

Коган Е. А.¹, Березовский Ю. С.², Благова О. В.¹, Куклева А. Д.¹, Богачева Г. А.¹, Курилина Э. В.³, Калинин Д. В.⁴, Багдасарян Т. Р.², Семенова Л. А.², Грецов Е. М.², Эргешов А. Э.², Фомин В. В.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

МИОКАРДИТ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТАМИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель	Несмотря на закономерное поражение сердца у больных с коронавирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, возможность развития лимфоцитарного миокардита в рамках COVID-19 остается недоказанной. Целью исследования было доказать возможность развития лимфоцитарного миокардита и изучить его морфологические особенности у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) тяжелого течения.
Материал и методы	Изучены аутопсийные данные 5 пациентов пожилого возраста (в среднем 74,8±4,4 года; 3 мужчины и 2 женщины) с новой коронавирусной инфекцией и двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения (стадии 3–4, оценка тяжести по данным компьютерной томографии). Диагноз COVID-19 установлен на основании типичной клинической картины и положительного результата исследования назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции. Все больные находились на лечении в различных стационарах, перепрофилированных для лечения больных с COVID-19. Проведено стандартное гистологическое исследование с окрасками гематоксилином и эозином, толуидиновым синим и по Ван Гизону. Серийные парафиновые срезы изучались иммуногистохимически с использованием панели антител к CD3, CD68, CD20, перфорину, toll-подобным рецепторам (toll-like receptors, TLR) 4-го и 9-го типов.
Результаты	Ни в одном случае миокардит не был заподозрен клинически, внесен в диагноз или указан в качестве возможной причины смерти. В качестве ошибочных диагнозов, не получивших подтверждения при аутопсии, фигурировали ИБС, острый инфаркт миокарда. При морфологическом исследовании препаратов сердца выявлена картина лимфоцитарного миокардита, отвечающая далласским критериям диагноза. Дана детальная характеристика инфильтрата в миокарде, описано сочетанное воспалительное поражение эндокарда и перикарда. При иммуногистохимическом исследовании с типированием клеточного инфильтрата подтверждены наличие CD3-позитивных Т-лимфоцитов, повышенная экспрессия рецепторов TLR-4. Во всех случаях выявлена картина коронарита, в том числе с тромбированием микрососудов.
Заключение	Получено морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение возможности развития лимфоцитарного вирусного миокардита при COVID-19. Особенности миокардита при COVID-19 являются наличие коронарита и возможность сочетания миокардита с лимфоцитарным эндо- и перикардитом.
Ключевые слова	COVID-19; SARS-CoV-2; коронавирус; миокардит; эндокардит; CD3 Т-лимфоциты; перфорин; TLR-4, TLR-9
Для цитирования	Kogan E. A., Berezovskiy Yu. S., Blagova O. V., Kukleva A. D., Bogacheva G. A., Kurilina E. V. et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):4–10. [Russian: Коган Е. А., Березовский Ю. С., Благова О. В., Куклева А. Д., Богачева Г. А., Курилина Э. В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):4–10]
Автор для переписки	Благова Ольга Владимировна. E-mail: blagovao@mail.ru

Сведений о природе и тем более морфологии поражения миокарда в рамках новой коронавирусной инфекции пока немного. Прежде всего на нечастое, но закономерное вовлечение сердца в единый патологический процесс при этом заболевании обратили внимание клиницисты. Так, по данным исследователей из Уханя, повреждение миокар-

да диагностировано в 12% случаев (всего изучен 41 больной) [1]. Отмечена четкая корреляция тяжелого течения (с переводом в отделения реанимации) и летальных исходов с развитием кардиальной симптоматики [2, 3].

Сообщается о нескольких клинических вариантах поражения сердца:

- 1) утяжеление течения хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца – ИБС, сердечной недостаточности, нарушений ритма) [4];
- 2) развитие острого инфаркта миокарда (ИМ) вследствие тромбоза как измененных, так и неизмененных коронарных артерий [5];
- 3) развитие кардиогенного шока, острой сердечной недостаточности у пациентов без предшествующих заболеваний сердца [6];
- 4) менее тяжелые проявления – аритмии, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), при эхокардиографии и пр. (не всегда клинически проявляющиеся) [7];
- 5) повышение уровня кардиоспецифических маркеров (тропонина, NT-proBNP и др.) в крови, которое отмечается у 8% больных и не всегда сопровождается клиническим ухудшением [2].

При этом для объяснения симптомов и лабораторных изменений чаще всего используется такое не вполне определенное понятие, как «острое повреждение миокарда». В соответствии с последним европейским консенсусом относительно ИМ [8] острое повреждение миокарда может быть диагностировано на основании увеличения уровня биомаркеров (тропонина) в отсутствие ишемии, его морфологическим доказательством является гибель кардиомиоцитов. Очевидно, что это понятие слишком общее; в частности, некроз миокарда в рамках тяжелого (в том числе вирусного) миокардита также подпадает под это определение. Вместе с тем при описании пациентов с коронавирусной инфекцией клиницисты стараются избегать термина «миокардит».

Это связано в первую очередь с жесткой приверженностью европейских экспертов по болезням миокарда к обязательной морфологической и иммуногистохимической верификации миокардита [9]. На момент написания этой статьи можно с осторожностью говорить лишь о двух верифицированных случаях своеобразного миокардита при COVID-19 [10, 11]. В то же время клинические данные (как отдельные случаи, так и серии наблюдений) свидетельствуют о высокой частоте «острого повреждения миокарда». Одним из самых важных механизмов такого повреждения является тромбоз, в том числе крупных коронарных артерий.

Называют также следующие механизмы повреждения сердца при COVID-19: связывание вируса в миокарде содержащимися там в большом количестве (как и в легких) ангиотензинпревращающим ферментом 2 в качестве функционального рецептора с последующей дисрегуляцией ренин-ангиотензиновой системы; индуцированный гипоксемией окислительный стресс с развитием внутриклеточного ацидоза и дисфункции митохондрий; поражение микроциркуляторного русла (повышенная проницаемость, ангиоспазм, микротромбозы с формированием

дефектов перфузии); синдром системного воспалительного ответа (цитокиновый шторм, неконтролируемое воспаление) [4]. Считается, что сама тяжелая респираторная инфекция может приводить к повышению уровня тропонина. Кроме того, потенциальной кардиотоксичностью обладает целый ряд препаратов, применяемых при COVID-19.

На этом фоне остаются недостаточно изученными конкретные морфологические проявления поражения миокарда у больных с новой коронавирусной инфекцией, по-прежнему не доказана возможность развития истинного лимфоцитарного вирусного миокардита при COVID-19, что делает настоящее исследование высоко актуальным.

Цель: доказать возможность развития лимфоцитарного миокардита и изучить его морфологические особенности у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) тяжелого течения.

Материал и методы

Изучены аутопсийные данные 5 пациентов пожилого возраста (в среднем $74,8 \pm 4,4$ года, 3 мужчины и 2 женщины) с новой коронавирусной инфекцией и двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения (стадии 3–4, оценка тяжести по данным компьютерной томографии – КТ).

Диагноз COVID-19 установлен на основании типичной клинической картины и положительного результата исследования назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Все больные находились на лечении в различных стационарах, перепрофилированных для лечения больных с инфекцией COVID-19. Аутопсии проводились в патологоанатомическом отделении ЦНИИ туберкулеза.

Всем больным при жизни выполнялось стандартное клиническое обследование, результаты которого будут представлены далее. Подробный анализ клинической картины не входил в задачи настоящего исследования (ввиду его посмертного характера).

Проводилось традиционное морфологическое исследование: вскрытие с макроскопическим описанием, гистологическое исследование препаратов сердца с окрасками гематоксилином и эозином, толуидиновым синим и по Ван Гизону. Серийные парафиновые срезы изучали иммуногистохимически по стандартным методикам. Использовали расширенную панель антител: к CD3, CD68 (CellMarque, кроличьи моноклональные антитела, титр разведения 1:1000), CD20 (CellMarque, кроличьи моноклональные антитела, титр разведения 1:500), перфоринам (CellMarque, мышьиные моноклональные антитела, титр разведения 1:50), toll-подобным рецепторам 4-го типа (toll-like receptors, TLR-4; GeneTex, кроличьи по-

ликлональные антитела, титр разведения 1:200), TLR-9 (GeneTex, кроличьи поликлональные антитела, титр разведения 1:50).

Оценку результатов исследования миокарда проводили с использованием далласских критериев миокардита [9].

Результаты

Клиническая характеристика больных

У 4 пациентов имелось ожирение, у всех – гипертоническая болезнь. Клинический диагноз ИБС выставлялся без достаточных оснований. У больного 79 лет в заключительном диагнозе фигурировал острый ИМ, который не был подтвержден при макро- и микроскопическом исследовании.

На ЭКГ у 2 пациентов зафиксирован подъем сегмента ST, в одном случае (см. ниже) отмечено появление лабильных отрицательных зубцов T. Достоверных клинических признаков сепсиса не наблюдалось. Во всех случаях возникла необходимость в проведении искусственной вентиляции легких. Смерть пациентов наступала на 10–14-й день заболевания от нарастающей сердечно-легочной недостаточности.

В качестве примера приводим историю болезни одного из пациентов, мужчины 75 лет, находившегося на лечении в Сеченовском Университете с 8 по 22 апреля 2020 г. В анамнезе – умеренная артериальная гипертония (подъемы артериального давления – АД до 160 и 70 мм рт. ст.). Поступил в клинику Сеченовского Университета на 6-й день после появления лихорадки до 39,0 °С, сухого кашля, болей в левой половине грудной клетки. При поступлении явлений дыхательной и сердечной недостаточности не было. SaO₂ 98%, частота сердечных сокращений (ЧСС) 86 уд/мин, ритм правильный, АД 110 и 80 мм рт. ст. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлены признаки кальциноза аорты и коронарных артерий, двусторонняя полисегментарная пневмония: участки уплотнения по типу «матовых стекол» во всех отделах легких с площадью поражения 50–75% и участками консолидации. Диагноз COVID-19 подтвержден при исследовании назофарингеального мазка методом ПЦР. Была начата терапия гидроксихлорохином, цефтриаксоном, эноксаприном 40 мг/сут.

Сохранялась ежедневная фебрильная лихорадка (до 39,6 °С), отмечено нарастание одышки, десатурации (до 70%). В связи с недостаточным эффектом ингаляции кислорода через назальные канюли (SaO₂ 87%) переведен в отделение реанимации. При поступлении выслушивались влажные хрипы в нижних отделах обоих легких, ЧСС 114 уд/мин, АД 90/50 мм рт. ст. На ЭКГ синусовый ритм, признаков гипертрофии миокарда и патологических зубцов Q нет, однако отмечено появление отрица-

тельных зубцов T во всех грудных отведениях с последующим их исчезновением (рис. 1, А–В).

При однократной эхокардиографии нарушений локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса левого желудочка 58%, систолическое давление в легочной артерии 42 мм рт. ст. В анализах крови отмечено увеличение уровня лейкоцитов с 4,4 до максимально 31,9 тыс., снижение уровня лимфоцитов с 1,3 до 0,5 тыс., увеличение СОЭ с 32 до 62 мм/ч, уровня С-реактивного белка с 75 до 254 мг/л, D-димера с 1,14 до 30,63 мг/л. Уровень тропонина составил 100 нг/мл (анализ проведен на 8-й день после ухудшения состояния и появления отрицательных зубцов T на ЭКГ). Проводились инвазивная вентиляция легких, терапия меропенемом, ванкомицином, лопинавиром-ритонавиром, тоцилизумабом, внутривенным введением преднизолона 60 мг/сут, фуросемидом до 100 мг без существенного эффекта. На 14-й день госпитализации больной умер вследствие асистолии и фибрилляции желудочков при явлениях полиорганной недостаточности. При аутопсийном исследовании коронарных артерий степень их стеноза не превысила 25%, данных, подтверждающих ИМ, не получено. Результаты микроскопического исследования миокарда (рис. 1, Г–Ж) будут охарактеризованы далее.

При *макроскопическом исследовании* сердец всех 5 пациентов отмечались дилатация камер сердца, пристеночные тромбы, как правило, в правом предсердии и желудочке, гипертрофия стенки левого желудочка (масса сердца колебалась от 300 до 430 г, толщина стенки левого желудочка 1,4–1,9 см, правого 0,3–0,5 см). Миокард дрябловатой консистенции, на разрезе с мелкими желтовато-красноватыми очажками.

При *микроскопическом исследовании* (рис. 2) миокарда 5 пациентов интерстиций неравномерно расширен, отечен с наличием лимфомакрофагальных инфильтратов (более 14 лимфоцитов в 10 полях зрения, рис. 2, А) и фокусами липоматоза (рис. 2, Д). При окраске толуидиновым синим в инфильтрате определяются единичные тучные клетки с признаками дегрануляции. В одном случае имелись выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью единичных лейкоцитов. Мелкие веточки коронарных артерий в состоянии деструктивно-продуктивного васкулита (коронариит), в просветах свежие тромбы (рис. 2, Б). Эндотелиальные клетки сосудов крупного и мелкого калибра, микрососудов набухшие, пролиферирующие (выраженный эндотелиит).

Кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, с признаками пересокращения, дистрофическими изменениями, исчезновением поперечной исчерченности в отдельных волокнах, а также с отложениями гранул липофусцина. Ядра кардиомиоцитов сохранены, гиперхромны (в отдельных кардиомиоцитах наблюдается

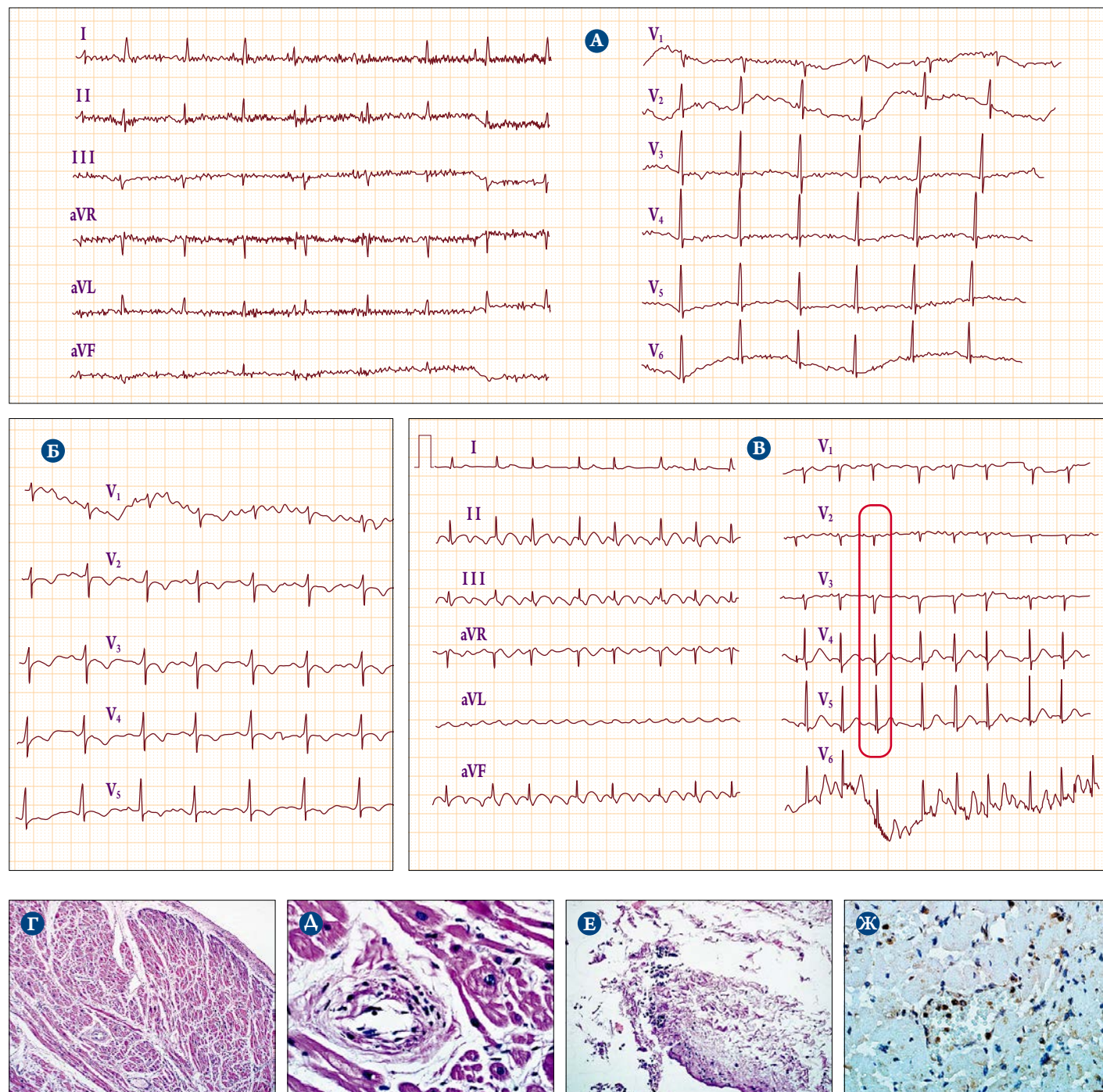
лизис ядер). В одном случае отмечается тяжелая дистрофия кардиомиоцитов с кариопикнозом, лизисом и фрагментацией цитоплазмы и ядер. Во всех случаях имеются кровоизлияния. В одном случае встречаются мелкие очаги обызвествления миокарда.

У одного пациента миокардит сочетался с лимфоцитарным эндокардитом и у 2 больных – с лимфоцитарным

перикардитом (рис. 1, Е; рис. 2, В). Стенки мелких веточек коронарных артерий с явлениями эндотелиита (наблюдается феномен метакромазии, свидетельствующий о дистрофических процессах в соединительной ткани стенки сосудов).

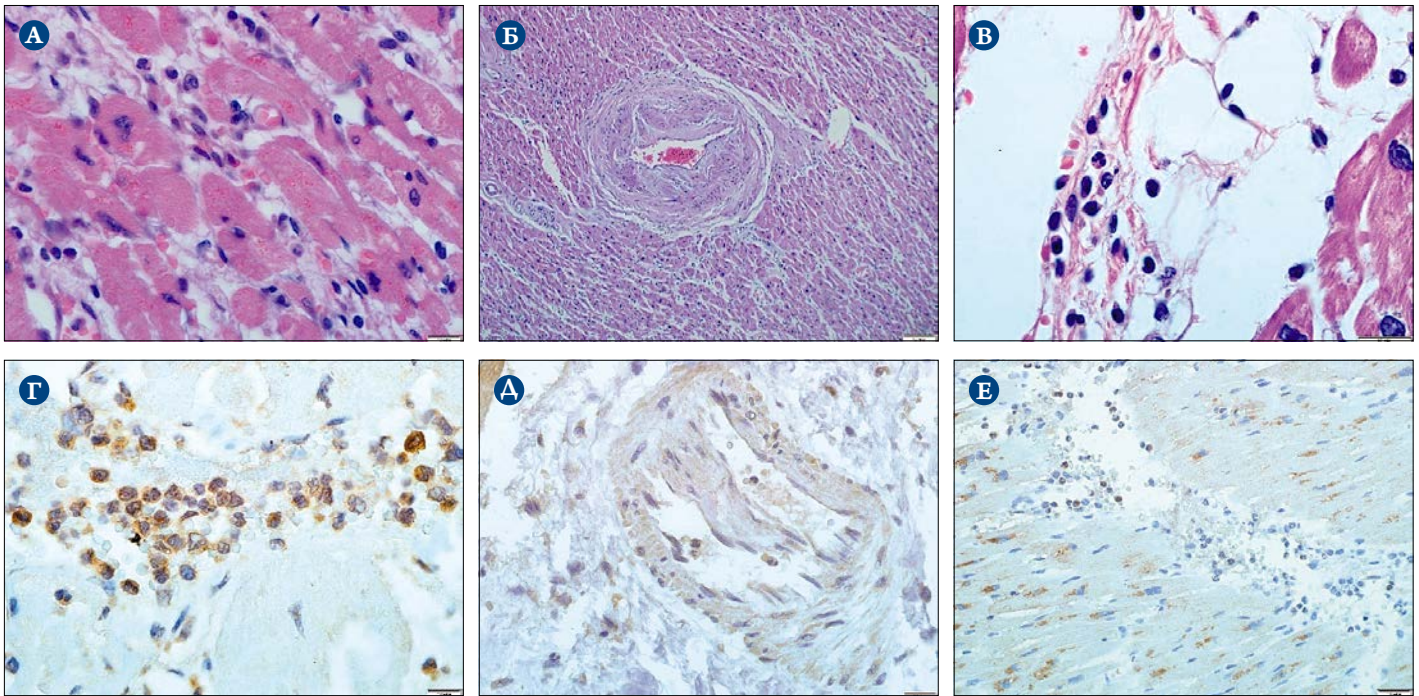
Согласно международным Далласским критериям, а также рекомендациям Европейского общества кар-

Рисунок 1. Электрокардиограмма (ЭКГ) в динамике (А–В) и результаты морфологического исследования миокарда (Г–Ж) пациента 75 лет



А–В – ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (от 8, 13 и 21 апреля): появление отрицательных зубцов Т во всех грудных отведениях (Б) с последующим их исчезновением (В); развитие пароксизма типичного трепетания предсердий, отсутствие ишемической депрессии сегмента ST при ЧСС 138 уд/мин (В); Г–Ж – препараты левого желудочка, окраска гематоксилином и эозином (Г – лимфоцитарный миокардит, тромбоваскулит, $\times 600$; Д – деструктивный коронарит, $\times 400$; Е – лимфоцитарный перикардит, $\times 200$; Ж – иммуногистохимическое исследование с антителами к CD3, более 7 CD3+ Т-лимфоцитов в миокарде на 1 мм², $\times 400$).

Рисунок 2. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика миокардита при COVID-19



А – лимфогистиоцитарная инфильтрация в строме миокарда; Б – коронарит мелкой веточки; В – лимфоцитарный перикардит; Г – лимфоциты CD3 в строме миокарда; Д – TLR-4 в клетках воспалительного инфильтрата, фибробластах, эндотелии сосуда и кардиомиоцитах; Е – слабая экспрессия TLR-9 в клетках стромы. Окраска гематоксилином и эозином – А, Б, В; иммунопероксидазная реакция с ДАБ-1 – Г, Д, Е. Увеличение А, В, Г, Д – $\times 600$; Б, Е – $\times 200$.

диологов и Европейского общества патологов, диагноз лимфоцитарного миокардита правомочен при наличии в миокарде не менее 7 лимфоцитов CD3+ на 1 мм² [9].

Для подтверждения диагноза было проведено иммуногистохимическое исследование с расширенной панелью антител: к CD3, CD20, перфоринам, TLR-4, TLR-9. CD3 является диагностическим маркером Т-лимфоцитов. CD20 позволяет обнаружить В-лимфоциты. Перфорин – семейство цитотоксических белков гранул, содержащихся в NK-клетках. Toll-подобные рецепторы – семейство белковых рецепторов, находящихся на поверхности иммунокомпетентных клеток (макрофагов, лимфоцитов) и активирующихся под воздействием инфекционных агентов.

По результатам иммуногистохимического исследования отмечается выраженная экспрессия лимфоцитов CD3+ в интерстициальной ткани (более 7 клеток на 1 мм²) и в тромботических массах (рис. 1, Ж; рис. 2, Г). В-лимфоциты CD20+ отсутствуют во всех случаях. NK-клетки составляют около 25% клеток инфильтрата. Отмечается выраженная экспрессия TLR-4 типа в цитоплазме всех кардиомиоцитов, лимфомакрофагальных и лейкоцитарных элементов инфильтрата, клеток эндотелия сосудов, перицитов, а также гладкомышечных клеток сосудистой стенки (рис. 2, Д). На TLR-9 типа наблюдается слабая реакция цитоплазмы кардиомиоцитов и отдельных лейкоцитов (рис. 2, Е).

Таким образом, у всех включенных в исследование пациентов был подтвержден диагноз лимфоцитарного миокардита высокой степени активности и выраженности (более 7 Т-лимфоцитов CD3+ на 1 мм²).

Обсуждение

В настоящей работе продемонстрированы (впервые в серии случаев) морфологически и иммуногистохимически верифицированные случаи острого лимфоцитарного миоэндокардита при новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Частота диагностированного клинически миокардита оценивается некоторыми авторами на уровне 4,8% [12]. Одно из первых убедительных клинических описаний тяжелого поражения сердца, расцененного как миоперикардит, было представлено группой врачей из Ломбардии (Италия): у 53-летней женщины без предшествующих заболеваний сердца через неделю после появления симптомов ОРВИ развилась выраженная систолическая дисфункция (снижение фракции выброса до 35%), выявлены признаки диффузного отека миокарда и выпот в перикарде по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), повышение уровней высокочувствительного тропонина (0,59 нг/мл) и NT-proBNP (8465 пг/мл) в крови [6]. Несмотря на отсутствие пневмонии, серологически подтвержден диагноз COVID-19. Биопсия миокарда не проводилась, лечение кардиотропными, противовирусными

ми препаратами, стероидами и гидроксихлорохином дало отчетливый положительный эффект. Описаны и другие случаи миокардита, диагностированного с помощью МРТ, в том числе у молодых пациентов без пневмонии [13, 14], что может свидетельствовать об особой тропности данного вируса к миокарду и требует изучения специфических механизмов его поражения.

Описаны несколько клинических случаев, которые были расценены как фульминантный миокардит. В частности, авторы из г. Ухань (КНР) пользовались национальными критериями диагностики миокардита, которые не предполагают обязательной морфологической верификации [15]. Несмотря на массивную терапию, включавшую противовирусные препараты, преднизолон, иммуноглобулин, и восстановление сократимости миокарда, пациент умер через 1 мес от вторичной инфекции. К сожалению, о результатах аутопсии не сообщается. В другом случае (из Испании) у 59-летней позитивной по SARS-CoV-2 женщины с артериальной гипертензией и туберкулезным лимфаденитом в анамнезе (но без пневмонии) развилась картина острой сердечной недостаточности при сохраненной сократимости миокарда; тем не менее возникла необходимость в проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), миокардит диагностирован клинически (подъем сегмента ST на ЭКГ, повышение уровня тропонина, отек миокарда, выпот в перикарде), биопсия не проводилась [16].

Наибольший интерес представляют, несомненно, результаты морфологического исследования миокарда у больных с клиническим подозрением на миокардит. Со всем недавно описан случай смерти 17-летнего пациента от остановки сердца, которой всего за 2 дня предшествовали слабость, головная боль, тошнота и рвота. Получен положительный результат исследования назофарингеального мазка на COVID-19; анализ крови не проводилось, при аутопсии не выявлено признаков воспаления в легких, однако диагностирован эозинофильный миокардит [10]. При этом не отмечено эозинофилии костного мозга, признаков васкулита, фибриноидного некроза, тромбоза, гранулем, значимого фиброза. Этот трагический случай является крайне необычным (с учетом возраста больного, быстроты развития симптомов, отсутствия пневмонии, а также эозинофильной природы миокардита) и может свидетельствовать об особой предрасположенности данного пациента к столь тяжелой, аллергической по сути реакции миокарда; роль вируса в качестве триггера миокардита здесь неясна.

Еще одно краткое описание представляет пациента с клинической картиной синдрома такоцубо: в прижизненных биоптатах миокарда выявлено более 7 CD3-позитивных лимфоцитов (критерий миокардита), сам вирус в миокарде не обнаружен, что при доволь-

но слабой инфильтрации и не вполне типичной для миокардита клинической картине позволяет неоднозначно расценивать выявленные изменения [11]. В последнем редакционном комментарии к 11 описанным случаям миокардита эксперты из Германии выделяют как минимум 6 вариантов (механизмов) миокардитоподобной симптоматики при COVID-19, в том числе дисфункцию миокарда под действием цитокинов и антител в отсутствие самого вируса [17] – именно цитокиновый удар можно обсуждать как причину развития такоцубо.

Наконец, необходимо упомянуть результаты тщательного морфологического и вирусологического исследования миокарда у COVID-позитивного пациента 69 лет, проведенного при жизни группой ведущих экспертов из Ломбардии с помощью биопсии миокарда [18]. Типичная клиническая картина тяжелого миокардита сочеталась с пневмонией, изменений в коронарных артериях отмечено не было, биопсия миокарда проведена на фоне ЭКМО. В биоптатах выявлены лишь интерстициальное и эндокардиальное воспаление слабой степени, CD68-позитивные макрофаги с поврежденной мембраной и вакуолями в цитоплазме. При ультраструктурном исследовании обнаружены вирусные частицы с морфологией коронавирусов в измененных макрофагах в отсутствие их в миоцитах и эндотелии. В кардиомиоцитах отмечен очаговый лизис миофибрилл, не выявлены некроз, васкулит, периваскулярный фиброз был минимальным. Пациент умер, однако данные аутопсии не приводятся.

Это описание не соответствует общепринятым критериям миокардита, но раскрывает иные возможные механизмы цитопатического действия вируса на сердце. Авторы обсуждают возможность миграции альвеолярных макрофагов в другие ткани и органы. Однако случаи фактически изолированного поражения миокарда, упомянутые ранее, делают такое предположение не самым вероятным.

Другие работы, в которых проводилась бы прижизненная детекция коронавируса в миокарде (в том числе более традиционными ПЦР-методами), не опубликованы. Лишь в устном выступлении на вебинаре от 5 июня 2020 г. Н.-Р. Schultheiss из Берлина анонсировал выход статьи с описанием 5 случаев миокардита и воспалительной кардиомиопатии и идентифицированным в миокарде геномом SARS-Cov-2. Однако возможность длительной персистенции вируса либо, напротив, его триггерная роль с последующей быстрой элиминацией представляют несомненный интерес для дальнейших исследований. Есть данные лишь о высокой вирусной нагрузке в миокарде больных, умерших от различных тромбозов [19].

Тромбозы как крупных, так и мелких коронарных сосудов составляют, по-видимому, один из ключевых механизмов повреждения миокарда при COVID-19. Из невоспалительных изменений миокарда наблюдали так-

же слабо выраженную лимфоцитарную инфильтрацию [20], инфильтрацию небольшим количеством моноцитов и CD34-позитивных клеток и интерстициальный фиброз (что расценивается как признак хронического повреждения миокарда) [21].

Однако в наших случаях изменения выходили за рамки представленных и в полной мере соответство-

вали морфологическим и иммуногистохимическим критериям истинного острого лимфоцитарного миокардита.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 01.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus – Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
- Wang D, Li S, Jiang J, Yan J, Zhao C, Wang Y et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis. *Science China Life Sciences*. 2019;62(2):187–202. DOI: 10.1007/s11427-018-9385-3
- Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
- Rey JR, Jiménez Valero S, Poveda Pinedo D, Merino JL, López-Sendón JL, Caro-Codón J. COVID-19 y trombosis simultánea en dos arterias coronarias. *Revista Española de Cardiología*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.05.004
- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMc2009020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMc2009020
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB 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. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/eht210
- Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal and Pediatric Pathology*. 2020;1–6. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/15513815.2020.1761491
- Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1861–2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa286
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;CIRCULATIONAHA.120.047549. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
- Kim I-C, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1859–1859. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa288
- Paul J-F, Charles P, Richaud C, Caussin C, Diakov C. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;jeaa107. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa107
- Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5
- Irabien-Ortiz Á, Carreras-Mora J, Sionis A, Pàmies J, Montiel J, Tauron M. Fulminant myocarditis due to COVID-19. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2020;73(6):503–4. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.rec.2020.04.005
- Van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV2-related myocarditis-like syndroms: Shakespeare’s question: What’s in a name? *European Journal of Heart Failure*. 2020;ejhf.1899. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/ehjhf.1899
- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):911–5. DOI: 10.1002/ehjhf.1828
- Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2020;M20-2003. [Epub ahead of print]. DOI: 10.7326/M20-2003
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420–2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Chinese Journal of Pathology*. 2020;49(5):411–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193