

КЛІНІКО-ПАТАНАТОМІЧНІ ПАРАЛЕЛІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ПРИ COVID-19

О. О. Самчук, О. С. Капустинська, Є. Я. Склярів

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Мета роботи – дослідити клініко-патоморфологічні особливості ураження серця у хворих, які померли внаслідок COVID-19 пневмонії.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз первинної медичної документації 556 пацієнтів, які були госпіталізовані в КНП «Лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» в січні – лютому 2021 року з діагнозом COVID 19 пневмонія та 90 протоколів патологоанатомічного дослідження причин смерті пацієнтів, хворих на COVID 19 пневмонію. Оцінювали клінічні параметри (демографічні дані, супутні захворювання, наявність ускладнень COVID 19 пневмонії, скарги, анамнез, результати фізичного обстеження та додаткових лабораторно-інструментальних методів обстеження, визначених при госпіталізації, у тому числі – рівні N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP) та тропоніну імунофлуоресцентним методом) та результати патологоанатомічного дослідження.

Результати. Прижиттєво у більшості пацієнтів, що померли внаслідок COVID-19 пневмонії, діагностували гострий респіраторний дистрессиндром (ГРДС), розвиток поліорганної недостатності, рідше – тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). У них виявляли суттєво нижчі показники сатурації киснем капілярної крові порівняно з аналогічними показниками пацієнтів, що одужали, а також зростання маркерів системного запалення (рівня лейкоцитів та інтерлейкіну-6), продуктів деградації фібрину (Д-димерів) та маркерів мультиорганної недостатності (креатинін, NT-proBNP, тропонін I). Найчастішими патоморфологічними ознаками ураження серця при COVID-19 були інтерстиційний набряк із повнокрів'ям (63,5 %) та фрагментацією кардіоміоцитів (34,1 %). У кожного четвертого пацієнта відзначали інфільтрацію мононуклеарними клітинами, яка асоціювалася зі зростанням NT-proBNP, зниженням сатурації кисню в капілярній крові та зростанням аспартатамінотрансферази. Значно рідше у хворих на COVID-19 виникали інфаркт міокарда, перикардит та міокардит.

Висновки. Різноманітність клінічних сценаріїв ураження серця вимагає високого рівня підозри на ранніх стадіях захворювання та використання відповідних досліджень для виявлення його причини.

Ключові слова:

COVID-19, пневмонія, інфаркт міокарда, перикардит, міокардит, мононуклеарна інфільтрація.

Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, №1 (83). С. 33-41.

DOI:10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.06

E-mail: okpost7@gmail.com

CLINICAL AND PATHOANATOMICAL PARALLELS OF THE HEART DAMAGE DUE TO COVID-19

O. O. Samchuk, O. S. Kapustynska, Ye. Ya. Sklyarov

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The aim – to investigate the clinical and pathomorphological features of the heart damage in patients who died due to COVID-19 pneumonia.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 556 patients, hospitalized to Lviv Clinical Emergency Care Hospital in January-February 2021, with a diagnosis of COVID-19 pneumonia and 90 reports of pathological examination of the causes of death of patients with COVID-19 pneumonia was carried out. Clinical parameters (demographic data, comorbidities, presence of COVID-19 pneumonia complications, complaints, medical history, results of physical examination and additional laboratory and instrumental investigations, performed during hospitalization, including levels of NT-proBNP and troponin, determined by immunofluorescence method) and results of pathological examination were evaluated.

The results. During life, most patients who died due to COVID-19 pneumonia were diagnosed with acute respiratory distress syndrome (ARDS), the development of multiple organ failure, rarely PE. They showed significantly lower capillary blood oxygen saturation indicators compared to similar indicators of recovered patients, as well as an increase in markers of systemic inflammation (level of leukocytes and interleukin-6), fibrin degradation products (D-dimers) and markers of multiorgan failure (creatinine, NT-proBNP, troponin I). The most frequent pathomorphological signs of heart damage in patients with COVID-19 were interstitial edema with hyperemia (63.5 %)

Key words:

COVID-19, pneumonia, myocardial infarction, pericarditis, myocarditis, mononuclear infiltration.

Clinical and experimental pathology 2023. Vol.22, № 1 (83). P. 33-41.

*and fragmentation of cardiomyocytes (34.1 %). Every fourth patient had mononuclear cell infiltration, which was associated with increased level of NTproBNP, oxygen saturation decrease in capillary blood, and increase in aspartate aminotransferase. Myocardial infarction, pericarditis, and myocarditis occurred more rarely in patients with COVID-19. **Conclusions.** The variety of clinical scenarios of heart damage requires a high level of suspicion in the early stages of the disease and the use of appropriate investigations to identify its cause.*

Вступ

Коронавірусна хвороба 19 (COVID-19), спричинена інфекціями SARS-CoV-2, залишається серйозною проблемою для систем охорони здоров'я в усьому світі [1]. На початку пандемії COVID-19 вважалося, що захворювання уражає здебільшого легеневу тканину. Проте, досить швидко з'явилися дані про високу поширеність уражень інших органів і систем. Із накопиченням клінічного досвіду стала очевидною висока частота COVID-асоційованих уражень серця [2]. Згідно з даними світової статистики, у 7,2 % усіх пацієнтів, госпіталізованих з приводу COVID-19, реєструють клінічну маніфестацію уражень серця, серед яких 23 % припадає на серцеву недостатність (CH) (Guzik T.J. et al., 2020). Вірус SARS-Cov-2 інфікує клітини через ангіотензинперетворюючий фермент типу 2 (ACE2), який служить рецептором і є ключовим медіатором ренін-ангіотензинової системи [3]. Оскільки найпоширеніші типи клітин серця, а саме – кардіоміоцити, фібробласти та ендотеліальні клітини – експресують ACE2, інфекція SARS-CoV-2 може супроводжуватися ураженням серцево-судинної системи. Пацієнти з COVID-19 із ураженням серця мають тяжчий клінічний перебіг та вищу смертність [4]. У зв'язку з наведеною інформацією важливим аспектом подальших досліджень має бути аналіз клінічних та патоморфологічних кардіальних проявів інфекції SARS-Cov-2 у пацієнтів при COVID 19.

Мета роботи

Дослідити клініко-морфологічні особливості ураження серця у хворих, які померли з приводу COVID-19 пневмонії.

Матеріал і методи дослідження

З використанням ретроспективного одноцентрового когортного дослідження проведено аналіз первинної медичної документації («Медична карта стаціонарного хворого» форма № 003/о) 556 пацієнтів, які були госпіталізовані в КНП «Лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» в січні – лютому 2021 року з діагнозом COVID 19 пневмонія, та 90 протоколів патологоанатомічного дослідження (форма № 013/0) причин смерті пацієнтів хворих на COVID 19 пневмонію. Критерієм включення пацієнтів у дослідження був встановлений діагноз COVID 19 пневмонії. Діагноз верифікували на основі лабораторних та інструментальних методів дослідження шляхом виявлення геному вірусу SARS-CoV-2 у змивах з носо- та ротоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією, проведеною за допомогою тест-системи HEMA на аналізаторі KING FISHER DO ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

ізчутливістю 5копійна реакція юта/або виявлення антитіл IgM до коронавірусу SARS-CoV-2 та встановлення рівня підозри на інфікування COVID-19 за шкалою CO-RADS 5 балів, відповідно до Клінічної настанови «Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19» Міністерства охорони здоров'я України. Пацієнтів без підтвердженого діагнозу COVID-19 у дослідження не включали. Критеріями виключення також були пацієнти із тяжкими супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації. Усіх пацієнтів розділили на 2 групи. Основну групу (n=86) склали хворі, які померли внаслідок COVID 19 пневмонії. Пацієнтів, які померли внаслідок інших причин (4 хворих) із дослідження виключили. До контрольної групи зараховано 470 пацієнтів з успішно пролікованою COVID 19 пневмонією.

На основі первинної медичної документації оцінювали дані: демографічні параметри (вік, стать), супутні захворювання, ступінь тяжкості та наявність ускладнень COVID 19 пневмонії. Аналізували скарги, анамнез, результати фізичного обстеження (частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний артеріальний тиск (САТ), сатурацію кисню у капілярній крові (SpO₂), температуру тіла) та додаткових лабораторно-інструментальних методів обстеження, при госпіталізації (клінічний аналіз крові, біохімію крові, коагулограму, значення інтерлейкіну-6, прокальцитоніну, СРП, феритину), а також рівні NT-proBNP та тропоніну, визначені імунофлуоресцентним методом у біохімічній лабораторії КНП «Лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова». Посмертне гістологічне дослідження сердець проводили на попередньо фіксованих у 10 % нейтральному формаліні, виготовлених за загальноприйнятою методикою серійних зрізах товщиною 5 мкм (мікромом Leica SM 2000 R), які фарбували гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізон, фукселіном за Вейгертом та за методом MSB.

Усі результати дослідження опрацьовували за допомогою параметричних та непараметричних тестів. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Значення р нижче 0,05 вважалися статистично значущими.

Результати та їх обговорення

Після остаточного відбору в дослідження включено 556 Медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозом COVID-19 пневмонія. Із них 470 пацієнтів одужали, а 86 – померли під час госпіталізації. Отже, внутрішньогоспітальна летальність становила 18,3 %. Ключові характеристики пацієнтів представлені в табл. 1.

Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 1 (83)

Таблиця 1

Базові характеристики померлих внаслідок COVID-19 пневмонії порівняно з пацієнтами, що одужали

Параметри	Пацієнти, що померли		Пацієнти, що одужали		P
	Mean ± SD / IQR; Q3–Q1	n	Mean ± SD / IQR; Q3–Q1	n	
Демографічні показники:					
Вік, роки, IQR; Q3–Q1	70,83±10,35	86	62,22±14,51	470	0,0002
Стать жінки, n (%)	36 (41,86 %)	86	248 (52,77 %)	470	0,0628
Супутні захворювання:					
Ішемічна хвороба серця, n (%)	68 (79,1 %)	86	207 (44,0 %)	470	0,0000
Післяінфарктний кардіосклероз, n (%)	13 (15,1 %)	86	49 (10,4 %)	470	0,2025
Артеріальна гіпертензія, n (%)	79 (91,9 %)	86	305 (64,9 %)	470	0,0000
Хронічна серцева недостатність, n (%)	49 (63,6 %)	86	109 (23,2 %)	470	0,0000
Цукровий діабет, n (%)	24 (27,9 %)	86	100 (21,3 %)	470	0,1766
Клініко-лабораторні параметри:					
Кардіалгія, n (%)	6 (7,0 %)	86	15 (3,2 %)	470	0,0897
Порушення ритму, n (%)	13 (16,9 %)	77	58 (12,3 %)	470	0,2651
Набряки на ногах, n (%)	5 (5,8 %)	77	28 (6,2 %)	450	0,8925
Задишка, n (%)	86 (100 %)	86	470 (100 %)	470	1,0
Температура, °C IQR; Q3–Q1	37,41(36,6;39,5)	75	38,0(37,4;38,5)	182	0,0000
Ожиріння, n (%)	26 (33,8 %)	77	80 (57,9 %)	138	0,6640
Сатурація кисню, %, IQR; Q3–Q1	86,5(79,0;90,0)	74	92,0(90,0;94,0)	259	0,0000
Систолічний артеріальний тиск, мм.рт.ст., IQR; Q3–Q1	140,0(120,0;150,0)	75	140,0(130,0;150,0)	256	0,2457
Частота серцевих скорочень, уд/хв., IQR; Q3–Q1	90,0(84,0;98,0)	75	89,0(80,0;98,0)	262	0,1160
Лейкоцити, 10 ⁹ /L, M ± δ, IQR; Q3–Q1	12,34±7,84	68	7,62(5,25;10,65)	256	0,0000
Еритроцити, 10 ¹² /L, M ± δ, IQR; Q3–Q1	4,49±0,11	68	4,66(4,1;5,14)	250	0,1594
Гемоглобін, г/л M ± δ, IQR; Q3–Q1	129,90±25,43	67	137,43±18,17	150	0,0138
Тромбоцити, Г/л IQR; Q3–Q1	193,0(142,0;289,0)	65	210,0(166,0;276,0)	217	0,2653
Глюкоза, ммоль/л IQR; Q3–Q1	7,2(5,2;10,5)	65	5,75(4,6;7,7)	358	0,0042
Аланінамінотрансфераза, О/л IQR; Q3–Q1	28,6(23,0;42,0)	57	28,85(17,75;41,65)	136	0,4298
Аспаргатамінотрансфераза, О/л IQR; Q3–Q1	32,4(26,8;46,5)	57	28,2(22,1;38,4)	135	0,0058
Креатинін, мкмоль/л, IQR; Q3–Q1	125,0(105,0;161,0)	65	99,0(87,0;120,0)	366	0,0000
D-димер, нг/мл IQR; Q3–Q1	1199,0(489,0;2850,0)	29	428,0(208,5;1160,65)	96	0,0010
СРП, мг/л IQR; Q3–Q1	81,0(35,0;96,0)	30	58,0(24,0;96,0)	82	0,1899
Ферритин, нг/дл IQR; Q3–Q1	527,5(328,9;916,0)	17	450,0(250,0;568,0)	43	0,1312
Прокальцитонін, нг/мл IQR; Q3–Q1	0,1(0,034;0,3)	21	0,05(0,02;0,1)	47	0,0403
Інтерлейкін-6, пг/мл IQR; Q3–Q1	39,25(12,35;80,0)	16	5,35(1,4;15,6)	82	0,0001
Тропонін, нг/мл IQR; Q3–Q1	0,02(0;0,12)	19	0(0;0,01)	76	0,0291
NTproBNP, пг/мл IQR; Q3–Q1	535,35(63,45;1644,75)	16	97,45(25,9;279,1)	74	0,0200

Згідно нашого дослідження, хворі на COVID-19, що померли, були достовірно старші ($p=0,0002$) порівняно з пацієнтами, що одужали та, переважно, чоловічої статі ($p=0,0628$). Середній вік померлих становив $70,83 \pm 10,35$ років ($n=68$) і 58,14 % пацієнтів цієї групи були чоловіками ($n=50$ із 86).

У них значно частіше траплялися супутні серцево-судинні захворювання. Зокрема, ІХС

відмічали у 79,1 % проти 44,0 % пацієнтів контрольної групи ($p<0,001$); артеріальну гіпертензію – у 91,9 % проти 64,9 % ($p<0,001$) та ХСН – у 63,6 % проти 23,2 % ($p<0,001$). Іншими, менш поширеними супутніми захворюваннями, були: хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет, ожиріння та післяінфарктний кардіосклероз (рис. 1).

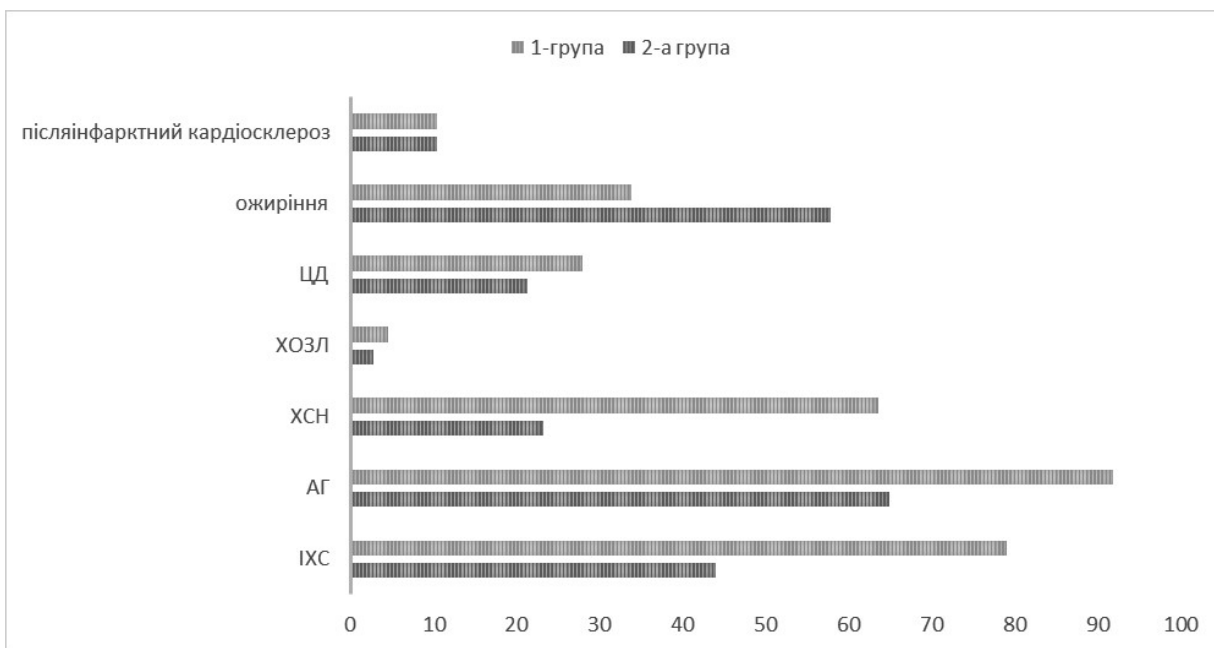


Рис. 1. Супутні захворювання у пацієнтів, що померли внаслідок COVID-19 пневмонії, порівняно з пацієнтами, що вижили.

Середній час від появи симптомів до смерті становив 11 днів (діапазон 0-51 день; n=86).

Прижиттєво у більшості пацієнтів, що померли внаслідок COVID-19 пневмонії, діагностували ГРДС – у 84,9 % випадків (73 пацієнти із 86), який проявлявся суттєво нижчими показниками сатурації киснем капілярної крові при первинному огляді ($p < 0,001$), вищими рівнями лейкоцитів ($p < 0,001$) та інтерлейкіну-6 ($p < 0,001$) порівняно з аналогічними показниками хворих, що одужали. Варто зазначити, що у контрольній групі частка ГРДС становила лише 17,9 % ($p < 0,001$).

Результати патоморфологічного дослідження співпали з клінічними висновками, а саме, у такій же кількості випадків було виявлено дифузне ураження альвеол внаслідок розвитку раннього ГРДС, що супроводжувалося такими знахідками: відкладенням у альвеолярних ходах гіалінових мембран, скупченням в альвеолах макрофагів та лімфоцитів, активацією пневмоцитів, стазом крові в капілярах, розповсюдженими мікросудинними тромбоемболами та ознаками інтерстиційного набряку (рис. 2).

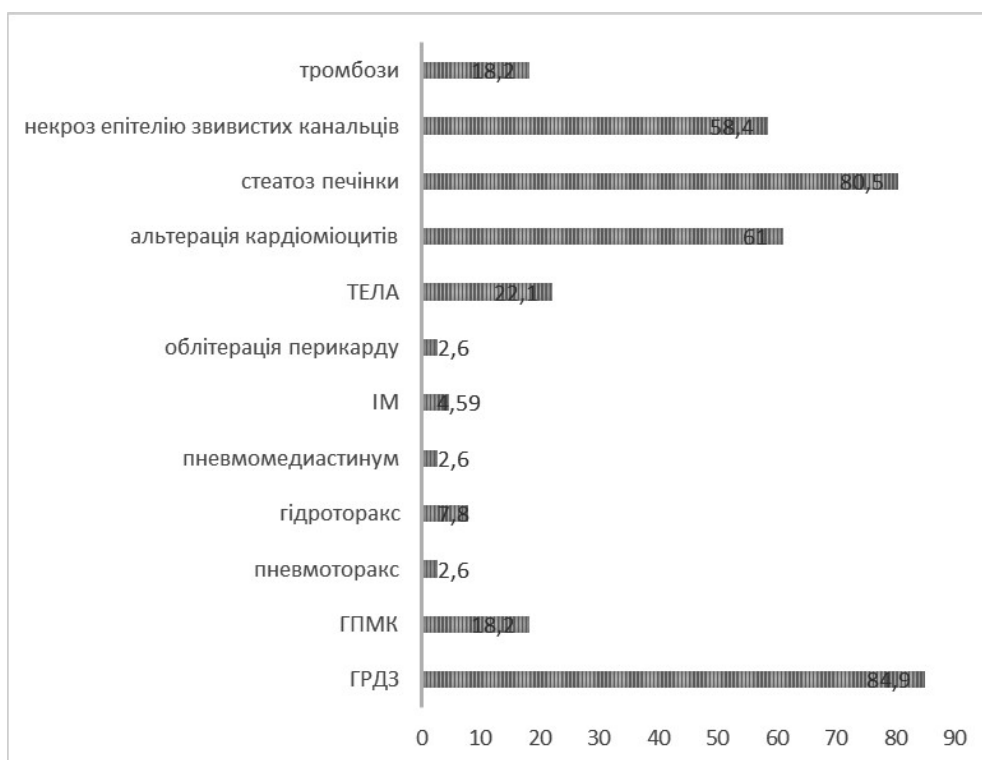


Рис. 2. Результати патологоанатомічного дослідження померлих внаслідок COVID-19.

Легенева емболія була безпосередньою причиною смерті у 19,5 % померлих від COVID-19 без ознак або згадки про гострий тромбоз системи нижньої порожнистої вени та ще у 4,59 % пацієнтів – зі згадкою про гострий тромбоз. У 4,59 % випадків виявляли інфаркт міокарда (ІМ), у 24,7 % – гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за тромбоішемічним типом, у 18,2 % пацієнтів діагностували тромбоз глибоких або поверхневих вен кінцівок. Прижиттєво у цих пацієнтів відзначали суттєво вищі показники Д-димерів ($p=0,0010$).

Перебіг пневмонії за даними патоморфологічного дослідження у померлих внаслідок COVID-19 супроводжувався розвитком генералізованих розладів мікроциркуляції (80,5 %). На фоні значних порушень мікроциркуляції більш ніж у половині випадків (58,4 % хворих) відзначали розвиток некрозу звивистих каналців, у 80,5 % – появу стеатозу печінки, а в 4,59 % – централобулярного некрозу печінки. Прижиттєво у пацієнтів відзначали підвищений IQR; Q3–Q1 креатиніну (125,0(105,0;161,0) на противагу 99,0(87,0;120,0) у хворих контрольної групи $p<0,001$), у них відзначено більш високі показники аспаратамінотрансферази ($p=0,0058$), зафіксовано розвиток мультиорганної недостатності. Крім цього, ми виявляли більш високі значення глюкози крові ($p=0,0042$) та нижчі значення гемоглобіну ($p=0,0138$) порівняно з аналогічними показниками успішно пролікованих хворих. Поруч із встановленими

лабораторними відхиленнями більш суттєво підвищувались маркери кардіального пошкодження: тропоніну I ($p=0,0291$) та NTproBNP ($p=0,0200$).

Під час макроскопічного огляду та гістологічного дослідження серцеві аномалії виявляли майже у всіх випадках. Середня маса серця померлих була збільшеною та становила $440,41 \pm 7,11$ г, а також у них відзначали зниження товщини правого шлуночка до $0,42 \pm 0,11$ см. Стоншення правого шлуночка в більшості випадків асоціювалося з розвитком гострого легеневого серця внаслідок ТЕЛІА ($n=7$), але також відзначалося у 4 пацієнтів без підтвердженого діагнозу ТЕЛІА. Клінічно у пацієнтів виявляли зниження вольтажу зубців на електрокардіографії (середній вольтаж складав $13,3 \pm 0,75$ мм).

Пряме патоморфологічне обстеження серця надало додаткову інформацію про характер серцевих ускладнень у пацієнтів із COVID-19. У більш ніж половині випадків у померлих візуалізували альтерацію кардіоміоцитів (61%), у 4,7 % – ураження перикарду. Ураження ендокарду в нашому дослідженні не відзначали. При гістологічному дослідженні серця у померлих внаслідок COVID-19 переважно виявляли інтерстиційний набряк із повнокрів'ям (63,5 %) та фрагментацію частини кардіоміоцитів (34,1 %), вогнищеве повнокрів'я судин серця (46,5 %).

Результати гістологічного дослідження серця представлені на рис. 3:

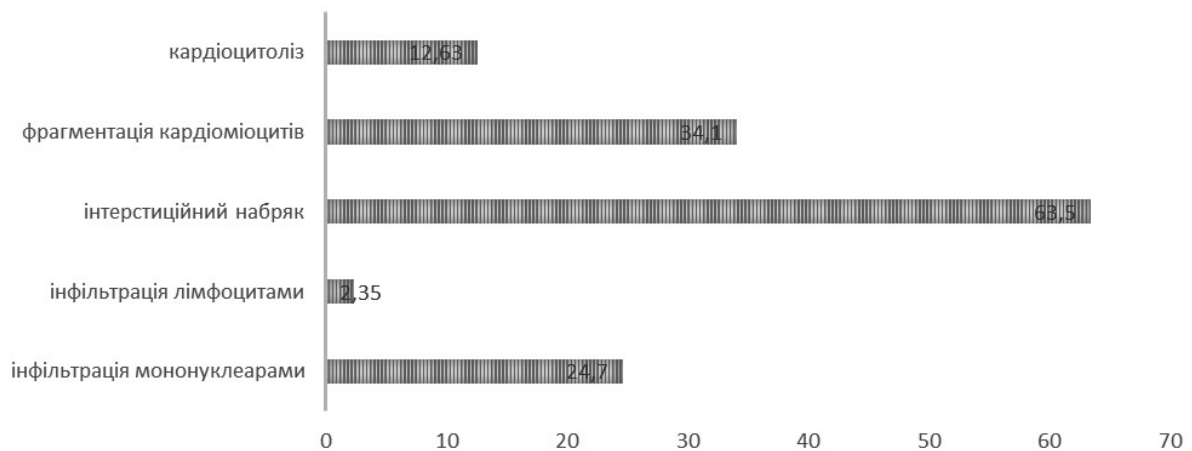


Рис. 3. Результати гістологічного дослідження серця померлих внаслідок COVID-19.

Клінічні паралелі ураження серця в більшості випадків були відсутні. Кардіалгії траплялися лише у 7,0 % пацієнтів (на противагу 3,2 % у пацієнтів 2-ї групи), а порушення ритму та проведення – у 16,9 % хворих. Задишка – ключова ознака розвитку серцевої та дихальної недостатності, яка не є ані специфічною ані чутливою ознакою обох цих станів, була наявна у всіх пацієнтів із COVID-19 пневмонією. Ознаки декомпенсації по великому колу кровообігу траплялися лише у 6 % пацієнтів.

Медіана IQR; Q3–Q1 тропоніну I ($0,02(0;0,12)$; $n=19$) перевищувала аналогічний показник пацієнтів контрольної групи ($0(0;0,01)$; $n=76$; $p=0,0291$), проте частота зростання тропоніну I в обох групах достовірно не відрізнялась: підвищення рівня тропоніну I було продемонстровано у 26,31 % ($n=5$) Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 1 (83)

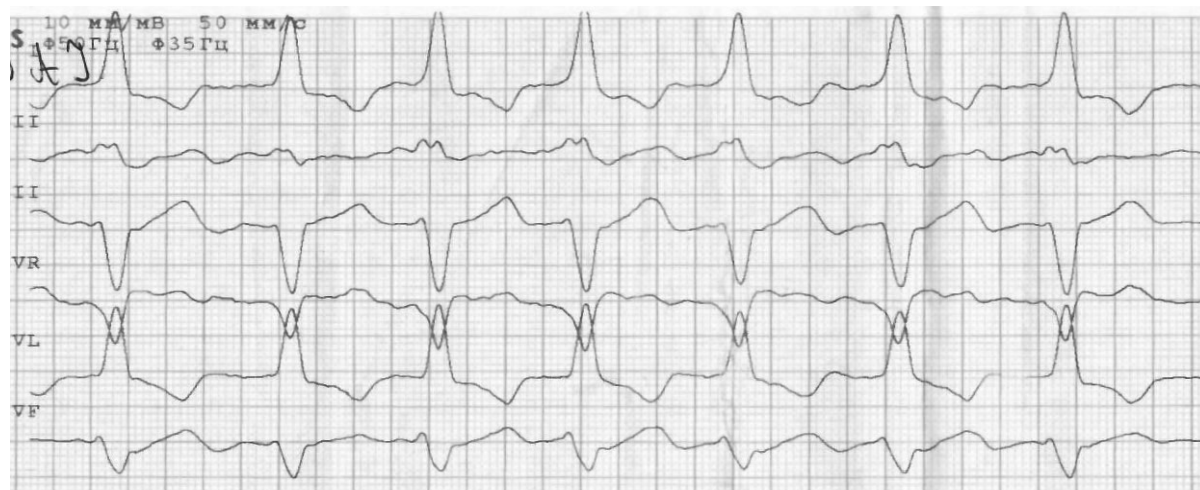
пацієнтів, що померли, та у 18,4 % ($n=76$) тих, що вижили ($p=0,4406$).

У низці посмертних досліджень у пацієнтів із COVID-19 встановлено докази запалення міокарда, пов'язаного з некрозом кардіоміоцитів [5, 6], а також можливе пряме ураження серця коронавірусом типу 2 (CoV-2). Гістологічні ознаки лімфоцитарного міокардиту в нашому дослідженні виявлено лише у 2,35 % померлих від COVID-19 ($n=2$), що збігається з даними літератури [6, 7]. У всіх випадках міокардит був випадковою знахідкою під час розтину. В одному із зазначених випадків розвиток міокардиту супроводжувався залученням перикардальних листків із відкладенням на них ниток фібрину. Типових клінічних ознак міокардиту та міоперикардиту в обох пацієнтів

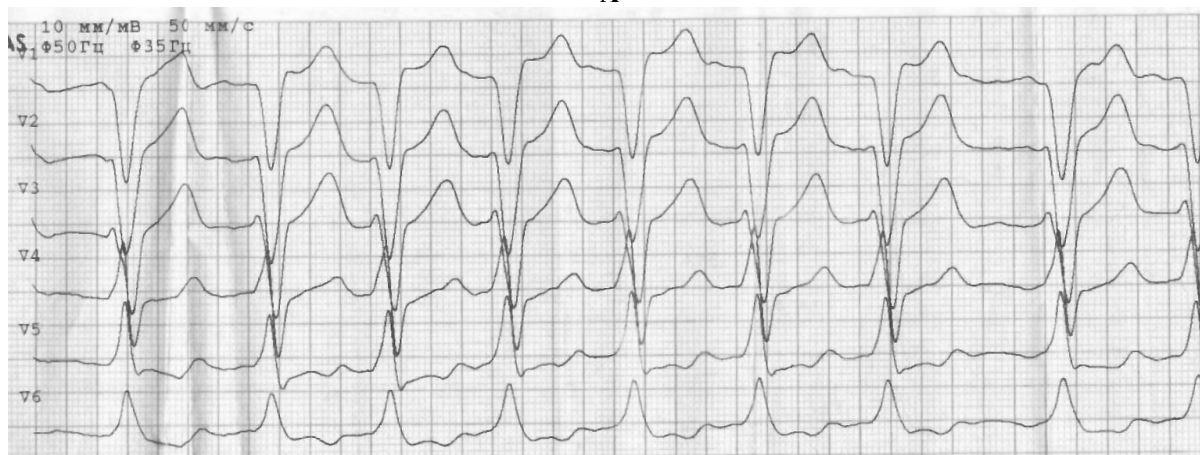
не було. Ключовою скаргою, з якою вони були госпіталізовані, була задишка. Інші ознаки міокардиту, включаючи біль у грудях, серцебиття, непритомність у пацієнтів не відзначалися.

На ЕКГ в одному випадку реєстрували вольтаж зубців зниженої амплітуди (вольтаж 5 мм) та блокаду передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, в іншому – елевацію сегмента ST (у нижніх і бічних відведеннях) на тлі існуючої повної блокади ніжки пучка Гіса, яку, враховуючи зростання серцевого біомаркера

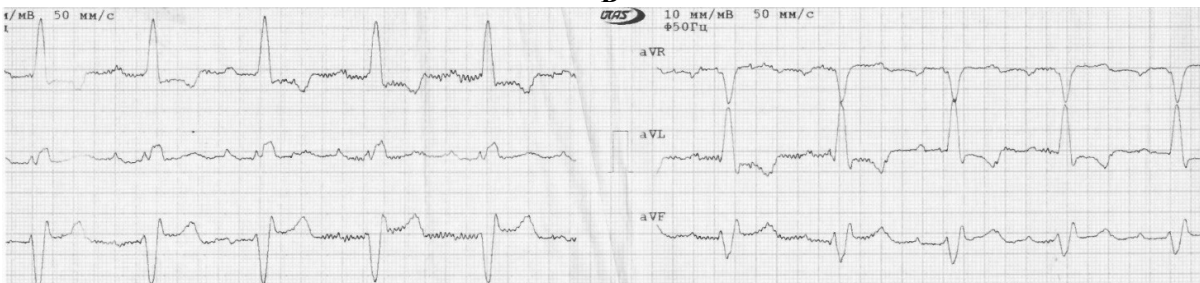
плазми тропоніну, було розцінено як інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST (STEMI) (рис. 4). Ехокардіографічне обстеження у цього пацієнта мало ряд обмежень через вкрай мале акустичне вікно. Натомість при патоморфологічному дослідженні інфаркту міокарда не виявлено, знайдено фібринозне нашарування на листках перикарду, гістологічно відзначено виражену лімфоцитарну та мононуклеарну інфільтрацію міокарда з ділянками кардіоцитолізу, інтерстиційним набряком та гіперемією.



А



В



С

Рис. 4. А, Б – електрокардіограма при госпіталізації; С – електрокардіограма через 2 тижні після госпіталізації.

Посмертні патоморфологічні знахідки, притаманні для інфаркту міокарда, зафіксували у 4,7% випадків. У 2-х із них перебіг інфаркту міокарда ускладнився формуванням постінфарктної аневризми з подальшим розривом міокарда в ділянці аневризми та розвитком напруженого гемоперикарду, тампонади серця. За даними первинної медичної документації клінічний перебіг інфаркту міокарда в більшості ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

пацієнтів (n=3) був атипичним (безбольовим). Лише в одному випадку зафіксовано опис типової клінічної картини, яка характеризувалась появою інтенсивного болю за грудниною та супроводжувалася нудотою і одноразовим блюванням.

У кожного четвертого померлого (24,7% пацієнтів) виявили дифузну інфільтрацію мононуклеарними клітинами інтерстицію та субепікардіальної Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 1 (83)

жирової тканини серця з супутнім інтерстиціальним набряком, дифузною фрагментацією кардіоміоцитів та гіперемією. Виявлені нами випадки не можна було кваліфікувати як гострий міокардит, оскільки останній, за прийнятими на сьогодні критеріями Голдмана, вимагає присутності лімфоцитів незалежно від присутності макрофагів [11]. Саме макрофагам моноцитарного походження у ряді досліджень відводять важливу роль у розвитку запальної відповіді та цитокинового шторму при тяжкій формі COVID-19 [8]. Глибокі зміни в мієлоїдному відділі, включаючи збільшення дисфункціональних прозапальних моноцитів, відзначають протягом перших тижнів після інфікування SARS-CoV-2 [9]. Цікаво, що дифузні інтерстиціальні мононуклеарні інфільтрати були знайдені і при інших системних вірусних інфекціях (наприклад, хентавірус, Ебола), у тому числі – при епідемії SARS-Co-V 2009 року [10].

Враховуючи повідомлення щодо появи дифузної моноцитарної та/або макрофагальної інфільтрації серця при COVID-19, тривають дискусії про те, чи є ця модель запалення «дружнім вогнем», враховуючи, що неспецифічні підгрупи моноцитів та/або макрофагів вважаються протизапальними за своєю природою і, отже, захищають серце, або «ворожим вогнем», оскільки постійна присутність значної кількості запальних клітин може призвести до хронічного запалення низького ступеня та потенційно – до фіброзу та/або ремоделювання ураженого шлуночка [11].

У роботі ми проаналізували однорідність демографічних, клініко-анамнестичних даних у когортах пацієнтів, у яких під час патологоанатомічного дослідження була виявлена мононуклеарна інфільтрація тканин серця (когорта 1, n=21) та тих, у яких її не було виявлено (когорта 2, n=31) (табл. 2).

Таблиця 2

Базові показники померлих внаслідок COVID-19 із мононуклеарною інфільтрацією серця (когорта 1) та без (когорта 2)

Параметри	Когорта 1		Когорта 2		P
	Mean ± SD / IQR; Q3–Q1	N	Mean ± SD / IQR; Q3–Q1	N	
Демографічні показники:					
Вік, роки, IQR; Q3–Q1	72,19±10,71	21	69,22±10,1	31	0,3148
Стать жінки, n (%)	7 (33,3 %)	21	14 (45,2 %)	31	0,3908
Супутні захворювання:					
Ішемічна хвороба серця, n (%)	15 (71,4 %)	21	22 (70,1 %)	31	0,9196
Післяінфарктний кардіосклероз, n (%)	3 (19,1 %)	21	4 (16,1 %)	31	0,7791
Артеріальна гіпертензія, n (%)	18 (85,7 %)	21	28 (90,3 %)	31	0,6107
Хронічна серцева недостатність, n (%)	15 (71,4 %)	21	25 (80,6 %)	31	0,4400
Цукровий діабет, n (%)	6 (28,6 %)	21	7 (22,6 %)	31	0,6240
Ожиріння, n (%)	15 (71,4 %)	21	24 (77,4 %)	31	0,6240
Клініко-лабораторні параметри:					
Сатурація кисню, %, M ± δ	76,78±20,69	18	86,00±7,92	27	0,0411
Систолічний артеріальний тиск, мм.рт.ст., IQR; Q3–Q1	140,0(110,0;150,0)	19	140,0(120,0;150,0)	27	0,6157
Частота серцевих скорочень, уд/хв., IQR; Q3–Q1	88,0(82,0;98,0)	19	90,0(84,0;95,0)	27	0,6798
Лейкоцити, 10 ⁹ /л, IQR; Q3–Q1	11,3(8,04;15,5)	18	13,0(7,07;16,78)	25	0,5629
Еритроцити, 10 ¹² /л, IQR; Q3–Q1	4,47(3,70;4,92)	17	4,46(4,18;4,82)	25	0,9591
Гемоглобін, г/л IQR; Q3–Q1	126,0(107,0;140,0)	18	136,5(124,0;151,0)	24	0,2689
Глюкоза, ммоль/л IQR; Q3–Q1	9,4(5,6;12,7)	15	7,2(5,5;11,25)	25	0,4099
Аланінамінотрансфераза, О/л M ± δ	42,75±16,03	14	33,3±17,86	21	0,1201
Аспаргатамінотрансфераза, О/л M ± δ	67,35±48,25	14	38,13±17,29	14	0,0154
Креатинін, мкмоль/л, IQR; Q3–Q1	133,8(124,0;147,0)	15	161,0(115,0;238,0)	23	0,2959
D-димер, нг/мл IQR; Q3–Q1	1246,5(590,0;3752,1)	6	1041,0(453,5; 2664,0)	12	0,8149
СРП, мг/л IQR; Q3–Q1	84,0(30,0;96,0)	9	88,0(54,0;110,0)	11	0,3233
Прокальцитонін, нг/мл IQR; Q3–Q1	0,03(0,02;0,7)	7	0,05(0,034;0,19)	7	0,2774
Інтерлейкін-6, пг/мл IQR; Q3–Q1	25,1(15,0;40,6)	5	61,55(9,7;147,3)	6	0,6481
Тропонін, нг/мл IQR; Q3–Q1	0,02(0;0,12)	7	0,03(0;0,07)	7	1

Обидві когорти померлих були співставимі за віком та статтю (p>0,05). З однаковою частотою у них фіксували хронічні супутні кардіоваскулярні та основні дисметаболическі захворювання (p>0,05), що дозволяє виключити роль демографічних показників та супутніх захворювань у розвитку мононуклеарної інфільтрації серця. Ми не побачили взаємозв'язку інфільтрації мононуклеарами зі значеннями тропоніну I та прозапальних маркерів (p>0,05), ймовірно через те, що постійна клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 1 (83)

присутність мононуклеарних клітин асоціюється не з високоактивним запаленням, а з хронічним запаленням низького ступеня активності. Проте, в когорті пацієнтів із мононуклеарною інфільтрацією встановили достовірно нижчі значення сатурації кисню в капілярній крові порівняно з померлими без ознак цієї інфільтрації (p=0,041); більш високі показники аспаргатамінотрансферази (p=0,00006) та достовірно вищі значення NTproBNP (p=0,047) (рис. 5).

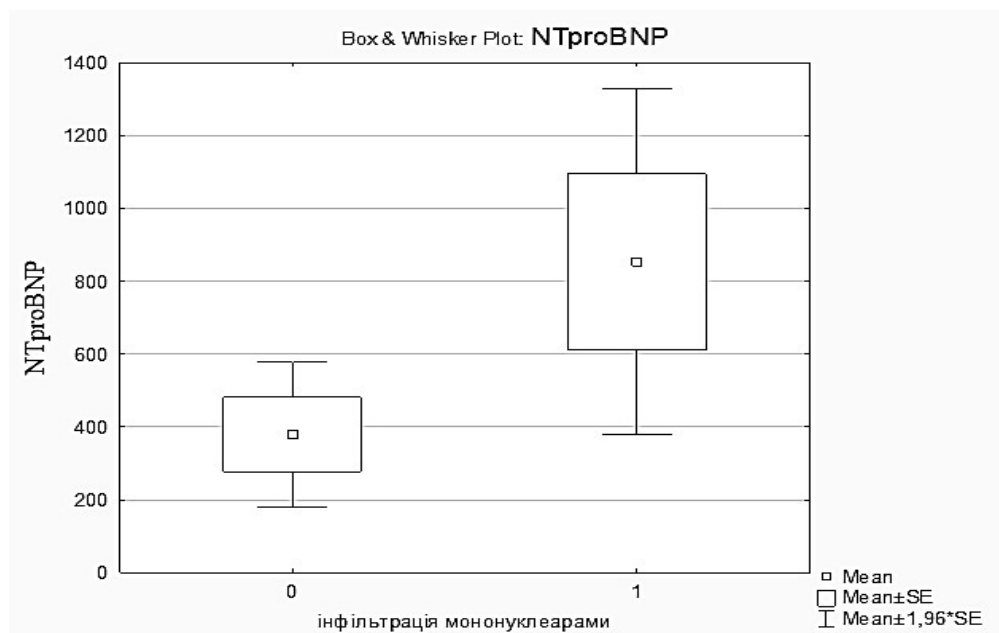


Рис. 5. Зв'язок мононуклеарної інфільтрації зі значенням NTproBNP.

Виявлені патологічні знахідки можуть вказувати не на «дружній вогонь» мононуклеарів. Ймовірно, тяжка гіпоксія є патогенетичним підґрунтям або проявом виникнення уражень міокарда при COVID-19. Ми припускаємо, що зростання NTproBNP може бути відображенням процесів фіброзування та ремоделювання в серці, що потребує подальшого вивчення із залученням специфічних маркерів фіброзування.

Різноманітність клінічних сценаріїв ураження серця вимагає високого рівня підозри на ранніх стадіях захворювання та використання відповідних досліджень для виявлення його причини. Відсутність специфічних патогномонічних ознак ураження міокарда, поєднана з широким спектром клінічних проявів при COVID-19 пневмонії, робить діагностику міокардиту у цієї категорії пацієнтів надзвичайно складною. За даними літератури, магнітно-резонансна томографія серця може мати вирішальне значення для діагностики як міокардиту, оскільки вона здатна виявляти інтерстиційний набряк під час гострого запалення, так і міокардіального фіброзу за пізнім гадолінієвим посиленням.

Висновки

1. Серце уражається в більшості випадків COVID-19 пневмонії. Найчастішими проявами ураження серця є інтерстиційний набряк із повнокрів'ям (63,5 %) та фрагментацією кардіоміоцитів (34,1 %), що можуть розвиватись у відповідь на системне запалення; розвиток мікросудинного тромбозу, гіпоксії, мультиорганної недостатності.

2. У кожного четвертого пацієнта відзначають інфільтрацію мононуклеарними клітинами, яка асоціюється зі зростанням NTproBNP, низькою сатурацією кисню в капілярній крові та зростанням аспартатамінотрансферази. Значно рідше у хворих на COVID-19 виникають інфаркт міокарда, перикардит та міокардит.

Список літератури

1. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-71. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
2. Italia L, Tomasoni D, Bisegna S, Pancaldi E, Stretti L, Adamo M, et al. COVID-19 and Heart Failure: From Epidemiology During the Pandemic to Myocardial Injury, Myocarditis, and Heart Failure Sequelae. *Front Cardiovasc Med [Internet].* 2021[cited 2023 Apr 29];8:71356. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8382715/pdf/fcvm-08-713560.pdf> doi: 10.3389/fcvm.2021.713560
3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
4. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-87. doi: 10.1093/cvr/cvaa106
5. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, Harbert JL, Lameira FS, Brown JQ, et al. Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation.* 2020;142(11):1123-5. doi: 10.1161/circulationaha.120.049465
6. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J.* 2020;41(39):3827-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa664
7. Hooper JE, Padera RF Jr, Dolhnikoff M, da Silva LFF, Duarte-Neto AN, Kapp ME, et al. A Postmortem Portrait of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: A Large Multi-institutional Autopsy Survey Study. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;45(5):529-35. doi: 10.5858/arpa.2020-0786-SA
8. Fox SE, Falgout L, Vander Heide RS. COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. *Cardiovasc Pathol [Internet].* 2021[cited 2023 Apr 29];54:107361. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8223028/pdf/main.pdf> doi: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107361>
9. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J.* 2020;41(39):3827-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa664

10. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):78-80. doi: 10.5144/0256-4947.2016.78
11. Vander Heide RS. Diffuse mononuclear inflammatory response to COVID-19: friendly fire or smoldering enemy? *Cardiovasc Pathol [Internet]*. 2022[cited 2023 Apr 27];58:107416. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8817453/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.carpath.2022.107416
- infection. *Circulation.* 2020;142(11):1123-5. doi: 10.1161/circulationaha.120.049465
6. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J.* 2020;41(39):3827-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa664
7. Hooper JE, Padera RF Jr, Dolhnikoff M, da Silva LFF, Duarte-Neto AN, Kapp ME, et al. A Postmortem Portrait of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: A Large Multi-institutional Autopsy Survey Study. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;45(5):529-35. doi: 10.5858/arpa.2020-0786-SA
8. Fox SE, Falgout L, Vander Heide RS. COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. *Cardiovasc Pathol [Internet]*. 2021[cited 2023 Apr 29];54:107361. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8223028/pdf/main.pdf> doi: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107361>
9. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J.* 2020;41(39):3827-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa664
10. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):78-80. doi: 10.5144/0256-4947.2016.78
11. Vander Heide RS. Diffuse mononuclear inflammatory response to COVID-19: friendly fire or smoldering enemy? *Cardiovasc Pathol [Internet]*. 2022[cited 2023 Apr 27];58:107416. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8817453/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.carpath.2022.107416

References

1. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-71. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
2. Italia L, Tomasoni D, Bisegna S, Pancaldi E, Stretti L, Adamo M, et al. COVID-19 and Heart Failure: From Epidemiology During the Pandemic to Myocardial Injury, Myocarditis, and Heart Failure Sequelae. *Front Cardiovasc Med [Internet]*. 2021[cited 2023 Apr 29];8:71356. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8382715/pdf/fvfm-08-713560.pdf> doi: 10.3389/fvfm.2021.713560
3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
4. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-87. doi: 10.1093/cvr/cvaa106
5. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, Harbert JL, Lameira FS, Brown JQ, et al. Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19

Відомості про авторів:

Самчук О. О. – аспірант кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

E-mail: emergencyhospital_uoz_lviv@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-1271>

Капустинська О. С. – к.мед.н. доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

E-mail: okpost7@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3280-9141>

Склярів Є. Я. – д.мед.н., професор кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

E-mail: eugensclyarov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9037-0969>.

Information about authors:

Samchuk O. – MD, PhD student Department of Therapy №. 1 and Medical Diagnostics FPGE, Hematology and Transfusion of Danylo Halysky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

E-mail: emergencyhospital_uoz_lviv@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8710-1271>

Kapustynska O. – MD, PhD, associate professor Department of Therapy No. 1 and Medical Diagnostics FPGE, Hematology and Transfusion of Danylo Halysky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

E-mail: okpost7@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3280-9141>

Sklyarov Ye. – MD, PhD, professor Department of Therapy No. 1 and Medical Diagnostics FPGE, Hematology and Transfusion of Danylo Halysky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

E-mail: eugensclyarov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9037-0969>

Стаття надійшла до редакції 23.01.2023
© О. О. Самчук, О. С. Капустинська, Є. Я. Склярів