



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-221-227

УДК [616.9:578.834.1-06:616.127]-036.88

EDN: RGCHKK

**О. В. Солдатова*, И. Я. Горянская, Л. Э. Намазова, О. Я. Мухтаров**

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,
кафедра внутренней медицины № 1, Симферополь, Россия

МИОКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР СЛУЧАЯ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

O. V. Soldatova*, I. Y. Goryanskaya, L. E. Namazova, O. Y. Muhtarov

Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after. S. I. Georgievsky, Crimean Federal
University named after V. I. Vernadsky", Department of Internal Medicine № 1, Simferopol, Russia

Myocarditis Associated with COVID-19: Review of a Fatal Case Report

Резюме

По состоянию на февраль 2024 года вирусом SARS-CoV-2 было инфицировано более 774 миллионов человек во всем мире и погибло от COVID-19 более 7 миллионов человек. С начала пандемии появилось множество сообщений и исследований о вовлечении в поражение вирусом SARS-CoV-2 параллельно с дыхательной системой и сердечно-сосудистой, включая повреждение миокарда, эндотелиальную дисфункцию, острые коронарные синдромы, аритмии, миокардит, тромбоэмболию, сердечную недостаточность, гипотонию, кардиогенный шок и даже остановку сердца. Кроме того, симптомная инфекция COVID-19 с тяжелым течением чаще встречается у коморбидных пациентов при наличии в анамнезе гипертонии, сахарного диабета, ожирения, онкологических заболеваний или хронической обструктивной болезни легких. Согласно последним литературным данным возникновение миокардита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, чаще наблюдается у лиц мужского пола молодого возраста и сопряжено с тяжелым или даже летальным прогнозом, что обуславливает актуальность детального изучения патогенетических механизмов и терапевтических возможностей профилактики развития миокардиального повреждения, купирования основных симптомов заболевания и предотвращения неблагоприятного прогноза. На сегодняшний день существуют также исследования, указывающие на то, что острый миокардит может являться осложнением не только самой инфекции в остром периоде или отсрочено, но даже одним из тяжелых поствакцинальных против SARS-CoV-2 осложнений. Целью нашего исследования является анализ летального случая острого инфекционного миокардита, осложнившего течение новой коронавирусной инфекции. Был проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента с окончательным диагнозом острый коронавирусный миокардит, развившийся на фоне синдрома некомпактного миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: миокардит, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые заболевания, некомпактная кардиомиопатия, клинический случай, пневмония

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.02.2024 г.

Принята к публикации 24.04.2024 г.

Для цитирования: Солдатова О. В., Горянская И. Я., Намазова Л. Э. и др. МИОКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР СЛУЧАЯ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(3): 221-227. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-221-227. EDN: RGCHKK

Abstract

To date more than 774 million people worldwide were infected with the SARS-CoV-2 virus (data for February 2024), and approximately 7 million people have already died from COVID-19. Since the beginning of the COVID-19 pandemic, there have been many reports and studies on damage involvement

*Контакты: Ольга Валериевна Солдатова, e-mail: olgasolda@mail.ru

*Contacts: Olga V. Soldatova, e-mail: olgasolda@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6310-9199>

of the SARS-CoV-2 virus not only the respiratory but cardiovascular system as well, including myocardial damage, endothelial dysfunction, acute coronary syndromes, arrhythmias, myocarditis, thromboembolism, heart failure, hypotension, cardiogenic shock and even cardiac arrest. In addition, symptomatic COVID-19 infection with a severe course is more common in comorbid patients with a history of hypertension, diabetes, obesity, cancer or chronic obstructive pulmonary disease. According to the latest literature data, the occurrence of myocarditis associated with a new coronavirus infection is more often observed in young males and is associated with a severe or even fatal prognosis, which determines the relevance of a detailed study of the pathogenetic mechanisms and therapeutic possibilities for myocardial damage prophylaxis, relieving the main disease symptoms and unfavorable prognosis prevention. To date, there are also studies indicating that acute myocarditis could be a complication not only of the infection itself, but even one of the severe post-vaccination against SARS-CoV-2 complications. The purpose of this study is to research the lethal clinical case of acute infectious myocarditis complicated the course of a new coronavirus infection. A retrospective analysis of the patient's medical history with the final diagnosis: acute coronavirus myocarditis against the background of non-compact left ventricle myocardium was carried out.

Key words: Myocarditis, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular diseases, noncompaction cardiomyopathy, clinical case, pneumonia

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.02.2024

Accepted for publication on 24.04.2024

For citation: Soldatova O. V., Goryanskaya I. Y., Namazova L. E. et al. Myocarditis Associated with COVID-19: Review of a Fatal Case Report. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(3): 221-227. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-3-221-227. EDN: RGCHKK

ACE2 — Angiotensin Converting Enzyme 2 (Ангиотензинпревращающий фермент 2), COVID-19 — CoronaVirus Disease 2019, Ig — immunoglobulin, NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, RW — Реакция Вассермана, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SpO₂ — периферическое насыщение крови кислородом, АВО — Атриовентрикулярное отверстие, АД — Артериальное давление, Ат — Антитела, ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко» — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Николая Александровича Семашко», ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ № 7» — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольская государственная клиническая больница № 7», ДКМП — Дилатационная кардиомиопатия, ИФА — иммуноферментный анализ, КДРЛЖ — Конечный диастолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — Конечный диастолический объем левого желудочка, КП — коэффициент позитивности, КСРЛЖ — Конечный систолический размер левого желудочка, КТ ОГК — Компьютерная томография органов грудной клетки, ЛЖ — Левый желудочек, ЛП — Левое предсердие, ПБВВ — Передняя большеберцовая вена, МЖП — Межжелудочковая перегородка, МЕ — международные единицы, МСКТ — Мультиспиральная компьютерная томография, НКМП — Некомпактная кардиомиопатия, НМИЦ — Национальный медицинский исследовательский центр, ОНМК — Острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖ — Правый желудочек, ПП — Правое предсердие, ПЦР — Полимеразная цепная реакция, ПЭТ — Позитронно-эмиссионная томография, РСЦ — Региональный сосудистый центр, СМРТ — Сердечно-сосудистый магнитный резонанс, СН — Сердечная недостаточность, СОЭ — Скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ТЗСЛЖ — Толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — Толщина межжелудочковой перегородки, ТСЛЖ — Толщина стенки левого желудочка, ФВ — Фракция выброса, ФК — Функциональный класс, ХМ-ЭКГ — Суточное холтеровское мониторирование электрокардиографии, ЧДД — Частота дыхательных движений, ЧСС — Частота сердечных сокращений, ЭКГ — Электрокардиография, ЭМБ — Эндомиокардиальная биопсия, ЭОС — Электрическая ось сердца, ЭхоКГ — Эхокардиография

Введение

Миокардит — полиэтиологическое заболевание, однако недавние комплексные обзоры отдают приоритет вирусам, как основным возбудителям миокардита. В настоящее время весьма актуальными являются сообщения о коронавирусо-ассоциированном миокардите, вызванном вакцинацией или перенесенным заболеванием Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) [1]. На сегодняшний день известно, как минимум, три различных патогенетических механизма возникновения вирус-индуцированного повреждения миокарда под влиянием вируса Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Во-первых, выраженный системный воспалительный ответ ведет к значительному увеличению циркулирующих провоспалительных цитокинов, способных вызывать дисфункцию кардиомиоцитов путем прямого подавления их сократительной способности и, как следствие, угнетению функции миокарда, что было описано ранее у пациентов с сепсисом [2]. Во-вторых, наличие экспрессии рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) в миокарде может обуславливать прямое его инфицирование, привлечение иммунных клеток и развитие инфекционного миокардита [3, 4]. В-третьих, влияние вируса SARS-CoV-2 на микроциркуляторное русло посредством воздействия на

все те же рецепторы ACE2, может спровоцировать микрососудистую дисфункцию и ишемию тканей на фоне гиперагрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции, приводящую к сердечной недостаточности из-за дисфункции желудочков и/или аритмиям [5]. Нельзя исключить возможность возникновения лекарственно-индуцированного миокардиального повреждения при использовании препаратов, обладающих кардиотоксичностью и применяемых в терапии сердечной недостаточности (СН) и новой коронавирусной инфекции (например, гидрохлоротиазид, фуросемид, метилдопа, азитромицин, пенициллины, ампициллин, сульфаниламиды, тетрациклин). Данное повреждение миокарда чаще всего реализуется в эозинофильный миокардит [6].

Первоначальный диагноз основывается на клинических данных, результатах лабораторных исследований, данных электрокардиографии (ЭКГ) и визуализирующих тестов, таких как эхокардиография (ЭхоКГ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой, или сердечно-сосудистый магнитный резонанс (СМРТ). Для верификации диагноза зачастую недостаточно только анализа результатов доступных методов обследования, необходимо проведение эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) — инвазивного золотого стандарта диагностики воспалительных заболеваний

миокарда, и подтверждения с помощью гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев, особенно в случаях подозрения на гигантоклеточный миокардит или в случаях, когда клиническая картина заболевания включает кардиогенный шок с быстрым развитием нарушения гемодинамики [7]. Учитывая трудности диагностики миокардита, ассоциированного с COVID-19, в частности проведение ЭМБ, достоверно определить частоту возникновения данного осложнения на сегодняшний день не представляется возможным. По данным немецкого исследования CORONA Germany у пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, риск летального исхода был повышен почти в 5 раз при манифестации клинических проявлений острых сердечно-сосудистых событий [8]. Неблагоприятный прогноз обуславливает важность своевременного прогнозирования и профилактики возникновения сердечно-сосудистых осложнений COVID-19, раннего их выявления и тщательного клинического наблюдения за данной группой пациентов. Представляет интерес более подробное изучение клинического случая тяжелого течения острого инфекционного миокардита, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, закончившегося летально.

Описание клинического случая

Пациент П., мужчина 35 лет, поступил в кардиологическое отделение 03.01.2022 с жалобами на выраженную слабость, одышку при незначительных физических нагрузках, усиливающуюся в горизонтальном положении.

Из анамнеза заболевания: С 14.12.2021 по 24.12.2021 года находился на стационарном лечении в ковидном центре на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Симферопольская государственная клиническая больница № 7» (ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ № 7») с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, среднетяжелая форма», диагноз верифицирован по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки. Лечение включало противовирусную (фавипиравир по схеме в течение 10 дней), противовоспалительную (дексаметазон 16 мг/сут), антикоагулянтную терапию (гепарин 10 тыс МЕ/сут с последующим переходом на ривароксабан 20 мг/сут), а также стандартную терапию хронической сердечной недостаточности (торасемид 5 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут). За время госпитализации была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) от 21.12.2021, при которой выявлена дилатация всех полостей сердца, акинезия передней стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), нарушение диастолической функции миокарда, снижение сократительной способности миокарда — фракция выброса (ФВ) 37%, подвижный тромб в области верхушки ЛЖ 1,9×1,2 см, отсутствие изменений аорты и клапанов. Данные изменения были расценены, как признаки дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Пациент с окончательным

диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, среднетяжелая форма; ДКМП, синусовая тахикардия; СН 3 с низкой ФВ ЛЖ (37 %), функциональный класс (ФК) 3. Тромб в полости ЛЖ» был выписан для дальнейшей консультации в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) трансплантологии имени Академика Валерия Ивановича Шумакова г. Москва. Со слов пациента в течение 2-3 дней после выписки состояние резко ухудшилось: отмечалось повышение температуры до 38°C, усиление одышки и отеков, слабость, что и послужило поводом для экстренной госпитализации в кардиологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница имени Николая Александровича Семашко» (ГБУЗ РК «РКБ им. Н. А. Семашко») г. Симферополь.

Состояние при поступлении: средней степени тяжести, в сознании, адекватен; гипертермии нет; аускультативно в легких — дыхание жесткое, ослаблено в нижнебоковых отделах, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту, SpO₂ 99 % без O₂; тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) = пульс = 94 уд/мин, артериальное давление (АД) 85/55 мм рт.ст. (на фоне приема бисопролола), пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения; отеки голеней. В клиническом и биохимическом анализах крови выявлены признаки активного воспаления: лейкоцитоз ($15,8 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы 16 %), повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (30 мм/ч), С-реактивный белок (СРБ) (102,3 мг/л), ферритин (451 мкг/л). Остальные биохимические показатели крови — без особенностей. ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС 81 уд/мин, электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена резко влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации переднебоковой стенки миокарда.

На фоне проводимой стандартной терапии, соответствующей клиническим рекомендациям, состояние пациента оставалось стабильным, средней тяжести в течение недели. Однако на 8-й день нахождения в стационаре состояние пациента ухудшилось: появилась выраженная одышка, умеренный малопродуктивный кашель, гипертермия. На момент осмотра — общее состояние тяжелое в сознании, заторможен, температура тела 37,8°C; при аускультации дыхание жесткое, в нижне-базальных и средних отделах — дыхание ослаблено, выслушиваются локусы сухих и мелкопузырчатых хрипов, крепитация значительно больше справа; частота дыхательных движений (ЧДД) = 22, SpO₂ — 96,9 % (без O₂); тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС = 86 уд/мин, АД 90/70 мм рт.ст.; живот мягкий безболезненный, печень +2 см, отеки стоп и голеней.

За время госпитализации были проведены следующие лабораторные тесты: сывороточная концентрация NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) -2652 пг/мл; Д-димер — 2927 нг/мл; экспресс тест на COVID-19 — отрицательный; посев крови стерилен; маркеры вирусных гепатитов, антитела (Ат) к ВИЧ и анализ крови на реакцию

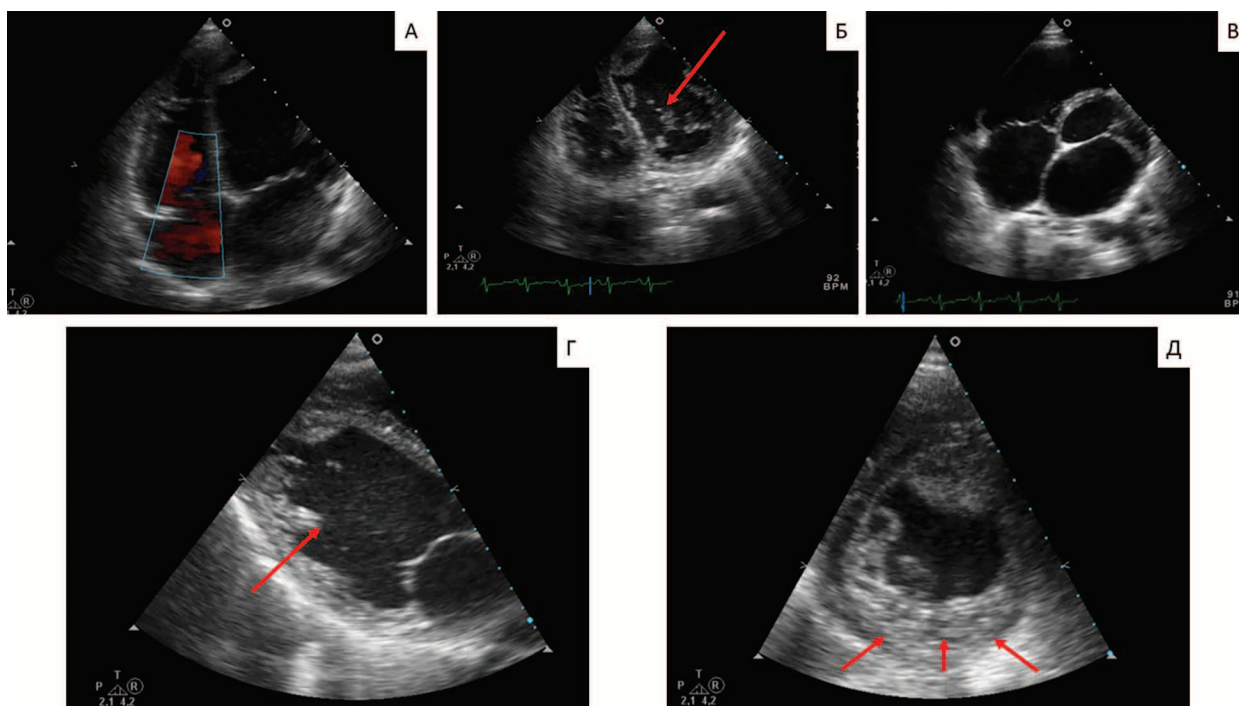


Рисунок 1. Результаты трансторакальной ЭхоКГ. А — дилатация всех камер сердца, верхушечная позиция по длинной оси; Б — тромб в полости сердца, верхушечная позиция по длинной оси; В — дилатация всех камер сердца, верхушечная позиция по короткой оси; Г — тромб в полости сердца, парастеральная позиция по длинной оси; Д — трабекулярное строение миокарда, парастеральная позиция по короткой оси.

Picture 1. Transthoracic echocardiography findings. А — dilation of all chambers of the heart, apical position along the long axis; Б — thrombus in the heart cavity, apical position along the long axis; В — dilation of all chambers of the heart, apical position along the short axis; Г — thrombus in the heart cavity, parasternal position along the long axis; Д — trabecular structure of the myocardium, parasternal position along the short axis.

Вассермана (RW) — отрицательные; уровень гормонов щитовидной железы — в пределах референсных значений; анализ крови на антитела к SARS Cov-2 (иммуноферментный анализ): IgA- 2.4 КП; IgM — 6.5 КП; IgG — 12.2 КП.

Инструментальные исследования: при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлена двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония; при суточном холтеровском мониторинге электрокардиографии (ХМ-ЭКГ) зарегистрирована полифокальная желудочковая экстрасистолия (около 350 за сутки), в том числе парная, 3 пароксизма неустойчивой желудочковой тахикардии (3-5 комплексов подряд), редкая полифокальная суправентрикулярная экстрасистолия (около 300 за сутки), в том числе парная и групповая, 4 пароксизма неустойчивой суправентрикулярной тахикардии; ST и T без диагностически значимой динамики; QT в норме. При проведении трансторакальной Эхо-КГ (рис.1) была выявлена выраженная дилатация всех полостей сердца: левое предсердие (ЛП) — 5,6 см, индекс объема ЛП — 92 мл/м², конечный диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ) — 7,3 см, конечный систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ) — 6,4 см, индекс конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) — 140 мл/м², толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) — 1,0 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) — 0,9 см, ФВ ЛЖ по

Simpson — 18 %, правый желудочек (ПЖ) — 3,5 см, правое предсердие (ПП) 6,1×7,7 см, миокард ЛЖ имеет признаки некомпактности, в области верхушки ЛЖ визуализируется умеренной эхоплотности эхогетерогенный протяженный неправильной формы фиксированный малоподвижный тромб размерами 4,2×2,8×1,9 см, у нижней части межжелудочковой перегородки (МЖП) находится фиксированный малоподвижный умеренной эхоплотности эхогетерогенный тромб размерами 2,4×1,8×1,2 см, неправильной формы; отмечается феномен спонтанного контрастирования крови во всех полостях сердца и нижней полой вене, умеренная относительная митральная и трикуспидальная недостаточность (TAPSE=0,9 см); признаки умеренной легочной гипертензии при систолическом давлении в легочной артерии до 44 мм рт. ст.; сократительная способность миокарда левого и правого желудочков резко практически диффузно снижена; в полости перикарда около 150 мл свободной жидкости. УЗИ вен нижних конечностей выявило флеботромбоз передней большеберцовой вены (ПББВ) с обеих сторон.

По другим органам и результатам анализов — без особенностей.

На основании *клинического диагноза*: основное заболевание — Острый диффузный инфекционный миокардит, тяжелое течение, тромб в полости ЛЖ; фоновое заболевание — Первичная кардиомиопатия — некомпактный миокард ЛЖ; конкурирующее заболева-

ние: Внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение неустановленной этиологии; осложнения — СН 3 со сниженной фракцией выброса (ФВ 18 %); проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия в соответствующих стандартах оказания помощи дозировках, включающая в себя дегидратационную (фуросемид, спиронолактон), дезинтоксикационную, антибактериальную (левофлоксацин, цефтриаксон), противовоспалительную (дексаметазон), антикоагулянтную (фраксипарин) терапию.

Несмотря на проводимое лечение, на 25-й день пребывания в стационаре у пациента развилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК): афазия, правосторонний гемипарез, в связи с чем он был urgently переведен в отделение регионального сосудистого центра (РСЦ). На момент осмотра 28.01.22 — жалобы не предъявлял в связи с тяжестью состояния, на вопросы не отвечал. Наиболее вероятная причина нарушения мозгового кровообращения — сочетанная полиорганная патология (острый миокардит, СН 3 стадии, ФВ 18 %, тромб в полости ЛЖ, двусторонняя полисегментарная пневмония). Проводимая интенсивная терапия оказалась малоэффективной. В дальнейшем в течение трех дней после перевода в отделение РСЦ симптоматика нарастала, на третьи сутки от момента перевода констатирована смерть пациента.

Динамика показателей клинического анализа крови за время госпитализации отражает уменьшение системной воспалительной реакции у пациента (снижение лейкоцитоза, нормализация уровня СОЭ) вплоть до последнего дня перевода в РСЦ 28.01.22 г., когда отмечался скачок лейкоцитов до $14,6 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные лейкоциты — 11 %).

На протяжении всего периода нахождения в стационаре уровень Д-димера (Таб.1) у пациента оставался высоким, что напрямую влияло на риски развития тромботических осложнений и летального исхода. Диагноз COVID-19 значительно повышает вышеупомянутые риски ввиду макро- и микрососудистых нарушений, которые чаще возникают у этой категории пациентов [9]. Не исключением явился и представленный пациент с выявленным тромбом в полости ЛЖ уже через неделю после госпитализации в ковидный центр.

Таблица 1. Динамика Д-димера, лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов за время нахождения в стационаре.
Table 1. D-dimer, white blood cells, band neutrophils dynamics during hospital stay.

Дата	14.12	23.12	13.01.22	19.01.23	24.01.23	28.01.23
Д-димер (нг/мл) D-dimer (ng/ml)	2927	1245	5256	8609	7034	5196
Палочкоядерные лейкоциты (%) Band neutrophils (%)	13	13	11	11	9	11
Лейкоциты ($\cdot 10^9/\text{л}$) White blood cells ($\cdot 10^9/\text{L}$)	15,8	14,1	12,7	12,3	9,6	14,6

Результаты патологоанатомического исследования

Сердце — 560 г, $14 \times 13 \times 10$ см, верхушка закруглена, образована ПЖ и ЛЖ; полости сердца расширены, периметр правого атриовентрикулярного отверстия (АВО) — 13 см, левого — 12 см. Пристеночный эндокард в области передней стенки ЛЖ с переходом на верхушку и МЖП тусклый, белесоватый с коричневыми фиксированными тромботическими массами $1,7 \times 0,6$ см, $0,7 \times 0,4$ см (что соответствует фрагментированным тромбам в полости ЛЖ, описанным при проведении ЭхоКГ), множественными крошковидными тромботическими наложениями. Рисунок сосочковых мышц и трабекул значительно подчеркнут; толщина стенки левого желудочка (ТСЛЖ) — 2,3 см, правый желудочек (ПЖ) — 0,5 см, МЖП — 2,0 см. Створки клапанов сердца без особенностей. Миокард эластичный, красно-коричневый с участками неравномерного полнокровия. Просвет коронарных артерий не сужен.

Гистологическое исследование: Сердце — эндокард утолщен, отечный с рыхлой лимфо-гистиоцитарной и лейкоцитарной инфильтрацией, наложением эритроцитарно-фибриновых тромботических масс, тромботические массы с участками реканализации, организации и лейкоцитарной инфильтрацией. Неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов с очаговым интерстициальным фиброзом. Выраженная диффузно-очаговая лейкоцитарная инфильтрация межоточной ткани, отек интерстиции, очаговые кровоизлияния. Фиброз сосочковых мышц. Периваскулярные и межмышечные поля рыхлой фиброзной ткани. В просвете некоторых сосудов эритроцитарно-фибриновые тромбы, скопление лейкоцитов.

Мозг — в ткани очаги серого размягчения, где гистологический рисунок строения стерт, по периферии с очаговыми кровоизлияниями, выраженным глиальным отеком, с явлениями выраженной rarefакции. В просвете некоторых сосудов — эритроцитарно-фибриновые тромбы, скопление лейкоцитов. Неравномерное полнокровие сосудов.

По результатам патологоанатомического исследования, смерть наступила от нарастающего отека мозга с дислокацией ствола.

Обсуждение

Пандемия COVID-19 привлекла внимание к безуловной связи между коронавирусными инфекциями и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Все больше данных свидетельствуют о том, что поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19, выявляется преимущественно у лиц среднего возраста, мужского пола, и предопределяет тяжелое течение заболевания, сомнительный прогноз и высокую смертность [10]. Также описывают возможность отсроченного возникновения сердечно-сосудистых осложнений уже после купирования острой симптоматики новой коронавирусной инфекции. Данные факты нашли своё подтверждение у представленного пациента, у которого

развитие и прогрессирование воспалительной кардиомиопатии окончилось летально спустя 1,5 месяца от диагностирования COVID-19.

У представленного пациента синдром декомпенсированной СН со сниженной фракцией выброса был ведущим, как в момент госпитализации, так и на протяжении всего лечения. Учитывая молодой возраст пациента, неотягощенный кардиологический анамнез и отсутствие при осмотре данных об артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, пороков сердца и сахарного диабета, соответствующие основные причинные заболевания СН были исключены. Дифференциальная диагностика причин возникновения миокардиальной дисфункции сводилась к таким заболеваниям, как ДКМП и острый миокардит. Учитывая наличие в анамнезе пациента предшествующего события — новой коронавирусной инфекции, как наиболее вероятной причины развития заболевания, диагностический поиск был сведен к острому инфекционному миокардиту.

У представленного пациента при поступлении отмечалась слабость и снижение толерантности к физической нагрузке, что совпадает с результатами последних метаанализов, которые выявили преобладание неспецифических клинических симптомов у пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, таких как одышка, лихорадка и кашель [11]. Идентичные жалобы присутствуют у пациентов с COVID-19 без вовлечения сердечно-сосудистой системы в воспалительный процесс и являются признаками поражения дыхательной системы. Более специфичные проявления, такие как, «перебои» в работе сердца, кардиалгии не являлись ведущими, что значительно затрудняет диагностику появления сердечно-сосудистых осложнений. Уже при госпитализации обращают на себя внимание повышение провоспалительных маркеров (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускоренная СОЭ, более чем в 5 раз повышен уровень СРБ, в 1,5 раза — ферритин), что может быть расценено, как гиперовоспалительная фаза COVID-19. Данная гипотеза находит своё подтверждение в неуклонном росте СРБ (27–84 мг/л) и Д-димера (1245–8609 нг/мл) несмотря на проведение стероидной противовоспалительной терапии.

Признаками миокардиального повреждения в представленном клиническом случае являлись изменения на ЭКГ — блокада передней левой ветви пучка Гиса, пароксизмальные, полифокальные нарушения ритма; кардиомегалия по данным рентгенографии органов грудной клетки; при проведении ЭхоКГ выявлена существенная дилатация всех полостей сердца, признаки бивентрикулярной недостаточности, а так же ФВ 18% и наличие гидроперикарда. Эхокардиографическая картина свидетельствует о наличии миокардиальной дисфункции. Из-за острого миокардиального повреждения и бивентрикулярной дилатации значительно повысился уровень конечного пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) до 2652 пг/мл. В исследовании китайских ученых была выявлена прямая корреляция уровня NT-proBNP с риском летального исхода, причем зависимость сохранялась после

проведения многофакторного анализа с учетом известных предикторов летального исхода [12]. Точкой отсчета для данного биомаркера явился уровень 88,64 пг/мл, значение выше которого ассоциировалось с более высоким риском госпитальной летальности, с чувствительностью NT-proBNP 100%, специфичностью 66,7%. Соответственно прогноз у представленного пациента был изначально крайне неблагоприятным при уровне NT-proBNP превышающем точку отсчета в 30 раз.

Наличие у данного пациента множественных тромбов в сосудах нижних конечностях и в полости ЛЖ, которые неуклонно продолжали расти, несмотря на антикоагулянтную терапию, подтверждает предположение гиперактивации системы коагуляционного гемостаза на фоне значительного повышения прокоагуляционных агентов [13].

Учитывая выявленные при ЭхоКГ признаки некомпактности миокарда, а также результаты аутопсии (неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов с очаговым интерстициальным фиброзом), у представленного пациента была верифицирована некомпактная кардиомиопатия (НКМП). Собрать подробный анамнез жизни, включая семейный анамнез, не представлялось возможным в виду отсутствия предшествующей медицинской документации и ближайших родственников. Вероятно наличие у пациента НКМП, впервые выявленной во время нахождения в стационаре, существенно ухудшило течение острого инфекционного миокардита и повлияло на прогноз. По данным метаанализа (Aras D., с соавт., 2006) факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом пациентов с НКМП без каких-либо сопутствующих воспалительных поражений миокарда, являются наличие дилатации ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ и миокардиальный фиброз по данным МРТ [14]. Оценить наличие дилатации, либо снижение систолической функции ЛЖ до госпитализации не представлялось возможным из-за отсутствия в анамнезе каких-либо сведений, указывающих на наличие НКМП, а на момент госпитализации оба этих критерия были крайне выраженными.

Дополнительным фактором, оказывающим отрицательное влияние на прогноз, являются турбулентные гемодинамические интракардиальные потоки и их замедление в лакунах, которые создают условия для тромбообразования, что и произошло у данного пациента. До поступления в кардиологическое отделение 21.12.2021 по данным Эхо-КГ в области верхушки ЛЖ визуализировали тромб 1,9×1,2 см, который продолжал увеличиваться и 10.01.2022 был уже размерами 4,2×2,8×1,9 см. Дополнительно сформировался ещё один тромб размерами 2,4×1,8×1,2 см у нижней части МЖП, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию. Данный феномен не противоречит литературным данным, согласно которым в клинических проявлениях НКМП лидирует следующая триада: СН, нарушения ритма (желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), системные тромбоэмболии [15]. По нашему мнению именно фрагментация тромбов ЛЖ, фрагменты которых были найдены при аутопсии как в полости ЛЖ, так и в просвете сосудов головного мозга, явилась причиной кардиоэмболического фатального ОНМК.

Ограничения представленного клинического случая

Отсутствовала возможность проведения таких современных методов визуализации как ПЭТ или СМРТ, а также эндомиокардиальная биопсия по техническим причинам, вследствие чего не была произведена прижизненная гистологическая верификация миокардита и идентификация генома вируса, что является существенным недостатком диагностики. Однако данный недостаток является скорее закономерностью, чем исключением. По данным литературы зачастую в ковидных центрах единственно возможными методами верификации поражения миокарда являются стандартные методы обследования: ЭКГ и ЭхоКГ, а также биомаркеры (тропонины, мозговой натрийуретический пептид, СРБ, Д-димер и др.) [16, 17].

Выводы

Описанный клинический случай подчеркивает важность клинического, лабораторного, инструментального контроля показателей функциональной способности сердечно-сосудистой системы, биомаркеров воспаления у лиц, недавно перенесших новую коронавирусную инфекцию или при наличии затяжного течения заболевания, для обеспечения раннего выявления миокардиального повреждения, быстрой коррекции данного осложнения и предотвращения негативных исходов COVID-19.

Дальнейшее изучение патогенетических механизмов формирования миокардиальной дисфункции при COVID-19 необходимо для оптимизации стратификации риска, а также диагностических критериев развития миокардита и разработки эффективных методов профилактики и лечения данного осложнения. Возможность объективной оценки краткосрочного и долгосрочного прогноза у данной группы пациентов является одним из приоритетных направлений снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Солдатова О. В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6310-9199>): научное консультирование, редактирование рукописи, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Горянская И. Я. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4048-6458>): научное консультирование, редактирование рукописи, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи

Намазова Л. Э. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5663-8765>): написание статьи, интерпретация данных клинического случая

Мухтаров О. Я. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9069-977X>): разработка дизайна и редактирование статьи, поиск литературных источников

Authors contributions:

All authors made significant contributions to the preparation of the work, etc. and a light, elegant version of the article before publication

Soldatova O. V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6310-9199>): scientific consulting, manuscript editing, drafting articles, approval of the final status of articles

Goryanskaya I. Y. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4048-6458>): scientific consulting, manuscript editing, drafting articles, approval of the final status of articles

Namazova L. E. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5663-8765>): description of articles, interpretation clinical case data

Muhtarov O. Y. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9069-977X>): design development and editing of articles, search of literary sources

Список литературы/References:

1. Shu H., Zhao Ch., Wang D. Understanding COVID-19-related myocarditis: pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies. *Cardiol Plus*. 2023; 8(2): 72–81. doi: 10.1097/CP9.0000000000000046
2. Torre-Amione G., Kapadia S., Lee J. et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996; 93: 704–11. doi: 10.1161/01.cir.93.4.704
3. Oudit G. Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39: 618–25. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
4. Inciardi R. M., Lupi L., Zacccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1; 5(7):819–824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096
5. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 8447. doi: 10.1111/jth.14768
6. Driggin E., Madhavan M. V., 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): 2352–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
7. Castiello T., Georgiopoulos G., Finocchiaro G. et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Failure Reviews*. 2022; 27(1): 251–261. doi: 10.1007/s10741-021-10087-9.
8. Gessler N., Gunawardene M. A., Wohlmuth P. et al. Clinical outcome, risk assessment, and seasonal variation in hospitalized COVID-19 patients—Results from the CORONA Germany study. *PLoS One*. 2021. 17; 16(6): e0252867. doi: 10.1371/journal.pone.0252867
9. Aghagholi G., Gallo Marin B., Soliman L. B., Sellke F. W. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J. Card. Surg*. 2020. 35(6): 1302–1305. doi: 10.1111/jocs.14538.
10. 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, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46(5): 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
11. Pirzada A., Mokhtar A. T., Moeller A. D. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open*. 2020; 2(4): 278–285. doi: 10.1016/J.CJCO.2020.05.005.
12. Gao, L., Jiang, D., Wen X. et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Gao et al. Respiratory Research*. 2020; 21: 83. doi: 10.1186/s12931-020-01352-w
13. Akhmerov A., Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circulation*. 2020.8; 126(10): 1443–1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
14. Aras D., Tufekcioglu O., Ergun K. et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J. Card. Fail*. 2006; 12(9): 726–733. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.08.002
15. Engberding R., Yelbuz T. M., Breithardt G. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium — a review of the literature two decades after the initial case description. *Clin Res Cardiol*. 2007; 96(7): 481– 488. doi: 10.1007/s00392-007-0528-6.
16. Long B., Brady W. J., Koefman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38(7): 1504–1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048
17. Practice of echocardiography during the COVID-19 pandemic: guidance from the Canadian Society of Echocardiography [Electronic resource]. URL: http://csecho.ca/wp-content/uploads/2020/03/CSE-COVID-19-Guidance_English-1.pdf (access date: 15.10.2021).