

*О.В. Веремейчик*

## ПОРАЖЕНИЕ МИОКАРДА ПРИ COVID-19

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. С.М. Полякова*

*Кафедра патологической анатомии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*O.V. Veremeichik*

## MYOCARDIAL DAMAGE IN COVID-19

*Tutor: associate professor S.M. Polyakova*

*Department of Pathological Anatomy*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Вызывая стойкие нарушения со стороны дыхательной системы, SARS-CoV-2 обладает выраженным действием на сердечно-сосудистую систему. В статье показаны варианты поражения миокарда при COVID-19.

**Ключевые слова:** миокардит, COVID-19.

**Resume.** Causing persistent disorders of the respiratory system, SARS-CoV-2 has a pronounced effect on the cardiovascular system. The article shows options for myocardial damage in COVID-19.

**Keywords:** myocarditis, COVID-19.

**Актуальность.** В условиях пандемии COVID-19 вопросы патогенеза данной болезни являются приоритетом научного сообщества. Вызывая стойкие нарушения со стороны дыхательной системы, SARS-CoV-2 обладает выраженным действием на сердечно-сосудистую систему, степень тяжести и длительность проявлений которых до конца не изучена.

Имея представление о ранее изученных вирусных заболеваниях, можно предположить достаточно серьезные отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне COVID-19. Одним из спорных и до конца не изученных проявлений коронавирусной болезни-2019 является миокардит.

**Цель:** показать возможность развития миокардита у больных при подтвержденной COVID-инфекции и изучить морфологические изменения миокарда.

**Задачи:**

1. Доказать возможность повреждения миокарда при COVID-19.
2. Изучить варианты повреждения миокарда при COVID-19.

**Материал и методы.** Изучены аутопсийные данные 40 пациентов с подтвержденной ПЦР методом назофарингеальных мазков COVID-инфекцией. Все больные находились на стационарном лечении. Проводились традиционные методы исследования: вскрытие и макроскопическое описание, гистологический метод с окраской гематоксилином и эозином и по ЛИ.

**Результаты и их обсуждение.** Миокардит – воспалительное заболевание миокарда, подтвержденное наличием установленных гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев. Исследовать миокард можно с помощью лабораторной диагностики крови (характерные изменения: повышение СОЭ, лейкоцитоз, повышение тропонинов), ЭКГ (характерные изменения: изменение сегмента ST и зубца T), эхокардиографии (характерные изменения: выраженное диффузное

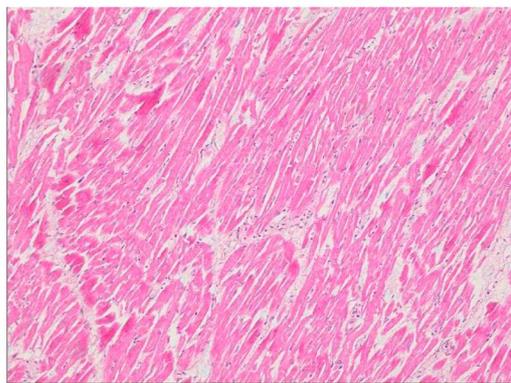
снижение сократимости и утолщение стенок левого желудочка) и МРТ (может проводиться с контрастом). Однако для верификации диагноза требуется проведение эндомикардиальной биопсии. Чаще всего она проводится из правого желудочка доступом через бедренную или яремную вену, биопсия из левого желудочка требует доступа через бедренную артерию чаще выполняется после пересадки сердца. Биопсия предсердий и межпредсердной перегородки небезопасна в связи с малой толщиной их стенок [1]. Биоптат исследуется гистологически, иммунологически и иммуногистохимически. Даллаские критерии вирусного миокардита – наличие воспалительной инфильтрации миокарда и (или) повреждение прилежащих кардиомиоцитов с некрозом неишемического характера. Марбургские критерии вирусного миокардита – наличие не менее 14 клеток (обычно лейкоцитов) на площади в 1 мм<sup>2</sup> (при гистологическом исследовании) и более 7 CD3+ положительных Т-лимфоцитов на площади в 1 мм<sup>2</sup> (при иммуногистохимическом исследовании) [2].

По литературным данным, клинические проявления миокардита при COVID-19 встречаются в 5-7% случаев [4]. Описан ряд гистологически и гистохимически подтверждённых случаев развития вирусного лимфоцитарного миокардита. Так, итальянское исследование доказало возможность развития острого лимфоцитарного COVID-19 ассоциированного миокардита, имеющего следующие предпосылки: умеренное повышение сегмента ST в V1-V2 и aVR отведениях, реципрокная депрессия ST в V4-V6 отведениях, повышение тропонина T (135-107-106 нг/л при норме не более 14 нг/л), повышение NT-proBNP (512 пг/л при норме меньше 153 пг/л). Диагноз был подтверждён проведением эндомикардиальной биопсии. Так, в биоптате были обнаружены диффузные воспалительные инфильтраты Т-лимфоцитов (CD3+ >7/мм<sup>2</sup>) с выраженным интерстициальным отёком и ограниченными очагами некроза. Молекулярный анализ, однако, не подтвердил присутствие генома SARS-CoV-2 в миокарде [3].

В Российской литературе описано 32 случая подтверждённого лимфоцитарного миокардита в рамках COVID-19 [2]. Все пациенты имели тяжёлую форму заболевания, лечение проходило с использованием искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). На ЭКГ у всех четверых наблюдался подъем сегмента ST, сепсиса не наблюдалось. Проводились традиционные методы исследования: вскрытие и макроскопическое описание, гистологический метод с окраской гематоксилином и эозином, толуидиновым синим и по Ван Гизону. Серийные срезы изучались иммуногистохимически. Макроскопически определяется дилатация камер сердца, гипертрофия стенки левого желудочка, миокард дрябловатый с мелкими желтовато-красноватыми очагами. Микроскопически было выявлено наличие лимфомакрофагальных инфильтратов в интерстиции (более 14 CD45+ лимфоцитов и более 7 CD37+ лимфоцитов). В 26 (81%) случаях обнаруживается эндотелиит и деструктивно-продуктивный коронарит. Особенностью данного исследования является доказательство наличия вирусной РНК в образцах миокарда (в кардиомиоцитах и клетках инфильтрата - преимущественно в макрофагах) методом ПЦР в реальном времени (РВ-ПЦР) во всех 32 случаях (100%).

На фоне COVID-19 возможно также развитие фульминантного миокардита (ФМ). ФМ – молниеносное тяжёлое воспалительное повреждение миокарда вирусом SARS-CoV-2.

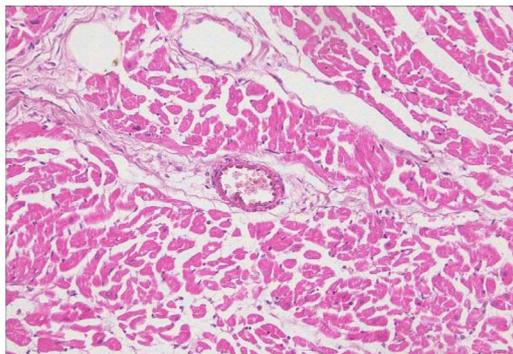
Басигин (CD147, EMM PRIN) – белок человека из семейства иммуноглобулинов, экспрессирующийся на многих типах клеток, в том числе эпителиальных клетках, эндотелиальных клетках и Т-лимфоцитах, запускает работу металлопротеиназ – белков, перестраивающих внеклеточное вещество в тканях [9]. Проникновение с участием рецепторов к холестерину. Вирус COVID-19 способен вмешиваться в процесс взаимодействия холестерина с SR-B1 (рецептор для липопротеинов высокой плотности), что облегчает его попадание в клетку [10]. Точный патофизиологический механизм развития ФМ на фоне COVID-19 до конца не изучен [6]. Рассматривается несколько механизмов: SARS-CoV-2 опосредованное воспаление и повреждение миокарда вследствие снижения регуляции миокардиального АПФ2. S-белок SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 рецептором хозяина и проникает в клетку [8]. Рецепторы АПФ2 находятся преимущественно в клетках лёгких, кардиомиоцитах и эндотелиоцитах. Вирус подавляет экспрессию АПФ2 рецепторов, а т.к. АПФ2 в первую очередь превращает ангиотензин I и II в кардиопротекторные пептиды, его потеря ведет к повреждению сердца и эндотелиальной дисфункции [7]. Прямое вирусное повреждение сосудистой стенки с развитием эндотелиальной дисфункции и «цитокиновым штормом», вызванный дисбалансом Т-хелперных клеток 1 и 2 типа [5]. Клинически миокардит фигурировал в диагнозе лишь в одном случае (молодой пациент 35 лет). Во всех остальных случаях основным диагнозом выставлялась ИБС или инфаркт миокарда, что не получило подтверждения при вскрытии. Макроскопически в 15 случаях определялась дилатация камер сердца, миокард был дрябловатый с мелкими желтовато-красноватыми очагами. Микроскопическое исследование выявило наличие во всех изученных случаях лимфо-макрофагальные инфильтраты в интерстиции, что отвечало далласским критериям диагноза вирусного миокардита (рис. 1 и рис. 2). В 20 случаях обнаруживался эндотелиит и деструктивно-продуктивный коронарит, в клетках эндотелия определялись вирусные включения (рис. 3 и рис. 4). В 12 случаях в миокарде отмечались участки фрагментированных кардиомиоцитов с краевым стоянием лейкоцитов. При окраске по Ли отмечались некрозы отдельных групп кардиомиоцитов (рис. 5 и рис. 6). Распределение случаев миокардита по половому признаку: на 40 случаев приходится 20 женщин и 20 мужчин. Распределение по возрасту следующее: до 30 лет – 1 случай, 30-34 года – 0 случаев, 35-55 лет – 8 случаев, 56-70 лет – 17 случаев, 71-80 лет – 8 случаев, 81 и выше – 6 случаев.



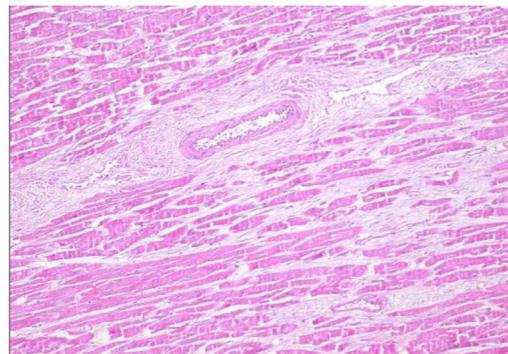
**Рис. 1**–Миокард с лимфогистиоцитарной инфильтрацией. (№ 1) Окраска гематоксилином и эозином.



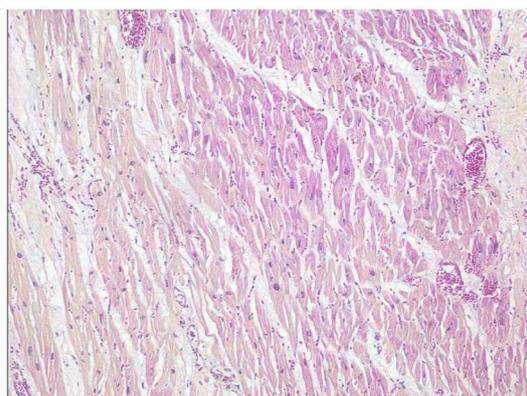
**Рис. 2**–Миокард с лимфогистиоцитарной инфильтрацией. (№ 2) Окраска гематоксилином и эозином.



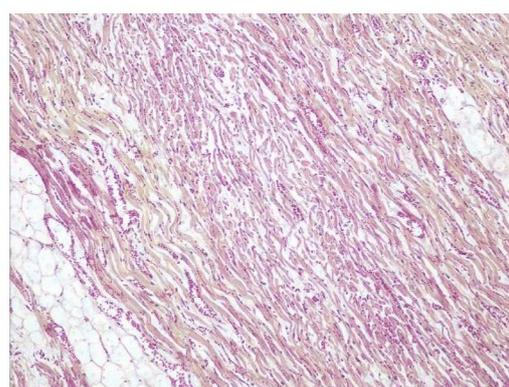
**Рис. 3**—Деструктивно-продуктивный коронарит (№ 1). Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 4**—Деструктивно-продуктивный коронарит (№ 2). Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 5**—Миокардит (№ 1). Окраска по ЛИ.



**Рис. 6**—Миокардит (№ 2). Окраска по ЛИ.

**Выводы:** при COVID-инфекции возможно: развитие острого лимфоцитарного вирусного миокардита, вирусное поражение эндотелия мелких сосудов миокарда, повреждение прилежащих кардиомиоцитов с некрозом не ишемического характера.

#### Литература

1. Опыт проведения биопсии миокарда в терапевтической клинике: отбор пациентов, непосредственные результаты, значение в выборе тактики лечения. / О. В. Благова, В. А. Сулимов, А. В. Недоступ и др. // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №5. – С.121.
2. Клиникоморфологическая характеристика SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда. / Е. А. Коган, А. Д. Куклева, Ю. С. Березовский и др. // Архив патологии. – 2021. – №4. – С. 5–13.
3. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. / S. Sala, G. Peretto, M. Gramegna and others. // European Heart Journal. – 2020. – №41. – С. 1861–1862.
4. Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19 (4 аутопсийных наблюдения). / Е. А. Коган, Ю. С. Березовский, А. Д. Куклева и др. // Архив патологии. – 2020. – №5. – С.57–62.
5. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. / I. C. Kim, J. Y. Kim, H. A. Kim and others. // European Heart Journal. – 2020. – №41. – С.1859.
6. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. / О. Ш. Ойноткинова, О. М. Масленникова, В. Н. Ларина и др. // Академия медицины и спорта. – 2020. – №2. – С.28-40.

7. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. / A. M. South, D. I. Diz, M.C. Chappell // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. – 2020. – №5. – С.1084-1090.
8. Coronaviruses as the cause of respiratory infections. / V. M. Corman, J. Lienau, M. Witzenthath. // Der Internist. – 2019. – №11. – С.1136–1145.
9. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. / Wang K. // Biorvix. – 2020.
10. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. / W. Congwen. // Nature Metabolism. – 2020. – №2. – С. 1391-1400.