

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.981.21/.958.-06:616.1

Н.Н. Илов^{1, 2}✉, М.С. Аджян³, А.Ф. Имамутдинов⁴, К.В. Ахтямова⁵

Повреждение сердца при COVID-19: существует ли единая нозологическая форма?

¹ ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

³ ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер», Астрахань, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 3», Астрахань, Российская Федерация

✉ Илов Николай Николаевич, канд. мед. наук, доцент, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0003-1294-9646, e-mail: nikolay.ilov@gmail.com

Аджян Мариам Самвеловна, кардиолог; orcid.org/0000-0002-6427-3038

Имамутдинов Анвер Фаритович, кардиолог; orcid.org/0000-0003-3056-1506

Ахтямова Кристина Валерьевна, кардиолог; orcid.org/0000-0003-0540-3792

Резюме

В литературном обзоре рассматриваются основные сценарии SARS-CoV-2-ассоциированного повреждения миокарда. На основании проведенного анализа литературы можно сделать вывод о многофакторности поражения миокарда при COVID-19. Среди возможных сценариев рассматривается прямое повреждение миокарда, развитие острого системного воспалительного ответа и цитокинового шторма, последствия острого респираторного дистресс-синдрома, возникновение коагулопатии и электролитного дисбаланса, ассоциированных с COVID-19, а также токсическое воздействие на миокард препаратов, используемых в схемах лечения SARS-CoV-2. При этом для описания симптомов и лабораторных изменений в литературе часто используется довольно размытое понятие — «острое повреждение миокарда». Учитывая многофакторность поражения миокарда при COVID-19, клиницист часто сталкивается с непростой ситуацией — необходимостью нозологической интерпретации клинического статуса больного. Знание и правильная верификация ведущего патогенетического варианта повреждения сердца может упростить эту задачу, сузить масштаб диагностического мониторинга и организовать персонализированный подход к терапии.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, COVID-19, повреждение сердца

Для цитирования: Илов Н.Н., Аджян М.С., Имамутдинов А.Ф., Ахтямова К.В. Повреждение сердца при COVID-19: существует ли единая нозологическая форма? *Креативная кардиология*. 2021; 15 (2): 157–66. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-2-157-166

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 08.06.2021

Поступила после доработки 23.06.2021

Принята к печати 28.06.2021

Н.Н. Пов^{1, 2}✉, М.С. Adzhyan³, А.Ф. Imamutdinov⁴, К.В. Akhtyamova⁵

COVID-19 cardiac injury: is there a common approach to nosological classification?

¹ Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan', Russian Federation

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan', Russian Federation

³ Alexander Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan', Russian Federation

⁴ Regional Cardiology Dispensary, Astrakhan', Russian Federation

⁵ City Polyclinic # 3, Astrakhan', Russian Federation

✉ **Nikolay N. Ilov**, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Cardiovascular Surgeon;

orcid.org/0000-0003-1294-9646, e-mail: nikolay.ilov@gmail.com

Mariam S. Adzhyan, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-6427-3038

Anver F. Imamutdinov, Cardiologist; orcid.org/0000-0003-3056-1506

Kristina V. Akhtyamova, Cardiologist; orcid.org/0000-0003-0540-3792

Abstract

The literature review showed the main scenarios of SARS-CoV-2-associated myocardial injury. On the basis of the analysis of literature it can be concluded that myocardial lesion is multi-factor at COVID-19. Possible scenarios include direct damage to myocardium, development of acute systemic inflammatory response and cytokine storm, effects of acute respiratory distress syndrome, coagulopathy and electrolyte imbalance associated with COVID-19, as well as the toxic effects of drugs used in SARS-CoV-2 treatment schemes. At the same time, a rather vague concept – «acute damage of myocardium» – is often used to describe symptoms and laboratory changes in literature. Given the multifactor of myocardial lesions in COVID-19, the clinician often faces a difficult situation – the need for a nosological interpretation of the clinical status of the patient. Knowledge and correct verification of the leading pathogenetic variant of a heart injury can simplify this task, narrow the scope of diagnostic monitoring and organize a personalized approach to therapy.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, COVID-19, cardiac injury

For citation: Ilov N.N., Adzhyan M.S., Imamutdinov A.F., Akhtyamova K.V. COVID-19 cardiac injury: is there a common approach to nosological classification? *Creative Cardiology*. 2021; 15 (2): 157–66 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-2-157-166

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received June 08, 2021

Revised June 23, 2021

Accepted June 28, 2021

Введение

Пандемия COVID-19 стала явлением, объединившим усилия патоморфологов, патофизиологов, интернистов в поисках как возможных путей патогенеза данного заболевания, так и методов диагностики и терапии его осложнений. По данным общемировой статистики, у 19% пациентов, госпитализируемых с COVID-19, наблюдаются признаки поражения сердца (боли в грудной клетке, гипотензия, аритмия, признаки сердечной недостаточности). При тяжелом течении инфекции часто именно сердечная недостаточность становится причиной летальных исходов. Полагают, что такая клиническая манифестация связана с высокой экспрессией рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) в сердце, сосудистой стенке и перичитах человека, через которые в клетки человеческого организма проникает вирус SARS-CoV-2 [1].

В литературе описаны разнообразные патогенетические механизмы, которые могут лежать в основе повреждения миокарда при COVID-19 [2]. Среди них:

- прямое повреждение миокарда, связанное с воздействием вируса на АПФ2;
- развитие острого системного воспалительного ответа и цитокинового шторма с высоким уровнем провоспалительных цитокинов в крови;
- повышение потребления кислорода миокардом из-за системной инфекции в сочетании с нарастающей гипоксией в крови из-за острого респираторного дистресс-синдрома;
- ишемическое повреждение на фоне атеросклеротических изменений коронарных артерий (либо коронарита) и коагулопатии, ассоциированной с COVID-19;
- электролитный дисбаланс (в частности, гипокалиемия), который развивается в результате воздействия вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую

систему и способствует развитию тахикардий;

– токсическое воздействие на миокард противомаларийных и противовирусных препаратов, используемых в схемах лечения SARS-CoV-2.

Многообразие потенциальных патогенетических вариантов повреждения сердца при COVID-19 объясняет большую вариабельность кардиальных проявлений заболевания и, как следствие, разную нозологическую трактовку этих проявлений: острый инфаркт миокарда (ИМ), миокардит, стрессовая кардиомиопатия, неишемическая кардиомиопатия, коронарный спазм [3]. При этом для описания симптомов и лабораторных изменений в литературе часто используется довольно нечеткое понятие – «острое повреждение миокарда» [4], которое должно диагностироваться при возрастании уровня тропонина и отсутствии верифицированной ишемии миокарда [5]. Однако известно, что повышение концентрации этого биомаркера может также объясняться респираторной дисфункцией и нарушенной функцией почек – состояниями, определяющими клинический статус абсолютного большинства больных COVID-19, что вызывает определенные трудности в диагностике повреждения миокарда [6]. Целью данного литературного обзора стало рассмотрение основных сценариев SARS-CoV-2-ассоциированного повреждения сердца.

Миокардит

Пожалуй, чаще всего поражение сердца при COVID-19 объясняется прямым повреждающим воздействием, когда вирус SARS-CoV-2 проникает в кардиомиоциты через рецепторы АПФ2 [7]. Вирусная инвазия приводит к лимфомакрофагальной инфильтрации, миоцитолиту и отеку – патофизиологическим и морфологическим признакам, соответствующим Далласским критериям диагноза «миокардит» [8]. Уточнение диагноза и этиологии миокардита осложнено необходимостью эндомиокар-

диальной биопсии на ранних стадиях патологического процесса. «Золотым стандартом» диагностики истинно вирусного миокардита является определение вирусного генома в миокардиальном биоптате методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). На сегодняшний день есть небольшие по смертности исследования, показавшие возможность проникновения вируса SARS-CoV-2 в ткани сердца с развитием миокардита. Приводятся описания результатов эндомиокардиальной биопсии у пациентов, умерших от COVID-19, с неспецифическими изменениями кардиомиоцитов, наличием в миокардиальном интестии лимфоцитарно-макрофагальных инфильтратов и одиночных или сгруппированных вирусных частиц с морфологией и размерами коронавируса [9]. Группа авторов из Германии верифицировали миокардит у большинства из группы выздоровевших от острой инфекции COVID-19 на основании данных магнитно-резонансной томографии МРТ сердца. Пациентам с наиболее выраженными изменениями на МРТ была выполнена эндомиокардиальная биопсия, показавшая выраженную лимфоцитарную инфильтрацию [10].

Поскольку проведение биопсии миокарда недоступно в широкой клинической практике, диагностика миокардита основывается на менее специфичных критериях: необъяснимой другими причинами клинически выраженной гипотонии, повышении уровня сердечных тропонинов I и T, снижении глобальной или локальной сократительной способности миокарда и дилатации полостей по данным эхокардиографии [11]. Описаны случаи фульминантного миокардита у пациентов с тяжелым течением COVID-19, обусловленным именно критическим снижением сердечного выброса, когда пациенты нуждались в длительной инотропной поддержке, а при ее неэффективности – в механическом сердечно-легочном вспомогательном устройстве [12]. Частота диагностированного клинически миокардита оценивается

некоторыми авторами на уровне 4,8% [13], между тем складывается впечатление, что в реальной клинической практике этот диагноз может выставляться значительно чаще [14].

Острая ишемия миокарда

По данным итальянских коллег частота возникновения острого коронарного синдрома среди госпитализированных больных COVID-19 составляет около 1% [15]. Между тем многие исследователи указывают на значительное снижение частоты госпитализации по поводу острого ИМ во время пандемии, объясняя это возможным страхом пациента заразиться в случае госпитализации (уклонение от медицинской помощи) и перераспределением специализированной медицинской помощи [16]. Таким образом, в реальности частота острых коронарных событий при инфекции SARS-CoV-2 может оказаться значительно больше.

Два главных патологических механизма инфекции SARS-CoV-2 — гиперкоагуляция и прогрессирующая дыхательная недостаточность определяют сценарии развития острого ИМ I и II типов соответственно [5]. ИМ I типа, ассоциированный с острым атеротромботическим поражением, возникает у больных ишемической болезнью сердца и, как правило, провоцируется вирус-индуцированным воспалением коронарных артерий, приводящим к нестабильности атеросклеротической бляшки (разрывом или эрозией) [17]. Микрососудистая дисфункция или острый тромбоз вследствие гиперкоагуляции или системного воспаления у больных COVID-19 создают потенциал для реализации ИМ при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий (myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries, MINOCA) [18, 19]. Пациентам с тяжелой формой COVID-19 на фоне высокой температуры и гипоксии, обусловленной поражением легких, может потребоваться значительное увеличение сердечного выброса. При возникновении несоответствия между потреб-

ностью в кислороде и его доставкой возникает ИМ II типа [20].

Цитокиновый шторм и повреждение миокарда

Ранее проведенные исследования подтвердили значительный вклад иммунных механизмов в патофизиологию COVID-19 [21]. При первом контакте с инфекцией SARS-CoV-2 активация макрофагов и дендритических клеток приводит к лимфоцитозу и продукции цитокинов — гормоноподобных белков и пептидов, участвующих не только в неспецифических защитных реакциях, но и в регуляции гемопоэза, роста, дифференцировки и продолжительности жизни клеток [22]. Такой быстрый скоординированный иммунный ответ является первым оборонительным рубежом на пути вирусной атаки, инициирующим экстравазальную миграцию лейкоцитов, повышение температуры тела и формирование болевого триггера. Однако в случае несбалансированного ответа Т-хелперов I и II типов возникает чрезмерная иммунная реакция [23], сопровождающаяся повреждением сосудистой стенки и развитием эндотелиальной дисфункции, нарушением местных механизмов паракринной/эндокринной регуляции, что в итоге усиливает тяжесть заболевания [24]. Неконтролируемая гиперцитокинемия, получившая название цитокинового шторма [25], приводит к повреждению здоровых клеток легких, почек, сердца, кровеносных сосудов, головного мозга. Важнейшим этапом реализации этого сценария является разрушение эпителиального барьера кожи, легких, пищеварительного тракта и почек, защищающего организм от проникновения бактериальной инфекции [26].

В многочисленных работах продемонстрировано, что у больных с COVID-19 значительно повышается концентрация как провоспалительных (интерлейкинов 1 — IL-1, интерлейкинов 6 — IL-6), γ -интерферона), так и противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов 4 — IL-4, интерлей-

кинов 10 — IL-10), причем отмечено, что уровень этих агентов прямо коррелирует с тяжестью заболевания [27]. Среди провоспалительных цитокинов IL-6 представляется одним из самых важных элементов цитокинового шторма, определяющимся в максимальных концентрациях у пациентов с критически тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 и самым худшим прогнозом для жизни [28]. Роль IL-6 в инициации и поддержании цитокинового шторма заключается в прямой стимуляции продукции других провоспалительных цитокинов, усилении проницаемости сосудистой стенки и формировании интерстициального отека. Повышенные уровни IL-6 у многих пациентов ассоциированы с повышением уровня высокоселективного тропонина TnI [29]. Доказано, что IL-6 ослабляет сокращение папиллярных мышц и вызывает дисфункцию миокарда [30]. Указанные факты могут свидетельствовать о том, что развивающаяся при среднем и тяжелом течении COVID-19 гиперцитокинемия может оказывать прямое повреждающее действие на миокард.

Микроангиопатии

В последнее время не вызывает сомнений тот факт, что вирус, изначально считавшийся первичным патогеном легких, может обладать деструктивным сосудистым потенциалом, который реализуется в виде системной и региональной васкулопатии [31]. Клинические и патологоанатомические исследования, а также экспериментальные модели SARS-CoV-2 на животных свидетельствуют о возможности повреждения эндотелия кровеносных сосудов и формировании тромбоза [32]. Известно, что спайковый белок SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2 на поверхности клеток [7]. Максимальное количество АПФ2 в сердце находится в перицитах — отростчатых клетках соединительной ткани, что делает миокард уязвимым для вируса [33]. Проникновение вируса в перициты приводит к нарушению их связей с эндотелиоци-

тами и альтерации эндотелия коронарных артерий с последующим развитием эндотелиита, деструкцией межклеточных контактов эндотелиальных клеток, их набуханием и разобщением с базальной мембраной, эндо- и периваскулярным воспалением [34]. При патоморфологическом исследовании миокарда пациентов, умерших при обстоятельствах COVID-19, часто выявляется деструктивно-продуктивный васкулит мелких веточек коронарных артерий, сочетающийся с диссеминированным некрозом кардиомиоцитов [35].

В основе вирус-индуцированного повреждения миокарда лежит не только прямое цитопатическое воздействие вируса на эндотелиоциты, но и иммуноопосредованное повреждение эндотелия, формирующее «иммуотромбоз» — синдром интраваскулярной гиперкоагуляции [36]. В литературе рассматривается вариант общности васкулопатии, вызванной инфекцией SARS-CoV-2 с генерализованным васкулитом (продукция провоспалительных интерлейкинов и активация цитотоксических Т-лимфоцитов, гибель экспрессирующих АПФ2-клеток в артериолах с внутрисосудистым свертыванием) [37]. Повышение лактатдегидрогеназы и выявляемое у некоторых пациентов с тяжелыми формами COVID-19 существенное повышение уровня ферритина аналогично таковому при тромботической микроангиопатии [38]. Таким образом, микроангиопатия при COVID-19 может становиться одним из ключевых поражений миокарда.

Медикаментозная терапия и повреждение миокарда

Несмотря на существенные успехи в лечении COVID-19, разные клиники используют разные терапевтические схемы, а некоторые лекарства, особенно в начале пандемии использовались без имеющейся доказательной базы [39].

Так, гидроксихлорохин рассматривался в качестве перспективного средства терапии инфекции SARS-CoV, однако опыт

использования этого препарата продемонстрировал его кардиоваскулярную токсичность, проявляющуюся в высоком аритмическом риске и развитии бивентрикулярной сердечной недостаточности [40]. Нежелательное воздействие на миокард развивается достаточно редко, но может носить жизнеугрожающий характер. Согласно литературным данным, в группе риска развития кардиотоксичных эффектов гидроксихлорохина находятся больные, принимающие препарат в течение длительного времени (медиана 7 лет) и в больших дозировках (медиана 1,235 гр) [40]. Самыми частыми проявлениями патологического влияния на миокард считаются нарушения проводимости (увеличение продолжительности интервалов P–Q и Q–T), выявляемые у 85% пациентов, которые получают терапию гидроксихлорохином.

Азитромицин, используемый в схемах для лечения COVID-19-ассоциированной пневмонии, также повышает риск манифестации неблагоприятных кардиоваскулярных событий, особенно при назначении пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, нарушениями проводимости и в сочетании с препаратами, удлиняющими интервал Q–T [41].

Отсутствие большой доказательной базы о возможности развития нежелательных кардиотоксичных эффектов на фоне приема разных сочетаний препаратов для лечения COVID-19 заставляет клиницистов настороженно относиться к такой вероятности. Стоит помнить, что повреждение миокарда при инфекции SARS-CoV-2 является многофакторным процессом, который может реализовываться, в том числе посредством кардиотоксичных эффектов проводимой терапии.

Выводы

Учитывая многофакторность поражения миокарда при COVID-19, клиницист часто сталкивается с непростой ситуацией — необходимостью нозологической интерпретации клинического статуса боль-

ного. Знание и правильная верификация ведущего патогенетического варианта повреждения сердца может упростить эту задачу, сузить масштаб диагностического мониторинга и организовать персонализированный подход к терапии.

Литература

1. Wu Y. Compensation of ACE2 function for possible clinical management of 2019-nCoV-Induced acute lung injury. *Virol. Sin.* 2020; 35: 256–8. DOI: 10.1007/s12250-020-00205-6
2. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020; 14: 247–50. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
3. Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G.P., Messenger J.C., Rao S.V., Grines C. et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76: 1375–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.039
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.
5. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019; 40: 237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
6. Bikkeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75: 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
7. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 586–90. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9
8. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология.* 2020; 60 (7): 4–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209
9. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., Belliato M., Sciutti F., Bottazzi A. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22: 911–5. DOI: 10.1002/ejhf.1828
10. 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. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
11. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. 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: 2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210
 12. Newton-Cheh C., Zlotoff D.A., Hung J., Rupasov A., Crowley J.C., Funamoto M. Case 24–2020: A 44-year-old woman with chest pain, dyspnea, and shock. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 475–84. DOI: 10.1056/NEJMcp2004975
 13. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19. *Circulation.* 2020; 142: 68–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
 14. Сугралиев А.Б. Поражения сердца у больных COVID-19. *Кардиология.* 2021; 61 (4): 15–23. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1408
 15. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020; 191: 9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
 16. Ashraf S., Ilyas S., Alraies M.C. Acute coronary syndrome in the time of the COVID-19 pandemic. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 2089–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa454
 17. Libby P., Loscalzo J., Ridker P.M., Farkouh M.E., Hsue P.Y., Fuster V. et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72: 2071–81.
 18. Pustjens T.F.S., Appelman Y., Damman P., ten Berg J.M., Jukema J.W., de Winter R.J. et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. *Netherlands Hear J.* 2020; 28: 116–30. DOI: 10.1007/s12471-019-01344-6
 19. Eroğlu S.E., Ademoğlu E., Bayram S., Aksel G. A rare cause of ST-segment elevation myocardial infarction in COVID-19: MINOCA syndrome. *Medeni Med. J.* 2021. DOI: 10.5222/MMJ.2021.25478
 20. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда. Фокус на инфаркт миокарда 2-го типа. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018; 3: 73–82. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-4-73-82
 21. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39: 529–39. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
 22. Ferreira V., Borba H.L., de Bonetti F.A., Leonard P.L., Pontarolo R. Cytokines and interferons: types and functions. Autoantibodies and Cytokines. *IntechOpen;* 2019. DOI: 10.5772/intechopen.74550
 23. Chen C., Zhang X.R., Ju Z.Y., He W.F. Advances in the research of mechanism and related immunotherapy on the cytokine storm induced by coronavirus disease 2019. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020; 36: 471–5. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088
 24. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K. et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016; 19: 181–93. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
 25. Abhyankar S., Gilliland D.G., Ferrara J.L.M. Interleukin-1 is a critical effector molecule during cytokine dysregulation in graft versus host disease to minor histocompatibility antigens-1. *Transplantation.* 1993; 56: 1518–22. DOI: 10.1097/00007890-199312000-00045
 26. Parrish A.R. The impact of aging on epithelial barriers. *Tissue Barriers.* 2017; 5: e1343172. DOI: 10.1080/21688370.2017.1343172
 27. Fara A., Mitrev Z., Rosalia R.A., Assas B.M. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines: cytokine storm: the elements of rage! *Open Biol.* 2020; 10. DOI: 10.1098/rsob.200160
 28. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 846–8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
 29. Wu C., Hu X., Song J., Du C., Xu J., Yang D. et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028589
 30. Pathan N., Hemingway C.A., Alizadeh A.A., Stephens A.C., Boldrick J.C., Oragui E.E. et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet.* 2004; 363: 203–9. DOI: DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15326-3
 31. Mondal R., Lahiri D., Deb S., Bandyopadhyay D., Shome G., Sarkar S. et al. COVID-19: are we dealing with a multisystem vasculopathy in disguise of a viral infection? *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50: 567–79. DOI: 10.1007/s11239-020-02210-8
 32. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395: 1417–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
 33. 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
34. AbdelMassih A.F., Ramzy D., Nathan L., Aziz S., Ashraf M., Youssef N.H. et al. Possible molecular and paracrine involvement underlying the pathogenesis of COVID-19 cardiovascular complications. *Cardiovasc. Endocrinol. Metab.* 2020; 9: 121–4. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000207
35. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демуря С.А. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина.* 2020; 6 (2): 8–30. DOI: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
36. Явелов И.С., Драпкина О.М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19 (3): 2571. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2571
37. Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020; 75 (2): 115–7. DOI: 10.15690/vramn1347
38. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7: e438–40. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9
39. Kupferschmidt K., Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science.* 2020; 367 (6485): 1412–3. DOI: 10.1126/science.367.6485.1412
40. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giaratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care.* 2020; 57: 279–83. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
41. Maisch N.M., Kochupurackal J.G., Sin J. Azithromycin and the risk of cardiovascular complications. *J. Pharm. Pract.* 2014; 27: 496–500. DOI: 10.1177/0897190013516503
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.
5. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019; 40: 237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
6. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75: 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
7. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 586–90. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9
8. Kogan E.A., Berезovskiy Yu.S., Blagova O.V., Kukleva A.D., Bogacheva G.A., Kurilina E.V. et al. Myocarditis in patients with COVID-19 confirmed by immunohistochemical. *Kardiologiia.* 2020; 60: 4–10 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209
9. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., Belliato M., Sciutti F., Bottazzi A. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22: 911–5. DOI: 10.1002/ehf.1828
10. 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. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
11. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E., Basso C., Gimeno-Blanes J., Felix S.B. 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: 2636–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf210
12. Newton-Cheh C., Zlotoff D.A., Hung J., Rupasov A., Crowley J.C., Funamoto M. Case 24–2020: A 44-year-old woman with chest pain, dyspnea, and shock. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 475–84. DOI: 10.1056/NEJMcpc2004975
13. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19. *Circulation.* 2020; 142: 68–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
14. Sugraliyev A.B. Cardiac involvement in COVID-19. *Kardiologiia.* 2021; 61 (4): 15–23 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1408.
15. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Ceconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Venous and arte-

References

1. Wu Y. Compensation of ACE2 function for possible clinical management of 2019-nCoV-Induced acute lung injury. *Virolog. Sin.* 2020; 35: 256–8. DOI: 10.1007/s12250-020-00205-6
2. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res.* 2020; 14: 247–50. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
3. Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G.P., Messenger J.C., Rao S.V., Grines C. et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76: 1375–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.039