

Клинико-морфологические особенности патологии миокарда и тромботической микроангиопатии у пациентов с COVID-19

А.С. Конторщикова¹, М.А. Кунижева², Е.П. Батракова², З.Б. Джафарова², О.А. Васюкова¹,
С.А. Карпушов³, В.В. Варясин⁴, Э.Э. Бережная⁴, Л.В. Кактурский¹, Л.М. Михалева^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, России

Резюме. *Введение.* Патологические изменения в миокарде и признаки тромботической микроангиопатии (ТМА) при COVID-19 и сегодня остаются актуальной и малоизученной проблемой. Клинически диагностированный миокардит не всегда подтверждался на аутопсии. Целью настоящего исследования является комплексная оценка клинических и патоморфологических изменений в миокарде и ТМА у пациентов с COVID-19 во время четвертой инфекционной вспышки.

Материалы и методы. Проанализированы клинические и патологоанатомические данные 11 пациентов с COVID-19 с диагностированным миокардитом по результатам Эхо-КГ и ЭКГ: в семи случаях оценивались клинические показатели, а в пяти – проведено комплексное клинико-морфологическое аутопсийное исследование. Также проанализированы данные коагулограммы и количества тромбоцитов для оценки ТМА.

Результаты. При патологоанатомическом исследовании аутопсийного материала выявлена гипертрофия кардиомиоцитов с признаками миоцитолиза. Гистохимическим окрашиванием по Маллори и по Ли, иммуногистохимическими (ИГХ) реакциями с антителами к CD3, CD4, CD8, CD20, CD45 и CD68, а также подсчетом лимфоцитов был подтвержден миокардит с лимфоцитарной инфильтрацией в строме миокарда с единичными полиморфноядерными лейкоцитами, наличием фиброзной ткани и присутствием поврежденных кардиомиоцитов.

Заключение. Золотым стандартом для объективной диагностики истинного миокардита являются магнитно-резонансная томография (МРТ) с применением контраста и эндомикардиальная биопсия с ИГХ. Полученные нами морфологические данные в сопоставлении с клиническими показателями могут быть полезными как для прижизненной, так и постмортальной диагностики миокардита и тромботической микроангиопатии.

Ключевые слова: миокардит, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, тромботическая микроангиопатия, патоморфология, ИГХ, ПЦР

Для корреспонденции: Андрей Сергеевич Конторщикова. E-mail: andreistr.ru@mail.ru

Для цитирования: Конторщикова А.С., Кунижева М.А., Батракова Е.П., Джафарова З.Б., Васюкова О.А., Карпушов С.А., Варясин В.В., Бережная Э.Э., Кактурский Л.В., Михалева Л.М. Клинико-морфологические особенности патологии миокарда и тромботической микроангиопатии у пациентов с COVID-19. Клинико-эксп. морфология. 2024;13(1):14–23. DOI: 10.31088/CEM2024.13.1.14-23.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 11.10.2023. Получена после рецензирования 26.10.2023. Принята в печать 20.11.2023.

Clinical and morphological features of myocarditis pathology and thrombotic microangiopathy in COVID-19 patients

A.S. Kontorshchikov¹, M.A. Kunizheva², E.P. Batrakova², Z.B. Dzhafarova², O.A. Vasyukova¹,
S.A. Karpushov³, V.V. Varyasin⁴, E.E. Berezhnaya⁴, L.V. Kakturskiy¹, L.M. Mikhaleva^{1,3}

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Abstract. *Introduction.* Clinical and morphological aspects of myocardial pathology and thrombotic microangiopathy (TMA) in COVID-19 were studied a little due to the tense epidemiological situation

in the COVID-19 pandemic. The aim of the study was to give a comprehensive assessment of clinical and morphological pathological features of the myocardium in patients with COVID-19 in the fourth wave of the infection.

Materials and methods. We analyzed clinical and morphological data in 11 patients with clinically diagnosed myocarditis according to the echocardiography and electrocardiography (ECG) findings. In 7 cases, we evaluated antemortem clinical results, and in 5 cases, we performed a complex clinical and morphological autopsy study. We also assessed TMA using coagulogram results and platelet count data.

Results. Pathological evaluation revealed cardiomyocyte hypertrophy with myocytolysis. Using histochemical methods (Mallory and Lee stains) and IHC assays with antibodies to CD3, CD4, CD8, CD20, CD45, and CD68 we confirmed the lymphocytic infiltrate in the myocardial stroma with single leukocytes, fibrosis foci, and damaged cardiomyocytes.

Conclusion. MRI with contrast and endomyocardial biopsy (EMB) with IHC assay are the gold standard to diagnose myocarditis. The obtained data enable us to assess clinical and laboratory diagnosis of myocarditis and TMA more thoroughly as well as modify treatment.

Keywords: myocarditis, coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, thrombotic microangiopathy, pathomorphology, IHC, PCR

For correspondence: Andrei S. Kontorshchikov. E-mail: andreistr.ru@mail.ru

For citation: Kontorshchikov A.S., Kunizheva M.A., Batrakova E.P., Dzhafarova Z.B., Vasyukova O.A., Karpushov S.A., Varyasin V.V., Berezhnaya E.E., Kakturskiy L.V., Mikhaleva L.M. Clinical and morphological features of myocarditis pathology and thrombotic microangiopathy in COVID-19 patients. Clin. exp. morphology. 2024;13(1):14–23 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.1.14-23.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 11.10.2023. **Received in revised form** 26.10.2023. **Accepted** 20.11.2023.

Введение

Миокардит – это воспалительное заболевание сердечной мышцы неишемического характера инфекционной или аутоиммунной природы с повреждением кардиомиоцитов с клиническими проявлениями от бессимптомного течения вплоть до жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [1–4]. Прижизненное патоморфологическое исследование миокарда для подтверждения миокардита, согласно международным критериям Далласа, рекомендациям Европейского общества кардиологов, выполняется с соответствующей панелью антител и дополнительных методов окрашивания для выявления в миокарде на площади 1 мм² не менее 7 CD3⁺ лимфоцитов и не менее 14 CD45⁺ лейкоцитов, а также наличия фиброза и повреждения кардиомиоцитов [1].

Целью настоящего исследования явилась патоморфологическая диагностика изменений миокарда в сопоставлении с клиническими данными, а также оценка развития тромботической микроангиопатии (ТМА) при новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Проанализированы данные клинических и патологоанатомических исследований 11 пациентов с COVID-19, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, и с клинически диагностированным миокардитом по результатам Эхо-КГ и ЭКГ, а также данные коагулограмм для оценки развития тромботической микроангиопатии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), предложенной

Международным обществом по изучению тромбоза и гемостаза [5]. Все госпитализированные пациенты подписывали форму добровольного информированного согласия, а патологоанатомические вскрытия проводились в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 354н от 06.06.2013 «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий».

Прижизненно миокардит был диагностирован у пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения Университетской клинической больницы № 4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Первую группу исследования составили семь пациентов (мужчины/женщины – 3:4) (средний возраст – 64,9±12,16 года, диапазон от 45 до 92 лет), три из которых скончались в результате прогрессирования осложнений, развившихся в результате новой коронавирусной инфекции в период с июля по ноябрь 2021 года. Длительность госпитализации в первой группе в среднем составила 12,9 суток (диапазон 3–16 дней), а продолжительность болезни колебалась от 11 до 52 дней (средняя – 22,6 дня). Вторую группу составили пять аутопсийных случаев с клинически диагностированным миокардитом (мужчины/женщины – 1:4, средний возраст 74,4±18,54 года, диапазон от 45 лет до 91 года). Постмортальные исследования умерших в результате осложнений COVID-19 проводились в период с июня по август 2021 года. Длительность госпитализации до летального исхода составила от 1 до 11 суток (в среднем 3,8 дня), период персистенции вируса по данным ПЦР – 6±3,3 суток.

Для патоморфологических исследований, проводившихся в патологоанатомическом отделении ГКБ № 52, в пяти аутопсийных случаях из 12 брали фрагменты миокарда, фиксировали в забуференном 10% растворе формалина, заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 3 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином, с гистохимическим окрашиванием по Маллори и Ли. ИГХ исследование выполнялось с антителами к CD3 (поликлональные), CD4 (клон SP35), CD8 (клон SP57), CD20 (клон L26), CD45 (клон MB1) и CD68 (клон KP-1) (Leica Biosystems, Германия), а также с антителами к S-белку SARS-CoV-2 (клон HL257) (GeneTex, США) для выявления вируса в миокарде.

Результаты

Клинико-лабораторный анализ патологии миокарда и тромботической микроангиопатии при COVID-19

В первой группе исследования у всех пациентов на момент госпитализации были жалобы на слабость, непродуктивный кашель, субфебрильную или фебрильную температуру тела, потерю обоняния, озноб и одышку при минимальной физической нагрузке. Всем пациентам делали ЭКГ (табл. 1) и выполняли Эхо-КГ во время нахождения в инфекционном стационаре (табл. 2, рис. 1 А, В). При анализе 10 критериев ЭКГ и Эхо-КГ, согласно которым можно клинически подтвердить миокардит, у пациента № 1 – 4/10 (40%) вероятность наличия миокардита, № 2 – 4/10 (40%), № 3 – 8/10 (80%), № 4 – 5/10 (50%), № 5 – 6/10 (60%), № 6 – 5/10 (50%), № 7 – 3/10 (30%).

Одним из смертельных осложнений новой коронавирусной инфекции, согласно данным зарубежных коллег, стало развитие ТМА, в связи с чем у этой группы пациентов нами были оценены коагулограммы и количество тромбоцитов (табл. 3).

Так как ТМА может осложниться ДВС-синдромом, мы произвели балльную оценку риска его развития, предложенную Международным обществом по изучению тромбоза и гемостаза (табл. 4).

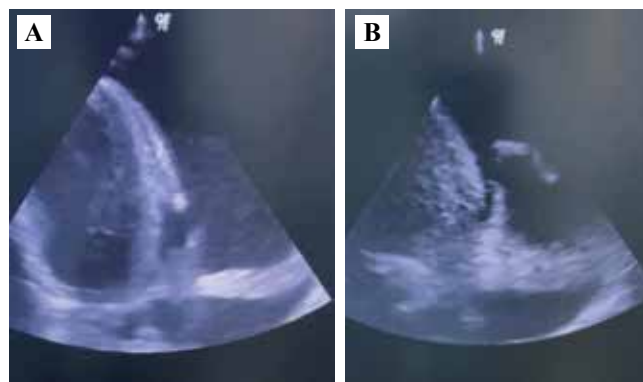


Рис. 1. Фрагмент записи Эхо-КГ.

А – плевральный выпот с наложениями фибрина (пациент № 3). В – перикардиальный выпот, повышение эхогенности миокарда (пациент № 4)

Fig. 1. Echocardiography image.

А – pleural effusion with deposits of fibrin (patient No. 3). В – pericardial effusion (patient No. 4)

Данные ЭКГ у пациентов с COVID-19 | ECG findings in patients with COVID-19

Таблица 1 | Table 1

Критерий Data	№ пациента Patient No.						
	1	2	3	4	5	6	7
Электрическая ось сердца Electrical cardiac axis	Нормальная Normal	Отклонена влево Left axis deviation	Отклонена влево Left axis deviation	Нормальная Normal	Отклонена влево Left axis deviation	Нормальная Normal	Нормальная Normal
Интервал QT (сек.) / интервал скорректированного QT (мс) Reference value (RV) <0.42	0,40–0,46	0,4–0,46	0,32–0,46	0,38–0,44/ 0,46–0,5	0,28–0,3	0,34–0,4	0,32–0,48
Отрицательный зубец Т Inverted T wave	+			+	+	+	
Желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) Premature ventricular contraction (PVC)			+			+	+

Таблица 2 | Table 2

**Функциональные изменения сердца у пациентов с COVID-19 по данным Эхо-КГ |
Echocardiography functional changes in patients with COVID-19**

Критерий Data	№ пациента Patient No.						
	1	2	3	4	5	6	7
Дилатация камер сердца Dilated chambers of the heart			+			+	
Фракция выброса левого желудочка (%) Left ventricular ejection fraction (LVEF) (%) P3 RV >55	60–62	59	15–35	58–60	26–30	38–58	57–63
Митральная регургитация Mitral regurgitation	+	+	+	+	+	+	+
Нарушения сократимости левого желудочка Affected left ventricular contraction	+		+		+		
Сепарация листков перикарда Separated pericardial layers			+	+	+		

Таблица 3 | Table 3

Данные коагулограмм и количество тромбоцитов | Coagulation profile and platelet count data

Проба Test	№ пациента Patient No.							Референсное значение Reference value
	1	2	3	4	5	6	7	
МНО (отн. ед.) INR (RU)	1,05	0,95	1,31	1,31	1,81	1,47	0,91	1,15–0,87
АЧТВ (сек.) APPT (sec.)	51,9	37,3	41,2	37,5	95,5	61,4	56,7	25,1–36,5
Протромбиновый индекс (%) Prothrombin time ratio (%)	102	85	59	59	38	68	93	95–105
D-димер (мкг FEU/мл) D-dimer (mkg FEU/ml)	1,14	0,43	4,67	1,83	2,08	11,28	4,96	<0,5
Фибриноген (г/л) Fibrinogen (g/l)	–	–	7,02	1,13	7,99	4,58	6–83	2–4
Тромбоциты ($\times 10^9/л$) Platelets ($\times 10^9/l$)	261	108	80	34	159	140	110	180–320

МНО – международное нормализованное отношение, отн. ед. – относительные единицы, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

INR – international normalized ratio, RU – relative unit, APPT – activated partial thromboplastin time

Таблица 4 | Table 4

**Оценка развития ДВС-синдрома в исследуемой группе |
Assessment of the disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome development in the studied group**

№ пациента Patient No.	Результаты лабораторных исследований Laboratory test results	Сумма баллов Total score
1	Тромбоциты $>100 \times 10^9/л$ = 0 баллов Platelets $>100 \times 10^9/l$ = 0 points Повышение факторов, связанных с продукцией фибрина, отсутствует = 0 баллов No increased factors associated with fibrin production = 0 points Фибриноген – нет данных Fibrinogen – no data	2
2	Тромбоциты $>100 \times 10^9/л$ = 0 баллов Platelets $>100 \times 10^9/l$ = 0 points Повышение факторов, связанных с продукцией фибрина, отсутствует = 0 баллов No increased factors associated with fibrin production = 0 points Фибриноген – нет данных Fibrinogen – no data	0
3	Тромбоциты $<100 \times 10^9/л$ = 1 балл Platelets $<100 \times 10^9/l$ = 1 point Повышение факторов, связанных с продукцией фибрина, – значительно повышены = 3 балла Increased factors associated with fibrin production – significantly elevated = 3 points Фибриноген ≤ 10 г/л = 1 балл Fibrinogen ≤ 10 g/l = 1 point	5
4	Тромбоциты $<50 \times 10^9/л$ = 2 балла Platelets $<50 \times 10^9/l$ = 2 points Повышение факторов, связанных с продукцией фибрина, – умеренно повышены = 2 балла Increased factors associated with fibrin production – moderately increased = 2 points Фибриноген ≤ 10 г/л = 1 балл Fibrinogen ≤ 10 g/l = 1 point	5
5	Тромбоциты $>100 \times 10^9/л$ = 0 баллов Platelets $>100 \times 10^9/l$ = 0 points Повышение факторов, связанных с продукцией фибрина, – значительно повышены = 3 балла Increased factors associated with fibrin production – significantly increased = 3 points Фибриноген ≤ 10 г/л = 1 балл Fibrinogen ≤ 10 g/l = 1 point	4

Таблица 4 (окончание) | Table 4 (end)

№ пациента Patient No.	Данные Laboratory test results	Сумма баллов Total score
6	Тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л} = 0$ баллов Platelets $>100 \times 10^9/\text{л} = 0$ points Повышение факторов, связанных с продукцией фибрина, – значительно повышены = 3 балла Increased factors associated with fibrin production – significantly increased = 3 points Фибриноген ≤ 10 г/л = 1 балл Fibrinogen ≤ 10 g/l = 1 point	4
7	Тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л} = 0$ баллов Platelets $>100 \times 10^9/\text{л} = 0$ points Повышение факторов, связанных с продукцией фибрина, – значительно повышены = 3 балла Increased factors associated with fibrin production – significantly increased = 3 points Фибриноген ≤ 10 г/л = 1 балл Fibrinogen ≤ 10 g/l = 1 point	4

Примечание. Мы не считали баллы протромбинового времени, так как у нас имелись данные только протромбинового индекса. Интерпретация суммы баллов развития ДВС-синдрома: ≥ 5 баллов – диагноз достоверен, < 5 баллов – диагноз предполагаемый. Note. We did not count prothrombin time scores because we had only prothrombin index data. The interpretation of the total score for the DIC syndrome development: the diagnosis is reliable (≥ 5 points) and the diagnosis is presumptive (< 5 points)

Патоморфологические особенности миокарда и тромботической микроангиопатии кровеносных сосудов в остром периоде COVID-19

Далее проанализированы аутопсийные случаи с клинически диагностированным миокардитом в пяти наблюдениях (один мужчина – наблюдение Д и четыре женщины – наблюдения А–Г). Наблюдение А соответствует пациенту №5, клинические данные которого приведены выше и который послужит связующим звеном характеристики клинико-лабораторных и данных аутопсийного исследования.

Макроскопически размеры и масса сердца в среднем составили $10,7 \times 12 \times 5,14$ см и $358,8 \pm 60$ г, соответственно. Полости сердца были расширены во всех наблюдениях. Плотность миокарда у разных пациентов варьировала от дряблой до плотной, а цвет – от бледно-коричневого до желтовато-красного. В четырех из пяти

случаев были описаны диффузные прослойки серватой ткани и неравномерные участки кровенаполнения, в пятом – постинфарктный кардиосклероз.

При патоморфологическом исследовании миокарда отмечены гипертрофия кардиомиоцитов с перинуклеарными отложениями гранул липофусцина, диссоциация кардиомиоцитов, очаги исчезновения поперечной исчерченности в кардиомиоцитах и участки гиперэозинофилии цитоплазмы с очаговой мононуклеарной инфильтрацией стромы с единичными лейкоцитами (рис. 2 А, В). При гистохимическом окрашивании по Маллори выявлены множественные разрастания фиброзной ткани (рис. 3 А), а при гистохимическом окрашивании по Ли найдены контрактурные повреждения кардиомиоцитов (рис. 3 В). Кроме того, наблюдались умеренный интерстициальный отек стромы с очаговыми кровоизлияниями, фиброэластоз стенок кровенос-

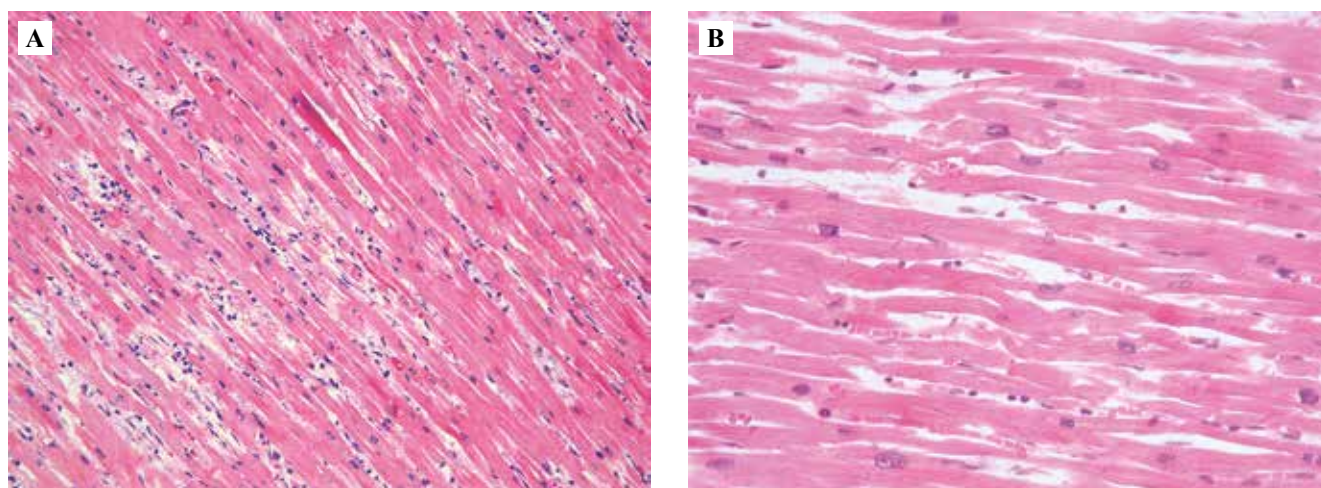


Рис. 2. Патоморфологическая характеристика миокарда.

А – гипертрофия кардиомиоцитов с очаговой мононуклеарной инфильтрацией отечной стромы, единичные контрактурные повреждения кардиомиоцитов. В – единичные контрактурные повреждения кардиомиоцитов, отек стромы миокарда, мононуклеарные клетки в строме. Окраска гематоксилином и эозином. А $\times 200$, В $\times 400$

Fig. 2. Pathology of the myocardium.

А – cardiomyocyte hypertrophy with focal mononuclear infiltration of the edematous stroma, single hypercontraction bands. В – single hypercontraction bands, mononuclear cells in stroma, H&E stain. А $\times 200$, В $\times 400$

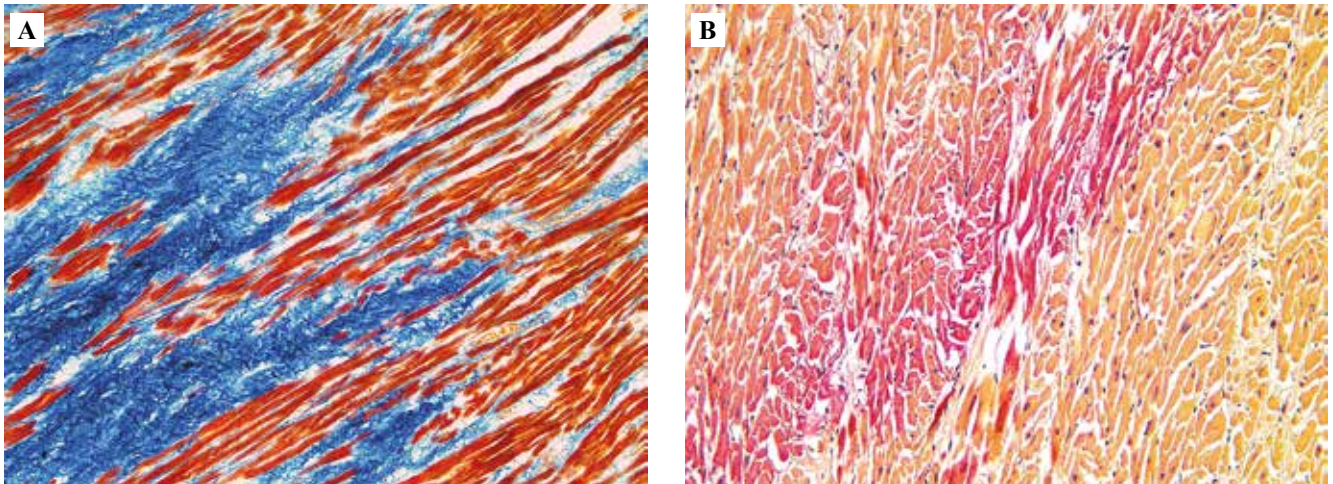


Рис. 3. Патоморфологическая характеристика миокарда.

А – очаги фиброзной ткани в миокарде. Окраска по Маллори. $\times 100$. В – контрактурные повреждения кардиомиоцитов (окрашены в красный цвет). Окраска по Ли. $\times 200$

Fig. 3. Pathology of the myocardium.

А – fibrotic foci in the myocardium. Mallory's trichrome stain. $\times 100$. В – hypercontracted lesions in cardiomyocytes (red staining). Lie staining. $\times 200$

ных сосудов с их полнокровием. В одном наблюдении обнаружен микроабсцесс с наличием в гнойном экссудате мицелия гриба.

Интерстициальный миокардит при патоморфологическом исследовании был диагностирован в трех из пяти наблюдений. Заболевание подтверждено после-

дующим ИГХ исследованием с соответствующей панелью антител, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов для диагностики миокардита.

При проведении ИГХ исследования с панелью антител были получены следующие данные (табл. 5, рис. 4).

Таблица 5 | Table 5

Анализ результатов ИГХ реакции в миокарде умерших от COVID-19 пациентов |
Myocardium IHC assays results in patients with COVID-19

Признаки Features	Наблюдение Case				
	А	Б	В	Г	Д
Перицеллюлярные разрастания фиброзной ткани Pericellular growth of fibrous tissues	+	+	+	+	–
Исчезновение поперечной исчерченности Loss of striation	–	+	+	+	+
Лимфоцитарная инфильтрация стромы* Stromal lymphocytic infiltration*	–	++	++	++	+
CD3+ Т-лимфоциты, >7 клеток на 1 мм ² CD3+ T lymphocytes, >7 cells per 1 mm ²	–	+	+	+	+/-
CD4+ Т-лимфоциты CD4+ T lymphocytes	–	+/-	+	+	+
CD8+ Т-лимфоциты CD8+ T lymphocytes	–	+/-	+	–	+
CD20+ В-лимфоциты CD20+ T lymphocytes	–	–	–	–	–
CD45+ панлейкоциты, >14 клеток на 1 мм ² CD45+ pan-leukocytes, >14 cells per 1 mm ²	–	+	+	+	+
CD68+ макрофаги CD68+ macrophages	–	+	+	+	+
Микроабсцесс с наличием в гнойном экссудате мицелия гриба Microabscess with fungal mycelium in the exudate	–	–	–	–	+

* + – очаговая инфильтрация | focal infiltration

++ – диффузная инфильтрация | diffuse infiltration

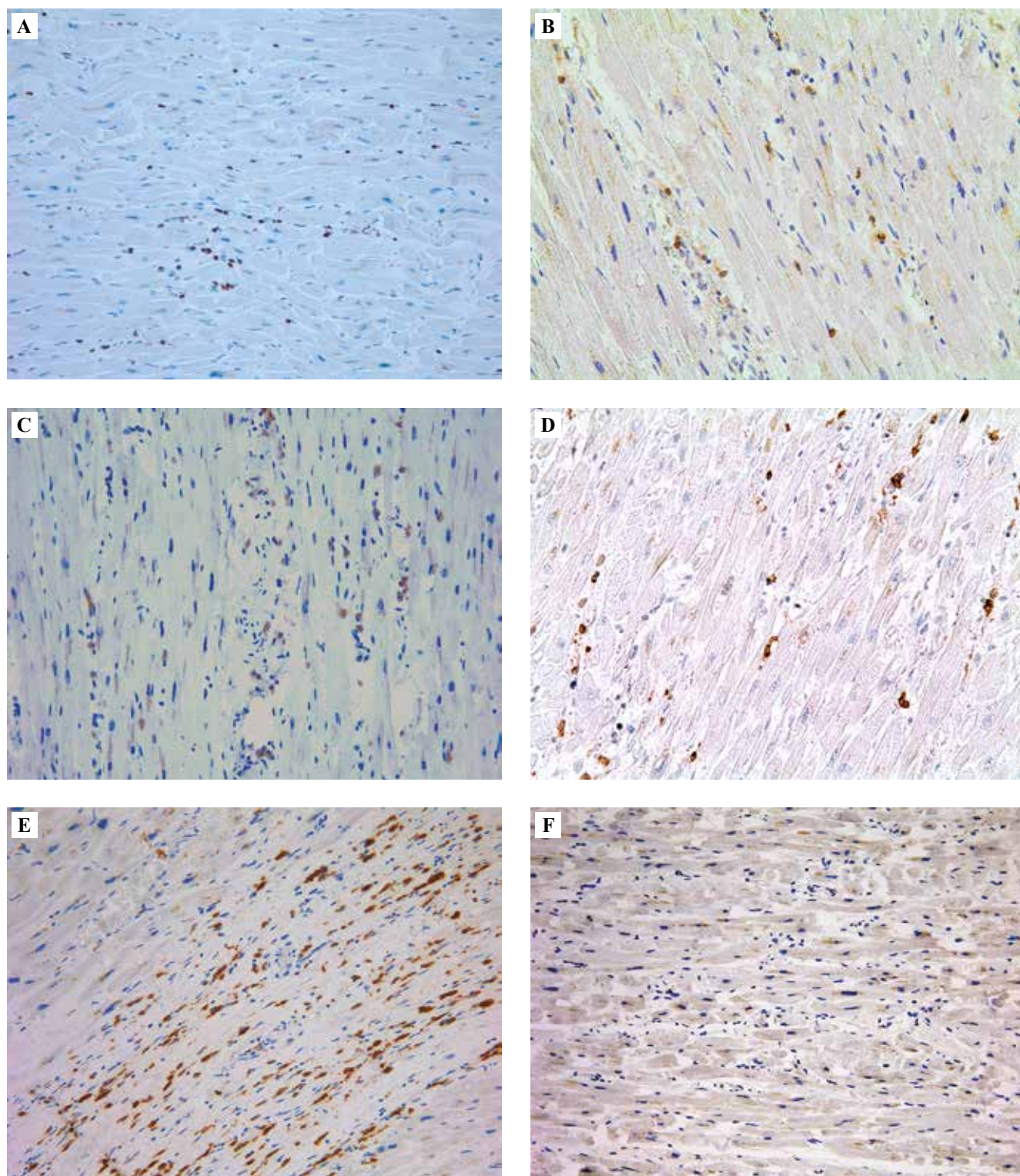


Рис. 4. Клеточный состав воспалительного инфильтрата миокарда.

А – CD3+ лимфоциты, В – CD4+ лимфоциты, С – CD8+ лимфоциты, D – CD45+ лейкоциты, E – CD68+ макрофаги, F – CD20+ лимфоциты. ИГХ реакция. $\times 200$

Fig. 4. Cell composition of the myocardial inflammatory infiltrate.

A – CD3+ lymphocytes, B – CD4+ lymphocytes, C – CD8+ lymphocytes, D – CD45+ lymphocytes, E – CD68+ macrophages, F – CD20+ lymphocytes. IHC assay. $\times 200$

Обсуждение

Наряду с патологией верхних дыхательных путей в остром периоде заболевания [6–8] у пациентов с новой коронавирусной инфекцией диагностируется достаточно широкий спектр заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе миокардит [9–14].

Анализ данных ЭКГ показывает, что у каждого госпитализированного пациента с клинически подтвержденной новой коронавирусной инфекцией есть как минимум два из пяти критериев, соответствующих наличию миокардита. Сепарация листков перикарда может свидетельствовать о развитии миоперикардита. Описанные нами изменения Эхо-КГ совпадают с данными P.T. Kariyanna et al., которые выявили участки гипокинеза с нормальной или гипердинамической сократимостью стенок левого желудочка и умеренно сниженной фракцией выброса, а также дилатацию полостей сердца во время пандемии COVID-19 [15].

Согласно исследованию J.T. Merrill et al., тромботический синдром в данном случае может быть SARS-CoV-2 комплемент-опосредованной ТМА с цитокиновым штормом либо без него [16]. Данные о повышении фибриногена подтверждают гиперкоагуляционное состояние. Мы не располагали данными о протромбиновом времени у всех пациентов и о концентрации фибриногена – в наблюдениях № 1 и № 2. Исходя из результатов балльной оценки развития ДВС-синдрома, предложенной Международным обществом по изучению тромбоза и гемостаза [5] (табл. 4), и других показателей коагулограммы, а именно АЧТВ (удлиненного во всех случаях), мы не можем исключить вероятность того, что все пациенты находились в группе риска развития острой ТМА, а у пациентов № 3 и № 4 смогла развиться острая ТМА. Полученные данные можно расценить как гиперкоагуляционную фазу ДВС-синдрома, но удлинение АЧТВ свидетельствует о ее переходе в фибринолитическую [17].

Как правило, миокардит гипердиагностируется на клиническом этапе, что и подтвердилось в нашей работе. На аутопсии наблюдения А (пациент № 5) с прижизненно диагностированным миокардитом с последующим комплексным патологоанатомическим исследованием данные за миокардит не получены.

При проведении патоморфологического и ИГХ исследований, согласно критериям Далласа и Европейского общества кардиологов, были получены результаты, подтверждающие миокардит в трех из пяти наблюдений. Необходимо принять во внимание, что наличие положительной реакции CD45+ следует расценивать как пролиферацию иммунных клеток, так как высокая экспрессия CD45+ на поверхности клеток характерна для зрелых лимфоцитов. Так, у группы пациентов в остром периоде заболевания определяется положительная реакция с маркерами CD8+ и CD45+ лимфоцитами, что отражает наличие цитотоксических Т-лимфоцитов, одной из функций которых является элиминация инфицированных вирусных клеток путем

экспрессии гранзима А и лиганда FAS [16]. В четырех случаях была положительная реакция с маркерами CD4 и CD45, которая свидетельствует об усилении иммунного ответа и играющего ключевую роль в активации главного комплекса гистосовместимости II типа. Положительное окрашивание с маркером CD68, свидетельствующее о наличии макрофагов, которые были распределены в интерстициальном пространстве диффузно вблизи мелких кровеносных сосудов, можно расценить как реакцию на некроз кардиомиоцитов [18]. В одном наблюдении мононуклеарная инфильтрация обусловлена наличием мицелия гриба в миокарде, являющимся проявлением микотического сепсиса. В другом наблюдении ИГХ окрашивание с панелью антител было отрицательным. При проведении ИГХ исследования маркеров CD20+ (В-лимфоциты) и S-белка SARS-CoV-2 реакция отсутствовала во всех наблюдениях.

При анализе данных коагулограммы и микроскопического исследования аутопсийного материала не возникает разногласий о совпадении интерпретации коагулограммы с изменениями, свидетельствующими о 3-й (гипокоагуляция с генерализованной активацией фибринолиза) и 4-й (полное несвертывание крови) стадиях ДВС-синдрома [19]. Во всех наблюдениях при микроскопическом исследовании миокарда в просветах ветвей венечных артерий микротромбы не выявлены: сосуды были паретически расширены, просветы либо полнокровны, либо пусты.

Частота миокардита (воспалительной кардиомиопатии, обусловленной персистенцией вируса SARS-CoV-2 в макроорганизме, при положительном результате ПЦР исследования), по данным наших коллег, составляет 10–18,5%, при условии, что изменения миокарда являлись находками при аутопсии, в то время как при клинически диагностированном миокардите частота подтверждения клинического диагноза патологоанатомическим исследованием с применением гистохимического окрашивания и ИГХ в нашей работе составила 60%. Стоит отметить, что столь большой процент миокардита обусловлен малой выборкой. Для более точного понимания развития данной патологии у инфицированных вирусом SARS-CoV-2 пациентов необходим анализ большей когорты.

Заключение

По результатам клинико-лабораторных и патологоанатомических сопоставлений показано, что результаты ЭКГ и Эхо-КГ без морфологических данных не всегда объективно свидетельствуют о наличии миокардита у пациентов с COVID-19. Для подтверждения диагноза «миокардит» необходимо проводить МРТ с применением контраста гадолиния и морфологическое (прижизненное или посмертное) исследование, дополненное иммуногистохимическим исследованием тканей фрагментов материала, согласно международным критериям Далласа, рекомендациям Европейско-

го общества кардиологов. Полученные нами данные продемонстрировали клинико-морфологические проявления миокардита у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Предметом последующих исследований является раскрытие механизмов повреждения миокарда при новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), так как нет достоверных данных о повреждении миокарда, обусловленном прямым действием вирусных частиц на кардиомиоциты, либо об опосредованном повреждении в результате развития цитокинового шторма.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.М. Михалева, Л.В. Кактурский.

Сбор и обработка материала – С.А. Карпушов, Е.П. Батракова, З.Б. Джафарова, М.А. Кунижева, Э.Э. Бережная, В.В. Варясин.

Написание текста – А.С. Конторщикова, О.А. Васюкова.

Редактирование – Л.М. Михалева, Л.В. Кактурский.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.M. Mikhaleva, L.V. Kakturskiy.

Collected the data and performed the analysis – S.A. Karpushov, E.P. Batrakova, Z.B. Dzhabarova, M.A. Kunizheva, E.E. Berezhnaya, V.V. Varyasin.

Wrote the paper – A.S. Kontorschikov, O.A. Vasyukova.

Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva, L.V. Kakturskiy.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Basso C, Calabrese F, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. *Heart Fail Rev.* 2013;18(6):673–81. DOI: 10.1007/s10741-012-9355-6.
2. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(9):779–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
3. Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации. Москва, 2019. Доступно по ссылке: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/2019_rus.pdf. Diagnosis and treatment of myocarditis. Clinical guidelines. Moscow, 2019 (In Russ.). Available from: http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/2019_rus.pdf.
4. Миокардиты. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Доступно по ссылке: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit-unlocked.pdf. Myocarditis. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.). Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit-unlocked.pdf.
5. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A et al. DIC score in pregnant women – a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLoS One.* 2014;9(4):e93240. DOI: 10.1371/journal.pone.0093240.
6. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198–209. DOI: 10.1111/his.14134.
7. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
8. Mikhaleva LM, Cherniaev AL, Samsonova MV, Zayratyants OV, Kakturskiy LV, Vasyukova OA et al. Pathological features in 100 deceased patients with COVID-19 in correlation with clinical and laboratory data. *Pathol Oncol Res.* 2021;27:1609900. DOI: 10.3389/pore.2021.1609900.
9. Ho JS, Sia CH, Chan MY, Lin W, Wong RC. Coronavirus-induced myocarditis: a meta-summary of cases. *Heart Lung.* 2020;49(6):681–5. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013.
10. Gavriilaki E, Anyfanti P, Gavriilaki M, Lazaridis A, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial dysfunction in COVID-19: lessons learned from coronaviruses. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(9):63. DOI: 10.1007/s11906-020-01078-6.
11. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1504–7. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
12. Тодоров С.С., Казьмин А.С., Дерibas В.Ю., Тодоров С.С. (мл.). Патологическая анатомия поражения сосудов легких при COVID-19. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(2):6–12. DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.6-12. Todorov SS, Kazmin AS, Deribas VYu, Todorov SS (Jr.). Pathological anatomy of lung vessels in COVID-19. Clinical and experimental morphology. 2022;11(2):6–12 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.2.6-12.
13. Ермола Ю.А., Гальшевская А.А., Давыдова А.А., Бекетов А.А., Макалиш Т.П., Кривенцов М.А. Поражение миокарда у пациентов с COVID-19: серия аутопсийных случаев. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(4):59–69. DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.59-69. Yermola YuA, Galyshevskaya AA, Davydova AA, Beketov AA, Makalish TP, Kriventsov MA. Myocardial lesions in patients with COVID-19: autopsy case series. Clinical and experimental morphology. 2022;11(4):59–69 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.59-69.
14. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. Москва: НИИОЗММ ДЗМ, 2020. Доступно по адресу: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/patanatomiya_covid19_fullv2_compressed.pdf. Zayratyants OV, Samsonova MV, Mikhaleva LM, Cherniaev AL, Mishnev OD, Krupnov NM et al. Pathological anatomy of COVID-19: Atlas. Moscow: NIIOZMM DZM, 2020 (In Russ.). Available from: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/patanatomiya_covid19_fullv2_compressed.pdf.
15. Kariyanna PT, Sutarjono B, Grewal E, Singh KP, Aurora L, Smith L et al. A systematic review of COVID-19 and myocarditis. *Am J Med Case Rep.* 2020;8(9):299–305. DOI: 10.12691/ajmcr-8-9-11.

16. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(10):581–9. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5.
17. Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС-синдром. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 96 с.
Aleksееva LA, Ragimov AA. DIC syndrome. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 96 p. (In Russ.).
18. Fox SE, Falgout L, Vander Heide RS. COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. *Cardiovasc Pathol.* 2021;54:107361. DOI: 10.1016/j.carpath.2021.107361.
19. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология: Учебник. Москва: Практическая медицина, 2017. 885 с.
Litvitskiy PF. Clinical pathophysiology: Textbook. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2017. 885 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Андрей Сергеевич Конторщиков – младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Майя Анатольевна Кунижева – кандидат медицинских наук, врач-инфекционист отделения по лечению новой коронавирусной инфекции № 3 Университетской клинической больницы № 4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Елена Павловна Батракова – заведующая 2-м инфекционным отделением Университетской клинической больницы № 4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Зарема Болатовна Джафарова – врач ультразвуковой и функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Олеся Александровна Васюкова – младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Сергей Александрович Карпушов – ординатор второго года терапевтического факультета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Валерий Викторович Варясин – кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом ГКБ № 52.

Эльвира Элчиновна Бережная – врач-патологоанатом ГКБ № 52.

Лев Владимирович Кактурский – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, профессор кафедры патологической анатомии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Author information

Andrey S. Kontorschikov – Junior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-1032-0353>

Maya A. Kunizheva – Cand. Sci. (Med), Infectionist, COVID-19 department No. 3, University Clinical Hospital No. 4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0001-5416-0972>

Elena P. Batrakova – Head of the 2nd Infectious Diseases Department, University Clinical Hospital No. 4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-0917-1039>

Zarema B. Dzhafarova – Ultrasonographer and Functional Diagnosis Specialist, University Clinical Hospital No. 4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
<https://orcid.org/0000-0002-7467-3318>

Olesya A. Vasyukova – Junior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-6068-7009>

Sergey A. Karpushov – 2nd-year Resident, Therapeutic Faculty, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.
<https://orcid.org/0000-0002-8302-1135>

Valery V. Varyasin – Cand. Sci. (Med), Head of the Pathology Department, Pathologist, City Clinical Hospital No. 52.
<https://orcid.org/0000-0003-1136-6203>

Elvira E. Berezhnaya – Pathologist, City Clinical Hospital No. 52.
<https://orcid.org/0000-0003-1407-0408>

Lev V. Kakturskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Professor, Pathology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>