

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD284706>

Поражение сердца при COVID-19: вопросы патогенеза и диагностики

Д.А. Филатова¹, Е.А. Мершина^{1, 2}, В.Е. Синицын^{1, 2}¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва, Российская Федерация² Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Тема коронавирусной инфекции до настоящего времени не теряет своей актуальности в медицинской среде. Среди гетерогенных клинических проявлений этого заболевания выделяют поражение структур сердца, главным образом воспалительного характера. Помимо миокардита, при коронавирусной инфекции возможен целый спектр острых или отсроченных поражений сердца, в частности острый коронарный синдром, тромбоэмболические события, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца. Известно, что прогноз для пациентов с поражением сердца значимо ухудшается. Своевременная постановка диагноза и начало лечения играют принципиально важную роль для предотвращения тяжёлых осложнений.

В обзоре приводятся современные литературные данные о патогенезе поражения сердца при COVID-19, обсуждаются вопросы рациональной диагностики данной патологии с помощью современных методик (лабораторных, функциональных, визуализирующих), в том числе инвазивных. Главную роль среди визуализирующих методов играет магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием. В настоящее время признано, что диагностика миокардита, ассоциированного с коронавирусной инфекцией, имеет ряд принципиальных отличий от диагностики миокардита другой природы. Кроме того, отражены основные аспекты воспалительного поражения сердца, ассоциированного с вакцинацией против COVID-19, поскольку такое осложнение возникает чаще, чем принято считать. Нередко оно является поводом для отказа от вакцинации, что может повлечь за собой тяжёлые последствия как для отдельного человека, так и популяции в целом.

Ключевые слова: COVID-19; миокардит; острый коронарный синдром; нарушения ритма сердца; магнитно-резонансная томография; вакцинация.

Как цитировать

Филатова Д.А., Мершина Е.А., Синицын В.Е. Поражение сердца при COVID-19: вопросы патогенеза и диагностики // *Digital Diagnostics*. 2023. Т. 4, № 2. С. 156–169. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD284706>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD284706>

COVID-19-related cardiac lesion: The questions of pathogenesis and diagnostics

Daria A. Filatova¹, Elena A. Mershina^{1, 2}, Valentin E. Sinitsyn^{1, 2}

¹ Faculty of Fundamental Medicine of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Coronavirus infection is still a topic of interest in the medical community today. Among the heterogeneous clinical manifestations of this disease, lesions of cardiac structures often occur. They are mainly inflammatory in nature and can be acute or delayed. Aside from myocarditis, coronavirus infection can induce cardiac injuries, including acute coronary syndrome, thromboembolic events, heart failure, and heart rhythm disturbances. It is well known that the prognosis for patients with cardiac lesions significantly worsens; timely diagnosis and treatment initiation play an important role in preventing severe complications.

This review presents the most recent literature data on the pathogenesis of cardiac lesions in COVID-19 patients and discusses the rational diagnosis of this pathology using modern techniques, such as laboratory, functional imaging (cardiac magnetic resonance is the most important of these), and invasive ones. It is now established that diagnosing myocarditis caused by coronavirus infection differs fundamentally from diagnosing other types of myocarditis. Furthermore, the main aspects of inflammatory heart lesions associated with COVID-19 vaccination are discussed, as this complication occurs more frequently than is commonly believed. It is often used as a rationale for refusing vaccination; however, this decision may severely affect the individual and the population.

Keywords: acute coronary syndrome; COVID-19; heart rhythm disturbances; magnetic resonance imaging; myocarditis; vaccination.

To cite this article

Filatova DA, Mershina EA, Sinitsyn VE. COVID-19-related cardiac lesion: The questions of pathogenesis and diagnostics. *Digital Diagnostics*. 2023;4(2):156–169.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD284706>

Received: 25.02.2023

Accepted: 31.03.2023

Published: 14.04.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD284706>

COVID-19的心脏受损：发病机制和诊断的问题

Daria A. Filatova¹, Elena A. Mershina^{1,2}, Valentin E. Sinitsyn^{1,2}

¹ Faculty of Fundamental Medicine of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

简评

冠状病毒感染仍然是医学界的一个热门话题。心脏结构受损从该病的异质性临床表现中脱颖而出，主要是炎性的。除心肌炎外，冠状病毒感染还可导致一系列急性或迟发性的心脏受损，如急性冠状动脉综合征、血栓栓塞性事件、心力衰竭和心律失常。众所周知，有心脏受损的病人的预后大幅度恶化。及时诊断和启动治疗对于严重并发症的预防至关重要。

本综述介绍了与COVID-19心脏受损发病机制有关的现代文献资料，讨论了利用现代技术（实验室、功能、影像学），包括侵入性技术，对这种病理进行合理诊断的问题。在影像技术中起主要作用的是心脏超影磁共振成像。现在专家认为，与冠状病毒感染有关的心肌炎诊断，与其他心肌炎诊断相比，有一些根本区别。此外，还反映了与COVID-19疫苗接种相关的炎症性心脏受损的主要方面，因为这种并发症的发生率比通常认为的高。它往往是不打疫苗的一个理由，这对个人和整个人群都会产生严重的后果。

关键词：COVID-19；心肌炎；急性冠状动脉综合征；心律失常；磁共振成像；疫苗接种。

To cite this article

Filatova DA, Mershina EA, Sinitsyn VE. COVID-19的心脏受损：发病机制和诊断的问题. *Digital Diagnostics*. 2023;4(2):156–169.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD284706>

收到: 25.02.2023

接受: 31.03.2023

发布日期: 14.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, впервые была обнаружена в декабре 2019 года и в течение короткого периода времени стремительно распространилась по всему миру. Диапазон клинических проявлений заболевания охватывает все симптомы гриппозного синдрома, включая кашель, лихорадку, усталость, одышку, аносмию, агевзию и фарингит, которые могут прогрессировать в острый респираторный дистресс-синдром и полиорганную недостаточность. Кроме того, возможным клиническим сценарием является острое повреждение структур сердца, в первую очередь миокарда. Многие исследования показали, что высокий уровень тропонина связан с повышенной смертностью у пациентов с коронавирусной инфекцией. Своевременная точная диагностика этого состояния крайне важна для выживаемости пациентов, но в то же время остаётся пока сложной задачей.

Целью данного обзора было критическое обобщение современных данных о миокардите, связанном с COVID-19, а также изучение основных аспектов его патогенеза и дифференциальной диагностики.

Сбор статей для написания рукописи осуществлялся в базе данных научных статей PubMed. Условиями поиска были сочетания выражений «COVID-19/SARS-CoV-2 and myocarditis», присутствующие в заголовках статей (что отражалось добавлением [ti]). Отбирались только полнотекстовые статьи: метаанализы, систематические обзоры и обзоры (данные условия были заданы соответствующими фильтрами). Отбор литературы для части обзора, посвящённой миокардиту, развившемуся после вакцинации, осуществлялся путём добавления к вышеуказанным выражениям «and vaccin*», остальные параметры поиска были аналогичны вышеизложенным.

В результате сбора данных в исходную выборку для написания литературного обзора вошли 126 статей, из них 67 включали в себя обсуждение вопросов вакцинации от коронавирусной инфекции.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ COVID-19

Коронавирусная инфекция (COVID-19) — это заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, который впервые был обнаружен в китайском городе Ухане в конце 2019 года и стремительно распространился по всему миру, вызвав пандемию.

Симптомы заболевания разнообразны и могут включать лихорадку, кашель, одышку, аносмию, агевзию, фарингит. Наиболее тяжёлыми осложнениями являются острый респираторный дистресс-синдром и полиорганное поражение. Среди клинических проявлений выделяют также острое повреждение структур сердца, чаще всего миокарда. Имеются сведения, что примерно у 20% госпитализированных пациентов выявляется повышенный

уровень специфических тропонинов [1], который, впрочем, не всегда коррелирует с наличием других признаков поражения миокарда. В другой работе при исследовании уровня тропонина I в течение первых суток после госпитализации пациентов с COVID-19 повышенный уровень был выявлен в 36% случаев. Отмечается, что даже небольшой объём поражения миокарда ассоциируется с существенным повышением смертности [2], тем не менее многие аспекты поражения миокарда при COVID-19 пока остаются невыясненными.

Патогенез и клинические проявления

Детальное понимание патогенеза поражения сердца является принципиально важным вопросом, ведь это позволит своевременно начать лечение и предотвратить тяжёлые последствия, в том числе летальный исход.

На сегодняшний день версия о том, что SARS-CoV-2 проникает в кардиомиоциты и вызывает их прямое повреждение, находит всё меньше подтверждений. У пациентов с COVID-19 нередко отмечается ассоциированный лимфоцитарный миокардит, однако его генез связывают с генерализованной воспалительной реакцией, опосредованной цитокинами. В ходе нескольких исследований [3–5] при проведении биопсии миокарда отмечено наличие лимфоцитарной инфильтрации, интерстициального отёка, ограниченных очагов некроза, однако внутриклеточного вирусного материала обнаружено не было. D. Lindner и соавт. [3] в ходе исследования материалов вскрытия пациентов с COVID-19 без клинической картины молниеносного миокардита описали наличие возбудителя COVID-19 в миокарде, но его преимущественной локализацией были не кардиомиоциты, а интерстициальные клетки и макрофаги, проникшие в ткань миокарда; наличие вируса не было ассоциировано с усиленной мононуклеарной инфильтрацией миокарда, гистологических признаков миокардита не выявлялось (не зарегистрировано массивных клеточных инфильтратов или участков некроза) [6]. Похожие данные были описаны и другими авторами [7, 8]. По данным исследования S.E. Fox и соавт. [9], при 10 вскрытиях умерших от COVID-19 афроамериканцев в миокарде был обнаружен некроз отдельных клеток (без больших участков некроза кардиомиоцитов) без явного лимфоцитарного миокардита. Это позволило предположить, что присутствие вирусных частиц в макрофагах сердца является результатом вирусемической фазы или миграции инфильтрированных альвеолярных макрофагов во внелёгочные ткани. Отмечается также, что в генезе воспалительного поражения миокарда, обнаруживаемого при вскрытии пациентов с COVID-19, нельзя не учитывать потенциальную кардиотоксичность медикаментозного лечения [10].

Другим потенциальным механизмом поражения сердца является прямое проникновение вируса в эндотелиальные клетки сердца. Как известно, эндотелий является пара-, ауто- или эндокринной тканью, повреждение

которой обуславливает микроваскулярную дисфункцию и смещение сосудистого гомеостаза в сторону вазоконстрикции, что приводит к ишемии органов и тканей, воспалению и отёку, тромбообразованию. SARS-CoV-2 проникает в эндотелиальные клетки посредством рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) и вызывает активное воспаление. Некоторые авторы описывают диффузный васкулит, непосредственной причиной которого признаётся SARS-CoV-2: существует гипотеза, что эндотелиит может вызывать характерные для COVID-19 мультиорганные нарушения вследствие микрососудистой дисфункции [11], тем не менее эти данные пока немногочисленны и нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Другая идея заключается в том, что повреждение сердца может быть вызвано гиперактивацией иммунной системы с высвобождением множества медиаторов воспаления. Для описания этого состояния нередко используется термин «цитокиновый шторм». Вследствие активации тромбоцитов, нейтрофилов и других компонентов воспалительного ответа развивается тромбоз в сосудах микро- и макроциркуляторного русла, что приводит к закупорке сосудов и гибели клеток. Примечательно, что тромбозы при COVID-19 распространены как в артериальном, так и венозном русле [12]. В обсервационном исследовании у пациентов с COVID-19 и инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST были зарегистрированы более высокие уровни тропонина, а также большее число тромбозов, чем у пациентов с COVID-19 без инфаркта [13]. Случаи острого коронарного синдрома без признаков окклюзии коронарных артерий также достаточно распространены. Так, в работе S. Bangalore и соавт. [14] показано, что из 18 пациентов с COVID-19 и подъёмом сегмента ST на электрокардиограмме только 44% выставлен диагноз острого коронарного тромбоза, вызвавшего инфаркт миокарда; в 56% случаев обнаружено некоронарогенное поражение миокарда. В этих условиях нередко диагностические дилеммы, особенно с учётом неспецифичной симптоматики миокардита, включающей такие проявления, как усталость, одышка, тахикардия, дискомфорт в груди.

Среди воспалительных поражений миокарда при коронавирусной инфекции стоит особо отметить фульминантный миокардит, при котором происходит стремительное снижение сократительной функции левого желудочка, как правило, на фоне двустороннего поражения лёгких; возможен также перикардальный выпот вплоть до развития тампонады сердца. Примерно у 1/3 пациентов развивается кардиогенный шок, а уровень смертности составляет порядка 26%. Единичные случаи фульминантного миокардита отмечаются после вакцинации от коронавирусной инфекции, однако заболевание характеризуется менее тяжёлым течением. Исследования показали, что вероятность развития фульминантного миокардита определяется не фактом инфицирования коронавирусом

или вакцинации, а в основном наличием предрасположенности [15].

Одним из наиболее опасных клинических проявлений поражения сердца является нарушение ритма. Фактическая распространённость этого состояния остаётся неизвестной, однако имеются данные, что аритмия становится причиной перевода пациента в отделение интенсивной терапии в 44,4% случаев [16]. Затруднительно оценить, в каком проценте случаев аритмия при COVID-19 является следствием дисбаланса электролитов или проявлением ранее существовавших нарушений ритма; также аритмия может возникать в контексте миокардита [17]. По данным G. Peretto и соавт. [18], у 78,7% пациентов с подтверждённым миокардитом отмечалась та или иная форма желудочковых нарушений ритма. Имеются основания полагать, что патофизиология нарушения ритма зависит в том числе от стадии повреждения миокарда, так как характеристика аритмии при остром и излеченном миокардите различается.

Возможными механизмами нарушения ритма при COVID-19 являются прямое повреждение кардиомиоцитов с нарушением целостности плазматической мембраны и электрической проводимости; инфицирование перикарда и массивный отёк; ишемия вследствие микрососудистой патологии из-за инфицирования перичитов; аритмии вследствие фиброза миокарда; действие провоспалительных цитокинов [19, 20]. Последний механизм базируется на вытеснении десмосомного белка плакоглобина из мембраны кардиомиоцитов воспалительными цитокинами, в частности интерлейкином 6 (IL-6) [21]. Это может вызывать нарушения ритма, поскольку считается, что недостаточная адгезия между клетками повреждает мембрану и приводит к гибели клеток и последующему фиброзу. Снижение поверхностной экспрессии десмосомных белков признаётся одним из главных механизмов аритмогенных кардиомиопатий [22]. Имеются данные, что у пациентов с COVID-19 увеличена концентрация IL-6 в сыворотке крови [23]; отмечена корреляция уровня IL-6 с тяжестью состояния пациента. Таким образом, вполне вероятно, что именно COVID-19 вызывает нарушения ритма у пациентов, особенно при наличии у них генетической предрасположенности. Стоит подчеркнуть, что первые три сценария могут развиваться в условиях активного миокардита, в то время как последние два могут возникать при хроническом или излеченном миокардите.

Немаловажно, что коронавирусная инфекция предрасполагает к развитию миокардита в когорте профессиональных спортсменов, что было доказано исследованиями. Миокардит, в свою очередь, играет важную роль в патогенезе внезапной сердечной смерти у спортсменов. Физические нагрузки могут являться триггером для жизненно опасных нарушений ритма сердца и оказывают влияние на иммунную функцию: нагрузка умеренной интенсивности может улучшать иммунный ответ, в то время как интенсивная нагрузка, наоборот, резко его снижает

[24]. Внезапная смерть при остром миокардите обусловлена состоянием мышечной оболочки сердца: поражённый миокард представляет собой субстрат, предрасполагающий к развитию желудочковых аритмий; при хроническом миокардите фиброз миокарда способствует возникновению желудочковых нарушений ритма за счёт создания участков re-entry в прилежащих областях. Именно поэтому современные руководства предусматривают ограничение физических нагрузок на период от 3 до 6 месяцев после постановки диагноза миокардита [25].

Описаны случаи инфаркта миокарда после коронавирусной инфекции. Предполагается несколько возможных механизмов развития данного осложнения, в частности связывание гликопротеинов вирусной оболочки с порфирином и бета-цепью гемоглобина, что приводит к гипоксии, которая, в свою очередь, становится причиной инфаркта миокарда 2-го типа вследствие дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Предполагается также вклад в патогенез инфаркта миокарда протромботического состояния, ассоциированного с коронавирусной инфекцией, что может способствовать развитию инфаркта миокарда 1-го типа, связанного с нестабильностью атеросклеротической бляшки [26]. Тем не менее имеются сведения, что больные коронавирусной инфекцией в сравнении с пациентами, госпитализированными с тяжёлой пневмонией другой этиологии, имеют сравнительно больший уровень тромбофилии, что указывает на возможный вклад других механизмов [27].

Результатом поражения сердца вследствие коронавирусной инфекции нередко становится развитие сердечной недостаточности. Среди возможных причин выделяют прямое повреждение миокарда вирусом, воспалительное

поражение, дисбаланс между потребностью в кислороде и его доставкой, усиление атеротромбоза вследствие дестабилизации бляшек. Наличие предшествующего заболевания сердца у таких пациентов является предиктором более тяжёлых клинических проявлений и более высокой смертности [28].

Среди более редких кардиальных проявлений коронавирусной инфекции описаны случаи синдрома такоцубо: повышение тропонина, NT-proBNP (мозговой натрийуретический гормон), инверсия волны T и элевация сегмента ST на электрокардиограмме, а также признаки баллонирования средних и апикальных сегментов миокарда по данным визуализирующих методик. Важно отметить, что триггером кардиомиопатии такоцубо обычно является психоэмоциональный стресс, приводящий к выбросу катехоламинов, что нередко встречается в условиях пандемии [17].

Основные механизмы поражения структур сердца и вызываемые ими клинические проявления суммированы в схеме (рис. 1).

Диагностика миокардита, в том числе ассоциированного с COVID-19

Диагностика миокардита в клинической практике зачастую представляет собой сложную задачу. В 2013 году Рабочей группой Европейского общества кардиологов по заболеваниям миокарда и перикарда (European Society of Cardiology, ESC) были определены предположительные и окончательные критерии диагностики миокардита. Подозрение на миокардит определяется клинической картиной (боль в области сердца), данными электрокардиограммы (элевация сегмента ST),

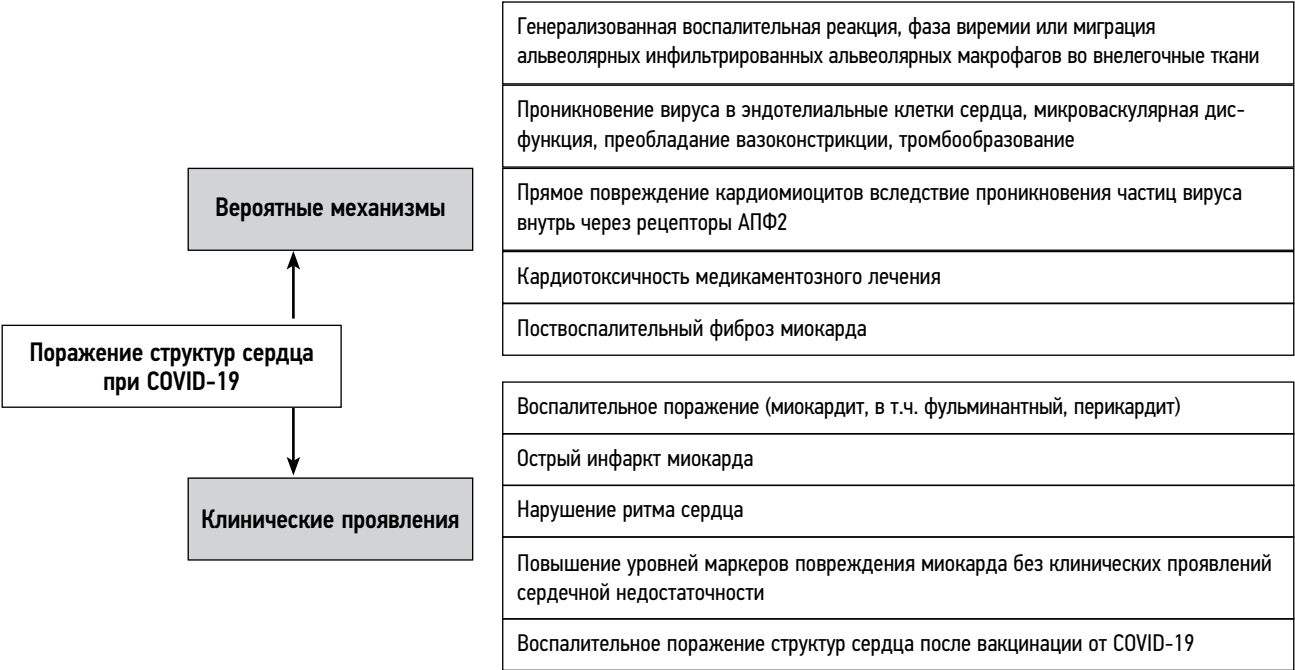


Рис. 1. Основные механизмы поражения коронавирусом структур сердца и вызываемые ими клинические проявления.

лабораторными данными (например, повышением уровня тропонинов), а также визуализирующими методами — эхокардиографией и магнитно-резонансной томографией (МРТ) [29]. Эффективность последней подчёркивается и в российских клинических рекомендациях по диагностике миокардита [30].

МРТ является ценным диагностическим методом диагностики миокардита в соответствии с критериями Lake-Louise, первоначально опубликованными в 2009 году и включавшими на тот момент оценку таких признаков, как гиперинтенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и последовательности «инверсия–восстановление с коротким T1», отсроченное накопление контрастного препарата по некоронарогенному типу [31]. Ввиду того, что эффективность использования первоначальных критериев Lake-Louise была ограничена субъективностью качественной оценки вышеуказанных признаков, в 2018 году критерии были пересмотрены и дополнены параметрическим картированием, которое позволяет дать количественную оценку региональному и глобальному времени релаксации T1 и T2 миокарда, а также объёму внеклеточного пространства (extracellular volume, ECV). Критерии Lake-Louise 2018 года имеют более высокие показатели чувствительности и специфичности (88 и 96% соответственно) [32]. Подтверждение воспалительного поражения структур сердца по данным МРТ возможно при наличии хотя бы одного критерия в каждой из следующих двух категорий: признаки отёка миокарда на основании T2-ВИ (гиперинтенсивность миокарда на T2-ВИ или высокие значения показателя T2) [33] и признаки повреждения миокарда на основании T1-ВИ (неишемический паттерн отсроченного контрастирования или высокие значения показателя T1 и/или ECV) [34]. При наличии только одного маркера диагноз воспалительного поражения миокарда всё ещё рассматривается при наличии соответствующих клинических и/или лабораторных проявлений, однако специфичность метода МРТ в этом случае ниже. Дополнительными (но не обязательными) признаками являются систолическая дисфункция (в виде наличия участков гипо- или акинезии) и признаки перикардита (в виде контрастирования листков перикарда). Важно помнить, что применение данных критериев оправдано лишь в случае клинического подозрения на воспалительное поражение сердца, но не в качестве методики скрининга бессимптомной популяции. Кроме того, МРТ позволяет выявить важные факторы, сопутствующие миокардиту, например признаки кардиомиопатий, что в совокупности может ухудшать прогноз для пациентов [35].

Важным аспектом диагностики является в том числе необходимость исключения поражения коронарных артерий, особенно в случаях, когда клиническая картина не включает ишемическую болезнь сердца [36]. Тем не менее даже исключение поражения коронарных артерий не позволяет однозначно утверждать, что клинические симптомы вызваны миокардитом; помимо этого, существует

множество типов некоронарогенного повреждения миокарда. Зачастую состояние пациента требует проведения эндомиокардиальной биопсии, которая позволяет также определить этиологический фактор поражения. Несмотря на это, биопсия редко проводится у пациентов без сердечной недостаточности и/или угрожающих нарушений сердечного ритма, поскольку является инвазивной процедурой, выполнение которой сопряжено с рядом сложностей. Согласно действующим клиническим рекомендациям Американской ассоциации сердца (American Heart Association, AHA), выполнение биопсии требуется пациентам с дебютом сердечной недостаточности при наличии гемодинамической нестабильности, чтобы исключить наличие гигантоклеточной или эозинофильной инфильтрации, для которой существует специфическая терапия; при отсутствии лечения прогноз, как правило, неблагоприятный [37].

Гистологические данные биопсии и аутопсии сердца на предмет миокардита были структурированы в критериях Далласа (Dallas, 1985) и определены как гистологические доказательства наличия воспалительных инфильтратов в миокарде, связанных с дегенерацией или некрозом кардиомиоцитов неишемического генеза [38]. При наличии лимфоцитарного инфильтрата и отсутствии некроза миокардит определяется как пограничный. Однако в случае вирусного миокардита критерии Далласа работают далеко не всегда: показано, что в среднем в 50% таких случаев при доказанном наличии патогена критерии миокардита отсутствуют [39]. Недавно к критериям Далласа были добавлены иммуногистохимические признаки, которые позволяют учитывать наличие аномального воспалительного инфильтрата [36]. Наряду с ними должны присутствовать признаки дегенерации и некроза миоцитов неишемического генеза.

Появление воспалительного инфильтрата при отсутствии некроза кардиомиоцитов возможно и в нормальном миокарде [40]. Миокардит определяется главным образом характером воспалительного инфильтрата (скопление воспалительных клеток вокруг миоцитов с преобладанием лимфоцитов над макрофагами) и наличием некроза миокарда. С учётом последних литературных данных имеет смысл разделять миокардит на инфекционный (с наличием лабораторно подтверждённого возбудителя) и неинфекционный (при отсутствии такового). Ввиду наличия такого явления, как неинфекционный миокардит, вопрос о том, стоит ли использовать биопсию миокарда для диагностики миокардита, был поставлен под сомнение. В настоящее время для диагностики миокардита, в том числе ассоциированного с COVID-19, этот метод диагностики не используется; диагноз ставится на основании косвенных признаков, таких как аномалии на эхокардиографии или МРТ [41].

В целом критерии диагностики миокардита при COVID-19 остаются неизменными, однако путь к этому диагнозу может отличаться от случаев миокардита другой этиологии

(прежде всего это обусловлено необходимостью защиты медицинских работников от заражения).

На диагноз миокардита, ассоциированного с COVID-19, могут указывать некоторые лабораторные показатели: часто выявляется лимфоцитопения (до 83% случаев), при более агрессивных формах повышается значение маркеров воспаления (D-димера, ферритина, С-реактивного белка) [42]. Повышение уровня тропонина говорит о возможном повреждении миокарда и может указывать на острый миокардит. Высокие концентрации тропонина в сочетании с повышением уровня маркеров воспаления свидетельствуют о гипервоспалительном состоянии и полиорганной недостаточности [43]. Кроме того, о гемодинамической перегрузке может говорить повышение уровня NT-proBNP [44].

Электрокардиографические маркеры повреждения миокарда не являются патогномоничными для миокардита: описаны различные паттерны — от синусовой тахикардии до подъёма сегмента ST и инверсии T-волны [44].

Как у стабильных, так и нестабильных пациентов при наличии клинических подозрений на миокардит визуализирующим методом первой линии является эхокардиография, тем не менее метод имеет свои ограничения для диагностики миокардита: так, желудочковая дисфункция может быть обусловлена рядом других состояний ишемической и неишемической этиологии и не является патогномоничным признаком миокардита; нормальная фракция левого желудочка также не исключает наличие миокардита [45].

В общем случае повреждение сердца определяется повышением уровня сердечных тропонинов: согласно литературным данным, у пациентов с COVID-19 это происходит в 18–28% случаев [28]. Как уже было отмечено, обнаружить миокардит у пациентов с COVID-19 удаётся нечасто: так, в крупном обзоре 277 отчётов (22 исследования) о вскрытии миокарда пациентов, умерших от COVID-19, говорится лишь о ~7,8% таких случаев. Тем не менее известно о других гистопатологиях, ассоциированных с данным заболеванием: воспалительный инфильтрат без признаков миокардита был обнаружен в 12,6% случаев, ишемические повреждения отдельных кардиомиоцитов — в 13,7%, острый инфаркт миокарда — в 4,7% [46]. Сравнительно низкая встречаемость миокардита на аутопсии резко контрастирует с имеющимися в литературе данными о ~60% встречаемости миокардита по данным МРТ у пациентов, выживших после COVID-19. Так, в исследовании 15 пациентов с характерными симптомами, выздоровевших от COVID-19, в 58% случаев на МРТ были обнаружены признаки поражения миокарда (отёк, фиброз, нарушение функции желудочков) [47]. Ещё одно исследование с похожим дизайном показало, что МР-признаки поражения миокарда обнаруживаются у 78% реконвалесцентов, при этом в 75% случаев уровни тропонина оказались повышенными [48]. Эти исследования продемонстрировали, что даже по прошествии

времени с момента выздоровления риск развития поражения сердца с последующим нарушением функции желудочков сохраняется.

В условиях, когда МРТ сердца не всегда даёт информацию о наличии миокардита, так как разрешающая способность метода в этом отношении имеет пределы, а биопсия миокарда не рекомендована ввиду невозможности обнаружить вирус в кардиомиоцитах, учёные активно ведут работу над выявлением принципиально новых методов диагностики миокардита. Одним из них является метод обнаружения микро-РНК, продуцируемых Т-хелперами 17, которые являются активными участниками повреждения миокарда в острой фазе и факторами развития миокардита и дилатационной кардиомиопатии в его исходе. Исследователи уже идентифицировали новую микроРНК в качестве маркера миокардита на мышечных моделях (использовались экспериментальный аутоиммунный и вирусный миокардит) и её человеческий гомолог: установлено, что использование данного маркера позволяет различить между собой миокардит и инфаркт миокарда. Тем не менее вопросов пока больше, чем ответов: например, не ясно, чем объяснить большую вариабельность уровня данной микроРНК и отражает ли это тяжесть состояния пациента; позволит ли она различить между собой такие состояния, как миокардит и дилатационная кардиомиопатия [49]. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят разработать методику неинвазивной диагностики миокардита.

Стоит учитывать, что в ходе эпидемий, вызванных предыдущими вариантами коронавируса, случаев миокардита либо не было обнаружено (при SARS), либо они были единичны (при MERS) [50, 51]. Установлено, что тропизм возбудителя COVID-19 к кардиомиоцитам в среднем является невысоким ввиду ограниченной экспрессии рецепторов АПФ2 на поверхности этих клеток. Эти и другие данные показывают, что непосредственной причиной поражения миокарда при COVID-19 могут являться активация эндотелиальных клеток, цитокиновый шторм, дисбаланс электролитов и другие возможные иммунные механизмы [46]. Кроме того, нельзя не учитывать синдром такоцубо в качестве потенциальной причины повреждения миокарда при наличии электрокардиографических отклонений, положительных результатов на тропонин при нормальных коронарных артериях [52]. Дифференциальная диагностика должна проводиться также между миокардитом и такими состояниями, как кардиомиопатия, ассоциированная с сепсисом, и острый коронарный синдром (особенно при фульминантном течении миокардита).

Миокардит вследствие вакцинации от COVID-19

Поскольку на данный момент этиотропной терапии COVID-19 не существует, вакцинация остаётся главным способом борьбы с пандемией; эффективные вакцины

существенно снижают уровень смертности. На сегодняшний день наиболее признанными в мире являются следующие вакцины: AstraZeneca/Oxford, Johnson and Johnson, Moderna, Pfizer/BioNTech, Sinopharm, Sinovac, Спутник V. Разработано несколько принципов создания вакцин, среди которых препараты на основе РНК и ДНК (подход с использованием генетически модифицированной РНК или ДНК для создания белка, который вызывает иммунный ответ), а также на основе векторов (использование безопасного вируса, который не может вызвать заболевание, но служит платформой для производства белков коронавируса, вызывающих иммунный ответ); инактивированные вакцины (использование ослабленного вируса для развития иммунного ответа); вакцины на основе белка (использование безопасных белков или их фрагментов, которые имитируют под возбудитель COVID-19 для создания иммунного ответа). ДНК, доставляемая посредством нереплицируемой рекомбинантной аденовирусной векторной системы, является основой вакцин AstraZeneca/Oxford, Johnson and Johnson, Спутник V. В основе вакцин Moderna и Pfizer/BioNTech — технология мРНК и система доставки липидных наночастиц [53–56]. Вакцины на основе векторов, как и вакцины на основе мРНК, стимулируют производство S-белка SARS-CoV-2 — основной мишени для нейтрализующих антител, образуемых в результате естественного инфицирования или вакцинации.

В ходе программы вакцинации в литературе периодически появляются сведения о побочных эффектах вакцин. Как считается, в ряде случаев эти реакции могут привести к повышению агрегации тромбоцитов, тромбозу и воспалению. Одним из потенциальных механизмов может быть формирование клетками организма, на которые нацелено действие вакцин, свободно циркулирующих спайковых белков, которые способны взаимодействовать с рецепторами АПФ2 [57].

После вакцинации от COVID-19 (преимущественно по прошествии от 6 часов до 4 дней) были зарегистрированы случаи миокардита и перикардита [58, 59], преимущественно среди тех, кто получил вакцину на основе мРНК (Pfizer и Moderna). В Израиле были проведены два крупных ретроспективных исследования среди людей, получивших вакцину Pfizer. В ходе одного из них среди более 5,1 миллиона участников (через 21 день после первой дозы и 30 дней после второй) выявлено 136 случаев миокардита; у 95% были лёгкие симптомы, один случай закончился летальным исходом [60]. Отмечено, что наиболее часто подобные симптомы возникали у молодых мужчин. В ходе другого исследования, также проведённого в Израиле, были исследованы документы более 2,5 миллионов вакцинированных Pfizer: выявлено, что частота встречаемости миокардита составила 2,3 на 100 000 человек, при этом в группе молодых людей в возрасте от 16 до 29 лет частота составила 10 случаев на 100 000 человек [61]. Имеются также данные, что суммарный риск развития миокардита в 18,28 раз выше у тех, кто

инфицирован возбудителем COVID-19, чем у неинфицированных, т.е. значительно более высокий риск развития миокардита, чем после вакцинации (в среднем в 3,24 раза выше, чем у невакцинированных) [62]. Несмотря на то, что симптомы миокардита во всех перечисленных исследованиях появились близко ко времени вакцинации, и авторы исключили другие возможные причины (т.е. именно вакцинация была признана причиной развития миокардита), патофизиология данного явления пока до конца неясна. Существующие гипотезы, что это может возникать по причине неспецифической воспалительной реакции или перекрёстной реактивности антител вследствие молекулярной мимикрии, соотносятся с тем, что состояние пациентов улучшается на фоне противовоспалительной терапии [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 обуславливает высокий уровень смертности, в том числе при наличии сопутствующего поражения сердца, однако его механизмы пока недостаточно ясны. Главной причиной считается ассоциированный с SARS-CoV-2 миокардит, однако, по данным литературы, воспалительное поражение миокарда редко встречается при гистологических исследованиях у пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией. Сам вирус обнаруживается в тканях сердца нечасто и локализуется не в кардиомиоцитах, а в иммунных клетках; в основном обнаруживается неспецифическая воспалительная инфильтрация миокарда. Учитывая эти факты, эндомиокардиальная биопсия представляется методом, который не следует широко применять для диагностики миокардита при COVID-19.

Воспалительное поражение миокарда возможно также вследствие вакцинации, преимущественно вакцинами на основании мРНК; более часто такое осложнение регистрируется у молодых людей, и в большинстве случаев отмечаются лёгкие симптомы. Подобная частота миокардита вследствие вакцинации не является рациональным поводом отказа от неё, в том числе в группе молодых людей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.А. Филатова — сбор и обработка материалов, написание текста рукописи; Е.А. Мершина — концепция и дизайн работы; В.Е. Синицын — концепция и дизайн работы, утверждение финального текста рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shi S., Qin M., Shen B., et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5, N 7. P. 802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Lala A., Johnson K.W., Januzzi J.L., et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection // *J Am Coll Cardiol.* 2020. Vol. 76, N 5. P. 533–546. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.007
- Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5, N 11. P. 1–5. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551
- Sala S., Peretto G., Gramegna M., et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection // *Eur Heart J.* 2020. Vol. 41, N 19. P. 1861–1862. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa286
- Escher F., Pietsch G., Aleshcheva G., et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies // *ESC Heart Fail.* 2020. Vol. 7, N 5. P. 2440–2447. doi: 10.1002/ehf2.12805
- Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock // *Eur J Heart Fail.* 2020. Vol. 22, N 5. P. 911–915. doi: 10.1002/ehf.1828
- Wichmann D. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19 // *Ann Intern Med.* 2020. Vol. 173, N 12. P. 1030. doi: 10.7326/L20-1206
- Buja L.M., Wolf D.A., Zhao B., et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities // *Cardiovasc Pathol.* 2020. N 48. P. 107233. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107233
- Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans // *Lancet Respir Med.* 2020. Vol. 8, N 7. P. 681–686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
- Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Belizna C., et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review // *Autoimmun Rev.* 2020. Vol. 19, N 7. P. 102569. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102569
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet Lond Engl.* 2020. Vol. 395, N 10234. P. 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review // *J Am Coll Cardiol.* 2020. Vol. 75, N 23. P. 2950–2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
- Choudry F.A., Hamshere S.M., Rathod K.S., et al. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol.* 2020. Vol. 76, N 10. P. 1168–1176. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.022
- Bangalore S., Sharma D., Slotwiner A., et al. ST-Segment elevation in patients with Covid-19: A case series // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, N 25. P. 2478–2480. doi: 10.1056/NEJMc2009020
- Guglin M.E., Etuk A., Shah C., et al. Fulminant myocarditis and cardiogenic shock following COVID-19 infection versus COVID-19 vaccination: A systematic literature review // *J Clin Med.* 2023. Vol. 12, N 5. P. 1849. doi: 10.3390/jcm12051849
- Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol. 323, N 11. P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Heart Rhythm.* 2020. Vol. 17, N 9. P. 1463–1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
- Peretto G., Sala S., Rizzo S., et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: Characterization and relationships with myocardial inflammation // *J Am Coll Cardiol.* 2020. Vol. 75, N 9. P. 1046–1057. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.036
- Peretto G., Sala S., Rizzo S., et al. Arrhythmias in myocarditis: State of the art // *Heart Rhythm.* 2019. Vol. 16, N 5. P. 793–801. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.11.024
- Chen L., Li X., Chen M., et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 // *Cardiovasc Res.* 2020. Vol. 116, N 6. P. 1097–1100P. doi: 10.1093/cvr/cvaa078
- Asimaki A., Tandri H., Duffi E.R., et al. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011. Vol. 4, N 5. P. 743–752. doi: 10.1161/CIRCEP.111.964890
- Gemayel C., Pelliccia A., Thompson P.D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol.* 2001. Vol. 38, N 7. P. 1773–1781. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01654-0
- Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis // *Rev Med Virol.* 2020. Vol. 30, N 6. P. 1–9. doi: 10.1002/rmv.2141
- Modica G., Bianco M., Sollazzo F., et al. Myocarditis in athletes recovering from COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Int J Environ Res Public Health.* 2022. Vol. 19, N 7. P. 4279. doi: 10.3390/ijerph19074279

25. Eichhorn C., Biere L., Schnell F., et al. Myocarditis in athletes is a challenge: Diagnosis, risk stratification, and uncertainties // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020. Vol. 13, N 2, Pt. 1. P. 494–507. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.039
26. Azevedo R.B., Botelho B.G., de Hollanda G., et al. Covid-19 and the cardiovascular system: A comprehensive review: 1 // *J Hum Hypertens*. 2021. Vol. 35, N 1. P. 4–11. doi: 10.1038/s41371-020-0387-4
27. Klok F.A., Kruip M.J., van der Meer H.J., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb Res*. 2020. N 191. P. 145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
28. Guo T., Fan Y., Chen M., et al. Cardiovascular Implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, N 7. P. 811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
29. Ларина О.М. Магнитно-резонансная томография сердца в диагностике острого миокардита: клинический случай и обзор литературы // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014. № 5. С. 54–59.
30. Арутюнов Г.Б., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 11. С. 47–90. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4790
31. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J., et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC white paper // *J Am Coll Cardiol*. 2009. Vol. 53, N 17. P. 1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007
32. Tijmes S.F., Thavendiranathan P., Udel J.A., et al. Cardiac MRI assessment of nonischemic myocardial inflammation: State of the art review and update on myocarditis associated with COVID-19 vaccination // *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021. Vol. 3, N 6. P. e210252. doi: 10.1148/ryct.210252
33. Srichai M.B., Lim R.P., Lath N., et al. Diagnostic performance of dark-blood T2-weighted CMR for evaluation of acute myocardial injury // *Invest Radiol*. 2013. Vol. 48, N 1. P. 24–31. doi: 10.1097/RLI.0b013e3182718672
34. Galán-Arriola C., Lobo M., Vilchez-Tschischke J.P., et al. Serial magnetic resonance imaging to identify early stages of anthracycline-induced cardiotoxicity // *J Am Coll Cardiol*. 2019. Vol. 73, N 7. P. 779–791. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.046
35. Благова О.В., Павленко Е.В., Вариончик Н.В., и др. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы // *Российский кардиологический журнал*. 2018. N 2. С. 44–52. doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-44-52
36. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E., et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34, N 33. P. 2636–2648, 2648a–2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehz210
37. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M., et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology // *Circulation*. 2007. Vol. 116, N 19. P. 2216–2233. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.186093
38. Aretz H.T. Myocarditis: The Dallas criteria // *Hum Pathol*. 1987. Vol. 18, N 6. P. 619–624. doi: 10.1016/s0046-8177(87)80363-5
39. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis // *Eur Heart J*. 2008. Vol. 29, N 17. P. 2073–2082. doi: 10.1093/eurheartj/ehn296
40. Zhang M., Tavora F., Zhang Y., et al. The role of focal myocardial inflammation in sudden unexpected cardiac and noncardiac deaths: A clinicopathological study // *Int J Legal Med*. 2013. Vol. 127, N 1. P. 131–138. doi: 10.1007/s00414-011-0634-x
41. Титов В.А., Игнатъева В.С., Митрофанова Л.Б. Сравнительное исследование информативности неинвазивных методов диагностики воспалительных заболеваний миокарда // *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23, N 2. С. 53–59.
42. Zhou F., Yu T., Fan R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study // *Lancet Lond Engl*. 2020. Vol. 395, N 10229. P. 10541062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
43. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet Lond Engl*. 2020. Vol. 395, N 10229. P. 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
44. Castiello T., Georgiopoulos G., Finocchiaro G., et al. COVID-19 and myocarditis: A systematic review and overview of current challenges // *Heart Fail Rev*. 2022. Vol. 27, N 1. P. 251–261. doi: 10.1007/s10741-021-10087-9
45. Mele D., Flamigni F., Rapezzi C., et al. Myocarditis in COVID-19 patients: Current problems // *Intern Emerg Med*. 2021. Vol. 16, N 5. P. 1123–1129. doi: 10.1007/s11739-021-02635-w
46. Halushka M.K., Vander Heide R.S. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: Cardiovascular findings across 277 postmortem examinations // *Cardiovasc Pathol*. 2021. N 50. P. 107300. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107300
47. Huang L., Zhao P., Tang D., et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020. Vol. 13, N 11. P. 2330–2339. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
48. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol*. 2020. Vol. 5, N 11. P. 1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557
49. Blanco-Domínguez R., Sánchez-Díaz R., de la Fuente H., et al. A novel circulating MicroRNA for the detection of acute myocarditis // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 384, N 21. P. 2014–2027. doi: 10.1056/NEJMoa2003608
50. Tan L., Wang Q., Zhang D., et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study // *Signal Transduct Target Ther*. 2020. Vol. 5, N 1. P. 33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4
51. Xu Z., Shi L., Zhang J., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8, N 4. P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
52. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K., et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis // *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 77, N 3. P. 314–325. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.031
53. Baden L.R., Sahly H.M., Essink B., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 384, N 5. P. 403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
54. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous

prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia // *Lancet*. 2021. Vol. 397, N 10275. P. 671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8

55. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, N 27. P. 2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577

56. Voysey M., Costa Clemens S.A., Madhi S.A., et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK // *Lancet*. 2021. Vol. 397, N 10269. P. 99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1

57. Shiravi A.A., Ardekani A., Sheikhabaei E., et al. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 vaccines: An overview // *Cardiol Ther*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 13–21 doi: 10.1007/s40119-021-00248-0

58. Watad A., De Marco G., Mahajna H., et al. Immune-Mediated disease flares or new-onset disease in 27 subjects following mRNA/

DNA SARS-CoV-2 Vaccination: 5 // *Vaccines*. 2021. Vol. 9, N 5. P. 435. doi: 10.3390/vaccines9050435

59. Albert E., Aurigemma G., Saucedo J., et al. Myocarditis following COVID-19 vaccination // *Radiol Case Rep*. 2021. Vol. 16, N 8. P. 2142–2145. doi: 10.1016/j.radcr.2021.05.033

60. Mevorach D., Anis E., Cedar N., et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 385, N 23. P. 2140–2149. doi: 10.1056/NEJMoa2109730

61. Witberg G., Barda N., Hoss S., et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 385, N 23. P. 2132–2139. doi: 10.1056/NEJMoa2110737

62. Barda N., Dagan N., Ben-Shlomo Y., et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting // *N Engl J Med*. 2021. Vol. 385, N 12. P. 1078–1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475

REFERENCES

1. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950

2. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533–546. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.007

3. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1–5. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551

4. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861–1862. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa286

5. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2440–2447. doi: 10.1002/ehf2.12805

6. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911–915. doi: 10.1002/ejhf.1828

7. Wichmann D. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;173(12):1030. doi: 10.7326/L20-1206

8. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol*. 2020;48:107233. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107233

9. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;10(7):681–686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5

10. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102569. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102569

11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5

12. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

13. Choudry FA, Hamshire SM, Rathod KS, et al. High thrombus burden in patients with Covid-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1168–1176. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.022

14. Bangalore S, Hamshire SM, Rathod KS, et al. ST-Segment elevation in patients with Covid-19: A case series. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2478–2480. doi: 10.1056/NEJMc2009020

15. Guglin ME, Etuk A, Shah C, et al. Fulminant myocarditis and cardiogenic shock following COVID-19 infection versus COVID-19 vaccination: A systematic literature review. *J Clin Med*. 2023;12(5):1849. doi: 10.3390/jcm12051849

16. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

17. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001

18. Peretto G, Sala S, Rizzo S, et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: Characterization and relationships with myocardial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(9):1046–1057. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.036

19. Peretto G, Sala S, Rizzo S, et al. Arrhythmias in myocarditis: State of the art. *Heart Rhythm*. 2019;16(5):793–801. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.11.024

20. Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097–1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078

21. Asimaki A, Tandri H, Duffy ER, et al. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(5):743–752. doi: 10.1161/CIRCEP.111.964890

22. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1773–1781. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01654-0
23. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1–9. doi: 10.1002/rmv.2141
24. Modica G, Bianco M, Sollazzo F, et al. Myocarditis in athletes recovering from COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4279. doi: 10.3390/ijerph19074279
25. Eichhorn C, Biere L, Schnell F, et al. Myocarditis in athletes is a challenge: Diagnosis, risk stratification, and uncertainties. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2):494–507. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.039
26. Azevedo RB, Botelho BG, de Hollanda G, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: A comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4–11. doi: 10.1038/s41371-020-0387-4
27. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer HJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;(191):145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
28. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
29. Larina OM. Cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute myocarditis: A clinical case and review of the literature. *Bulletin Radiol Radiol*. 2014;(5):54–59. (In Russ).
30. Arutyunov GB, Paleev FN, Moiseeva OM. Myocarditis in adults. Clinical recommendations 2020. *Russ Cardiol J*. 2021;26(11):4790. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2021-4790
31. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC white paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007
32. Tijmes SF, Thavendiranathan P, Udel J, et al. Cardiac MRI assessment of nonischemic myocardial inflammation: State of the art review and update on myocarditis associated with COVID-19. *Vaccination Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(6):e210252. doi: 10.1148/ryct.210252
33. Srichai MB, Lim RP, Lath N, et al. Diagnostic performance of dark-blood T2-weighted CMR for evaluation of acute myocardial injury. *Invest Radiol*. 2013;48(1):24–31. doi: 10.1097/RLI.0b013e3182718672
34. Galán-Arriola C, Lim RP, Lath N, et al. Serial magnetic resonance imaging to identify early stages of anthracycline-induced cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):779–791. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.046
35. Blagova OV, Pavlenko EV, Varionchik NV, et al. Myocarditis as a natural phenomenon in patients with primary non-compact myocardium: Diagnosis, treatment and impact on outcomes // *Russ J Cardiol*. 2018;(2):44–52. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-44-52
36. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–2648, 2648a–2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehz210
37. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007;116(19):2216–2233. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.186093
38. Aretz HT. Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol*. 1987;18(6):619–624. doi: 10.1016/s0046-8177(87)80363-5
39. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2073–2082. doi: 10.1093/eurheartj/ehn296
40. Zhang M, Tavora F, Zhang Y, et al. The role of focal myocardial inflammation in sudden unexpected cardiac and noncardiac deaths: A clinicopathological study. *Int J Legal Med*. 2013;127(1):131–138. doi: 10.1007/s00414-011-0634-x
41. Titov VA, Ignatyeva VS, Mitrofanova LB. Comparative study of informativeness of noninvasive methods for diagnosis of myocardial inflammatory diseases. *Russ J Cardiol*. 2018;23(2):53–59. (In Russ).
42. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
43. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
44. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, et al. COVID-19 and myocarditis: A systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):251–261. doi: 10.1007/s10741-021-10087-9
45. Mele D, Flamigni F, Rapezzi C, et al. Myocarditis in COVID-19 patients: Current problems. *Intern Emerg Med*. 2021;16(5):1123–1129. doi: 10.1007/s11739-021-02635-w
46. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: Cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021;(50):107300. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107300
47. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2330–2339. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
48. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557
49. Blanco-Domínguez R, Sánchez-Díaz R, de la Fuente H, et al. A novel circulating MicroRNA for the detection of acute myocarditis. *N Engl J Med*. 2021;384(21):2014–2027. doi: 10.1056/NEJMoa2003608
50. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4
51. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
52. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):314–325. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.031
53. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403–416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
54. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8

55. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
56. Voysey M, Clemens SA, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1
57. Shiravi AA, Ardekani A, Sheikhbahaei E, et al. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 vaccines: An overview. *Cardiol Ther*. 2021;11(1):13–21. doi: 10.1007/s40119-021-00248-0
58. Watad A, De Marco G, Mahajna H, et al. Immune-Mediated disease flares or new-onset disease in 27 subjects following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination: 5. *Vaccines*. 2021;9(5):435. doi: 10.3390/vaccines9050435
59. Albert E, Aurigemma G, Saucedo J, et al. Myocarditis following COVID-19 vaccination. *Radiol Case Rep*. 2021;16(8):2142–2145. doi: 10.1016/j.radcr.2021.05.033
60. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2140–2149. doi: 10.1056/NEJMoa2109730
61. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2132–2139. doi: 10.1056/NEJMoa2110737
62. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1078–1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475

ОБ АВТОРАХ

* Филатова Дарья Андреевна;

адрес: Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27/10;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0894-1994>;
eLibrary SPIN: 2665-5973; e-mail: dariafilatova.msu@mail.ru

Мершина Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-4926>;
eLibrary SPIN: 6897-9641; e-mail: elena_mershina@mail.ru

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>;
eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Daria A. Filatova;

address: 27/10 Lomonosovsky prospekt, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0894-1994>;
eLibrary SPIN: 2665-5973; e-mail: dariafilatova.msu@mail.ru

Elena A. Mershina, MD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-4926>;
eLibrary SPIN: 6897-9641; e-mail: elena_mershina@mail.ru

Valentin E. Sinitsyn, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>;
eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author