией мононуклеарными клетками миокарда и не может быть интерпретировано как миокардит в соответствии с критериями Далласа. Инфильтрация миокарда только макрофагами и Т-клетками может наблюдаться в случаях с COVID-19 с различной степенью, но такие результаты также неспецифичны для клинически значимого миокардита, поскольку сердце является наиболее частым органом, пораженным при мультисистемном воспалительном синдроме. Другой потенциальный механизм повреждения сердца, который был предложен, – это прямое проникновение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки сердца без обязательного попадания в миоциты, которое задокументировано при аутопсиях в виде прямой эндотелиальной инфекции и идентификацией вирусных частиц в эндотелиальных клетках с помощью электронной микроскопии, но полученных данных недостаточно, чтобы сделать вывод о том, что эндотелиальный тропизм является основным механизмом повреждения сердца. Еще один возможный механизм повреждения включает микрососудистые и макрососудистые тромбы вследствие гиперактивации иммунной системы, которые могут способствовать окклюзии сосудов и гибели клеток, – о наличии микротромбов в сердце на сегодняшний день сообщается примерно в 10% случаев [20, 21]. Диагностическая ценность ЭМБ при остром миокардите выше, если она выполняется в течение 2 недель с момента появления симптомов, возможно, различия во встречаемости признаков были также обусловлены различным таймингом процедуры. Согласно соглашению

экспертов, ЭМБ является рекомендованной при впервые возникшей сердечной недостаточности с нарушением гемодинамики или новых желудочковых аритмиях (рекомендация класса I) [22]. Однако в условиях пандемии сроки и точные критерии для ЭМБ остаются неясными – рутинно использовать ЭМБ для диагностики миокардита на фоне COVID-19 не рекомендуется, учитывая крайне низкую частоту выявления (менее 5%) и неясные терапевтические последствия [23].

Алгоритм диагностики миокардита при COVID-19 отражен в позиции ESC о миокардите и сердечной недостаточности во время пандемии COVID-19 (2020):

- миокардит следует заподозрить у пациентов с COVID-19 с болью в груди с резким началом, изменениями сегмента ST, с нарушениями сердечного ритма, гемодинамической нестабильностью;

- могут обнаруживаться: дилатация левого желудочка (ЛЖ), глобальные или сегментарные нарушения сократимости ЛЖ и значительное повышение концентраций сердечных тропонинов и мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) без значимого поражения коронарного русла;

- миокардит следует подозревать у пациентов с COVID-19 с острой сердечной не-

достаточностью или кардиогенным шоком без ранее диагностированного сердечно-сосудистого заболевания;

- коронарная КТ-ангиография должна быть предпочтительной для исключения сопутствующей патологии;

- МРТ сердца (при наличии) может быть выполнена для дальнейшей диагностической тактики;

- эндомикардиальная биопсия не рекомендуется для пациентов с COVID-19 при подозрении на миокардит.

На настоящий момент экспертным сообществом еще не сформулированы рекомендации по лечению миокардита, связанного с SARS-CoV-2 [24]. Алгоритм визуализации при подозрении на повреждение миокарда у пациента с COVID-19, предложенный коллективом авторов F. Catapano et al., 2021 [25], представлен на рисунке 1.

Электрокардиография (ЭКГ) при миокардите не является патогномоничной: описаны различные модели ЭКГ от синусовой тахикардии и эктопических сокращений до подъема сегмента ST и инверсии зубца T. Результаты ЭКГ, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, вероятно, отражают комбинированные эффекты острой и хронической кардиальной патологии, поскольку факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний широко распространены в этой популяции. Из-

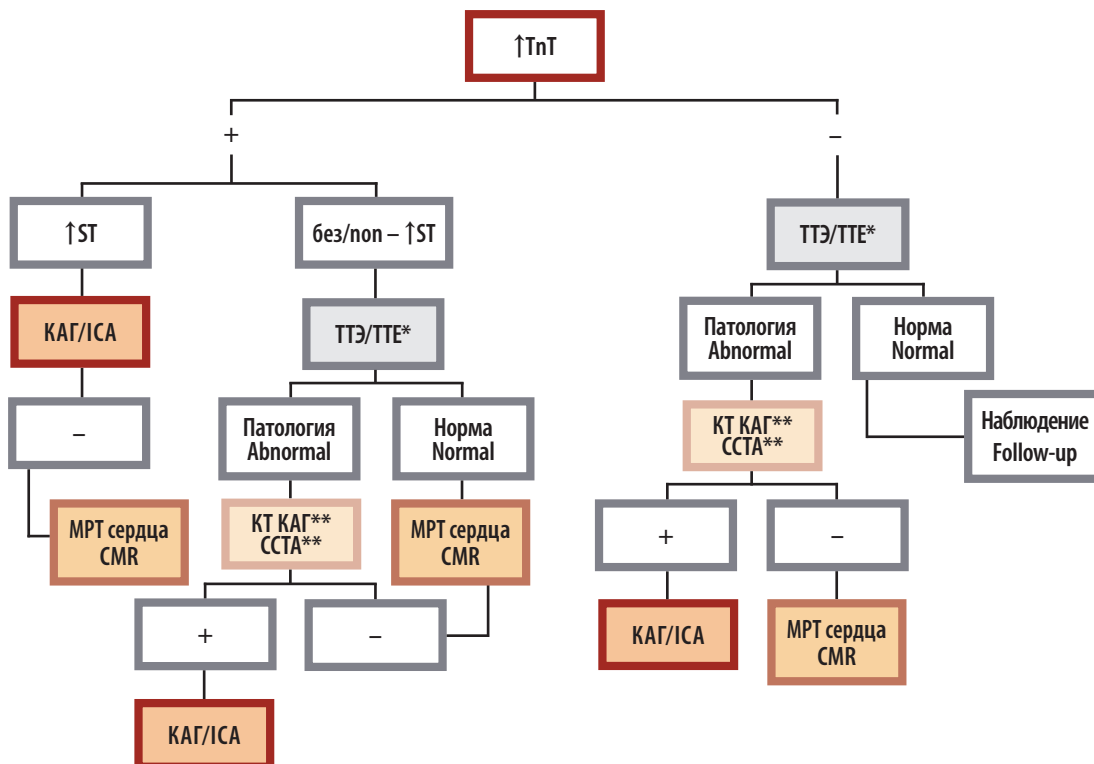


Рисунок 1. Предлагаемый алгоритм визуализации при подозрении на повреждение миокарда у пациента с COVID-19. Адаптировано из F. Catapano et al. [25]

Figure 1. Suggested flowchart for imaging management of suspected cardiac injury in COVID-19 patients. Abridged from F. Catapano et al. [25]

Примечание: ↑TnT – повышение уровня тропонина T, ↑ST – подъем сегмента ST, КАГ – коронароангиография, ТТЭ – трансторакальная эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография, КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронароангиография, * – выполняется прикроватно, ** – может использоваться для исключения коронарной патологии, интерстициальной пневмонии, тромбозомболии легочной артерии

Note: ↑TnT – troponin T elevation; ↑ST – ST elevation; ICA invasive coronary angiography; TTE – transthoracic echocardiography; CMR – cardiac magnetic resonance; CTA cardiac computed tomography angiography; * – bedside; ** – can be considered to triple rule-out CAD, interstitial pneumonia and pulmonary embolism.

менения ЭКГ, связанные с неблагоприятным исходом при коронавирусной пневмонии, включают фибрилляцию предсердий, удлинение интервала QT, изменения сегмента ST и зубца T, желудочковую тахикардию и фибрилляцию [26]. Изменения сегмента ST и эхокардиографические отклонения в контексте соответствующего клинического сценария позволяют заподозрить 2 различных типа повреждения миокарда: с диффузными изменениями сегмента ST, связанными с глобальной бивентрикулярной дисфункцией (возможно, отражающими диффузное воспалительное повреждение миокарда) и региональными изменениями сегмента ST, связанными с региональными аномалиями движения стенки (возможно, отражающими региональное ишемическое повреждение миокарда из-за макро- или микрососудистого тромбоза) [27].

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) при клиническом подозрении на повреждение миокарда и миокардит у пациентов с COVID-19 представляет собой первый важный инструмент кардиовизуализации. По данным проспективного международного исследования, в которое были включены 1216 пациентов из 69 стран на шести континентах, патологические изменения при ТТЭ наблюдались у половины всех пациентов с COVID-19, которым проводилась эхокардиография, и визуализация изменила тактику у одной трети пациентов. Наиболее частые изменения включали глобальную дисфункцию (ЛЖ), регионарные нарушения движения стенок, диастолическую дисфункцию, дисфункцию правого желудочка (ПЖ) и перикардиальный выпот. У большинства пациентов с лабораторным повышением уровня биомаркеров функция ЛЖ сохранялась, а фракция выброса ЛЖ была < 50% только у 35% пациентов. Тяжелая желудочковая дисфункция или тампонада наблюдалась у 15% пациентов [28]. В международном многоцентровом когортном исследовании, включавшем 7 больниц в Нью-Йорке и Милане, среди 305 госпитализированных пациентов с коронавирусной пневмонией повреждение миокарда, определявшееся как повышение уровня тропонинов, у пациентов с серьезными эхокардиографическими аномалиями было тесно связано с повышенным риском внутрибольничной смертности. Напротив, повышение уровня тропонина без серьезных эхокардиографических аномалий не было значимым предиктором повышения смертности. Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) имели регионарные аномалии движения стенки на ТТЭ в 100% случаев, по сравнению с 20% пациентов с другими причинами повышения тропонина. Несомненно, в соответствующем клиническом сценарии ТТЭ должна рассматриваться среди пациен-

тов с инфекцией COVID-19 и биомаркерным свидетельством повреждения миокарда для идентификации кандидатов для ускоренного инвазивного вмешательства, а также предоставляет полезную прогностическую информацию. Однако не позволяет достоверно дифференцировать миокардит как патогенетическую причину повреждения миокарда [27].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – неинвазивный метод визуализации, играет ключевую роль в диагностике миокардиального повреждения и миокардита. Возможности параметрической МРТ – уникальный инструмент для количественной оценки тканевой структуры миокарда. Обществом сердечно-сосудистого магнитного резонанса (SCMR) рекомендованы протоколы МРТ для сканирования пациентов с инфекцией COVID-19, которые должны выполняться на основе конкретного клинического вопроса с акцентом на сердечную функцию и характеристики ткани миокарда.

Показания к МРТ у пациентов в активной или фазе выздоровления COVID-19

1. У взрослых:

- дисфункция левого и / или правого желудочков (сердечная недостаточность);
- миокардит (включая системные воспалительные заболевания);
- перикардит;
- инфаркт миокарда с необструктивными коронарными артериями (MINOCA);
- боль в груди (хронический коронарный синдром);
- острый инфаркт миокарда;
- стресс-индуцированная кардиомиопатия такоцубо;
- желудочковая аритмия, предотвращенная остановка сердца;
- легочная гипертензия;
- васкулит.

2. У детей:

- васкулит;
- дисфункция левого и / или правого желудочка (сердечная недостаточность);
- гипервоспалительный синдром или признаки синдрома Kawasaki;
- острый васкулит;
- кардиогенный шок.

Потенциальные находки, связанные с COVID-19, включают острый и хронический миокардит, перикардит, сердечную недостаточность – лево- и правожелудочковую, острые коронарные синдромы, инфаркт миокарда с нормальными коронарными артериями, коронарную эктазию типа Kawasaki (особенно у детей) и кардиомиопатию такоцубо [29].

Последовательности изображений МРТ чувствительны к изменениям тканей во время миокардита независимо от этиологии и обнаруживают изменения сигнала, которые являются результатом, но не определяют происхождение наблюдаемого воспаления.

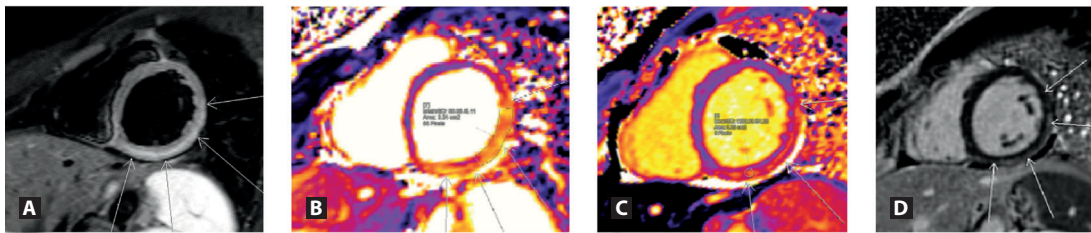


Рисунок 2. А: Относительное повышение интенсивности МР-сигнала миокарда – импульсная последовательность (ИП) TIRM – В: T2-релаксометрия: время релаксации миокарда в свободной стенке ЛЖ > 60 мс; С: повышение времени T1 релаксации миокарда ЛЖ > 1200 мс, D: зоны отсроченного контрастного накопления в ИП PSIR

Figure 2. A: Relative increase in the intensity of the MRI signal of the myocardium (TIRM) B: T2-mapping: relaxation times of the myocardium in the free wall of the LV > 60 ms; C: increased T1 relaxation time of the LV myocardium > 1200 ms, D: delayed contrast enhancement of the left ventricle free wall (PSIR)

Патофизиологические изменения включают: отек (как внутриклеточный, так и интерстициальный); расширение сосудистого русла миокарда с гиперемией; повышение проницаемости сосудов; повреждение кардиомиоцитов с потерей целостности клеточной мембраны; некроз кардиомиоцитов; инфильтрация воспалительных клеток или макрофагов; отложение коллагена с образованием интерстициального фиброза и рубцов. Величина и пространственная протяженность этих изменений зависят от тяжести воспаления, новейшие методы картирования позволяют количественно определять их степень.

При МРТ повышенное содержание воды в интерстиции миокарда (отек) при миокардите вызывает увеличение времени релаксации T2. Собственное время релаксации T1 также увеличивается из-за отека как внут-

риклеточного, так и внеклеточного, гиперемии и повышения капиллярной проницаемости, а также в областях некроза и фиброза миоцитов. Отсроченное контрастное усиление выявляет острый некроз миоцитов, очаговый фиброз и рубцевание и, в некоторой степени, острый внеклеточный отек. Межклеточный объем (ECV) может также увеличиваться за счет внеклеточного отека, гиперемии и повышения капиллярной проницаемости в областях некроза и фиброза. На основе современных критериев (Lake Louise 2018) используется сочетание признаков, и МРТ признаки острого воспаления миокарда подтверждаются, если определяется хотя бы один положительный критерий в каждой из двух категорий: маркер на основе T2 для отека и маркер на основе T1 для ассоциированного повреждения миокарда (рис. 2) (табл. 1) [30].

Признак Sign	Последовательности Sequences	Диагностические критерии Diagnostic criteria
Отек Edema	T2-взвешенное изображение с подавлением жира (STIR) T2-weighted image with fat suppression (STIR)	Региональный высокий T2 Regional high T2
	T2-картирование T2-mapping	Глобальный коэффициент T2 $\geq 2,0$ по отношению к скелетной мышце Global coefficient T2 ≥ 2.0 in relation to skeletal muscle
Гиперемия Hyperemia	Раннее контрастное усиление (T1-взвешенное изображение) Early contrast enhancement (T1-weighted image)	Отношение интенсивности сигнала миокард / скелетная мышца $\geq 4,0$ Myocardial / skeletal muscle signal intensity ratio ≥ 4.0
	T1-картирование T1-mapping	Региональное или глобальное увеличение времени релаксации миокарда T1 или межклеточного объема (ECV) Regional or global increase in relaxation time of myocardium T1 or intercellular volume (ECV)
Некроз / фиброз Necrosis / fibrosis	Позднее контрастное усиление (LGE) Late Contrast Enhancement (LGE)	Области с высокой интенсивностью сигнала при неишемической картине распределения Areas with high signal intensity with a non-ischemic distribution pattern
	T1-картирование T1-mapping	Региональное или глобальное увеличение времени релаксации миокарда T1 или межклеточного объема (ECV) Regional or global increase in relaxation time of myocardium T1 or intercellular volume (ECV)

Таблица 1. Критерии Lake Louise (2018)

Table 1. Criteria for Lake Louise (2018)

У пациентов в острую фазу заболевания COVID-19 МРТ сердца обычно не проводят, поскольку гемодинамическая нестабильность и дыхательная недостаточность делают визуализацию невозможной. Поэтому большинство публикаций содержит результаты исследований, выполненных в среднем в срок около месяца. Kotecha et al. сообщают о результатах МРТ у 148 госпитализированных пациентов с COVID-19, у всех из которых было острое миокардиальное повреждение, определяемое повышенным уровнем тропонина. В среднем через 2 месяца после выздоровления 54% пациентов имели признаки повреждения миокарда на МРТ. Картина неишемического (воспалительного) фиброза была выявлена в 32% и ишемического у 28%, в том числе у 9 пациентов наблюдались и то, и другое, 8% пациентов имели доказательства (возможно, все еще продолжающегося) воспаления миокарда в этот поздний момент времени. О симптомах у пациентов не сообщалось [31]. В другом исследовании, при МРТ сердца у 26 профессиональных спортсменов после перенесенного COVID-19 4 человека (15%) имели результаты, указывающие на миокардит, и еще 8 спортсменов (30,8%) продемонстрировали LGE без повышения уровня T2, указывающего на предшествующее повреждение миокарда [32]. По данным Raman et al. при МРТ сердца у 58 пациентов с умеренным и тяжелым COVID-19, поступивших на лечение в больницу Оксфордского университета, доказательства острого повреждения миокарда, преимущественно в виде изменения времени T1, выявлены примерно у трети госпитализированных пациентов (26%), воспалительный паттерн позднего контрастного усиления – в 11,5%. Кроме того, время T1 миокарда умеренно коррелировало с сывороточными маркерами (С-реактивный белок, количество лейкоцитов, количество нейтрофилов и уровень прокальцитонина), указывая на то, что аномальные тканевые характеристики были связаны с воспалением, а также было независимо связано с неблагоприятными клиническими исходами [33]. Вышеописанные результаты явно контрастируют с обескураживающими показателями Puntmann et al., где в небольшом когортном исследовании случайным образом отобранным пациентам, перенесшим COVID-19, выполнялось МРТ сердца; медиана времени до исследования – 67 дней, средний возраст составил 49 лет, доля госпитализированных 33% (большая часть пациентов амбулаторные). Доля патологических тканевых характеристик миокарда при МРТ составляла 73% с повышенным T1, 60% с повышенным T2. Частота выявления позднего контрастного усиления составила 32% у перенесших COVID-19 (несмотря на то, что 18% этих пациентов изначально были бес-

симптомными) и 7% в контрольной группе. Показатели тканевых характеристик были интерпретированы авторами как продолжающееся воспаление миокарда у 60% пациентов. Эта статья 2020 года стала самой востребованной публикацией кардиологического профиля за последние 10 лет (исходя из статистики скачивания) и имеет рекордную частоту цитирования [34].

Группой авторов ретроспективно проанализированы результаты МРТ сердца у 45 госпитализированных пациентов с диагнозом активного COVID-19 и среднетяжелым течением заболевания, повышением уровня тропонина и / или клинически подозреваемым миокардитом по критериям ESC [19], направленных на МРТ сердца в период с апреля по октябрь 2021 года. Исследования выполнялись на томографе Siemens Aera 1.5 Тесла, методически протокол сканирования и анализ изображений проведены согласно рекомендациям SCMR для миокардита и руководству по стандартизированной интерпретации и постобработке изображений при сердечно-сосудистой МРТ 2020 года [35, 36]. Для подтверждения признаков острого миокардита на МРТ использовались критерии Lake Louise 2018. Средний возраст пациентов составил 51 год, медиана от начала заболевания COVID-19 до МРТ сердца составила 16 дней (11;26). Среди самых частых изменений тканевых характеристик миокарда наблюдалось повышение средних референсных значений $T1 \geq 2\sigma$ в 13 случаях (28%) и $T2 \geq 2\sigma$ в 15 (33%), при этом позднее контрастное усиление наблюдалось всего у 13% (в том числе у пациентов с ОКС), а позитивное сочетание критериев миокардита по Lake Louise выявлены в 8 случаях (18%). Полученные нами результаты значительно ниже ожидаемых, согласно вышеприведенным литературным данным и с учетом характеристик группы: направлялись на МРТ пациенты госпитальные, с наличием клинически подозреваемого миокардита, в сравнительно раннем сроке заболевания. Инфаркт миокарда обнаружен в 3 случаях (6%), перикардиальный выпот в 9 (20%).

Сравнение исследований, основанных на определении миокардита у пациентов с коронавирусной инфекцией методом МРТ, выявляет существенную вариативность описанных изменений и некоторые важные методологические различия в характеристиках когорты (возраст, сопутствующие заболевания, тяжесть заболевания, время от постановки диагноза, отсутствие данных МРТ сердца до заболевания); различия в интервалах между острым заболеванием и МРТ-сканированием, которые приводят к изменениям чувствительности импульсных последовательностей. Также наблюдаются разночтения в интерпретации данных параметрических

МР-последовательностей как нормальные или патологические, обусловленные сложными техническими особенностями стандартизации референсных значений времени релаксации миокарда и ограничением диагностической эффективности этих параметров в диагностике миокардита (AUC T1 – 89 (71–99), AUC T2 – 80 (73–86)). Острый миокардит не является единственной причиной изменения тканевых характеристик при параметрической МРТ: отек миокарда и повышение T2 может быть результатом венозного застоя при острой и хронической сердечной недостаточности, встречается при других механизмах миокардиального повреждения, вызванного инфекцией COVID-19, теоретически может быть лекарственно индуцирован (применением дексаметазона, препаратами инфузионной терапии). Умеренное повышение времени T1 миокарда также не является патогномичным только для острого воспаления миокарда или отека, но определяется при диффузном фиброзе или инфильтрации. Отсроченное контрастное усиление может быть результатом предшествовавшего повреждения миокарда – наблюдение за ишемическим или неишемическим контрастным усилением в популяциях пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний может отражать несвязанные события до COVID-19. Следовательно, при использовании в качестве автономных маркеров острого или хронического воспаления, T1 и LGE могут привести к переоценке распространенности воспаления миокарда при COVID-19, если они не сочетаются с тканевым маркером отека миокарда (картирование T2 или T2-взвешенные изображения). Но несмотря на то, что наличие сочетания как положительного маркера на основе T2, так и маркера на основе T1 повышает специфичность для диагностики острого воспаления миокарда, наличие только одного (например, маркера на основе T2 или T1) может по-прежнему поддерживать диагноз острого воспаления миокарда в соответствующем клиническом сценарии, хотя и с меньшей специфичностью [30]. Повышение T1 и T2 наиболее заметно во время раннего острого

воспаления: по мере ослабления острого воспаления и отека ткани связанное с этим удлинение времени релаксации T1 и T2 также уменьшается, в большей степени это характерно для T2, которое постепенно снижается уже после 5–10 дней от начала симптоматики острого миокардиального воспаления с тенденцией к нормализации к 5 неделям наблюдения [37].

Заключение

Влияние COVID-19 на структуру, функцию и свойства тканей сердца остается предметом для дискуссии. В настоящий момент неишемическое «миокардиальное повреждение» и миокардит при COVID-19 продолжают существовать в единой клинической парадигме, а морфологические критерии острого вирусного миокардита, как и критерии миокардиального повреждения при параметрической МРТ, требуют дальнейшего изучения. Изменения тканевых характеристик миокарда, охарактеризованные при МРТ, распространены у пациентов во время активного COVID-19 и у реконвалесцентов, но причинно-следственные связи этих изменений с симптомами и будущими сердечными событиями еще не известны. Несмотря на то, что гистологически подтвержденный лимфоцитарный миокардит, по-видимому, не является распространенным явлением при COVID-19 и источником повышения тропонина в большинстве случаев, сохранение кардиальных симптомов после выздоровления может быть связано с миокардиальным повреждением, а его распространенность, выявляемая лабораторно и по данным МРТ, независимо от механизма может иметь значительные последствия на социальном уровне, учитывая количество пациентов с симптоматическим COVID-19. Это подчеркивает роль последовательностей параметрического картирования в МРТ сердца, поскольку они количественно оценивают текущее воспаление и могут пролить свет на эволюцию повреждения миокарда, связанного с COVID-19.

REFERENCES

1. Ammirati E., Frigerio M., Adler E.D., Basso C., Birnie D.H., Brambatti M., Friedrich M.G., Klingel K., Lehtonen J., Moslehi J.J., Pedrotti P., Rimoldi O.E., Schultheiss H.-P., Tschope C., Cooper Jr L.T., Camici P.G. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*, 2020, vol. 13(11), pp. e007405.
2. Wang X., Bu X., Wei L., Liu J., Yang D., Mann D.L., Ma A., Hayashi T. Global, Regional, and National Burden of Myocarditis From 1990 to 2017: A Systematic Analysis Based on the Global Burden of Disease Study 2017. *Front Cardiovasc Med*, 2021, vol. 8, pp. 692990.
3. Amvrosieva T.V., Mitkovskaya N.P., Bohush Z.F., Arinovich A.S., Balysh E.M. Vozbuditeli virusnyh miokarditov [The causative agents of viral myocarditis]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnyye riski*, 2020, vol. 4, no. 1, pp. 817–823. (in Russian).
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J Oxford Academic*, 2019, vol. 40(3), pp. 237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
5. Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D., Biasco L., Pedrazzini G., Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail*, 2020, vol. 26(6), pp. 470–475.
6. Lala A., Johnson K.W., Januzzi J.L., Russak A.J., Paranjpe I., Richter F., Zhao S., Somani S., Van Vleck T., Vaid A. et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 76(5), pp. 533–546. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.007.
7. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020, vol. 5(7), pp. 811–818.
8. Singh S., Desai R., Gandhi Z., Fong H.K., Doreswamy S., Desai V., Chockalingam A., Mehta P.K., Sachdeva R., Kumar G. Takotsubo Syndrome in Patients with COVID-19: a Systematic Review of Published Cases. *SN Compr Clin Med*, 2020, vol. 6, pp. 1–7. doi: 10.1007/s42399-020-00557-w.

9. Fox S.E., Lameira F.S., Rinker E.B., Vander Heide R.S. Cardiac Endotheliitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19. *Ann Intern Med*, 2020, vol. 173(12), pp. 1025-1027.
10. Creel-Bulos C., Hockstein M., Amin N., Melhem S., Truong A., Sharifpour M. Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2020, vol. 382(21), pp. e70.
11. Suh Y.J., Hong H., Ohana M., Bompard F., Revel M.-P., Valle C., Gervaise A., Poissy J., Susen S., Hékimian G. et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 2021, vol. 298(2), pp. E70-E80.
12. Roshdy A., Zaher S., Fayed H., Gerry J. Coghlan COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies. *Front Cardiovasc Med*, 2021, vol. 7, pp. 626975. doi: 10.3389/fcvm.2020.626975.
13. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A., Jain S.S., Burkhoff D., Kumaraiah D., Rabbani L.R., Schwartz A., Uriel N. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2020, vol. 141(20), pp. 1648-1655.
14. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D.S., I Cerini M., Farina D., Gavazzi E., Maroldi R., Adamo M., Ammirati E., Sinagra G., Lombardi C.M., Metra M. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020, vol. 5(7), pp. 819.
15. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395(10229), pp. 1054-1062.
16. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Blagova O.V., Kukleva A.D., Bogacheva G.A., Kurilina E.V., Kalinin D.V., Bagdasaryan T.R., Semeyonova L.A., Gretsov E.M., Ergeshov A.E., Fomin V.V. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologija*, 2020, vol. 60(7), pp. 4-10. doi: 10.18087/cardio.2020.7.n1209
17. Halushka M.K., Vander Heide R.S. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*, 2021, vol. 50, pp. 107300.
18. Aretz H.T., Billingham M.E., Edwards W.D., Factor S.M., Fallon J.T., Fenoglio Jr J.J., Olsen E.G., Schoen F.J. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*, 1987, vol. 1(1), pp. 3-14.
19. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B., Fu M., Heliö T., Heymans S., Jahns R., Klingel K., Linhart A., Maisch B., McKenna W., Mogensen J., Pinto Y.M., Ristic A. 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, vol. 34(33), pp. 2636-2648, 2648a-2648d.
20. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K., Gianatti A., Pellegrini D., Nasr A., Kutys B., Guo L., Cornelissen A., Mori M., Sato Y., Pescetelli I., Brivio M., Romero M., Guagliumi G., Virmani R., Finn A.V. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 2021, vol. 77(3), pp. 314-325.
21. Fox S.E., Vander Heide R.S. COVID-19: The Heart of the Matter-Pathological Changes and a Proposed Mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, vol. 26(3), pp. 217-224.
22. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M., Frustaci A., Jessup M., Kuhl U., Levine G.N., Narula J., Starling R.C., Towbin J., Virmani R. et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease a Scientific Statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*, 2007, vol. 116(19), pp. 2216-2233.
23. Cenko E., Badimon L., Bugiardini R., Claeys M.J., de Luca G., de Wit C., Derumeaux G., Dorobantu M., Duncker D.J., Eringa E.C. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc Res*, 2021, Sep 16, cvab298. doi: 10.1093/cvr/cvab298.
24. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J*, 2021, Nov 16, ehab697. doi: 10.1093/eurheartj/ehab697.
25. Catapano F., Marchitelli L., Cundari G., Cilia F., Mancuso G., Pambianchi G., Galea N., Ricci P., Catalano C., Francone M. Role of advanced imaging in COVID-19 cardiovascular complications. *Insights Imaging*, 2021, vol. 12(1), pp. 28. doi: 10.1186/s13244-021-00973-z.
26. Long B., Brady W.J., Bridwell R.E., Ramzy M., Montrieff T., Singh M., Gottlieb M. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med*, 2021, vol. 41, pp. 96-103.
27. Giustino G., Croft L.B., Stefanini G.G., Bragato R., Silbiger J.J., Vicenzi M., Danilov T., Kukar N., Shaban N., Kini A. et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 76(18), pp. 2043-2055.
28. Dweck M.R., Bularga A., Hahn R.T., Bing R., Lee K.K., Chapman A.R., White A., Di Salvo G., Sade L.E., Pearce K., Newby D.E., Popescu B.A., Donal E., Cosyns B., Edvardsson T., Mills N.L., Haugaa K. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, vol. 21(9), pp. 949-958.
29. Kelle S., Bucciarelli-Ducci C., Judd R.M., Kwong R.Y., Simonetti O., Plein S., Raimondi F., Weinsaft J.W., Wong T.C., Carr J. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2020, vol. 22(1), pp. 61.
30. Ferreira V.M., Schulz-Menger J., Holmvang G., Kramer C.M., Carbone I., Sechtem U., Kindermann I., Gutberlet M., Cooper L.T., Liu P., Friedrich M.G. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72(24), pp. 3158-3176.
31. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y., Kumar K., Vimalasvaran K., Thornton G., Patel R., Chacko L., Brown J.T., Coyle C. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42(19), pp. 1866-1878.
32. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J., Zareba K.M., Obarski T.P., Simonetti O.P., Daniels C.J. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering from COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol*, 2021, vol. 6(1), pp. 116-118.
33. Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M., Filippini N., Griffanti L., Alfaro-Almagro F., Okell T., Sheerin F., Xie C., Mahmood M., Mózes F.E. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EclinicalMedicine*, 2021, vol. 31, pp. 100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.
34. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020, vol. 5(11), pp. e203557.
35. Schulz-Menger J., Bluemke D.A., Bremerich J., Flamm S., Fogel M.A., Friedrich M.G., Kim R.J., von Knobelsdorff-Brenkenhoff H., Kramer C.M., Pennell D.J., Plein S., Nagel E. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance – 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2020, vol. 22(1), pp. 19.
36. Kramer C.M., Barkhausen J., Bucciarelli-Ducci C., Flamm S.D., Kim R.J., Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2020, vol. 22(1), pp. 17.
37. von Knobelsdorff-Brenkenhoff H., Schüler J., Dogangüzel S., Dieringer M.A., Rudolph A., Greiser A., Kellman P., Schulz-Menger J. Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, vol. 10(2), pp. e005242. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005242.

Поступила 06.08.2021