УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПбГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА
The Scientific Notes of Pavlov University
journal homepage: www.sci-notes.ru

Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.12-091 : 578.834.1
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-2-40-46

М. Г. Рыбакова[1], И. А. Кузнецова[1]*, В. С. Азанчевская[2], В. Е. Высотский[2], М. Т. Власова[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2] Санкт-Петербургское бюджетное учреждение здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро», Санкт-Петербург, Россия

ПАТОМОРФОЛОГИЯ СЕРДЦА ПРИ COVID-19

Поступила в редакцию 07.07.2023 г.; принята к печати 13.09.2023 г.

Резюме

Сердечно-сосудистая система является значимой мишенью SARS-CoV-2.

Цель — изучение морфологических изменений в сердце у больных, умерших от COVID-19.

Методы и материалы. Проанализирован аутопсийный материал сердца умерших от COVID-19 (700 аутопсий). Проведен анализ патологоанатомических протоколов, оценены макроскопические изменения, пересмотрены гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, реактивом Шиффа, а также результаты имммуногистохимии с антителами к CD68, CD3, CD4, CD8, CD45.

Результаты. Ведущими патоморфологическими изменениями в сердце при COVID-19 являются острые дисциркуляторные изменения с преимущественными нарушениями в мелких интрамиокардиальных сосудах. Лимфоцитарный миокардит подтвержден в 1 % наблюдений.

Заключение. Повреждение кардиомиоцитов при COVID-19 является мультифакторным и связано с проявлениями основной сердечно-сосудистой патологии, изменениями интрамиокардиальных сосудов вследствие действия SARS-CoV-2 и гипоксией, обусловленной прогрессирующим повреждением легких.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, миокардит, сердечная недостаточность, патологическая анатомия

Для цитирования: Рыбакова М. Г., Кузнецова И. А., Азанчевская В. С., Высотский В. Е., Власова М. Т. Патоморфология сердца при COVID-19. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(2):40—46. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-40-46.

* **Автор для связи:** Ирина Анатольевна Кузнецова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: iak1970@rambler.ru.

Margarita G. Rybakova[1], Irina A. Kuznetsova[1]*, Svatlana V. Azanchevskaya[2], Vladimir E. Vysotsky[2], Mariya T. Vlasova[1]

[1] Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
[2] City Pathoanatomical Office, Saint Petersburg, Russia

PATHOMORPHOLOGY OF THE HEART IN COVID-19

Received 07.07.2023; accepted 13.09.2023

Summary

Cardiovascular system is a significant target for SARS-CoV-2.

The **objective** was to study morphological changes in the heart in patients who died from COVID-19.

Materials and methods. Autopsy material of the heart of those who died from COVID-19 (700 autopsies) was analyzed. The analysis of autopsy protocols was carried out, macroscopic changes were assessed, histological preparations stained with hematoxylin and eosin, van Gieson stain, Schiff's reagent, the results of immunohistochemistry with antibodies to CD68, CD3, CD4, CD8, CD45 were analyzed.

Results. The leading pathomorphological changes in the heart in COVID-19 are acute discirculatory changes with predominant disorders in small intramyocardial vessels. Lymphocytic myocarditis was confirmed in 1 % of cases.

Conclusion. Damage to cardiomyocytes in COVID-19 is multifactorial and associated with manifestations of the underlying cardiovascular pathology, changes in intramyocardial vessels due to the action of SARS-CoV-2, and hypoxia due to progressive lung damage.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, myocarditis, heart failure, anatomical pathology

For citation: Rybakova M. G., Kuznetsova I. A., Azanchevskaya S. V., Vysotsky V. E., Vlasova M. T. Pathomorphology of the heart in COVID-19. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(2):40—46. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-2-40-46.

* **Corresponding author:** Irina A. Kuznetsova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: iak1970@rambler.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. ВОЗ ввела термин «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19), который отражает тяжелый острый респираторный синдром (SARS), вызванный коронавирусом типа 2 (SARS-CoV-2). Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, поражает преимущественно легкие, хотя в патологический процесс вовлекаются и другие органы с возможным мультисистемным проявлением [1, 2]. Считается, что в когороте больных, умерших от осложнений COVID-19, доминировали пациенты старшей возрастной группы, имевшие коморбидную патологию (в первую очередь гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет, ожирение). Одной из патогенетически значимых мишеней при COVID-19 является сердце, изменения в котором могут протекать под масками различных заболеваний и синдромов (острый инфаркт миокарда, пери- и миокардит, кардиомиопатия Такацубо, аритмии, сердечная недостаточность) [3–7].

По данным мировой статистики, у $^{1}/_{5}$ пациентов с COVID-19 наблюдаются клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы (дискомфорт за грудиной, гипотензия, аритмии, признаки сердечной недостаточности). Кроме того, описывается острый коронарный синдром с повышением уровня тропонина и характерными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), а также внезапная сердечная смерть [8–10]. Однако у пациентов с SARS сообщалось об аналогичных изменениях и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) сердца с его нормальной или слегка сниженной фракцией выброса (46,5–60,5 %) без некроза кардиомиоцитов (КМЦ), что, согласно европейскому консенсусу 2018 г., расценивается как «острое повреждение миокарда», клинические проявления и патоморфология которого продолжают оставаться малоизученными.

Ведущими патогенетическими механизмами в развитии органной дисфункции при COVID-19 являются особенности цитопатического действия SARS-CoV-2, цитокиновый «шторм» вследствие резкого повышения уровня медиаторов воспаления (IFN-α, IL-1β, IL-12, IL-33, IL- 18, IL-6, TGF β, TNF-α и др.), эндотелиальная дисфункция и изменения коагуляции, приводящие к тромбообразованию и дестабилизации атеросклеротических бляшек. Основными факторами, определяющими повреждение интрамиокардиальных сосудов с образованием микротромбов, являются влияние вируса на ACE2, цитокиновая буря с повышением провоспалительных цитокинов [11, 12]. Показано, что сердечно-сосудистая система, реагируя на цитокиновую активность, часто вовлекается в COVID-19 на ранней стадии, что отражается в высвобождении высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов, которые можно рассматривать как прогностические[8].

Ишемические изменения прогрессируют в результате дестабилизации атеросклеротических бляшек, коагулопатии и гипоксемии, вызванной SARS. В развитии нестабильности сердечной мышцы с возможными аритмогенными изменениями могут играть роль и электролитные нарушения, связанные в основном с действием вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и способствующие развитию тахиаритмий [13–16]. Миокардит, подтвержденный иммуногистохимически, развивается от 1 до 12 % наблюдений, но патогенетические механизмы и клинико-морфологические особенности остаются малоизученными [17–21].

Таким образом, несмотря на стремительный рост публикаций, отражающих патогенетические основы и висцеральные проявления при COVID-19, исследования, анализирующие патоморфологические особенности сердца, немногочисленны.

Целью работы явилось изучение морфологических изменений в сердце у больных, умерших от COVID-19.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Материалом исследования послужили 700 аутопсий, проведенных в патологоанатомическом отделении клиник ФГБОУ ВО им. И. П. Павлова Минздрава России и городского патологоанатомического бюро Санкт-Петербурга в 2020 г. Был проведен анализ протоколов патологоанатомических исследований и пересмотрены гистологические препараты сердца (эпикард, миокард, эндокард), выполненные с фиксированных в 10 %-м нейтральном формалине не менее 72 часов с последующей заливкой в парафине и окрашиванием гематоксилином и эозином. Выполнены дополнительные гистологические окраски по Ван Гизону, реактивом Шиффа, а также проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD68(Leica), CD3(Leica), CD4(Leica), CD8(Leica), CD45. Абсолютное значение клеток, экспрессирующих эти антитела, определялось в 3 полях зрения при увеличении 400 в участках их наибольшего скопления. В каждом наблюдении изучали от 3 фрагментов из разных отделов сердца.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 75 % наблюдений новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, в патологоанатомическом диагнозе рассматривалась в качестве основного заболевания, в 5 % случаев была представлена в качестве второго основного заболевания, а в 20 % как осложнение при наличии тяжелой соматической патологии (преимущественно декомпенсации заболеваний сердечно-сосудистой системы или сахарного диабета, а также прогрессирующих онкологических процессах и вторичных иммунодефицитах).

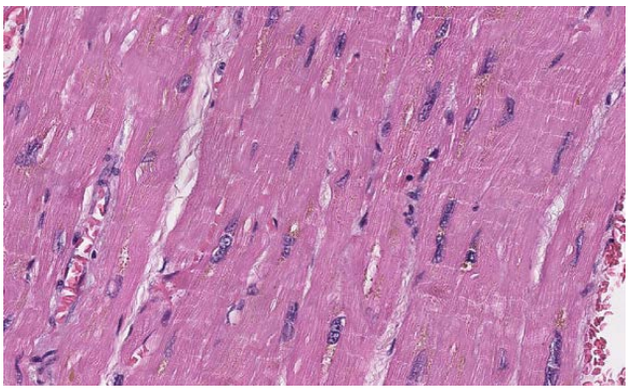

Рис. 1. Гипертрофия части КМЦ с участками фрагментации, диссоциации и контрактур (окраска гематоксилином и эозином, ×360)
Fig. 1. Hypertrophy of a part of CMC with areas of fragmentation, dissociation and contractures (hematoxylin and eosin staining, ×360)

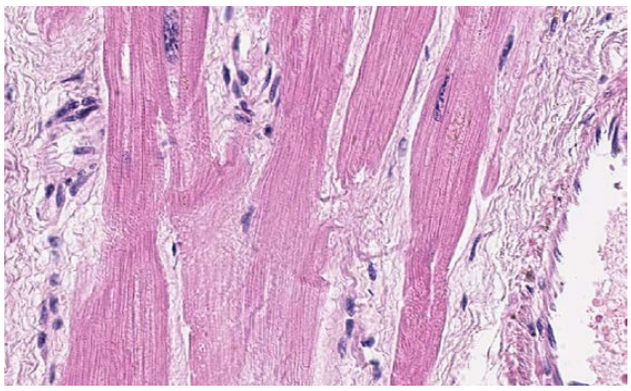

Рис. 2. Миоцитолиз и дистрофия КМЦ без перифокальной клеточной реакции (окраска гематоксилином и эозином, ×400)
Fig. 2. Myocytolysis and CMC dystrophy without perifocal cell reaction (hematoxylin and eosin staining, ×400)

В 90 % наблюдений морфологически была подтверждена гипертоническая болезнь (преимущественно в III анатомической стадии) в сочетании с распространенным осложненным атеросклерозом (как правило, 4 стадии IV степени), а также сахарный диабет II типа – 70 %, ожирение от I до III степени – 70 %. Смерть наступила в среднем на 17-е сутки госпитализации (от 4 до 34 дней).

Среди причин смерти доминировала легочно-сердечная недостаточность (60 %) и полиорганная дисфункция (25 %). Во всех наблюдения были обнаружены изменения в легких: ДАП (30 %), вирусно-бактериальная пневмония (65 %), вирусно-бактериально-грибковая пневмония (5 %). Среди возбудителей пневмонии, подтвержденных бактериологически, доминировали Klebsiella pneumonia, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Acinetodacter sp., Candida spp и в меньшей степени встречались Streptococcus spp, Pseudomonas aeruginosa.

Соотношение мужчин и женщин составило 1,1:1. Средний возраст мужчин – 68 лет, средний возраст женщин – 71 год.

Макроскопические изменения в сердце были достаточно однотипны и соответствовали в большей степени проявлениям основной патологии (ИБС, обусловленной гипертонической болезнью, атеросклерозом, сахарным диабетом). Масса сердца составила 430±45 г, полости сердца были расширены, толщина миокарда левого желудочка 1,4±0,2 см, толщина миокарда правого желудочка 0,4±0,1 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,1±0,2 см. В 35 % наблюдений определялись постинфарктные рубцы, расположенные преимущественно на задней стенке левого желудочка площадью от 2 до 15 см^2. Миокард был волокнистый, дряблый, пестрый – с мелкими диффузными белесоватыми участками и очагами темно-красного цвета различной площади. Эндокард бледный, гладкий, блестящий.

При гистологическом исследовании были выявлены изменения, отражающие прежде всего морфологические проявления сердечно-сосудистой патологии. В большинстве случаев кардиомиоциты (КМЦ) были увеличены и имели гипертрофированные гиперхромные ядра. Встречались двухъядерные мышечные волокна, в части которых отмечались явления экструзии. В 15 % наблюдений было обнаружено сочетание гипертрофированных и атрофированных или перерастянутых КМЦ в одном поле зрения, что не противоречит морфологии дилатационной кардиомиопатии. Степень выраженности кардиосклероза была различной – от диффузного межмышечного и мелкоочагового, преимущественно периваскулярного разрастания соединительной ткани до участков заместительного склероза. При наличии сахарного диабета в микрососудах микроциркуляторного русла выявлялось умеренное утолщение стенки за счет отложения гиалина.

В дальнейшем по преобладанию микроскопических изменений можно было выделить условно 2 группы, совпадающие со стадиями диффузного альвеолярного повреждения легких и длительностью COVID-19.

На ранних стадиях преобладали альтеративные изменения различной степени выраженности. В гипертрофированных КМЦ наблюдались субсегментарные и сегментарные контрактуры, участки фрагментации, волнообразной деформации и электромеханической диссоциации. Ядра мышечных клеток были вакуолизированы, с частичным просветлением и отчетливыми ядрышками (рис. 1, 2).

Встречались группы КМЦ с миоцитолизом и утратой поперечной исчерченности, а в единичных мышечных волокнах отсутствовали ядра, при этом воспалительная реакция вокруг них не определялась (рис.2).

Кроме того, мозаично были обнаружены резко увеличенные ядра с пузырчатой цитоплазмой,

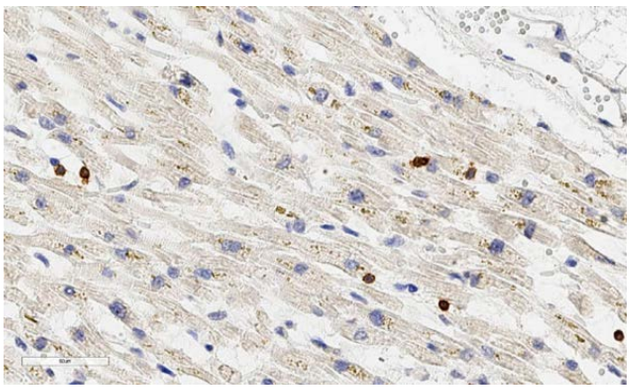

Рис. 3. Лимфоциты (CD3+) в строме миокарда (ИГХ-реакция с антителами CD3, ×360)
Fig. 3. Lymphocytes (CD3+) in the myocardial stroma (IHC reaction with CD3 antibodies, ×360)

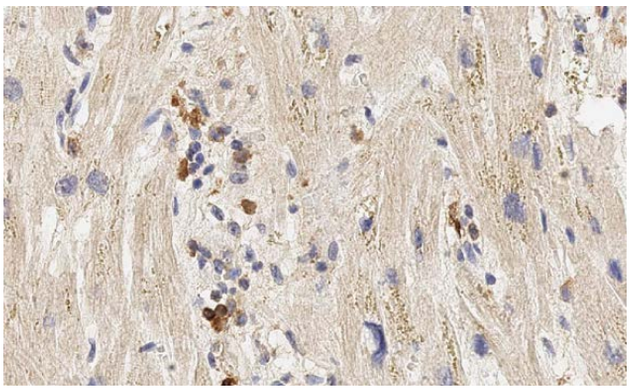

Рис. 4. Макрофаги (CD68+) в воспалительном инфильтрате (ИГХ-реакция с антителами к CD68, ×400)
Fig. 4. Macrophages (CD68+) in the inflammatory infiltrate (IHC reaction with antibodies to CD68, ×400)

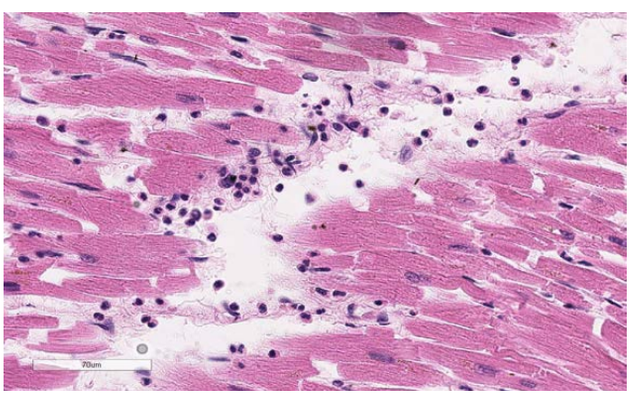

Рис. 5. Кардиотропный инфильтрат в миокарде (окраска гематоксилином и эозином, ×400)
Fig. 5. Cardiotropic infiltrate in the myocardium (hematoxylin and eosin staining, ×400)

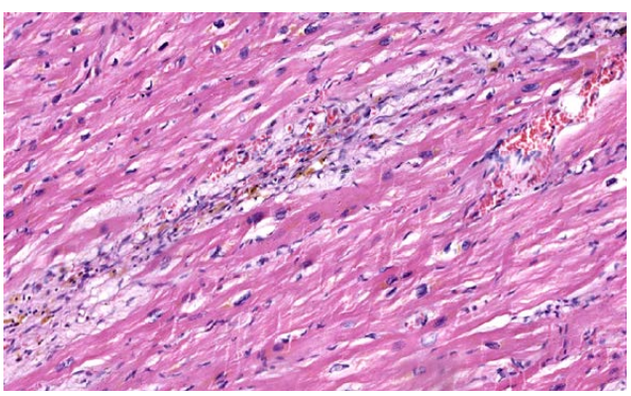

Рис. 6. Ангиоматоз и клеточный фиброз в миокарде (окраска гематоксилином и эозином, ×320)
Fig. 6. Angiomatosis and cellular fibrosis in the myocardium (hematoxylin and eosin staining, ×320)

неровной ядерной мембраной, неравномерно конденсированным хроматином, что не противоречило морфологии при апоптозе.

В строме миокарда обращал на себя внимание межмышечный отек различной степени выраженности и поверхностная дезорганизация соединительной ткани, проявляющаяся базофилией, которая локализовалась в основном вокруг сосудов различного калибра. Основные изменения, наблюдаемые в миокарде, выявлялись вокруг сосудов микроциркуляторного русла, в которых наблюдались стазы, сладжи, эритроцитарные и фибриновые тромбы. Эндотелиальные клетки были увеличены, набухшие, местами располагались частоколом, а также встречались участки денудации внутренней оболочки и слущивание клеток в просвет сосуда. В стенке сосудов отмечались признаки альтерации различной степени интенсивности – от мукоидного набухания до фибриноидного некроза с образованием локальных субэндотелиальных выпячиваний. Встречались кровоизлияния различной площади, расположенные как вокруг сосудов с признаками дистонии, так и в ишемизированных КМЦ. В немногочисленных сосудах определялась инфильтрация их стенки единичными лимфоцитами и макрофагами, что в литературе рассматривается как деструктивно-продуктивный тромбоваскулит, описанный в большей степени в легочных сосудах [1].

Воспалительный инфильтрат имел различную интенсивность и присутствовал во всех наблюдениях с доминированием в миокарде, в меньшей степени в эндо- и перикарде. В большинстве случаев встречались CD3+ Т-лимфоциты, расположенные мозаично одиночно или небольшими скоплениями (2–3) в межуточном веществе, при этом единичные из них проникали в мышечную клетку (рис. 3).

Обращали на себя внимание изменения в тканевых макрофагах (CD68+), расположенных в строме вокруг интрамиокардиальных сосудов мелкого и среднего калибра (рис. 4). Эти клетки были увеличены в размерах, имели слабо эозинофильную цитоплазму и просветленные увеличенные ядра с отчетливыми ядрышками и грубодесперсным хроматином.

В 1 % случаев был подтвержден миокардит на основании гистологических и иммуногистохимических критериев согласно международным критериям Далласа (более 14 лимфоцитов в поле

зрения и/или более 7 CD3+ Т-лимфоцитов на 1 мм^2). При этом отмечались признаки кардиотропности CD-позитивных клеток (рис. 5).

Наряду с лимфоцитами и макрофагами в инфильтрате определялись немногочисленные плазмоциты, лейкоциты. Мышечные клетки, расположенные вокруг интерстициального инфильтрата, были частично с лизисом и фрагментацией и утратой поперечной исчерченности.

Вторую группу наблюдений составили умершие после более 15 дней от начала заболевания и госпитализации. В миокарде доминировали участки клеточного склероза с пролиферирующими сосудами, в которых также были стазы, сладжи, тромбы, скопления гемосидерафагов. В мышечных волокнах выявлялись также контрактуры, диссоциация и фрагментация на фоне дисциркуляторных изменений в интрамиокардиальных микрососудах (рис. 6).

Таким образом, на основании проведенного анализа было показано, что ведущими морфологическими изменениями в миокарде при COVID-19 являются структурные проявления основной сердечно-сосудистой патологии в сочетании с острыми нарушениями, обусловленными действием вируса SARS-COV-2. Лимфо-макрофагальный инфильтрат сопровождает острые дисциркуляторные изменения с проявлениями нарушений гемокоагуляции, но лишь в 1 % наблюдений можно констатитровать достоверно лимфоцитарный миокардит, который сопровождался лимфоцитарным перикардитом и эндокардитом.

Частично ремоделирование сердца происходит по типу дилатационной кардиомиопатии, в генезе которой играет роль значительный неоангиогенез, связанный с многофакторным действием SARS-COV-2. Разграничить достоверно инфаркты миокарда I и II типа затруднительно, так как тромбозы развивались на фоне интактных коронарных артерий или вследствие дестабилизации атеросклеротических бляшек. Кроме того, выраженные изменения интрамиокардиальных сосудов могли способствовать развитию мелкоочаговых очагов ишемии, запускать апоптоз и некроз. Отсутствие обширных трансмуральных инфарктов миокарда, возможно, подтверждает ведущее значение в генезе недостаточности сердца и, соответственно, наступлении летального исхода изменений, связанных с реакций микрососудов на действие вируса SARS-COV-2. Диффузность поражения КМЦ, расположенных не только вокруг сосудов, отражает механизм их гибели путем апоптоза. Кроме того, не следует исключать и значимую роль гипоксемии, обусловленную прогрессирующим повреждением легких.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Коган Е. А., Березовский Ю. С., Проценко Д. Д., Багдасарян Т. Р., Грецов Е. М. и др*. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. –2020. – Т. 6, № 2. – С. 8–30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.

2. *Bae S., Kim S. R., Kim M., Shim W. J., Park S. M*. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis // Heart. – 2021. – Vol. 107. – P. 373–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317901.

3. *Italia L., Tomasoni D., Bisegna S., Pancaldi E., Stretti L. et al*. COVID-19 and heart failure: from epidemiology during the pandemic to myocardial injury, myocarditis, and heart failure sequelae // Front. Cardiovasc. Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 713560. DOI: 10.3389/fcvm.2021.713560.

4. *Zheng Y. Y., Ma Y. T., Zhang J. Y., Xie X*. COVID-19 and the cardiovascular system // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 17. – P. 259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.

5. *Frattini S., Maccagni G., Italia L., Metra M., Danzi G. B*. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular implications // J Cardiovasc Med (Hagerstown). – 2020. – Vol. 21. – P. 725–32. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001068.

6. *Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., Vardeny O*. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 831–40. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286.

7. *Kochi A. N., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C*. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2020. – Vol. 31. – P. 1003–8. DOI: 10.1111/jce.14479.

8. *Manocha K. K., Kirzner J., Ying X., Yeo I., Peltzer B. et al*. Troponin and other biomarker levels and outcomes among patients hospitalized with COVID-19: derivation and validation of the HA2T2 COVID-19 mortality risk score // J Am Heart Assoc. – 2021. – Vol. 10. – P. e018477. DOI: 10.1161/JAHA.120.018477.

9. *Zaccone G., Tomasoni D., Italia L., Lombardi C. M., Metra M*. Myocardial involvement in COVID-19: an interaction between comorbidities and heart failure with preserved ejection fraction. A further indication of the role of inflammation // Curr Heart Fail Rep. – 2021. – Vol. 18. – P. 99–106. DOI: 10.1007/s11897-021-00509-y.

10. *Haslbauer J. D., Tzankov A., Mertz K. D., Schwab N., Nienhold R. et al*. Characterisation of cardiac pathology in 23 autopsies of lethal COVID-19 // J Pathol Clin Res. – 2021. – Vol. 7. – P. 326–37. DOI: 10.1002/cjp2.212.

11. *Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khattab R., Salem R*. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446.

12. *Fajgenbaum D. C., June C. H.* Cytokine storm // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383. – P. 255–73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.

13. *Unudurthi S. D., Luthra P., Bose R. J. C., McCarthy J. R., Kontaridis M. I.* Cardiac inflammation in COVID-19: lessons from heart failure // Life Sci. – 2020. – Vol. 260. – P. 118482. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118482.

14. *Giustino G., Croft L. B., Stefanini G. G., Bragato R., Silbiger J. J. et al*. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19 // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 76. – P. 2043–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.069.

15. *Bailey A. L., Dmytrenko O., Greenberg L, Bredemeyer A. L., Ma P. et al*. SARS-CoV-2 infects human engineered heart tissues and models COVID-19 myocarditis // JACC Basic Transl Sci. – 2021. – Vol. 6. – P. 331–45. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.01.002.

16. *Fox S. E., Falgout L., Vander Heide R. S.* COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism // Cardiovasc Pathol. – 2021. – Vol. 54. – P. 107361. DOI: 10.1016/j.carpath.2021.107361.

17. *Коган Е. А., Березовский Ю., Благова О. В., Куклева А. Д., Богачева Г. А. и др.* Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 7. – С. 4–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209.

18. *Коган Е. А., Березовский Ю. С., Куклева А. Д., Курилина Э. В. и др*. Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19 (4 аутопсийных наблюдения) // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 5. С. 57-62. DOI: 10.17116/patol20208205157.

19. *Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C. et al*. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 1281–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.

20. *Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K., Gianatti A., Pellegrini D. et al*. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 77. – P. 314–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.031.

21. *Bearse M., Hung Y. P., Krauson A. J., Bonanno L., Boyraz B. et al*. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis, and cardiac inflammation in patients with COVID-19 // Mod Pathol. – 2021. – Vol. 34. – P. 1345–57. DOI: 10.1038/s41379-021-00790-1.

REFERENCES

1. Kogan E. A., Berezovsky Yu. S., Protsenko D. D., Bagdasaryan T. R., Gretsov E. M. et al. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2 // Russian Journal of Forensic Medicine. 2020;6(2):8–30. (In Russ.). DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30.

2. Bae S., Kim S. R., Kim M., Shim W. J., Park S. M. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis // Heart. 2021;107:373–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317901.

3. Italia L., Tomasoni D., Bisegna S., Pancaldi E., Stretti L. et al. COVID-19 and heart failure: from epidemiology during the pandemic to myocardial injury, myocarditis, and heart failure sequelae // Front. Cardiovasc. Med. 2021;8:713560. DOI: 10.3389/fcvm.2021.713560.

4. Zheng Y. Y., Ma Y. T., Zhang J. Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // Nat Rev Cardiol. 2020;17:259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.

5. Frattini S., Maccagni G., Italia L., Metra M., Danzi G. B. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular implications // J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2020;21:725–32. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001068.

6. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S. D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review // JAMA Cardiol. 2020;5:831–40. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286.

7. Kochi A. N., Tagliari A. P., Forleo G. B., Fassini G. M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31:1003–8. DOI: 10.1111/jce.14479.

8. Manocha K. K., Kirzner J., Ying X., Yeo I., Peltzer B. et al. Troponin and other biomarker levels and outcomes among patients hospitalized with COVID-19: derivation and validation of the HA2T2 COVID-19 mortality risk score // J Am Heart Assoc. 2021;10:e018477. DOI: 10.1161/JAHA.120.018477.

9. Zaccone G., Tomasoni D., Italia L., Lombardi C. M., Metra M. Myocardial involvement in COVID-19: an interaction between comorbidities and heart failure with preserved ejection fraction. A further indication of the role of inflammation // Curr Heart Fail Rep. 2021;18:99–106. DOI: 10.1007/s11897-021-00509-y.

10. Haslbauer J. D., Tzankov A., Mertz K. D., Schwab N., Nienhold R. et al. Characterisation of cardiac pathology in 23 autopsies of lethal COVID-19 // J Pathol Clin Res. 2021;7:326–37. DOI: 10.1002/cjp2.212.

11. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khattab R., Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far // Front Immunol. 2020;11:1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446.

12. Fajgenbaum D. C., June C. H. Cytokine storm // N Engl J Med. 2020;383:2255–73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131.

13. Unudurthi S. D., Luthra P., Bose R. J. C., McCarthy J. R., Kontaridis M. I. Cardiac inflammation in COVID-19: lessons from heart failure // Life Sci. 2020;260:118482. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118482.

14. Giustino G., Croft L. B., Stefanini G. G., Bragato R., Silbiger J. J. et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19 // J Am Coll Cardiol. 2020;76:2043–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.069.

15. Bailey A. L., Dmytrenko O., Greenberg L., Bredemeyer A. L., Ma P. et al. SARS-CoV-2 infects human engineered heart tissues and models COVID-19 myocarditis // JACC Basic Transl Sci. 2021;6:331–45. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.01.002.

16. Fox S. E., Falgout L., Vander Heide R. S. 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.

17. Kogan E. A., Berezovskiy Yu. S., Blagova O. V., Kukleva A. D., Bogacheva G. A. et al. Miocarditis in patients with COVID-19 confirmed by immunohistochemical // Kardiologiia. 2020;60(7):4–10. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209.

18. Kogan E. A., Berezovsky Yu. S., Kukleva A. D., Kurilina E. V., Semenova L. A. et al. Lymphocytic myocarditis in patients with COVID-19 (4 autopsy cases) // Arkhiv Patologii. 2020;82(5):57–62. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20208205157.

19. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // JAMA Cardiol. 2020;5:1281–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.

20. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K., Gianatti A., Pellegrini D. et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week // J Am Coll Cardiol. 2021;77:314–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.031.

21. Bearse M., Hung Y. P., Krauson A. J., Bonanno L., Boyraz B. et al. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis, and cardiac inflammation in patients with COVID-19 // Mod Pathol. 2021;34:1345–57. DOI: 10.1038/s41379-021-00790-1.

Информация об авторах

Рыбакова Маргарита Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8404-1859; **Кузнецова Ирина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4368-7810; **Азанчевская Светлана Владиславовна**, кандидат медицинских наук, зав. Приморским централизованным патологоанатомическим отделением (ЦПАО), Городское патологоанатомическое бюро (Санкт-Петербург, Россия), ORICID: 0000-0001-6856-1742; **Высотский Владимир Евгеньевич**, врач патологоанатом Приморского централизованного (ЦПАО) Городское патологоанатомическое бюро (Санкт-Петербург, Россия), ORICID: 0000-0002-6995-617X; **Власова Мария Тимуровна**, клинический ординатор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORICID: 0000-0001-6304-9176.

Information about authors

Rybakova Margarita G., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy with the Pathoanatomical Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8404-1859; **Kuznetsova Irina A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with the Pathoanatomical Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4368-7810; **Azanchevskaya Svatlana V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Primorsky Centralized Pathoanatomical Department (CPAD), City Pathoanatomical Office (Saint Petersburg, Russia), ORICID: 0000-0001-6856-1742; **Vysotsky Vladimir E.**, Pathologist of the Primorsky Centralized Pathoanatomical Department (CPAD), City Pathoanatomical Office (Saint Petersburg, Russia), ORICID: 0000-0002-6995-617X; **Vlasova Mariya T.**, Clinical Resident, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORICID: 0000-0001-6304-9176.