

3) выявлено поражение двух клапанов: аортального и митрального;

4) течение заболевания осложнилось достаточно редким осложнением – формированием абсцесса селезенки. Последний протекал со стертой клинической картиной, был выявлен по данным УЗИ и КТ.

Заключение. У лиц с врожденными пороками сердца после перенесенной инфекции существует возможность возникновения ИЭ с последующим поражением клапанного аппарата сердца и развитием осложнений в течении заболевания. Все это требует тщательного динамического (клинического и ДЭхоКГ) амбулаторного наблюдения за указанной группой пациентов, о чем необходимо напомнить врачам поликлиник.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Sidorenko LS. Spleen changes in infectious endocarditis (according to ultrasound diagnostics): PhD abstract. Moscow, 2007; 24 p. Russian (Сидоренко Л.С. Изменения селезенки при инфекционном эндокардите (по данным ультразвуковой диагностики): автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2007; 24 с.).

2. Vavilov PA, Zaitseva RS. Mitral-aortic prosthetics in infectious endocarditis. Cardiovascular Diseases 2008; 6: 45. Russian (Вавилов П.А., Зайцева Р.С. Митрально-аортальное протезирование при инфекционном эндокардите. Сердечно-сосудистые заболевания 2008; 6: 45).

3. Shevchenko YuL, Berezovets IG, Popov LV, et al. Infective endocarditis of the valvular prosthesis: Retrospective analysis of surgical treatment. Cardiovascular Diseases 2008; 6: 59. Russian (Шевченко Ю.Л., Березовец И.Г., Попов Л.В. и др. Инфекционный эндокардит клапанного протеза: ретроспективный анализ хирургического лечения. Сердечно-сосудистые заболевания 2008; 6: 59).

4. Tyurin VP, Sidorenko LS, Ryabov AL, et al. Spleen abscesses in infectious endocarditis. Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center 2011; 6 (2): 28–32. Russian (Тюрин В.П., Сидоренко Л.С., Рябов А.Л. и др. Абсцессы селезенки при инфекционном эндокардите. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2011; 6 (2): 28–32).

5. Shestakova AV, Kadyraliev BK, Litvinov VV. Clinical-morphological assessment of the spleen state in infectious endocarditis. Medical Almanac 2017; 48 (3): 93–5. Russian (Шестакова А.В., Кадыралиев Б.К., Литвинов В.В. Клинико-морфологическая оценка состояния селезенки при инфекционном эндокардите. Медицинский альманах 2017; 48 (3): 93–5).

УДК 616.127–002: [616.98:578.834.1] –07

Обзор

МИОКАРДИТ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР)

В. А. Сергеева — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, кандидат медицинских наук; **Т. Е. Липатова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук.

COVID-19 ASSOCIATED MYOCARDITIS: MECHANISMS OF PATHOGENESIS, PROBLEMS OF DIAGNOSTICS (REVIEW)

V.A. Sergeeva — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Assistant Professor at the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, PhD; **T.E. Lipatova** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc.

Дата поступления — 16.08.2021 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Сергеева В. А., Липатова Т. Е. Миокардит при инфекции COVID-19: патогенетические механизмы, сложности диагностики (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 571–577.

В обзоре обобщена актуальная информация по воспалительному миокардиальному повреждению при инфекции COVID-19. В качестве литературных источников использованы наиболее актуальные работы 2020–2021 гг., а также более ранние источники, содержащие фундаментальные сведения соответствующей тематики; наиболее значимая информация по обсуждаемой проблеме приведена в статье (всего 50 работ). Использованы запросы: «миокардит», «миокардиальное повреждение», «COVID-19» — в поисковых системах PubMed/MedLine, eLibrary. Анализ актуальной международной литературы продемонстрировал убедительные доказательства возможного развития миокардита в рамках новой коронавирусной инфекции. Значительные сложности представляет гистологическая верификация миокардиального повреждения, ассоциированного с COVID-19, так как в условиях тяжелого течения инфекции выполнение эндомиокардиальной биопсии не всегда возможно. В связи с этим статистические данные не отражают полной информации о распространенности миокардитов, ассоциированных с COVID-19. Не окончательно прояснены все механизмы патогенеза воспалительного повреждения миокарда. Для улучшения прогноза пациентов с миокардитом при инфекции COVID-19 требуется дальнейшее изучение проблемы и выработка унифицированных подходов к диагностике и лечению.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, миокардит, миокардиальное повреждение, сердечно-сосудистая система.

Sergeeva VA, Lipatova TE. COVID-19 associated myocarditis: mechanisms of pathogenesis, problems of diagnostics (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 571–577.

The review summarizes actual information on inflammatory myocardial injury in COVID-19. The most update works from 2020–2021 were used as the literature sources, as well as earlier research containing fundamental information on the relevant topic. The substantial information is reflected in the review. Used queries: myocarditis, myocardial injury, COVID-19 — in the search engines PubMed/MedLine, eLibrary. The analysis of current international literature has demonstrated convincing evidence of the possible development of myocarditis in case of new coronavirus infection. The histological verification of myocardial injury associated with COVID-19 presents significant difficulties, since in

conditions of a severe course of infection; it is not always possible to perform endomyocardial biopsy. In this regard, the statistics do not reflect complete information on the prevalence of COVID-19 associated myocarditis. All mechanisms of the pathogenesis of inflammatory myocardial injury have not been completely clarified. Due to the ambiguity of the prognosis of patients with COVID-19 associated myocarditis, further study of the problem is required.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, myocarditis, myocardial injury, cardiovascular system.

Введение. Миокардит — воспалительное заболевание сердца, вызываемое преимущественно вирусами [1, 2]. В актуальных европейских и российских рекомендациях острый миокардит характеризуется развертыванием клинической картины до постановки диагноза в срок до одного месяца. При развитии на фоне воспаления миокарда дисфункции сердца в виде дилатационной кардиомиопатии или фиброза без сохранения воспаления заболевание трактуется как воспалительная кардиомиопатия [3, 4]. Взаимодействие острый миокардит с кардиомиоцитами при этом до конца не прояснено. Известно о как прямом повреждающем действии вирусов на клетки миокарда, так и иммуноопосредованном. Кардиотропность вирусов подтверждается их возможностью проникать в клетки миокарда и вызывать воспаление. Для идентификации внутриклеточной локализации вируса используют гистологическую верификацию биоптата с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией, при котором выявляют присутствие вирусного генома и определяют клинический порог, позволяющий дифференцировать и активную вирусную инфекцию, и латентную. Не все вирусы обладают способностью к прямому повреждению кардиомиоцитов. Интерес с этой точки зрения представляет вирус SARS-CoV-2, являющийся причиной сегодняшней пандемии.

Целью настоящей работы является обобщение актуальной информации по воспалительному миокардиальному повреждению при инфекции COVID-19.

Для написания обзора использованы запросы: «миокардит», «миокардиальное повреждение», «COVID-19» — в поисковых системах PubMed/MedLine, eLibrary. Проанализированы результаты международных научных публикаций по представленной тематике, содержащие актуальные сведения по интересующей проблеме. Обработано более 450 различных литературных источников, содержащих информацию по воспалительному миокардиальному поражению при инфекции COVID-19. Наиболее информационно значимые 50 источников, включающие сведения за 2020–2021 гг., приводятся в данном обзоре.

Вероятные патогенетические механизмы развития миокардиального повреждения при COVID-19. В настоящее время в литературе встречается по крайней мере шесть патогенетических механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы в рамках инфекции COVID-19:

1. Прямое повреждающее действие вируса SARS-CoV-2 связывают с проникновением в кардиомиоциты через ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ-2) рецептора, что приводит к развитию вероятного миокардита [5].

2. Формирование патологического системного воспалительного ответа, называемого еще «цитокиновым штормом», при котором отмечается гиперпродукция цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-22, ИЛ-17 и др., что приводит к развитию повреж-

дения ткани миокарда и полиорганной недостаточности [6, 7].

3. Поражение микроциркуляторного русла, ведущую роль в котором играет прямое повреждающее действие вируса на клетки эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции [8].

4. Метаболический дисбаланс потребности миокарда в кислороде и его доставки вследствие гипоксемии на фоне повреждения легочной ткани [8].

5. Развитие протромботического состояния на фоне системного воспалительного процесса, клиническими проявлениями которого являются тромбоэмболия системы легочных артерий (ТЭЛА), тромбозы глубоких вен (ТГВ), ишемический инсульт, острый коронарный синдром (ОКС) [9].

6. Нарушение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), связанное со снижением экспрессии рецепторов АПФ-2 при высокой вирусной нагрузке SARS-CoV-2, и повышение концентрации ангиотензина-2, реализующего свои системные эффекты (активация симпатoadrenalной системы, повышение артериального давления, увеличение кислородной потребности миокарда, вазоконстрикция, развитие фиброза, активация ряда воспалительных цитокинов и нарушения в системе гемостаза) [10].

Электролитный дисбаланс, преимущественно гипокалиемия, у пациентов с коронавирусной инфекцией развивается под воздействием целого ряда перечисленных патогенетических механизмов (гипоксемия, гипертермия, гиперкатехоламинемия, ишемия) и способствует развитию аритмий, в том числе жизнеугрожающих [11]. Особенно тяжелая ситуация наблюдается у коморбидных и пожилых пациентов, у которых могут быть дополнительные факторы риска развития нарушения сердечного ритма [8, 12]. В свете негативного влияния на сердечно-сосудистую систему в литературе широко обсуждается вопрос о кардиотоксичности ряда медикаментозных препаратов, используемых в лечении инфекции COVID-19 (антивирусные, антимикробные и противомалярийные препараты, кортикостероиды и др.) [13, 14].

Среди представленных патогенетических механизмов, оказывающих влияние на вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, для развития непосредственно миокардиального воспаления наибольшее значение придается прямому повреждающему действию вируса SARS-CoV-2 на кардиомиоциты, т.е. его кардиотропности и системному воспалительному ответу — «цитокиновому шторму», развитие которого определяет тяжесть состояния пациентов и обуславливает полиорганные поражения (рисунок).

Представители семейства бета-коронавирусов SARS-CoV, ставшего причиной развития тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в Китае в 2002 г., и MERS-CoV, который был идентифицирован как причина респираторного синдрома Среднего Востока в 2012 г., продемонстрировали кардиотропность [15, 16]. Близкое родство вируса SARS-CoV-2, вызывающего новую коронавирусную инфекцию, с этими вирусами позволило высказать гипотезу о наличии у него тех же свойств. Однако в ряде за-

Ответственный автор — Сергеева Виктория Алексеевна
Тел.: +7 (937) 8007081
E-mail: viktoriasergeeva@mail.ru



Вероятные механизмы развития миокардита при инфекции COVID-19 (красные стрелки отражают основные механизмы, синие пунктирные — дополнительные негативные воздействия на состояние миокарда; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система)

рубежных клинических наблюдений подвергается сомнению тот факт, что вирус SARS-CoV-2 обладает прямым повреждающим действием на кардиомиоциты и способен вызывать миокардит. Так, по результатам исследования гистологического материала, полученного в ходе эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) прижизненно и аутопсии у пациентов, умерших от COVID-19, в большинстве случаев удалось установить наличие лимфоцитарной инфильтрации, фокального некроза и интерстициального отека; было выявлено присутствие вирусных частиц в тканевых макрофагах, но непосредственно в кардиомиоцитах они обнаружены не были [17, 18]. Предположительно, выявление вирусных частиц в макрофагах можно объяснить фазой виремии или миграцией зараженных альвеолярных макрофагов за пределы легочной ткани [17–20].

Публикации отечественных авторов не многочисленны, однако, судя по последним данным, исследователям удалось обнаружить геном вируса SARS-CoV-2 внутриклеточно в ходе аутопсии при исследовании ткани миокарда умерших от инфекции COVID-19 с клиническим диагнозом «миокардит». Отмечено также, что помимо вовлечения миокарда в патологический процесс наблюдается развитие эндо- и перикардита, коронарита и ДВС-синдрома [21]. Представляют интерес результаты небольших клинических наблюдений немецких ученых из Берлина, в которых факт наличия внутриклеточной РНК SARS-CoV-2 также установлен [22]. Их коллеги из Гамбурга сообщают, что присутствие SARS-CoV-2 в сердечной ткани не обязательно вызывает воспалительную реакцию, соответствующую клиническому миокардиту, таким образом отмечая диссоциацию клинических проявлений миокардиального повреждения и гисто-

логической картины в миокарде [23]. L. Chen с соавт. высказывают гипотезу, что помимо возможности получения ложноотрицательных результатов ПЦР во время отбора образцов ткани для гистологического исследования, учитывая низкую общую экспрессию рецептора АПФ-2 в клетках миокарда, есть вероятность того, что тропизм SARS CoV-2 для сердца маловероятен [6]. Отдельный интерес представляет единичное клиническое наблюдение эозинофильного миокардита, выявленного по данным аутопсийного исследования, у погибшего от новой коронавирусной инфекции 17-летнего афроамериканца. Патологический процесс в миокарде мог развиваться независимо от инфекционного процесса, при этом течение его усугубилось на фоне тяжелой формы инфекции COVID-19, что способствовало развитию летального исхода [24]. Ввиду неоднородности данных и недостаточного объема публикаций с результатами гистологических исследований сделать окончательный вывод о наличии или отсутствии прямого повреждающего механизма воздействия SARS-CoV-2 на кардиомиоциты не представляется возможным. Вследствие этого ведущим механизмом, приводящим к поражению миокарда в рамках инфекции COVID-19, в литературе чаще рассматривается активация клеточного и гуморального иммунного ответа.

Иранские ученые из Керманского университета и их коллеги из Индии считают «цитокиновый шторм» ключевым звеном в патогенезе новой коронавирусной инфекции [7]. Взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с АПФ-2 — рецепторами моноцитов и макрофагов нарушает их адаптивные иммунные ответы против вируса. При заражении моноциты мигрируют в ткани, где становятся инфицированными резидентными макрофагами, позволяя вирусам распространяться

по всем органам. Данные ЭМБ и аутопсии в большинстве приведенных клинических наблюдений пациентов с COVID-19 подтверждают это [17–20]. Моноциты и макрофаги, инфицированные SARS-CoV-2, могут продуцировать большое количество различных типов провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые способствуют локальному воспалению тканей и опасной системной воспалительной реакции, называемой «цитокиновым штормом». И локальное воспаление тканей, и цитокиновый шторм играют фундаментальную роль в развитии осложнений, связанных с COVID-19, таких как миокардиальное повреждение и острый респираторный дистресс-синдром (РДС), который является основной причиной смерти пациентов с COVID-19 [25]. Многочисленные исследования демонстрируют, что у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 отмечаются высокие концентрации ИЛ-1b, интерферона гамма (ИФ-с), регуляторного фактора интерферона-10 (РФИ-10) и моноцитарного хемотаксического белка — 1 (МХБ-1) [25, 26]. У пациентов с наиболее тяжелым течением инфекционного процесса выявлены высокие концентрации колониестимулирующего фактора гранулоцитов, РФИ-10, МХБ-1, макрофагального воспалительного белка — 1А (МБВ-1А) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а), что подтверждает взаимосвязь цитокинового шторма и тяжести течения инфекции COVID-19 [7]. При миокардиальном повреждении отмечены высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ФНО-а [26–28]. Гиперпродукция и активация этих провоспалительных цитокинов может быть ответственна за апоптоз или некроз кардиомиоцитов. Немногочисленные описания в литературе фульминантных форм миокардита при инфекции COVID-19 также обусловлены развитием цитокинового шторма [20].

Немаловажное значение в развитии миокардиального повреждения в целом играет фактор регионарной ишемии, который может быть обусловлен несколькими патогенетическими механизмами. Во-первых, в литературе приводятся данные о взаимодействии вируса SARS-CoV-2 с эндотелиальными клетками, вследствие чего развивается эндотелиальная дисфункция и повреждение микроциркуляторного русла. Гистологически такая картина напоминает микроваскулит [8]. Во-вторых, состояние ишемии может быть следствием гипоксемии, связанной со значительным поражением легочной ткани в рамках инфекции COVID-19 [28]. В-третьих, есть небольшое количество работ, опирающихся на предположение о воздействии вируса SARS-CoV-2 на эритроциты. По мнению L. Wenzhong и L. Hualan, поверхностные белки SARS-CoV-2 способны связываться с бета-цепью гемоглобина, в результате чего порфирин диссоциирует от железа, что приводит к гемической гипоксии. Это состояние сопровождается повышением уровня ферритина в сыворотке крови [29].

Нарушение работы РААС вносит весомый вклад в прогрессирование миокардиального повреждения и способствует усугублению имеющейся сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. По мнению некоторых авторов, окончательное понимание взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с РААС позволит прояснить клиническую картину и спрогнозировать исход заболевания [10]. В настоящее время известно, что входение вируса SARS-CoV-2 в клетку происходит благодаря связыванию spike-белка вируса с рецептором АПФ-2. Известно, что АПФ-2 — это трансмембранный гликопротеин I типа, который

представлен практически во всех органах (высокий уровень экспрессии АПФ-2 отмечен на поверхности альвеолярных клеток II типа, в сердце, почках, сосудистом эндотелии, головном мозге, печени, яичках и кишечнике) [6, 8, 10]. Вирус SARS-CoV-2 вызывает дисбаланс в системе АПФ-2, сопровождающийся снижением уровня защитного ангиотензина (АТ) — 1–7 на фоне роста количества АТ II, который вызывает вазоконстрикцию, цитокиноподобную активность, задержку натрия и развитие фиброза. В ряде источников закрепился термин «АТ II шторм» [30]. В результате первоначально вызванное коронавирусом SARS-CoV-2 острое повреждение легких, миокарда, сосудов и других органов может усиливаться. Многочисленные литературные обзоры и метаанализы демонстрируют, что пациенты старшей возрастной группы, мужского пола, а также имеющие коморбидные состояния в виде артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета и анамнез сердечно-сосудистых событий имеют риск тяжелого течения COVID-19 [11,12]. Примечательно, что все эти факторы ассоциированы с нарушением работы РААС и снижением АПФ-2 [10].

Одним из актуальных предметов обсуждения проблемы миокардиального поражения является кардиотоксичность используемых при лечении инфекции COVID-19 лекарственных средств. По мнению некоторых авторов, применение определенных препаратов может инициировать развитие лекарственного миокардита [31]. Наиболее часто в литературе упоминаются противомаларийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) и их комбинация с антибактериальными препаратами (азитромицин), которые способствуют удлинению продолжительности интервала QT, в результате чего может развиться полиморфная желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [13]. Сходный побочный эффект отмечен у противовирусного препарата лопинавир (ритонавир). Нежелательными являются также лекарственные взаимодействия фавипиравира с антикоагулянтами, статинами, антиаритмиками [14]. Описаны прямые кардиотоксичные влияния интерферонов а и b [31]. Использование метилпреднизолона может привести к задержке жидкости, повышению артериального давления, электролитным нарушениям [31]. Перспективный для лечения тяжелых форм инфекции COVID-19 ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб способен вызывать артериальную гипертензию, повышать метаболизм статинов [31]. Очевидно, применение указанных препаратов может усугубить патологический процесс при наличии миокардита или иного варианта миокардиального повреждения, поэтому при их назначении рекомендован строгий мониторинг состояния пациента и осторожное титрование доз.

Подходы к диагностике миокардита в рамках инфекции COVID-19. N. Hendren с соавт. предложил ввести новое понятие для обозначения кардиологических проявлений новой коронавирусной инфекции: острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром (acute COVID-19 cardiovascular syndrome, ACovCS), включающий широкий спектр сердечно-сосудистых и тромботических осложнений инфекции, вызываемой SARS-CoV-2 [32]. В состав острого COVID-19-ассоциированного сердечно-сосудистого синдрома входят аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков), острое миокардиальное повреждение, фульминантный миокардит, выпотной перикардит, тампонада сердца, артериальные и венозные

тромботические нарушения в виде ОКС, инсульта, ТЭЛА, ТГВ. У большинства больных выявляются признаки легочной гипертензии [32].

В условиях ковидных клиник ЭМБ и гистологическая верификация характера поражения миокарда проводятся в единичных случаях, в связи с этим частота встречаемости миокардитов среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией остается не изученной. Есть лишь отдельные публикации, посвященные этому. Так, проанализировав доступные литературные источники, содержащие результаты ЭМБ и аутопсий пациентов с новой коронавирусной инфекцией, Kawakami R. с соавт. пришли к выводу о том, что миокардит в рамках COVID-19 является достаточно редким клиническим проявлением; частота подтвержденного миокардита в образцах ткани миокарда суммарно составила 4,5% [33]. По другим источникам, около 7% смертей пациентов с COVID-19 обусловлено миокардитом [20].

Наиболее часто зарубежные авторы пользуются термином «myocardial injury» — «миокардиальное повреждение»; встречаются формулировки: «клинически ожидаемый» или «вероятный миокардит», ассоциированный с инфекцией COVID-19 [5, 6, 34]. По имеющейся статистике, от 15 до 35% пациентов с COVID-19 имеют различные формы миокардиального повреждения [34]. Анализ значительного числа клинических наблюдений показал, что диагноз миокардиального повреждения устанавливается преимущественно на основании повышенного уровня тропонинов I, T (TI, TT) [35]. Естественно, что повышению уровня кардиоспецифичных маркеров может способствовать широкий спектр патологических процессов в миокарде, поэтому ряд авторов предлагает расширить спектр диагностических подходов определением мозгового натрийуретического пептида (НУП) и неинвазивными инструментальными методами (электрокардиографией (ЭКГ), эхокардиографией (ЭхоКГ), а при наличии возможностей — магнитно-резонансным исследованием сердца (МРТ)) [36–38].

Первоначально авторы одного из самых цитируемых китайских исследований продемонстрировали, что повышение высокочувствительного тропонина I (ВЧ-Т1) у пациентов с инфекцией COVID-19 ассоциировалось с острым повреждением миокарда [39]. Н. Yang с коллегами отмечали поражение сердца при повышении уровня ВЧ-Т1 в сыворотке крови, превышающего верхний предел референсного диапазона (>28 пг/мл) [40]. Их коллеги из Китая сообщали об остром повреждении миокарда, определяемом при значении тропонина Т (ТТ), превышающем верхний предел 99-го перцентиля [41]. Р. Deng с коллегами предлагают использовать, помимо ВЧ-Т1, также показатели креатинфосфокиназы МВ-фракции (КФК-МВ), миоглобин, N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид (про-НУП) и креатинин как маркеры высокого риска госпитальной летальности и считают их определение необходимым для прогнозирования выживания пациентов с миокардиальным повреждением [42]. В рамках опубликованного совместно итальянскими и австралийскими учеными крупного системного обзора и метаанализа, проведенного по результатам 55 исследований и охватившего более 11 тысяч пациентов с COVID-19, оценивали роль маркера КФК-МВ в прогностическом плане миокардиального повреждения. Было продемонстрировано, что сывороточные концентрации КФК-МВ, измеренные в течение 24–48 часов с момента поступления, практически во всех исследованиях были

статистически значимо выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19, у которых отмечалось прогрессирование заболевания, имелась потребность в искусственной вентиляции легких, а также у тех, кто не выжил во время наблюдения [43].

Мозговой натрийуретический пептид В-типа (НУП) и N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (про-НУП) являются количественными биомаркерами плазмы, обычно отражающими гемодинамический кардиальный стресс и в настоящее время играют центральную роль в диагностике сердечной недостаточности (СН) [44]. Высказано предположение, что повышение уровня натрийуретических пептидов может быть связано с сопутствующим нарушением сердечной функции при COVID-19. В крупном испанском обзоре в группе госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 высокая летальность отмечена среди лиц с наиболее высоким значением про-НУП. Среди них также наблюдались более частые декомпенсации СН и незначительная тенденция к развитию аритмий во время наблюдения [45]. Это исследование в целом подтверждает результаты предыдущего обзора итальянских авторов, также оценивающих роль НУП и про-НУП в прогнозировании исходов пациентов с COVID-19 [43]. Впрочем, в обоих обзорах не уточняется преобладающий механизм повреждения миокарда, приведший к повышению данных биомаркеров.

Среди инструментальных диагностических методов пациентам с миокардиальным повреждением в рамках инфекции COVID-19 повсеместно проводится ЭКГ. Данный метод не обладает высокой специфичностью, при миокардитах часто отмечаются псевдоинфарктные изменения конечной части сегмента ST, различные нарушения ритма и проводимости [35, 36]. В большинстве клинических наблюдений пациентов с миокардиальным повреждением в рамках COVID-19 результаты ЭКГ не были специфичными, отмечались подъемы сегмента ST, нарушения внутрисердечного проведения, синусовая тахикардия, инверсия зубцов Т в переднегрудных отведениях [36]. У некоторых пациентов отмечались переходящие атриовентрикулярные блокады [35].

ЭхоКГ — важный неинвазивный диагностический тест первой линии при обследовании на миокардит. Трансторакальная ЭхоКГ может помочь исключить другие причины СН, такие как инфаркт миокарда и клапанные пороки сердца [4]. Признаками миокардита по ЭхоКГ могут быть расширение полостей, диффузный гипокинез, снижение фракции выброса левого желудочка [4]. По данным обзора американских авторов, в большинстве представленных клинических наблюдений пациентов с COVID-19 и вероятным миокардитом при выполнении ЭхоКГ чаще всего отмечались снижение фракции выброса левого желудочка и диффузный гипокинез. Перикардиальный выпот наблюдался в 42% случаев [35]. Канадское общество эхокардиографии рекомендует проведение ЭхоКГ как начальный скрининговый тест пациентам с подтвержденной инфекцией COVID-19 или при подозрении на нее [46].

МРТ миокарда с парамагнитным контрастным усилением на сегодняшний день является самым информативным методом томографической визуализации очагов воспаления в миокарде, повреждения и некроза кардиомиоцитов [4]. Использование критериев Lake Louise имеет специфичность до 91% и чувствительность 67% для диагностики миокардита [4]. Однако не всегда техническое оснащение ковидного

госпиталя позволяет провести данное исследование, часто тяжесть состояния пациента не позволяет его выполнить. Обычно противопоказаниями служат: нестабильность гемодинамики, желудочковые нарушения ритма, АВ-блокада высокой градации [47]. Если препятствий для проведения исследования нет, то МРТ сердца можно безопасно использовать в качестве диагностического инструмента первой линии при обследовании пациентов с COVID-19 и подозрением на миокардиальное повреждение [25]. Следует отметить, что, несмотря на отсутствие значимых отклонений по результатам ЭКГ и ЭхоКГ, нормальные уровни биомаркеров повреждения миокарда и минимальный набор клинических симптомов или даже их отсутствие, данные МРТ могут свидетельствовать в пользу имеющегося миокардиального повреждения [47]. Основными проявлениями воспаления миокарда при МРТ у пациентов с COVID-19, по оценке различных авторов, были диффузный интерстициальный отек, позднее усиление гадолинием, наличие локального гипокинеза [34]. По наблюдению отечественных авторов, МРТ-признаки острого миокардита могут фиксироваться не только у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [48].

ЭМБ с последующей гистологической верификацией является наиболее точным методом подтверждения воспалительного характера миокардиального повреждения и определения его этиологии. У пациентов с инфекцией COVID-19 проведение данной диагностической процедуры бывает в большинстве случаев затруднительно. В литературе присутствуют ограниченные данные ЭМБ у таких пациентов. Наиболее частыми находками были Т-лимфатические инфильтраты с дегенерацией кардиомиоцитов и не-ишемическим некрозом [47]. Как уже было отмечено, не во всех образцах ткани миокарда обнаруживалась внутриклеточная РНК вируса SARS-CoV-2, наиболее часто вирусные частицы присутствовали в интерстициальных макрофагах [17, 18, 47]. Кроме того, есть свидетельства, что миокардит может быть случайной находкой на аутопсии у пациентов, прижизненно не имеющих в рамках новой коронавирусной инфекции клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы [24, 47].

Компьютерно-томографическая коронарография (КТК) — современное неинвазивное диагностическое исследование, позволяющее определить наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий, может быть полезно в сложных диагностических случаях, когда требуется исключение наличия у пациента ишемической болезни сердца (ИБС) при проведении дифференциальной диагностики миокардиального повреждения у пациентов с COVID-19 [48].

В настоящее время аккумулируется информация о внегочных полиорганных проявлениях новой коронавирусной инфекции. Очевидно, что пациенты, имеющие исходно коморбидные состояния, находясь в зоне риска в отношении прогноза на выздоровление. Миокардиальное повреждение, развивающееся при инфекции COVID-19, находится в зоне особого внимания исследователей, так как увеличивает летальность [49]. Предположительно несколько патогенетических механизмов ответственны за развитие миокардита, ассоциированного с COVID-19. Наиболее вероятен иммуноопосредованный механизм в рамках цитокинового шторма, продолжается обсуждение и прямого цитопатического воздействие вируса на кардиомиоциты. Дополнительное воздействие оказывают: эндотелиальная дисфункция, нарушение работы РААС, негативное медикаментозное

воздействие препаратов, назначаемых по поводу инфекции SARS-CoV-2 [5–14].

Установление диагноза «миокардит» с учетом особенностей работы ковидных клиник и тяжести состояния пациентов представляет значительные трудности. Термин «миокардиальное повреждение», базирующийся в основном, по данным литературы, на определении повышения уровня сердечного тропонина, является, по сути, более емким понятием, чем миокардит, так как может включать также состояния, обусловленные ишемией миокарда и кардиомиопатию Такоубо. Для подтверждения диагноза «миокардит» необходим дополнительный набор диагностических манипуляций: ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ и в конечном итоге ЭМБ, проведение которых не всегда возможно в условиях ковидного стационара. Опубликованные немногочисленные данные гистологических исследований миокарда при инфекции COVID-19 позволяют свидетельствовать о возможном бессимптомном течении миокардита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией [23].

Заключение. Проведенный обзор литературных источников продемонстрировал актуальность изучения патогенетических механизмов развития полиорганных поражений в рамках инфекции COVID-19. Диагностические подходы к ведению пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, в настоящий момент требуют глубокого систематического анализа. Необходима разработка унифицированных облегченных алгоритмов диагностики воспалительного поражения миокарда ввиду особенностей работы ковидных клиник и подчас невозможности осуществления трудных диагностических манипуляций. Ответы на многие вопросы могут быть получены в рамках проведения эпидемиологического исследования пациентов с миокардитом, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Dominguez F, Kuhl U, Pieske B, et al. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 178–87.
2. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. *Circ Res* 2017; 121: 803–18.
3. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini, et al. Current state of knowledge on etiology, 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; 34: 2636–48. URL: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz210>
4. Official website of the Russian Society of Cardiology. URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit.pdf
5. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and longterm implications. *Eur Heart J* 2020; 0: 1–3. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
6. Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 1097–100.
7. Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, et al. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci* 2020; 257: 118–102. URL: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118102>
8. Sergienko IV, Rezikina PK. New coronavirus infection COVID-19 and cardiovascular diseases. Features of therapy. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2021; 2 (43): 5–23. Russian (Сергиенко И.В., Резикина П.К. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: особенности терапии. Атеросклероз и дислипидемии 2021; 2 (43): 5–23). DOI: 10.34687/2219-8202.2021.02.0001.

9. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med* 2020; 9 (5): 1417. DOI: 10.3390/jcm9051417.
10. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* 2020; 76: 14–20. DOI: 10.1016/j. ejim. 2020.04.037.
11. Lazzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk and inflammation: mind the gap. *Circulation* 2020; 142 (1): 7–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 120.047293.
12. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology* 2020; 17 (5): 259–60.
13. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020; 57: 279–83. DOI: 10.1016/j. jcrc. 2020.03.005.
14. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11 (12): e0006034. DOI: 10.1371/journal. pnld. 0006034.
15. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24: 490–502.
16. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016; 36: 78–80.
17. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020; 22 (5): 911–5. DOI: 10.1002/ ejhf. 1828.
18. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19 associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J* 2020; 41: 3827–35.
19. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome [published correction appears in *Lancet Child Adolesc Health* 2020 Oct; 4 (10): e39]. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4 (10): 790–94. DOI: 10.1016/S2352-4642 (20) 30257-1.
20. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *Intensive Care Med* 2020; 46: 846–48.
21. Kogan EA, Berezovskiy YuS, Blagova OV, et al. Myocarditis in patients with COVID-19 confirmed by immunohistochemical. *Cardiology* 2020; 60 (7): 4–10. Russian (Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология* 2020; 60 (7): 4–10).
22. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail* 2020; 7 (5): 2440–7. DOI: 10.1002/ ehf2. 12805.
23. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol* 2020; 5 (11): 1281–5. DOI: 10.1001/ jamacardio. 2020.3551.
24. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, et al. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2c). *Fetal and Pediatric Pathology* 2020; 39 (3): 263–8. [Epubahead of print]. DOI: 10.1080/15513815.2020.1761491.
25. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).
26. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin* 2020; 35 (3): 266–71.
27. Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19) — induced cytokine release syndrome (CRS). *J Autoimmun* 2020; 111: 102452. URL: <https://doi.org/10.1016/j. jaut. 2020.102452>.
28. Tajbakhsh A, Hayat SMG, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2021; 19 (3): 345–57. DOI: 10.1080/14787210. 2020.1822737.
29. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. Available at: URL: <https://chemrxiv.org>. Accessed 2021 Oct 14.
30. Ramos SG, Rattis B, Ottaviani G, et al. ACE2 Down-Regulation May Act as a Transient Molecular Disease Causing RAAS Dysregulation and Tissue Damage in the Microcirculatory Environment Among COVID-19 Patients. *Am J Pathol* 2021; 191: 1154–64. DOI: 10.1016/j. ajpath. 2021.04.010.
31. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (18): 2352–71. DOI: 10.1016/j. jacc. 2020.03.031.
32. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 2020; 141 (23): 1903–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 120.047349.
33. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (3): 314–25.
34. Long B, Brady WJ, Koifman A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020 Jul; 38 (7): 1504–7. DOI: 10.1016/j. ajem. 2020.04.048.
35. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovasc Revasc Med* 2021 Feb; 23: 107–13. DOI: 10.1016/j. carrev. 2020.08.028.
36. Doyen D, Mocerri P, Ducieux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet* 2020; 395 (10235): 1516. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30912-0.
37. D'Andrea A, Di Giannuario G, Marrazzo G, et al. The role of multimodality imaging in COVID-19 patients: from diagnosis to clinical monitoring and prognosis. *G Ital Cardiol* 2021; 21: 345–53.
38. Esposito A, Palmisano A, Natale L et al. Cardiac magnetic resonance characterization of myocarditis-like acute cardiac syndrome in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 2462–5.
39. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061. DOI: <http://doi.org/10.1001/jama. 2020.1585>.
40. Yang X, Yu Y, Xu J, 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): 475–81.
41. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5 (7): 811–8.
42. Deng P, Ke Z, Ying B, et al. The diagnostic and prognostic role of myocardial injury biomarkers in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Chim Acta* 2020; 510: 186–90.
43. Zinellu A, Sotgia S, Fois AG, et al. Serum CK-MB, COVID-19 severity and mortality: An updated systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Advances in Medical Sciences* 2021; 66 (2): 304–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j. advms. 2021.07.001>.
44. Official website of the Russian Society of Cardiology. URL: https://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN. pdf
45. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 456–64. URL: <https://doi.org/10.1002/ ejhf. 2095>
46. Practice of echocardiography during the COVID-19 pandemic: guidance from the Canadian Society of Echocardiography. [Internet] 2020: 1–4. URL: http://csecho.ca/wp-content/uploads/2020/03/CSE-COVID-19-Guidance_English-1. pdf. Accessed Oct 8, 2021.
47. Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open* 2020 May 28; 2 (4): 278–85. DOI: 10.1016/j. cjco. 2020.05.005.
48. Konopleva YuYu, Petrova EV. Heart Damage with COVID-19 (Clinical Observations). *Radiology — Practice* 2020; 6 (84): 61–7. Russian (Коноплева Ю.Ю., Петрова Е.В. Поражение сердца при COVID-19 (клинические наблюдения). *Радиология — практика* 2020; 6 (84): 61–7).
49. Goha A, Mezue K, Edwards P, et al. COVID-19 and the heart: An update for clinicians. *Clin Cardiol* 2020; 43 (11): 1216–22. DOI: 10.1002/ clc. 23406.