

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ COVID-19

Беляева В.А.

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: pursh@inbox.ru

Повреждение миокарда вследствие инфицирования COVID-19 тесно связано с тяжестью заболевания и прогнозом выживаемости у пациентов с COVID-19. Точные механизмы повреждающего действия SARS-CoV-2 на миокард требуют дальнейшего изучения. Известен ряд теорий о воздействии новой коронавирусной инфекции на сердечную мышцу. Существуют как прямой, так и опосредованный механизмы повреждения миокарда SARS-CoV-2. Рассмотрены патогенетические особенности прямого проникновения SARS-CoV-2 в кардиомиоциты и опосредованные механизмы их повреждения с участием воспалительных процессов и гипоксии. Участие АПФ2 в патогенезе COVID-19 обусловлено способностью SARS-CoV-2 повреждать кардиомиоциты в результате высокой аффинности связывания S-белка с АПФ2. У пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, аритмиями и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями связывание S-белка с АПФ2 значительно усилено, что приводит к истощению АПФ2 и дисбалансу РААС. Резкое увеличение количества провоспалительных цитокинов, возникающее при тяжелом течении COVID-19, опосредованно способствует повреждению кардиомиоцитов. Пациентам с ранее диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализированным по поводу COVID-19, требуется уделять особое внимание. Для предупреждения тяжелых случаев и снижения смертности такие больные нуждаются в тщательном мониторинге состояния миокарда на предмет возможного повреждения инфекцией, в том числе с использованием биомаркеров воспаления, и должны как можно быстрее получать специализированную медицинскую помощь при появлении первых симптомов COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, миокард, S-белок, АПФ2, пациенты.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF MYOCARDIAL DAMAGE IN COVID-19

Belyayeva V.A.

Institute of Biomedical Investigations – the Affilliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, e-mai: pursh@inbox.ru

Myocardial injury due to COVID-19 infection is closely related to disease severity and survival prognosis in COVID-19 patients. The exact mechanisms of the damaging effect of SARS-CoV-2 on the myocardium require further study. There are a number of theories about the effect of the new coronavirus infection on the heart muscle. There are both direct and indirect mechanisms of myocardial damage through SARS-CoV-2. The pathogenetic features of direct penetration of SARS-CoV-2 into cardiomyocytes and the mediated mechanisms of their damage with the participation of inflammatory processes and hypoxia are considered. The involvement of ACE2 in the pathogenesis of COVID-19 is due to the ability of SARS-CoV-2 to damage cardiomyocytes due to the high binding affinity of the S-protein with ACE2. In patients with arterial hypertension, ischemic heart disease, arrhythmias and other cardiovascular diseases, the binding of S-protein to ACE2 is significantly increased, which leads to depletion of ACE2 and an imbalance of the RAAS. A sharp increase in the amount of pro-inflammatory cytokines that occurs in severe COVID-19 is indirectly involved in damage to cardiomyocytes. Patients with previously diagnosed cardiovascular disease hospitalized for COVID-19 need special attention. To prevent severe cases and reduce mortality, such patients need careful monitoring of the state of the myocardium for possible damage by infection, including the use of biomarkers of inflammation, and should receive specialized medical care as soon as possible when the first symptoms of COVID-19 appear.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, myocardium, S-protein, ACE 2, patients.

В январе 2020 г. в области здравоохранения сложилась чрезвычайная ситуация международного значения, связанная с распространением нового коронавируса, вследствие чего Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку эпидемии COVID-19 [1]. Однако уже через 3 месяца распространение данного заболевания приняло мировой масштаб

и было охарактеризовано ВОЗ как пандемия [2]. Примерно у 15% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, имеется начальный тяжелый тип пневмонии, который впоследствии может прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности с летальным исходом [3]. У значительной части пациентов с COVID-19 есть поражение сердца, даже у тех, у кого ранее не выявлялись сердечные заболевания. Существуют различные возможные причины острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19, такие как острый коронарный синдром (ОКС), миокардит, сердечная недостаточность, гипотензия или шок, а также сепсис [4]. Картина острого повреждения миокарда может варьировать от бессимптомного повышения сердечных тропонинов до фульминантного миокардита и шока у пациентов с COVID-19 [5, 6]. Отмечено, что пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью подвергаются большому риску смерти среди пациентов с COVID-19 [7, 8, 9]. Кроме того, у некоторых больных с COVID-19 наблюдаются стойкая тахикардия, стойкая бессимптомная гипотензия и брадикардия [4]. Показана более высокая смертность у пациентов с COVID-19, которые перенесли острый миокардит, острый инфаркт миокарда (ОИМ) и сердечную недостаточность [10]. Удручающая динамика увеличения смертности пациентов с COVID-19 на фоне не совместимых с жизнью повреждений сердечно-сосудистой системы (ССС) требует внимательного изучения патогенетических механизмов, лежащих в их основе [11].

Целью данного обзора является исследование возможных патогенетических механизмов повреждения миокарда при COVID-19 с акцентом на факторы, способствующие тяжелому течению и повышению летальности.

Материалы и методы исследования. Материалами исследования служили высокоиндексированные публикации международных баз данных Pubmed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а также российской научной электронной библиотеки. Анализировали данные обзоров, метаанализов, оригинальных статей и клинических протоколов.

Результаты исследования и их обсуждение. Представители семейства коронавирусов вызывают респираторные и интерстициальные инфекции у животных и у людей. COVID-19 может оказывать как прямое, так и опосредованное влияние на сердечно-сосудистую систему в результате возникающего воспалительного процесса и повреждения легких. Важными факторами увеличения риска смертности являются пожилой возраст, а также сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [9, 12]. У пациентов старше 60 лет с диагнозом COVID-19 часто отмечаются системные повреждения, осложненная пневмония, что особенно характерно для лиц с артериальной гипертензией (АГ) и ИБС [7, 10]. По мере накопления информации о клинических случаях COVID-19 был выдвинут ряд теорий о механизмах воздействия SARS-CoV-2 на сердечную мышцу, в частности о взаимосвязи между ангиотензинпревращающим

ферментом 2 (АПФ2) и вирусным повреждением миокарда. АПФ2 является важным ферментом, системно влияющим на сосудистую сеть и артериальное давление. Он эффективно поддерживает равновесие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая, в свою очередь, поддерживает нормальную функцию сердца. Секвенирование РНК для анализа экспрессии АПФ2 в различных клетках и тканях человека показало, что АПФ2 экспрессируется в эпителиальных клетках тонкого кишечника и альвеол легких, проксимальных почечных канальцах, эпителиальных клетках мочевого пузыря, эндотелиальных клетках, клетках гладких мышц, а также в клетках миокарда. Подобное разнообразие тканевой экспрессии АПФ2 предполагает корреляцию между SARS-CoV-2 и внелегочными проявлениями, что позволяет предположить, что сердце также является мишенью для инфекции SARS-CoV-2 [13, 14]. Еще в 2004 г. было показано, что существует сходство между вирусами подсемейства SARS-CoV и АПФ2, который используется вирусами в качестве функционального рецептора [15, 16]. Компьютерное моделирование, примененное исследователями, учитывая высокую степень гомологии последовательностей генов SARS-CoV и SARS-CoV-2, подтвердило, что аминокислотные последовательности S-белка у них на 76,5% гомологичны, имеют почти идентичную трехмерную структуру в их рецептор-связывающем домене (RBD) [17]. В проведенных ранее исследованиях отмечено повреждение миокарда, возникающее вследствие взаимодействия вирусов подсемейства SARS-CoV и АПФ2, которое приводило к систолической дисфункции и аритмиям [18, 19]. Вирусная РНК SARS-CoV была обнаружена в посмертных образцах сердца, что указывает на прямую инвазию вируса в миоциты, наблюдалась значительная инфильтрация миокардиальных макрофагов на фоне снижения АПФ2. В более поздних отчетах, включая настоящее время, аналогичные данные были получены относительно SARS-CoV-2 [20, 21, 22], причем пациенты с повреждением миокарда этим вирусом имеют значительно более высокий риск внутрибольничной смерти [23]. SARS-CoV-2 может проникать в клетки хозяина посредством трансмембранного шиповидного гликопротеина (S-белка), используя АПФ2 в качестве мишени [24, 25]. В исследовании M. Hoffmann et al. получены основные сведения о первом этапе заражения SARS-CoV-2, проникновении вируса в клетки и определении потенциальных целей для противовирусного вмешательства [26]. Они выяснили, какие клеточные факторы используются SARS-CoV-2 для проникновения, и определили терапевтические мишени для борьбы с вирусом. Оказалось, что поступление коронавируса в клетку зависит не только от связывания S-белков вирусного шипа с клеточными рецепторами, но и от праймирования S-белка протеазами клетки-хозяина. Было продемонстрировано, что SARS-CoV-2 использует для входа рецептор АПФ2 и сериновую протеазу TMPRSS2 для праймирования S-белка. Мезилат камостата, ингибитор TMPRSS2, одобренный для клинического использования,

способен блокировать заражение SARS-CoV-2, его использование может представлять собой вариант лечения. Очевидно, что интерес исследователей к участию АПФ2 в патогенезе COVID-19 обусловлен способностью SARS-CoV-2 повреждать кардиомиоциты благодаря высокой аффинности связывания S-белка с АПФ2 [27]. У пациентов с АГ, ИБС и другими ССЗ связывание S-белка с АПФ2 значительно усилено, что приводит к истощению АПФ2 и дисбалансу РААС [28].

Сердечно-сосудистая симптоматика часто возникает у пациентов с COVID-19 по мере прогрессирования заболевания в результате системных воспалительных реакций и дисфункции иммунной системы. Механизм опосредованного повреждения миокарда может быть связан с запуском «цитокинового шторма» в результате гиперактивации иммунной системы [28]. В то время как у большинства пациентов с легким течением заболевания развивается адекватный иммунный ответ, кульминацией которого является клиренс вируса, тяжелые проявления заболевания связаны с лимфопенией и иммунной гиперреактивностью, а в итоге – с синдромом высвобождения цитокинов [4, 29, 30]. Вследствие цитопатогенной вирусной атаки в организме задействуются неспецифические механизмы иммунной защиты посредством активизации макрофагов и NK-клеток, которые привлекают в очаг воспаления Т- и В-лимфоциты. В результате клеточно-опосредованного цитолиза запускается механизм апоптоза кардиомиоцитов, что может приводить к развитию систолической дисфункции миокарда [20]. Повреждение миокарда вследствие «цитокинового шторма» может быть обусловлено усиленным ответом Т-хелперов (Th1, Th2), а также уровнем медиаторов воспаления, включая интерлейкины (IL-4, IL-6, IL-10) [4, 31]. Выявлена чрезмерная активация Т-клеток в периферической крови пациентов с COVID-19, проявляющаяся увеличением Th17 и высокой цитотоксичностью Т-лимфоцитов CD8 [32]. В ретроспективном исследовании показано, что у 69 пациентов с отмечается повышенный уровень hs-TnI, СК-МВ, IL-6, IL10, С-реактивного белка и прокальцитонина [33]. В анализах плазмы крови 41 пациента с подтвержденным COVID-19 Huang et al. выявили повышенный уровень IL-1 β , интерферона γ (IFN- γ), хемоаттрактантного белка моноцитов 1 (MCP-1) гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и ИФН γ -индуцируемого белка 10 (IP-10), причем пациенты отделения интенсивной терапии (ОИТ) в тяжелом состоянии показали более выраженное повышение уровней IL2, IL7, IL10, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), макрофагального воспалительного белка 1-альфа (MIP1a), IP-10, GCSF и TNF α по сравнению с пациентами с легкой формой [4]. Кроме того, инициации «цитокинового шторма» могут способствовать провоспалительные стимулы, такие как клеточный дебрис, индуцирующий экспрессию провоспалительной инфламмосомы NLRP3 и других воспалительных компонентов организма в кардиомиоцитах [34]. Еще один источник

образования инфламмосом был обозначен Н. Hoel et al., которые предположили, что поражение кишечника вследствие связывания SARS-CoV-2 с АПФ2 может приводить к утечке микробных продуктов из кишечника и активировать инфламмосомы, поражающие миокард у пациентов с COVID-19 [35]. При обследовании 147 госпитализированных с COVID-19 пациентов выявлено, что SARS-CoV-2 вызывает развитие новых аутоантител класса IgG у значительной части пациентов, что обусловлено иммунным ответом на белки SARS-CoV-2 [36]. Если вирус персистирует в организме слишком долго, усиливающийся иммунный ответ способствует фрагментации вирусных частиц. Эти вирусные фрагменты действуют гетерологично, дополнительно атакуя иммунную систему, которая детектирует их как не знакомые ранее. Если какой-либо из этих вирусных фрагментов имеет сходство с собственным белком организма, это провоцирует выработку аутоантител и «цитокиновый шторм», повреждающее действие которого коррелирует с тяжестью протекания вирусной инфекции. В своих исследованиях D. Wang et al. идентифицировали наличие антицитокиновых антител (ACA) у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Установлено, что ACA предотвращают связывание растворимых факторов с родственными рецепторами клеточной поверхности и, как предполагается, играют патогенную роль, препятствуя защитным иммунным ответам в отношении SARS-CoV-2 [37].

В ретроспективном одноцентровом исследовании серии случаев у 187 пациентов с COVID-19 выявлена существенная положительная линейная корреляция уровней тропонина Т (TnT) и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в плазме [38]. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями чаще демонстрировали повышение уровня TnT по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний (54,5% против 13,2%), у 27,8% пациентов было повреждение миокарда, которое привело к сердечной дисфункции и аритмиям. Смертность во время госпитализации составила 7,62% для пациентов без основного ССЗ при нормальном уровне TnT, для пациентов с сопутствующим ССЗ и нормальным уровнем TnT – 13,33%, для пациентов без основного ССЗ, но с повышенным уровнем TnT – 37,50% и для пациентов с ССЗ и повышенным TnT – 69,44%. Авторы отмечают, что воспаление может быть потенциальным механизмом повреждения миокарда, которое в значительной степени связано с летальным исходом, тогда как прогноз для пациентов с основным сердечно-сосудистым заболеванием, но без повреждения миокарда, относительно благоприятен. Значительную корреляцию повышенных уровней тропонина с летальным исходом G. Tersalvi et al. объясняют несколькими причинами: вирусным миокардитом, поражением миокарда, вызванным цитокинами, микроангиопатией и немаскированной ИБС [39]. Кроме того, системное воспаление приводит к дисфункции эндотелия и увеличивает прокоагулянтную активность крови, что может дополнительно способствовать образованию

окклюзионных тромбов над поврежденной коронарной бляшкой [39]. У пациентов с COVID-19 повреждение микрососудов сердца вызывает дефекты перфузии, повышенную проницаемость и спазм сосудов, что приводит к повреждению миокарда [11, 40]. Примечательно, что значительная часть тяжелобольных пациентов с COVID-19 страдает острым повреждением почек. Механизм может быть таким же, как и при микроангиопатии почечных сосудов, но на сегодняшний день нет убедительных доказательств.

Еще одним фактором повреждения миокарда при COVID-19 является дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и ее фактическим обеспечением в сочетании с повышенным кардиометаболическим запросом, что вызывает гипоксию кардиомиоцитов. При системной инфекции, вызывающей поражение легких, нарастающее несоответствие уровней кислородной потребности/обеспеченности может привести к острому повреждению миокарда вследствие гипоксии и апоптоза кардиомиоцитов [41]. Возникающая при дыхательной недостаточности гипоксия приводит к сердечной недостаточности, нарушениям ритма сердца (до 20%) и случаям внезапной смерти (5–7%) [42].

Проблемой является также лекарственное повреждение сердца в ходе лечения COVID-19, особенно при использовании противовирусных препаратов. Кроме того, существуют другие лекарственные взаимодействия между противовирусными препаратами, такими как ритонавир, и пероральными антикоагулянтами, не антагонистами витамина К, варфарином, поэтому не рекомендуется использовать эти два антикоагулянта в сочетании с противовирусными препаратами [43, 44]. Побочное действие применяемых лекарств может оказывать на больное сердце негативное влияние, непропорциональное ожидаемому лечебному эффекту. Например, с особым вниманием необходимо относиться к схемам лечения хлорохином, гидроксихлорохином и азатиоприном [22, 45]. Введение гидроксихлорохина и хлорохина с использованием лекарств, ингибирующих фермент CYP3A4, может повысить риск удлинения интервала QT и способствовать прогрессированию злокачественных аритмий [22]. Пациенты с аритмией при поддерживающем лечении должны находиться под постоянным контролем ЭКГ. Необходимы дальнейшие исследования эффективных механизмов воздействия на вирусный агент, а также поиск и разработка фармпрепаратов с учетом сложности целевых вмешательств у пациентов с основным ССЗ.

COVID-19, как и любое критическое системное заболевание, может сопровождаться нарушением электролитного баланса и вызвать аритмию, особенно опасную у пациентов с основным сердечным заболеванием. При этом особое беспокойство вызывает гипокалиемия, обусловленная воздействием SARS-CoV-2 на РААС [46]. Гипокалиемия увеличивает подверженность различным тахиаритмиям. Коррекция гипокалиемии у таких пациентов является сложной задачей из-за постоянной потери калия почками в результате истощения

АПФ2, а нормализация его содержания в моче указывает на благоприятный прогноз и может быть надежным, чувствительным биомаркером, отражающим переломный момент снижения повреждающего воздействия на систему РААС.

Отмечают также, что причиной острого миокардиального повреждения (до 38%) при COVID-19 чаще всего является комбинация нескольких факторов: ИМ на фоне острого вирусного миокардита и «цитокинового шторма», тромбоза коронарных сосудов вследствие ковид-ассоциированной коагулопатии, вазоконстрикции вследствие увеличения концентрации ангиотензина II на фоне блокировки рецепторов АПФ2 вирусами, гипоксии вследствие дыхательной недостаточности [42]. Некоторые авторы называют миокардит одним из важных патогенетических признаков COVID-19, а в качестве факторов повреждения миокарда выделяют прямое повреждение кардиомиоцитов, системное воспаление, интерстициальный фиброз миокарда, опосредованный интерфероном иммунный ответ, усиленный цитокиновый ответ со стороны Т-хелперных клеток 1-го и 2-го типов, а также дестабилизацию коронарных бляшек и гипоксию [47].

Заключение

Имеющиеся в настоящее время научные данные раскрывают патофизиологические механизмы прямого и опосредованного повреждения миокарда при заболевании COVID-19. Механизм прямого повреждения миокарда может быть связан с истощением АПФ2 вследствие блокирования SARS-CoV-2 рецепторов АПФ2 и ведет к дисрегуляторным нарушениям деятельности ССС. Поступление коронавируса в клетку зависит не только от связывания S-белка вирусного шипа SARS-CoV-2 с клеточными рецепторами, но и от его праймирования сериновой протеазой TMPRSS2 клетки-хозяина. Резкое увеличение количества провоспалительных цитокинов, возникающее при тяжелом течении COVID-19, опосредованно способствует повреждению кардиомиоцитов. Оба механизма повреждения миокарда не являются полностью независимыми, так как прямое повреждение вызывает гиперактивацию воспалительной реакции. Бурная активация и секреция воспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») могут привести к апоптозу или некрозу миокардиальных клеток при COVID-19, усиливая поражение сердечно-сосудистой системы и тяжесть клинических проявлений. На фоне COVID-19 у пациентов с повреждением миокарда идентифицируются аномальные уровни воспалительных сывороточных биомаркеров в плазме: СРБ, прокальцитонина, ферритина, D-димера, IL-2, IL-7, IL-6, IP-10, GCSF, MCP-1, MIP1a, TNF α , а также биомаркера повреждения сердца – тропонина. Поражение миокарда, сопровождающееся «цитокиновым штормом», связано с высоким риском внутрибольничной смерти.

Наличие у пациентов с COVID-19 сопутствующих ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, артериальная гипертензия, аритмии, сердечная недостаточность, делает их более восприимчивыми к повреждению сердца, вызванному SARS-CoV-2. Как правило, заболевание протекает у них в тяжелой форме, им требуется инвазивная или неинвазивная вентиляция легких, а вероятность осложнений со стороны ССС и летальных исходов существенно возрастает.

Учитывая тот факт, что повреждение миокарда значительно ухудшает прогноз выживаемости у пациентов с COVID-19, необходимы дополнительные исследования в этой области.

Список литературы

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 11. World Health Organization. 31 January 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330776> (дата обращения: 10.11.2021).
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (дата обращения: 10.11.2021).
3. Mattiuzzi C., Lippi G. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak? *Ann Transl Med.* 2020. vol. 8. no. 3. P. 48.
4. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Zh., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020. vol. 395 no. 10223. P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Bavishi C., Bonow R.O., Trivedi V., Abbott J.D., Messerli F.H., Bhatt D.L. Special Article – Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020. vol. 63. no. 5. P. 682-689. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.
6. Zeng J.H., Liu Y.X., Yuan J., Wang F.X., Wu W.B., Li J.X., Wang L.F., Gao H., Wang Y., Dong C.F., Li Y.J., Xie X.J., Feng C., Liu L. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020. vol. 48. no. 5. P. 773-777. DOI: 10.1007/s15010-020-01424-5.
7. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized

Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020. vol. 11. no. 5 (7). P. 802-810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.

8. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreutz R., Wang D.W., Bhella D., Sagliocco O., Crea F., Thomson E.C., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020. vol. 1. no. 116 (10). P. 1666-1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.

9. Zádori N., Vánca S., Farkas N., Hegyi P., Erőss B. The negative impact of comorbidities on the disease course of COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020. vol. 46 no. 9. P. 1784-1786. DOI: 10.1007/s00134-020-06161-9.

10. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. vol. 17. no. 323 (11). P. 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

11. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020. vol. 17. no. 5. P. 259-260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.

12. Zhao M., Wang M., Zhang J., Gu J., Zhang P., Xu Y., Ye J., Wang Z., Ye D., Pan W., Shen B., He H., Liu M., Liu M., Luo Z., Li D., Liu J., Wan J. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at different ages. *Aging (Albany NY).* 2020. vol. 4. no. 12 (11). P. 10070-10086. DOI: 10.18632/aging.103298.

13. 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. vol. 1. no. 116 (6). P. 1097-1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078.

14. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z.G. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020. vol. 14. P. 185-192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.

15. 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. vol. 203. P. 631-637. DOI: 10.1002/path.1570.

16. Yin Y., Wunderink R.G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018. vol. 23. no. 2. P. 130-137. DOI: 10.1111/resp.13196.

17. Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X., Zhong W., Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 2020. vol. 63. P. 457-460. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5.

18. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., Liu P.P., Poutanen S.M., Penninger J.M., Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Investig.* 2009. vol. 39. P. 618-25. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
19. Li S.S., Cheng C.W., Fu C.L., Chan Y.H., Lee M.P., Chan J.W., Yiu S.F. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation.* 2003. vol. 108. no. 15. P. 1798-1803. DOI: 10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32.
20. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D.S., Cerini M., Farina D., Gavazzi E., Maroldi R., Adamo M., Ammirati E., Sinagra G., Lombardi C.M., Metra M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* vol. 5. no. 7. P. 819-824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
21. Fried J.A., Ramasubbu K., Bhatt R., Topkara V.K., Clerkin K.J., Horn E., Rabbani L., Brodie D., Jain S.S., Kirtane A., Masoumi A., Takeda K., Kumaraiah D., Burkhoff D., Leon M., Schwartz A., Uriel N., Sayer G. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020. vol. 141. P. 1930-1936. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
22. Wu C.I., Postema P.G., Arbelo E., Behr E.R., Bezzina C.R., Napolitano C., Robyns T., Probst V., Schulze-Bahr E., Remme C.A., Wilde A.A.M. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2020. vol. 17. no. 9. P. 1456-1462. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.03.024.
23. Zhu Z., Wang M., Lin W., Cai Q., Zhang L., Chen D., Liu F., Xiong X., Chu J., Peng J., Chen K. Cardiac biomarkers, cardiac injury, and comorbidities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2021. vol. 18. P. 1-30. DOI: 10.1002/iid3.471.
24. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.-M., Wang W., Song Z.-G., Hu Y., Tao Z.-W., Tian J.-H., Pei Y.-Y., Yuan M.-L., Zhang Y.-L., Dai F.-H., Liu Y., Wang Q.-M., Zheng J.-J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.-Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020. vol. 579. P. 265-269.
25. 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. vol. 46. P. 586-590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
26. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Müller M., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020. vol. 181. no. 2. P. 271-280. DOI: 10.1101/2020.01.31.929042.

27. Khan I.H., Zahra S.A., Zaim S., Harky A. At the heart of COVID-19. *J. Card Surg.* 2020. vol. 35. no. 6. P. 1287-1294. DOI: 10.1111/jocs.14596.
28. Sun H., Su X., Huang L., Mu D., Qu Y. Research Progress on the Cardiac Injury from ACE2 Targeting in SARS-CoV-2 Infectio. *Biomolecules.* 2021. vol. 30. no. 11 (2). P. 196. DOI: 10.3390/biom11020196.
29. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J. Med.* 2020. vol. 30. no. 382 (18). P. 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
30. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020. vol. 26. no. 323 (20). P. 2052-2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
31. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020. vol. 15. no. 395 (10223). P. 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
32. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020. vol. 8 (4). P. 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
33. Wang Z., Yang B., Li Q., Wen L., Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020. vol. 71. P. 769-777. DOI: 10.1093/cid/ciaa272.
34. Mezzaroma E., Toldo S., Farkas D., Seropian I.M., Van Tassell B.W., Salloum F.N., Kannan H.R., Menna A.C., Voelkel N.F., Abbate A. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. vol. 108. P. 19725-19730. DOI: 10.1073/pnas.1108586108.
35. Hoel H., Heggelund L., Reikvam D.H., Stiksrud B., Ueland T., Michelsen A.E., Otterdal K., Muller K.E., Lind A., Muller F., Dudman S., Aukrust P., Dyrhol-Riise A.M., Holter J.C., Trøseid M.

Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J. Intern Med.* 2021. vol. 289 (4). P. 523-531. DOI: 10.1111/joim.13178.

36. Chang S.E., Feng A., Meng W., Apostolidis S.A., Mack E., Artandi M., Barman L., Bennett K., Chakraborty S., Chang I., Cheung P., Chinthrajah Sh., Dhingra Sh., Do E., Finck A., Gaano A., Geßner R., Giannini H.M., Gonzalez J., Greib S., Gündisch M., Hsu A.R., Kuo A., Manohar M., Mao R., Neeli I., Neubauer A., Oniyide O., Powell A.E., Puri R., Renz H., Schapiro J., Weidenbacher P.A., Wittman R., Ahuja N., Chung H.-R., Jagannathan P., James J.A., Kim P.S., Meyer N.J., Nadeau K.C., Radic M., Robinson W.H., Singh U., Wang T.T., Wherry E.J., Skevaki Ch., Luning Prak E.T., Utz P.J. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun.* 2021. vol. 12. P. 5417. DOI: 10.1038/s41467-021-25509-3.

37. Wang E.Y., Mao T., Klein J., Dai Y., Huck J.D., Jaycox J.R., Liu F., Zhou T., Israelow B., Wong P., Coppi A., Lucas C., Silva J., Oh J.E., Song E., Perotti E.S., Zheng N.S., Fischer S., Campbell M., Fournier J.B., Wyllie A.L., Vogels C.B.F., Ott I.M., Kalinich Ch.C., Petrone M.E., Watkins A.E., Cruz Ch.D., Farhadian Sh.F., Schulz W.L., Ma Sh., Grubaugh N.D., Ko A.I., Iwasaki A., Ring A.M. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021. vol. 595. P. 283-288.

38. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. vol. 1. no. 5 (7). P. 811-818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

39. Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D., Biasco L., Pedrazzini G., Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanism. *J. Card Fail.* 2020. vol. 26. no. 6. P. 470-475. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009.

40. Chen Y., Li Y., Liu X., Zhou H. Potential pathophysiological mechanisms underlying COVID-19-induced myocardial injury. *Chin J. Pathophysiol.* 2020. vol. 36. no. 3. P. 573-576. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.03.030.

41. Padro T., Manfrini O., Bugiardini R., Cauty J., Cenko E., De Luca G., Duncker D.J., Eringa E.C., Koller A., Tousoulis D., Trifunovic D., Vavlukis M., de Wit C., Badimon L. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res.* 2020. vol. 1. no. 116 (4). P. 741-755. DOI: 10.1093/cvr/cvaa003.

42. Бабаев М.А., Петрушин М.А., Дубровин И.А. Кострица Н.С., Еременко А.А. Острое повреждение миокарда при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) (разбор клинического случая) // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020. Т. 8. № 3 (29). С. 87-94. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-3-87-94.

43. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., Haeusler K.G., Oldgren J., Reinecke H., Roldan-Schilling V., Rowell N., Sinnaeve P., Collins R., Camm A.J., Heidbüchel H. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018. vol. 21. no. 39 (16). P. 1330-1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
44. Tiantian F., Huanzhi Y., Shengshu D. Evaluation on elderly inpatient medication rationality with reference to the list of potentially inappropriate medications for the Chinese aged people. *Chin J. Internal Med.* 2013. vol. 52 no. 1. P. 76-82. DOI: 10.16153/j.1002-7777.2018.12.017.
45. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020. vol. 14. no. 3. P. 247-250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
46. Chen D., Li X., Song Q., Hu C., Su F., Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.27.20028530.
47. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J., Rasekhi R.T., Bozorgnia B., Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci.* 2020. vol. 253. no. 117723. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117723.