

## Myokarditída ako komplikácia COVID-19

Michaela Kušnierová<sup>1</sup>, Silvia Líšková<sup>2,3</sup>, Andrea Janegová<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

<sup>2</sup> Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

<sup>3</sup> Centrum experimentálnej medicíny, Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

COVID-19 a jeho dopad na organizmus sú stále aktuálnou témou. V poslednom období sa pozornosť čoraz viac sústreďuje na dlhodobé účinky infekcie a jej vplyv na jednotlivé orgány vrátane kardiovaskulárneho systému. Je známe, že infekcia SARS-CoV-2 môže postihovať kardiovaskulárny systém a pacienti s kardiovaskulárnymi komorbiditami majú vyššie riziko ťažkého priebehu ochorenia. Okrem toho samotná infekcia SARS-CoV-2 môže negatívne ovplyvniť myokard a viesť k vzniku komplikácií aj v období, keď sa akútna infekcia už priamo neprejavuje. Hoci v prezentovanom súbore nebola preukázaná významná asociácia medzi histopatologickými zmenami myokardu a ochorením COVID-19, ukazuje sa, že u časti pacientov môže dochádzať k rozvoju tichej (inaparentnej) lymfocytovej infiltrácie myokardu. Klinický význam takejto nepoznanej myokarditídy asociovanej s COVID-19 je však stále nejasný. Zatiaľ nepoznáme všetky mechanizmy jej účinku a nemáme spoľahlivo definovanú terapeutickú stratégiu pre prevenciu a liečbu postcovidových kardiovaskulárnych komplikácií. Tento nález môže mať dopad na dlhodobé zdravie pacientov s prekonaným COVID-19 a súvisieť s neskorými komplikáciami, ktoré sú často pozorované v rámci postcovidového syndrómu.

**Kľúčové slová:** COVID-19, myokarditída, poškodenie tkaniva, dlhodobý efekt

### Myocarditis as a complication of COVID-19.

#### Summary

COVID-19 and its impact on the body remain a hot topic. Increasing attention is being given to the long-term effects of the infection and its impact on various organs, including the cardiovascular system. Cardiovascular involvement is known to be associated with SARS-CoV-2 infection, with patients having cardiovascular comorbidities at a greater risk of severe infection. Additionally, SARS-CoV-2 infection itself affects the myocardium, posing a risk of complications later, even after the infection is no longer directly evident. Although no significant association between myocardial histopathological changes and COVID-19 was observed in the present cohort, it appears that some patients with COVID-19 develop inapparent infiltration of myocardial tissue by lymphocytes. However, the clinical significance of unrecognized COVID-19-associated myocarditis remains unclear. We do not know all the mechanisms of its impact, and we do not have a reliably defined therapeutic strategy for future cardiovascular post-COVID complications. This finding may have implications for the long-term impact of COVID-19, potentially leading to late complications and being related to the post-COVID syndrome observed in many patients.

**Key words:** COVID-19, myocarditis, tissue damage, long-term effect

**NewsLab, 2025, roč. 15 (2): 59-65**

#### Úvod

Chorobu COVID-19, ktorú spôsobuje vírus SARS-CoV-2, prvýkrát identifikovali koncom roka 2019 u pacientov v meste Wu-chan v Číne. V roku 2020 sa vírus rýchlo rozšíril do viac než 140 krajín sveta a spôsobil celosvetovú pandémiu. COVID-19 mal oveľa závažnejšie symptómy v porovnaní s bežnými ľudskými koronavírusmi, ktoré typicky postihujú horné dýchacie cesty (1).

SARS-CoV-2 spôsobuje u ľudí respiračnú infekciu so symptómami podobnými chrípke. Tá môže vyústiť do zápalu pľúc, akútnej respiračnej tiesne až následne k multiorgánovému zlyhávaniu a smrti (2). Medzi najčastejšie klinické prejavy COVID-19 patria horúčka

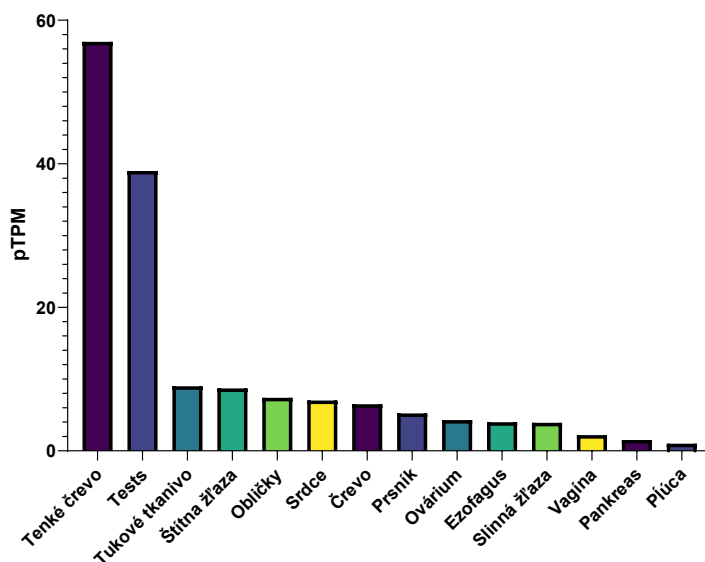
(≈83 %), kašeľ (≈82 %) a dýchavičnosť (≈31 %) (3). Najčastejšími komorbiditami pacientov s COVID-19, ktorí vyžadujú hospitalizáciu, sú hypertenzia a diabetes mellitus. Podľa viacerých štúdií hypertenzia významne zvyšuje riziko úmrtia u pacientov s COVID-19. V porovnaní s ostatnými koronavírusmi má SARS-CoV-2 častejšie kratšiu inkubačnú dobu. Počas pandémie, sa zistilo, že SARS-CoV-2 nespôsobuje iba respiračné alebo gastrointestinálne choroby, ale napáda aj kardiovaskulárny systém, čo môže mať vážne a dlhodobé následky (4).

Cieľom SARS-CoV-2 je najmä ACE2 receptor, prostredníctvom ktorého vírus preniká do bunky.

Postihnuté sú najmä bunky nachádzajúce sa v dýchacom trakte, predovšetkým ciliárne bunky v bronchiálnom epiteli (5). Expresiu ACE2 receptora ale pozorujeme aj v iných orgánoch ako sú napr. obličky, črevá, bunky hematopoetického systému, ale aj kardiovaskulárneho systému vrátane srdca a endotelových buniek artérií a vén (6). Na základe databázy Genotype-Tissue Expression vieme, že vysoká expresia ACE2 sa nachádza v tráviacom

19, najmä u pacientov s komorbiditami, ako sú hypertenzia, diabetes mellitus a chronické kardiovaskulárne choroby (11). Pri zníženej expresii ACE2 prevažujú účinky angiotenzínu II, ktorý pôsobí prozápalovo, vazokonstrikčne a profibroticky (12).

Patologické zmeny na srdci u pacientov s COVID-19 sú veľmi rôznorodé. Vo väčšine prípadov nepozorujeme žiadne zjavné histologické zmeny. Viaceré štúdie



Obr. 1 Expresia ACE2 v rôznych orgánoch

Bunky jednotlivých orgánov vykazujú rôznu expresiu receptorov ACE2 na svojom membránovom povrchu, spracované podľa Chen et Chi (28)

trakte, v čreve, po ktorom nasledujú semenníky a obličky (obr. 1). Práve vysoká expresia ACE2 receptora v tráviacom trakte a v obličkách vysvetľuje pozitívnu detekciu SARS-CoV-2 v stolici a moči pacientov (7).

Expresia ACE2 v myokarde je síce nižšia ako v čreve a obličkách, ale vyššia ako v pľúcach, ktoré sú hlavným cieľovým orgánom SARS-CoV-2 v prvých fázach infekcie, čo naznačuje aj potenciálnu náchylnosť kardiovaskulárneho systému k infekcii. ACE2 receptor je vo veľkom množstve exprimovaný v pericytoch v dospelom myokarde (7, 8). V dôsledku prítomnosti receptora na kardiomyocytoch a pericytoch dokáže SARS-CoV-2 vstúpiť do hostiteľských buniek a spustiť kaskádu rôznych mechanizmov zahŕňajúc priame poškodenie myokardu, systémový zápal ale aj hypoxiu. Následkom je vznik myokarditídy, ale aj ischemických zmien, akútneho koronárneho syndrómu, arytmií a srdcového zlyhania.

SARS-CoV-2 po naviazaní na receptor pre ACE2 znižuje jeho membránovú pozitivitu. Receptor môže byť internalizovaný, čo znižuje jeho dostupnosť pre ďalšie fyziologické deje (9, 10). ACE2 je kľúčovým regulátorom systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS). Vírus spôsobuje narušenie rovnováhy ACE/ACE2 a aktiváciu RAAS, čo v konečnom dôsledku vedie k progresii COVID-

nepreukázali žiadne zjavné štrukturálne postihnutie myokardu u pacientov, ktorí zomreli na infekciu SARS-CoV-2 (13, 14). Dôkaz vírusu v myokarde je často minimálny, niektoré štúdie nepreukázali prítomnosť vírusu v kardiomyocytoch. To je ale v rozpore s predstavou difúzneho zápalu a myokarditídy vyvolanej SARS-CoV-2 pozorovanej v iných štúdiách (13, 15).

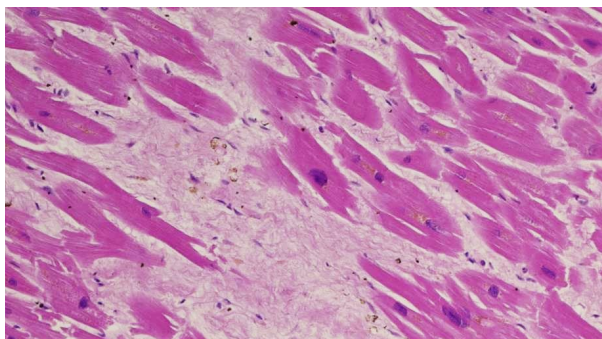
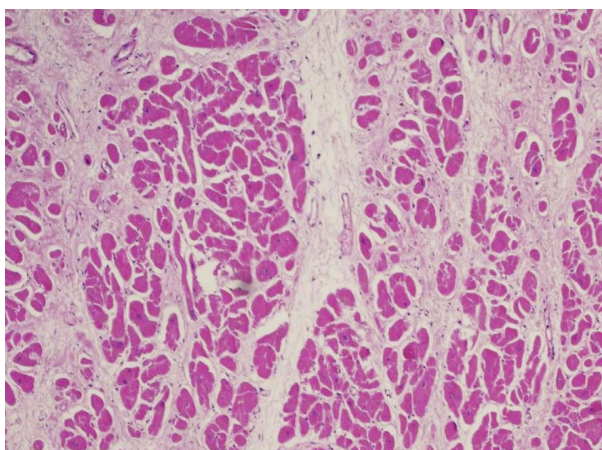
Infekcia SARS-CoV-2 ovplyvňuje aj imunitný systém, vedie k zníženiu adaptívnej imunity v organizme. Zvýšená produkcia prozápalových cytokínov môže u ťažkých prípadov vyústiť až do vzniku tzv. cytokínovej búrky. U pacientov s ťažkým priebehom COVID-19 dochádza v drobných cievach k tvorbe tzv. NET – neutrofilných extracelulárnych sietí. Tie sa pokladajú za možných potenciátorov patogenézy COVID-19 (16, 17). Ťažký priebeh choroby COVID-19 sprevádzaný systémovým zápalom môže vyústiť až do multiorgánového zlyhania vrátane vzniku ARDS. V dôsledku zníženia množstva kyslíka v krvi vzniká nerovnováha medzi ponukou a dopytom kyslíka v myokarde, čo môže vyústiť do akútneho poškodenia myokardu (18).

Cieľom predloženej práce bolo posúdiť histopatologické zmeny v tkanive myokardu u pacientov, ktorí zomreli v súvislosti s infekciou SARS-CoV-2 a charakterizovať vzťah

medzi klinickým nálezom u pacientov a histopatologickými zmenami myokardu.

### Metodika

Základný hodnotený súbor tvorilo 31 pacientov, ktorí boli pitvaní na Ústave patologickej anatómie. Hodnotený súbor tvoria pacienti, u ktorých boli k dispozícii klinické údaje a súčasne bolo možné analyzovať histologické vzorky tkaniva myokardu. Pitva prebehla štandardne, vzorky myokardu odobraté pri štandardnej pitve boli fixované v 4% formaldehide a histopatologicky spracované.



Obr. 2 **Difúzna a disseminovaná myofibróza myokardu.** V tkanive myokardu môžeme vidieť nápadnú difúznu a perivaskulárnu fibrózu s ojedinelou prítomnosťou polymorfonukleárných leukocytov a lymfocytov, HE, 200x, 400x

Základný súbor sme na základe diagnóz infekcie SARS-CoV-2 rozdelili do troch skupín. Výber pacientov zahŕňal pacientov

1. skupina s infekciou SARS-CoV-2 s ťažkým priebehom choroby COVID-19 (10 pacientov)
2. skupina s infekciou SARS-CoV-2 s nekomplikovaným priebehom choroby COVID-19 (5 pacientov)
3. skupina zahŕňala pacientov bez preukázanej infekcie SARS-CoV-2 (16 pacientov)

V klinickom obraze sme sa sústredili na vek, pridružené choroby, laboratórny nález, klinický obraz a kardiovaskulárne komplikácie. Z pridružených chorôb sme sa zameriavali najmä na prítomnosť kardiovaskulárnych chorôb. Pri histologickom obraze sme sa zamerali na regresívne zmeny myokardu, najmä na prítomnosť difúznej fibrózy, disseminovanej resp. perivaskulárnej fibrózy, polymorfonukleárných buniek, lymfocytov, histiocytov a na prítomnosť čerstvých ischemických zmien. Ojedinele sme mali možnosť vidieť prítomnosť hypertrofických jadier kardiomyocytov, extravazáciu erytrocytov a lipofuscínové zrníčka. Následne sme pristúpili k imunofenotypizácii chronického zápalového infiltrátu. Zamerali sme sa na prítomnosť histiocytov (s pozitívou markera CD68) a T-lymfocytov (s pozitívou markra CD3) v tkanive myokardu.

Typizácia buniek bola realizovaná imunohistochemicky; odparafínované preparáty boli prepláchnuté 5 minút v PBS, tkanivové epitopy boli demaskované použitím Dako PT Link (Dako, Glostrup, Denmark) s inkubáciou preparátov v roztoku TRIS-EDTA (10mM TRIS, 1mM EDTA pH 9.0) pri teplote 98 °C počas 20 minút, rezy boli následne inkubované 60 minút s myšacou monoklonálnou protilátkou proti CD3 (ready to use, Agilent, USA) a CD68 (ready to use, Agilent, USA), po premytí následne inkubované 30 minút s Histofine sekundárnou protilátkou (Nichirei Biosciences, Japonsko) a farbené 5 minút diaminobenzidínom (DAB+, DAKO, Carpinteria, USA) a dofarbené hematoxytínom.

Vzorky boli hodnotené vo svetelnom mikroskope semikvantitatívne. Výsledky boli štatisticky spracované pomocou software Graph Pad Prism (veria 10) s použitím one-way ANOVA testu s následným Tukey posttestom, resp. t-testu. Kvalitatívne hodnoty boli porovnané  $\chi^2$  testom. Hodnoty s  $p < 0,05$  boli považované za významné.

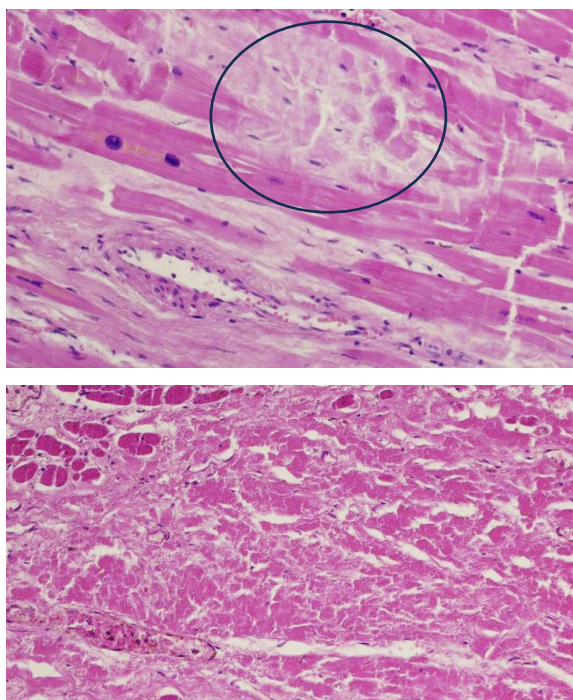
### Výsledky

Základný súbor tvoril 31 pacientov, z toho 18 mužov a 13 žien. U prevažnej väčšiny pacientov (77,4%) sa počas hospitalizácie prejavili kardiovaskulárne komplikácie, u 22,6% bolo diagnostikované srdcové zlyhanie, u 9,7% pľúcna embólia, u 19,4% arytmie, u 12,9% musela byť riešená hypertenzná urgencia, u jedného pacienta bol diagnostikovaný infarkt myokardu. Nepozorovali sme významné rozdiely vo výskyte kardiovaskulárnych komplikácií počas hospitalizácie v závislosti od toho, či pacient bol hospitalizovaný v súvislosti s chorobou COVID-19 alebo nie. Signifikantné rozdiely neboli pozorované ani v súvislosti od závažnosti priebehu infekcie SARS-CoV-2. Pacienti s ťažkým priebehom infekcie mali ale významne vyšší výskyt dyspnoe ( $p < 0,05$ ) a respiračných ťažkostí ( $p < 0,001$ ) s klinickým obrazom pneumónie ( $p < 0,05$ ).

Celkovo u 83,9% pacientov boli anamnesticky prítomné prejavy kardiovaskulárnych chorôb. Anamnestické informácie o aterosklerotickej koronárnej chorobe

(prejavy ischemickej choroby srdca, angíny pectoris, predchádzajúce infarkty myokardu) boli prítomné u 83,9 % pacientov, bez rozdielu medzi skupinami. Hypertenzná choroba bola diagnostikovaná u 80,6% pacientov, diabetes mellitus u 48,4% pacientov.

Histologicky dominoval v myokarde obraz difúznej a perivaskulárnej fibrózy, tento koreloval s anamnestickou informáciou o koronárnej aterosklerotickej chorobe. (obr. 2). U časti pacientov (45,1 %) sme pozorovali fokálne ischemické zmeny s drobnoložiskovou myomaláciou kardiomyocytov (obr. 3). U jedného pacienta bol prítomný histologický obraz infarktu myokardu. Tieto zmeny nevykazovali signifikantné rozdiely medzi skupinami.



**Obr. 3 Čerstvé ischemické zmeny myokardu s ložiskovými myomaláciami** Ložiskovo bolo možné pozorovať čerstvé ischemické zmeny myokardu s ložiskovými nekrotizáciami kardiomyocytov. HE, 200x

Zaujímavý je nález mierneho difúzneho a ložiskového nahromadenia lymfocytov (CD3+) a polymorfonukleárov v myokarde u časti pacientov s SARS-CoV-2 infekciou, ktorý bol nápadnejší v porovnaní s pacientami bez diagnostikovanej choroby COVID-19 (obr. 4), u ktorých sme podobné zhľuky nepozorovali. Tento nebol asociovaný so známami ischemie myokardu. Histiocyty nevykazovali významnejšiu pozitivitu.

Aj keď bola prítomnosť lymfocytového infiltrátu len diskretná, asociácia s diagnostikovanou infekciou SARS-CoV-2 môže naznačovať skrytú, nenápadne prebiehajúcu myokarditídu a môže mať potenciálne závažný efekt do budúcnosti.

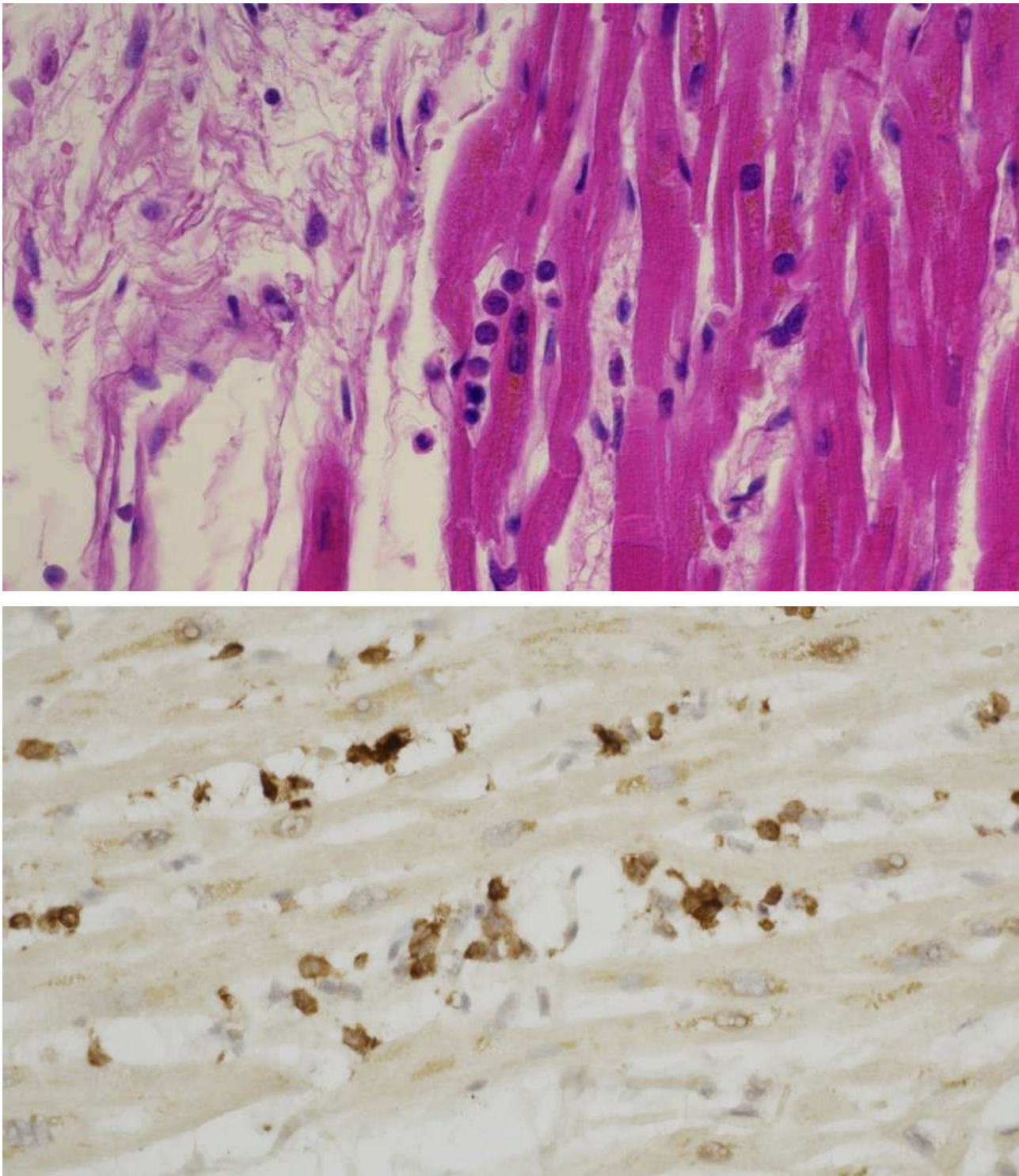
## Diskusia

Priebeh choroby COVID-19 má multiorgánový patologický dopad. Aj keď sa primárne prejavuje zmenami v dýchacom systéme, ktoré kľúčovým spôsobom prispievajú k mortalite pacientov, postihuje aj iné orgány. Infekcia SARS-CoV-2 je spájaná aj s chorobami kardiovaskulárneho systému. Pacienti so závažnými kardiovaskulárnymi komorbiditami majú väčšie riziko ťažkého priebehu infekcie (19). Na druhej strane má aj samotná infekcia SARS-CoV-2 vplyv na myokard. Štúdie ukázali, že pacienti po prekonaní COVID-19 majú zvýšené riziko výskytu akútneho infarktu myokardu v neskoršom období, v čase keď sa už samotná infekcia priamo neprejavuje (20).

Cieľom predloženej práce bolo porovnať kardiovaskulárne komplikácie u pacientov s ľahkým a ťažkým priebehom choroby COVID-19 v porovnaní s kontrolnou skupinou bez infekcie SARS-CoV-2. Aj keď sme v celom súbore pacientov pozorovali signifikantný výskyt kardiovaskulárných komplikácií vrátane prejavov závažného kardiálneho zlyhania, arytmií, cirkulačného zlyhania kombinovanej etiológie, hypertenznej choroby a infarktu myokardu, nepozorovali sme rozdielny výskyt týchto komplikácií v súvislosti s infekciou SARS-CoV-2 ani so závažnosťou priebehu choroby COVID-19. U pacientov dominovalo najmä srdcové zlyhanie, cirkulačné zlyhanie kombinovanej etiológie a výskyt arytmií. Histologicky sme v postihnutom myokarde pozorovali prítomnosť difúznej a diseminovanej fibrózy a ischemických zmien. Zaujímavým nálezom je ale difúzne ako aj ložiskové nahromadenie lymfocytov v myokarde u časti pacientov s SARS-CoV-2 infekciou. Aj mierna zápalová reakcia, v kombinácii priameho poškodenia buniek a cytotoxicity T-buniek zosilnená syndrómom cytokínovej búrky v myokarde môže mať závažné dlhodobé prejavy (21). Zvýšený počet T lymfocytov a intersticiálnych histiocytov v histologických vzorkách myokardu získaných pomocou endomyokardiálnej biopsie u ľudí s chorobou COVID-19 pozorovali Shah et al. (22).

Aj keď je prítomnosť lymfocytového infiltrátu len mierna a nevýrazná a na jej lepšie diferencovanie by bolo potrebné použiť špecifické imunohistochemické farbenie, pozorovaný vzťah s infekciou SARS-CoV-2 môže naznačovať inaparentne prebiehajúcu myokarditídu. Akútna myokarditída je opisovaná ako relatívne zriedkavá komplikácia infekcie COVID-19. Vyskytuje sa približne u 0,2 z 1000 pacientov, ktorí prekonali a prežili infekciu COVID-19, pacienti vyliečení z COVID-19 ale majú výrazne vyššie riziko vzniku myokarditídy do 1 roka od infekcie. Aj keď sú samotné vírusové infekcie pomerne častou príčinou akútnej myokarditídy, takýto priebeh v prípade infekcie SARS-CoV-2 nepozorujeme (20, 21).

Výskum v poslednom období sa zamerával najmä na potenciálne patofyziologické mechanizmy akútneho poškodenia myokardu buď ako komplikácie infekcie počas akútnej fázy ochorenia, alebo postvákcinácie. V súčasnosti ale nemáme dostatočnú predstavu o možných dlhodobých komplikáciách a o výskyte postakútnej



Obr. 4 **Ložiskové nahromadenie lymfocytov a polymorfonukleárov v myokarde** Zaujímavý je nález mierneho difúzneho a ložiskového nahromadenia lymfocytov (CD3+) a polymorfonukleárov v myokarde u časti pacientov s SARS-CoV-2 infekciou. HE, 400x

myokarditídy asociovanej s COVID-19. Uvažuje sa, že zvýšené riziko kardiovaskulárnych komplikácií po prekonaní infekcie, vrátane vyššieho rizika akútneho

infarktu myokardu môže byť spôsobené narušenou neurohumorálnou reguláciou, sprevádzanou napr. zvýšenou hladinou interleukínu-6. Plazmatické hladiny IL-

6 sú potenciálnym markerom rizika budúcich aterotrombotických príhod u postkovidových pacientov (23–25). Iným mechanizmom môže byť aj tvorba extracelulárnych pascí neutrofilov (NETs) a inhibícia tvorby NETs by mohli zohrávať úlohu v prevencii kardiovaskulárnych chorôb po prekonaní COVID-19 (26).

Potenciálna postakútna myokarditída predstavuje závažnú kardiovaskulárnu chorobu. Práve nepoznaná myokarditída môže mať dopad aj na dlhodobý vplyv choroby COVID-19 na populáciu a môže sa prejavíť neskorými komplikáciami. Inaparentná nepoznaná myokarditída môže súvisieť aj s komplikáciami v rámci postkovidového syndrómu resp. dlhodobého „long“ COVID syndrómu pozorovaného u mnohých pacientov. V súčasnosti predstavuje práve dlhodobý COVID závažný problém u časti pacientov, sprevádzaný dlhotrvajúcim postihnutím viacerých orgánov vrátane

kardiovaskulárneho systému, pretrvávajúceho mesiace po odznení infekcie (27).

Doposiaľ s istotou nevieme, aké faktory zvyšujú riziko rozvinutia kardiovaskulárnych komplikácií po prekonaní COVID-19. Výskum v tejto oblasti je dôležitý a predstavuje základ pre identifikovanie potenciálnych rizikových faktorov v budúcnosti s potenciálom ich terapeutického ovplyvnenia.

### Podakovanie:

*Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Vývoj biomodelov pre zlepšenie hodnotenia účinnosti liekov a látok, ktoré majú potenciál pri liečbe COVID-19 (BIOVID-19), kód ITMS: 313011AVG3, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.*

### Literatúra:

1. Zeouk I., Bekhti K., Lorenzo-Morales J. From Wuhan to COVID-19 Pandemic: An Up-to-Date Review of Its Pathogenesis, Potential Therapeutics, and Recent Advances. *Microorganisms*. 2020;8:850; doi: 10.3390/microorganisms8060850.
2. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9; doi: 10.1001/jama.2020.1585.
3. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091; doi: 10.1136/bmj.m1091.
4. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265–73; doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
5. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–280.e8; doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
6. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631–7; doi: 10.1002/path.1570.
7. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1097–100; doi: 10.1093/cvr/cvaa078.
8. Nishiga M., Wang D.W., Han Y., Lewis D.B., Wu J.C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:543–58; doi: 10.1038/s41569-020-0413-9.
9. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.-L., Navis G.J., Gordijn S.J., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251:228–48; doi: 10.1002/path.5471.
10. Sadria M., Layton A.T. Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers During the COVID-19 Pandemic: A Modeling Analysis. *PLoS Comput Biol*. 2020;16:e1008235; doi: 10.1371/journal.pcbi.1008235.
11. Beyerstedt S., Casaro E.B., Rangel É.B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2021;40:905–19; doi: 10.1007/s10096-020-04138-6.
12. Ni W., Yang X., Yang D., Bao J., Li R., Xiao Y., et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24:422; doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.
13. Xu S.-C., Wu W., Zhang S.-Y. Manifestations and Mechanism of SARS-CoV2 Mediated Cardiac Injury. *Int J Biol Sci*. 2022;18:2703–13; doi: 10.7150/ijbs.69677.
14. Yao X.-H., He Z.-C., Li T.-Y., Zhang H.-R., Wang Y., Mou H., et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res*. 2020;30:541–3; doi: 10.1038/s41422-020-0318-5.
15. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., 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.

16. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475–81; doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

17. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5:e138999, 138999; doi: 10.1172/jci.insight.138999.

18. Iwasaki M., Saito J., Zhao H., Sakamoto A., Hirota K., Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation.* 2021;44:13–34; doi: 10.1007/s10753-020-01337-3.

19. John K.J., Mishra A.K., Ramasamy C., George A.A., Selvaraj V., Lal A. Heart failure in COVID-19 patients: Critical care experience. *World J Virol.* 2022;11:1–19; doi: 10.5501/wjv.v11.i1.1.

20. Zuin M., Rigatelli G., Battisti V., Costola G., Roncon L., Bilato C. Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2023;372:138–43; doi: 10.1016/j.ijcard.2022.12.032.

21. Zuin M., Rigatelli G., Bilato C., Porcari A., Merlo M., Roncon L., et al. One-Year Risk of Myocarditis After COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2023;39:839–44; doi: 10.1016/j.cjca.2022.12.003.

22. Shah J.Z., Kumar S.A., Patel A.A. Myocarditis and Pericarditis in Patients with COVID-19. *Heart Views Off J Gulf Heart Assoc.* 2020;21:209–14; doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS\_154\_20.

23. Kaptoge S., Seshasai S.R.K., Gao P., Freitag D.F., Butterworth A.S., Borglykke A., et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:578–89; doi: 10.1093/eurheartj/eh367.

24. Kow C.S., Ramachandram D.S., Hasan S.S. The Potential Cardiovascular Benefits of COVID-19 Vaccination: Lessons from Influenza and Emerging Evidence. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024;38:421–2; doi: 10.1007/s10557-023-07485-6.

25. Kow C.S., Ramachandram D.S., Hasan S.S. Should COVID-19 be considered cardiovascular disease risk equivalent? *Int J Cardiol.* 2023;377:123; doi: 10.1016/j.ijcard.2023.01.076.

26. George P.M., Reed A., Desai S.R., Devaraj A., Faiez T.S., Lavery S., et al. A persistent neutrophil-associated immune signature characterizes post-COVID-19 pulmonary sequelae. *Sci Transl Med.* 2022;14:eabo5795; doi: 10.1126/scitranslmed.abo5795.

27. Gyöngyösi M., Alcaide P., Asselbergs F.W., Brundel B.J.J.M., Camici G.G., Martins P. da C., et al. Long COVID and the cardiovascular system-elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res.* 2023;119:336–56; doi: 10.1093/cvr/cvac115.

28. Chen C.-C., Chi C.-Y. Reply to Rapid on-site evaluation and the COVID-19 pandemic. *Cancer Cytopathol.* 2020;128:910–2; doi: 10.1002/cncy.22296.

**MUDr. Michaela Kušnierová**

Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta  
Univerzita Komenského v Bratislave

Sasinkova 4, 811 08 Bratislava