

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: ОБЩИЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА

Деева М.В.^{1,2}, Кичерова О.А.¹, Рейхерт Л.И.¹, Ахметьянов М.А.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, e-mail: Bolba_marina@mail.ru;

²АО «МСЧ «Нефтяник», Тюмень;

³Тюменский кардиологический научный центр, Тюмень

В группе пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, в диапазоне от 10 до 80% случаев наблюдается развитие постковидного синдрома, при этом степень тяжести перенесенного заболевания оказывает непосредственное влияние на данный показатель. Необходимо отметить, что большая распространенность в популяции сосудистых заболеваний и, в частности, ишемической болезни сердца обуславливает высокую частоту формирования тяжелого коморбидного состояния при развитии постковидного синдрома у данной категории больных. Наличие у больных с коронавирусной инфекцией сердечно-сосудистой патологии, которая сама по себе является значимым фактором риска, в сочетании с такими дополнительными факторами, как пожилой возраст, мужской пол, наличие сахарного диабета или ожирения, обуславливает повышенные риски развития тяжелого течения острой фазы COVID-19 с высоким уровнем госпитальной летальности. В статье обсуждаются основные патогенетические механизмы развития ишемической болезни сердца. Также выделены общие звенья патогенеза ишемической болезни сердца и постковидного синдрома. Описана значимость локальных и системных процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции, дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, коагулопатии, а также более опосредованных путей поражения сердечно-сосудистой системы. Подробно описаны специфические особенности воспалительных реакций иммунной системы, процессов тромбообразования и дизиммунных процессов при COVID-19 и постковидном синдроме. Цель обзора: провести анализ литературных данных об основных механизмах развития ишемической болезни сердца и постковидного синдрома, охарактеризовать патогенез указанных патологических состояний с точки зрения их общности. Проведен анализ данных национальной электронной библиотеки eLIBRARY, национальной библиотеки PubMed, научной электронной библиотеки «Киберленинка». В обзор включены литературные источники с 1997 г. по настоящее время. С учетом схожих патогенетических механизмов постковидного синдрома и ишемической болезни сердца и уже имеющихся научных данных о взаимовлиянии данных нозологий обоснована необходимость дальнейшего изучения влияния ишемической болезни сердца как сопутствующего заболевания на течение постковидного синдрома и разработки схем лечения и реабилитации пациентов с данной нозологией.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

POST-COVID SYNDROME AND CORONARY HEART DISEASE: COMMON LINKS OF PATHOGENESIS

Deeva M.V.^{1,2}, Kicherova O.A.¹, Reykhert L.I.¹, Akhmetyanov M.A.^{1,3}

¹FGBOU VO «Tyumen State Medical University Ministry of Health of Russia», Tyumen, e-mail: Bolba_marina@mail.ru;

²Joint-stock company «Medical unit «Neftyanik», Tyumen;

³Tyumen Cardiology Research Center, Tyumen

In the group of patients who have overcome COVID-19 infection, in the range from 10 to 80% of cases, the development of post-COVID syndrome is observed, and the severity of the disease has a direct impact on this indicator. It should be noted that the high prevalence of vascular diseases and, in particular, coronary heart disease in the population determines the high incidence of severe comorbid condition with the development of post-Covid syndrome in this category of patients. The presence of cardiovascular pathology in patients with coronavirus infection, which in itself is a significant risk factor, in combination with such additional factors as old age, male gender, diabetes mellitus or obesity, causes an increased risk of developing a severe course of the acute phase of COVID-19 with high level of hospital mortality. The article discusses the main pathogenetic mechanisms of the development of coronary heart disease. The common links in the pathogenesis of coronary heart disease and post-Covid syndrome are also highlighted. The significance of local and systemic processes of inflammation, endothelial dysfunction, dysfunction of the renin-angiotensin-aldosterone system, coagulopathy, as well as more indirect pathways of damage to the cardiovascular system is described. The specific features of the inflammatory reactions of the immune system, thrombus formation and dysimmune processes in COVID-19 and post-COVID syndrome are described in detail. The purpose of the review: to analyze the literature data on the main mechanisms of

development of coronary artery disease and post-COVID syndrome, to characterize the pathogenesis of these pathological conditions from the point of view of their commonality. An analysis of data from the national electronic library eLIBRARY, the national library PubMed, and the scientific electronic library «Cyberleninka» was carried out. The review includes literature sources from 1997 to the present. Considering the similar pathogenetic mechanisms of post-COVID syndrome and coronary heart disease and the already available scientific data on the mutual influence of these nosologies, the need for further study of the effect of coronary heart disease as a concomitant disease on the course of post-COVID syndrome, and the development of treatment and rehabilitation regimens for patients with this nosology is justified.

Keywords: COVID-19, post-Covid syndrome, coronary heart disease, endothelial dysfunction, coagulopathy, renin-angiotensin-aldosterone system.

Цель обзора: провести анализ данных литературных источников, содержащих описание исследований об основных патогенетических механизмах развития ишемической болезни сердца и постковидного синдрома, выявить общие звенья патогенеза данных заболеваний, обосновать целесообразность дальнейшего изучения патогенетической связи постковидного синдрома и ишемической болезни сердца.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели проведен анализ данных национальной электронной библиотеки eLIBRARY, национальной библиотеки PubMed, научной электронной библиотеки «Киберленинка». В обзор включены литературные источники с 1997 г. по настоящее время. Для поиска использованы ключевые слова: «COVID-19», «постковидный синдром», «ишемическая болезнь сердца», «эндотелиальная дисфункция», «коагулопатия», «ренин-ангиотензин-альдостероновая система COVID-19», «post-Covid syndrome», «coronary heart disease», «endothelial dysfunction», «coagulopathy», «renin-angiotensin-aldosterone system». Всего было отобрано 50 публикаций (из них 33 – иностранные источники).

Результаты исследования и их обсуждение

Несмотря на объективно короткий период изучения новой коронавирусной инфекции, накоплено уже достаточное количество фактов, свидетельствующих о возникновении новой мультидисциплинарной проблемы – постковидного синдрома, при котором патологические симптомы у больных, перенесших COVID-19, сохраняются длительное время [1].

Постковидный синдром (ПКС) – это гетерогенная группа состояний, возникающих спустя 3 месяца после перенесенной (подтвержденной или вероятной) острой инфекции COVID-19, завершившейся клиническим выздоровлением, либо сохраняющихся более 3 месяцев с момента заболевания. Для постковидного синдрома характерно сочетание неспецифических симптомов (неврологических, нервно-психиатрических, гастроинтестинальных, кардиореспираторных, вегетативных, кожных и др.), персистирующих и не объяснимых альтернативным диагнозом [2, 3, 4]. Исследования последних лет показывают, что постковидный синдром развивается у 10–35% пациентов после легкой коронавирусной инфекции и у 80% больных с тяжелым течением заболевания [5, 6].

На данный момент во всем мире сердечно-сосудистые заболевания стоят на первом месте по заболеваемости и смертности [7]. Смертность от ишемической болезни сердца в возрасте 25–34 лет регистрируется в 10 случаев из 100 000, а в возрасте 55–64 лет – в 1000 случаев из 100 000 [8].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это группа острых и хронических заболеваний сердца, развивающихся в результате приобретенной недостаточности кровоснабжения сердечной мышцы и несоответствия между потребностями миокарда в кислороде и объемом коронарного кровотока. Основным патогенетическим механизмом патогенеза ИБС является органическое сужение коронарных артерий ввиду их поражения атеросклерозом, также других причин (таких как тромбоз или спазм коронарных артерий, нарушение микроциркуляции) [9].

Учитывая распространенность данного заболевания в целом и его частую встречаемость как коморбидной патологии при COVID-19, целесообразно рассмотреть вопрос о взаимосвязи течения постковидного синдрома и ишемической болезни сердца.

Основные патогенетические механизмы ишемической болезни сердца

В патогенезе ИБС важную роль играют не только атеросклеротические изменения коронарных сосудов, но и локальные воспалительные процессы.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что ключевым фактором, запускающим ИБС и способствующим ее развитию, является не воспалительный процесс, а дестабилизация атеросклеротической бляшки. При этом интенсивность текущего хронического воспаления играет определяющую роль в прогрессировании этого процесса.

Существует большое количество доказательств важного места цитокинов в процессе повреждения атеросклеротической бляшки в результате ее воспаления и последующего разрыва [10, 11]. Локальные воспалительные процессы активизируются благодаря перемещению лейкоцитов к атеросклеротической бляшке, при этом происходит их активация с выработкой провоспалительных факторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), комплекса C567, C3-конвертазы, лимфокинов, калликреина, фибринопептида В, коллагена и др.). Важная роль в этом процессе принадлежит молекулам клеточной адгезии (P-, E- и L-селектинам), интегринам, хемокинам (моноцитарному хемотаксическому белку, ИЛ-8, фракталкину) и ферментам лейкоцитов (эластазе, коллагеназе, фосфолипазе и др.).

Кроме локальных воспалительных процессов, обнаружено системное увеличение маркеров воспалительной реакции в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ИБС (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , молекулы адгезии, C-реактивный белок (СРБ) и др.), что подтверждает воспалительную концепцию атерогенеза [12]. Также обосновано, что высокие функциональные классы стенокардии сопровождаются повышенной экскрецией

медиаторов воспаления. Данный факт подтверждает наличие уже на этапе стабильной стенокардии персистирующего воспаления [13]. В свою очередь, избыточная продукция провоспалительных цитокинов подавляет образование коллагена и стимулирует апоптоз эндотелиальных клеток.

Согласно актуальным клиническим испытаниям, нарушение работы эндотелия имеет основополагающее значение в формировании атеросклеротических изменений и сопутствующей им ишемической болезни сердца [14, 15]. Нарушение работы эндотелия считается одним из первых ранних симптомов сосудистых расстройств и выступает значимым условием развития атеротромбоза; оно характеризуется несбалансированностью между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами, усиленной генерацией молекул межклеточной адгезии [16, 17].

Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при постковидном синдроме

Согласно имеющимся исследованиям, можно утверждать, что патогенетические звенья постковидного синдрома обусловлены основными механизмами развития острой инфекции SARS-CoV-2.

К первоочередным предполагаемым патологическим механизмам, вызывающим сердечно-сосудистые осложнения на фоне COVID-19 и ПКС, относятся следующие.

1. Прямое цитотоксическое влияние на кардиомиоциты и уменьшение экспрессии ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2), выполняющего в норме кардиопротекторную функцию.

Вирусная частица инфицирует клетку, связываясь с рецепторами АПФ-2 на ее поверхности при помощи S-протеина [18]. Наибольшее количество рецепторов АПФ-2 находятся на альвеолоцитах легких, а также в сосудах, сердце и желудочно-кишечном тракте [19]. Проникновение через мембрану кардиомиоцитов вирусных частиц приводит к острому повреждению миокарда и/или развитию миокардита [20]. Рецепторы АПФ-2 играют основную роль в каскадной реакции, превращая ангиотензин II (АТ II) в ангиотензин 1–7 (АТ1-7) и ангиотензин I (АТ I) в ангиотензин 1–9. АТ II взаимодействует с АТ1-рецепторами и вызывает реабсорбцию натрия и воды, вазоконстрикцию, оксидативный стресс. АТ1–7 имеет обратный эффект и вызывает снижение артериального давления, вазодилатацию и снижает уровень воспаления. Таким образом, АПФ-2-рецепторы играют важную роль в защитных механизмах легких, почек и обеспечивают кардиопротекцию [21, 22].

Инвазия вируса SARS-CoV-2 запускает цепь механизмов, ведущих к повреждению различных частей сердца: перикарда, миокарда, проводящей системы. Это может вызвать гибель клеток сердца – кардиомиоцитов, нарушить межклеточные соединения и привести к

фиброзно-жировому замещению десмосомных белков. Кроме того, вирус может снизить противовоспалительную, антиоксидантную и антифибротическую функции АПФ-2 [23].

2. Повреждение эндотелиоцитов, тромбоз и воспаление.

При COVID-19 нарушение целостности и функции эндотелиоцитов чаще всего возникает в результате сочетания ряда факторов. Ведущим из них выступает непосредственное проникновение вируса SARS-CoV-2 в эндотелиоциты [24]. Другими не менее весомыми причинами эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19 могут быть иммунно-опосредованное поражение эндотелиоцитов и цитокиновый шторм. Цитокиновый шторм представляет собой избыточную воспалительную реакцию иммунной системы, обусловленную активацией тучных клеток, макрофагов, эндотелиальных клеток и лейкоцитов. Следствием указанной гиперактивации является повышенная экскреция провоспалительных цито- и хемокинов [25]. В результате запуска данного патологического каскада нарушается регуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных и противовоспалительных факторов, включающих интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИФН γ индуцируемый белок 10, ИФН- α и ИФН- β , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (МВБ1 α), а также маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок и ферритин [26]. Цитокины и провоспалительные белки выступают основными причинами, способствующими развитию эндотелиальной дисфункции [27]. Существует предположение, что, в отличие от других вариантов цитокинового шторма, при COVID-19 формируется иммуносупрессия, обусловленная недостаточностью антивирусного иммунного ответа, следствием чего является замедленная элиминация вирусных частиц с развитием так называемого вирусного сепсиса [28]. При более глубоком анализе патологических иммунных процессов при COVID-19 было установлено, что многочисленные нарушения, формирующиеся на фоне инфекции SARS-CoV-2, сходны с теми, которые обычно наблюдаются при аутовоспалительных аутоиммунных заболеваниях [29].

Отдельного обсуждения требует особенность патогенетических процессов, заключающаяся в тесной взаимосвязи между воспалением и гиперкоагуляцией [30, 31]. Коагулопатия, связанная с инфицированием COVID-19, характеризуется тремя патологическими механизмами: артериальный тромбоз, венозный тромбоз и внутрисосудистый микротромбоз. Установлено, что основным патогенетическим механизмом гиперкоагуляции при COVID-19 является избыточное производство провоспалительных факторов (ИЛ-1 β/α , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), инициирующих повреждение эндотелиальных

клеток с развитием эндотелиальной дисфункции и тромбоцитов с формированием тромбоцитопатии [32, 33]. Тропность вируса SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ-2 на поверхности ряда клеток иммунной системы обуславливает специфику тромбовоспаления при COVID-19. Это вызвано, главным образом, нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с избыточным образованием ангиотензина II, обладающего прооксидантным, провоспалительными и вазоконстрикторным свойствами [34]. Еще одним механизмом является развивающаяся при COVID-19 активация системы комплемента, на фоне которой происходит избыточное образование анафилоксинов (C4d, C5b-9, C5a), коррелирующее со степенью активности гиперкоагуляции и воспаления [35, 36]. Основные аспекты патофизиологии COVID-19-ассоциированной коагулопатии были подтверждены при исследовании: IgG-фракция, выделенная из сыворотки пациентов с тромбозами на фоне новой коронавирусной инфекции, при взаимодействии с Fcγ-рецептором IIА тромбоцитов *in vitro* индуцировала их гибель (апоптоз) и активировала эндотелиальные клетки [37]. Есть данные о том, что развитие «тромбовоспаления» при COVID-19 также может быть обусловлено формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), фрагментами бактерий, активированными тромбоцитами, «провоспалительными» цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-8) и другими факторами [38].

Значимым моментом является то, что аутоиммунные антитела способны выступать в качестве ключевых участников системного воспаления посредством различных механизмов, включая прямое цитотоксическое воздействие на клетки, активацию системы комплемента и формирование комплемент-активирующих иммунных комплексов [39]. Важные данные получены в ряде исследований аутоиммунных процессов при новой коронавирусной инфекции, в результате которых были описаны аутоиммунные реакции, основанные на механизмах «молекулярной мимикрии» между белками вируса и клетками человека, индуцирующие воспаление и развитие аутоиммунных реакций у больных COVID-19 (антителозависимое усиление инфекции) [40, 41].

Существенные данные были получены в ходе иммунофенотипирования В-клеток при новой коронавирусной инфекции, позволившего установить общие патогенетические механизмы SARS-CoV-2 и аутоиммунных заболеваний. В результате проведенных исследований было установлено, что при тяжелых формах при COVID-19 у больных наблюдаются повышение количества антитело-продуцирующих клеток (АПК) и высокий уровень нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 антител в сочетании с активацией экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа. Все вышеперечисленное обуславливает нарушение баланса и истощение В-клеток и Т-хелперов [42]. Имеются убедительные данные о том, что обусловленная SARS-CoV-2 активация В-клеточного

иммунитета и последующее формирование иммунных комплексов способствуют развитию васкулита, характерного для новой коронавирусной инфекции [43]. Согласно последним исследованиям, хроническое воспаление (васкулит, эндотелиит, сопровождающиеся нарушениями микроциркуляции) и других патогенных иммунных реакций считается ведущей в патогенезе ПКС.

3. Гипоксическое повреждение как причина кислородного голодания тканей, возникшего вследствие вышеописанных механизмов.

4. Побочные эффекты лекарственных препаратов (на сегодняшний день обсуждается действие хлорохина, азитромицина, гидроксихлорохина и тоцилизумаба), а также противовирусных препаратов. Есть подтвержденные данные, что лопинавир и ритонавир способны вызывать нарушения ритма сердца, в частности удлинение интервалов QT и PR, преимущественно у пациентов из группы риска [44, 45].

5. Также, по данным проведенных исследований, в долгосрочной перспективе у пациентов, перенесших COVID-19, может стойко повышаться метаболический запрос сердца. Это связано с дисрегуляцией РААС, гипоксемией, увеличением уровня цитокинов и гиперкатехоламинемией, которые повышают потребность миокарда в кислороде.

6. Дисфункция автономной нервной системы может привести к синдрому нефизиологической синусовой тахикардии и постуральной ортостатической тахикардии. Это является следствием преобладания адренергических влияний автономной нервной системы после вирусного заболевания, включая новую коронавирусную инфекцию [46]. Патологическое увеличение ЧСС, в свою очередь, приводит к укорочению периода диастолической перфузии миокарда, что также увеличивает его потребность в кислороде [47, 48].

Стоит отметить, что на сегодняшний день активно ведется изучение такого значимого вопроса, как определение влияния коморбидной патологии на течение постковидного синдрома. Установлено, что наиболее тяжело острый период COVID-19 протекает у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющих сопутствующие факторы риска, такие как ожирение и сахарный диабет. Наряду с этим к тяжелому течению наиболее склонны мужчины пожилого возраста. Пациенты группы риска имеют высокий риск госпитальной летальности. По данным последних исследований, риск летального исхода от COVID-19 возрастает в 2,4 раза при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях [49].

В случае летальных исходов при новой коронавирусной инфекции в качестве коморбидных заболеваний наиболее часто встречались АГ, СД и ИБС и ХСН. Уже представлены немногочисленные исследования, подтверждающие, что важными предикторами затяжного COVID-19 являются хронические заболевания легких, сердца,

сосудов, высокий индекс массы тела, зрелый возраст (29,3%), женский пол (14,9% против 9,5% мужчин), а также расовая принадлежность к группе BAME (Black, Asian and minority ethnic) [50].

Заключение

Исходя из доступной информации и опираясь на уже изученные механизмы патогенеза постковидного синдрома, включая гиперкоагуляцию, дисрегуляцию РААС, хроническое воспаление и дисфункцию иммунной системы, можно допустить гипотезу о том, что тяжесть течения ПКС непосредственно связана с наличием у пациента коморбидных заболеваний.

На сегодняшний день имеются исследования, доказывающие отрицательное влияние перенесенного COVID-19 и постковидного синдрома на течение ИБС. Учитывая тот факт, что ишемическая болезнь сердца и ПКС имеют схожие патогенетические механизмы, такие как повышенный уровень провоспалительных цитокинов и, как следствие, хроническое персистирующее воспаление, а также дисфункция эндотелия, можно предположить, что существует и обратная корреляция, и ИБС в рамках коморбидной патологии может утяжелять проявления постковидного синдрома, что также немаловажно в плане разработки схем лечения и реабилитации пациентов с ПКС и требует дальнейшего тщательного изучения.

Список литературы

1. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В. Неврологические нарушения у пациентов с long-COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы // Сеченовский Вестник. 2021. Т. 12 (3). С. 56-67. DOI: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67.
2. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И., Ларина В.Н., Рыжих А.А. Постковидный синдром ассоциирован с повышением внеклеточных пуриновых оснований и нейтрофильных экстраклеточных ловушек в плазме крови // Бюллетень сибирской медицины. 2022. № 21 (2). С. 41-47. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-41-47.
3. Dixit N.M., Churchill A., Nsair A., Hsu J.J. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? // Am Heart J. Plus. 2021. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100025.
4. Айнабекова Б.А., Баев В.В., Васильев С.А., Воробьев П.А., Воробьева Н.А., Воробьев А.П., Громова М.А., Джукаев А., Елыкомов В.А., Зайцев А.А., Захаров В.В., Захарова М.Н., Илларионова Т. Ю., Кактурский Л.В., Краснова Л.С., Коган Е.А., Колиева Г.Л., Кузьмин Е.В., Лазебник Л.Б., Ларина В.Н., Момот А.П., Мошетова Л.К., Науменко С.А., Насонов Е.Л., Овчинников Ю.В., Редькин Ю.А., Резник Е.В., Сычев Д.А., Тарзиманова А.И., Талипов А.К., Флакс Г.А., Чичановская Л.В., Яровая А.С., Яровой С.Ю., Франческо Ф.

Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в отрой фазе и при потковидном синдроме в амбулаторных условиях // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021. № 7-8. С. 3-96.

5. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A., Beaufiles E., Bourbao-Tournois C., Laribi S., Flament T., Ferreira-Maldent N., Bruyère F., Stefic K., Gaudy-Graffin C., Grammatico-Guillon L., Bernard L. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset // Clin Microbiol Infect. 2021. Vol. 27 (2). P. 258-263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.

6. Becker R.C. COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training // J. Thromb Thrombolysis. 2021. Vol. 51 (3). P. 587-594. DOI: 10.1007/s11239-021-02375-w.

7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. 2007. № 1. С. 4-7.

8. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. Ишемическая болезнь сердца // Colloquium-journal. 2020. № 29 (1). С. 32-37. DOI: 10.24411/2520-6990-12227.

9. Лапотников В.А., Петров В.Н. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия // Медицинская сестра. 2013. № 6. С. 22-31.

10. Королева О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления // Фарматека. 2007. № 8-9. С. 30-36.

11. Литвин Е.И. Динамика экспрессии цитокинов у больных с острым коронарным синдромом // Укр. кардиол. журнал. 2002. № 1. С. 21-24.

12. Братусь В.В., Шумаков В.А., Талаева Т.В. // Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром. Киев: Четверта хвиля. 2004. 576 с.

13. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И.М. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. № 2. С. 16.

14. Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Привалова Е.В., Хабарова Н.В., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий // Кардиология. 2021. № 61 (1). С. 52-58. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1423.

15. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 100. P. 2153-2157.

16. Vanhoutte P.M. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease // Circ J. 2003. Vol. 67. P. 572-575.

17. Teerlink J.R. Endothelins: pathophysiology and treatment implication in chronic heart failure // *Current Heart Failure Reports*. 2005. Vol. 2. P. 191.
18. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein // *Cell*. 2020. Vol. 181 (2). P. 281-292. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
19. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. 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 (2). P. 185-192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
20. Manolis A.S., Manolis A.A., Manolis T.A., Apostolopoulos E.J., Papatheou D., Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias // *Trends Cardiovasc Med*. 2020. Vol. 30 (8). P. 451-460. DOI:10.1016/j.tcm.2020.08.002.
21. Guo J., Huang Z., Lin L., Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection // *J. Am. Heart Assoc*. 2020. Vol. 9 (7). DOI: 10.1161/JAHA.120.016219.
22. Гамаюнов Д.Ю. Постковидный синдром и хроническая сердечная недостаточность: актуальные вопросы // *Доктор.Ру*. 2022. Т. 21. № 6. С. 13-18. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-13-18.
23. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T. Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Heart Rhythm*. 2020. Vol. 17 (9). P. 1463-1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
24. Varga Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. 2020. Vol. 395(10234). P. 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
25. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции(COVID-19) // *Временные методические рекомендации*. Версия 17 от 14.12. 2022. 259 с.
26. Meneses G., Cárdenas G., Espinosa A., Rassy D., Pérez-Osorio I.N., Bárcena B., Fleury A., Besedovsky H., Fragoso G., Sciuotto E. Sepsis: developing new alternatives to reduce neuroinflammation and attenuate brain injury // *Ann NY Acad Sci*. 2019. Vol. 1437 (1). P. 43-56. DOI: 10.1111/nyas.13985.
27. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41 (32). P. 3038-3044. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623.

28. Chen X., Zhao B., Qu Y., Chen Y., Xiong J., Feng Y., Men D., Huang Q., Liu Y., Yang B., Ding J., Li F. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 // *Clin Infect Dis.* 2020. Vol. 71 (8). P. 1937-1942. DOI: 10.1093/cid/ciaa449.
29. Liu Y., Sawalha A.H., Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases // *Curr Opin Rheumatol.* 2020. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000776.
30. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Лиля А.М., Ананьева Л.П., Лисицина Т.А., Соловьев С.К. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета // *Научно-практическая ревматология.* 2020. № 58 (4). С. 353-367. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-353-367.
31. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms // *Blood.* 2019. Vol. 133 (9). P. 906-918. DOI: 10.1182/blood-2018-11-882993.
32. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. Vol. 16 (10). P. 581-589. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5.
33. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation // *Lancet Respir Med.* 2020. Vol. 8 (6). P. 46-47. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
34. Henry B.M., Vikse J., Benoit S., Favalaro E.J., Lippi G. Hyper-inflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis // *Clin. Chim. Acta.* 2020. Vol. 507. P. 167-173. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
35. Holter J.C., Pischke S.E., de Boer E., Lind A., Jenum S., Holten A.R., Tonby K., Barratt-Due A., Sokolova M., Schjalm C., Chaban V., Kolderup A., Tran T., Tollefsrud Gjørlberg T., Skeie L.G., Hesstvedt L., Ormåsen V., Fevang B., Austad C., Müller K.E., Fladeby C., Holberg-Petersen M., Halvorsen B., Müller F., Aukrust P., Dudman S., Ueland T., Andersen J.T., Lund-Johansen F., Heggelund L., Dyrhol-Riise A.M., Mollnes T.E. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020. Vol. 117 (40). P. 25018-25025. DOI: 10.1073/pnas.2010540117.
36. Cugno M., Meroni P.L., Gualtierotti R., Griffini S., Grovetti E., Torri A., Lonati P., Grossi C., Borghi M.O., Novembrino C., Boscolo M., Uceda Renteria S.C., Valenti L., Lamorte G., Manunta M., Prati D., Pesenti A., Blasi F., Costantino G., Gori A., Bandera A., Tedesco F., Peyvandi F.

Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity // *J. Autoimmun.* 2021. Vol. 116. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102560.

37. Althaus K., Marini I., Zlamal J., Pelzl L., Singh A., Häberle H., Mehrländer M., Hammer S., Schulze H., Bitzer M., Malek N., Rath D., Bösmüller H., Nieswandt B., Gawaz M., Bakchoul T., Rosenberger P. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection // *Blood.* 2021. Vol. 137 (8). P. 1061-1071. DOI: 10.1182/blood.2020008762.

38. Zhou Y., Han T., Chen J., Hou C., Hua L., He S., Guo Y., Zhang S., Wang Y., Yuan J., Zhao C., Zhang J., Jia Q., Zuo X., Li J., Wang L., Cao Q., Jia E. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19 // *Clin. Transl. Sci.* 2020 Vol. 13 (6). P. 1077-1086. DOI: 10.1111/cts.12805.

39. Ludwig R.J., Vanhoorelbeke K., Leypoldt F., Kaya Z., Bieber K., McLachlan S.M., Komorowski L., Luo J., Cabral-Marques O., Hammers C.M., Lindstrom J.M., Lamprecht P., Fischer A., Riemekasten G., Tersteeg C., Sondermann P., Rapoport B., Wandinger K.P., Probst C., El Beidaq A., Schmidt E., Verkman A., Manz R.A., Nimmerjahn F. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology // *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 603. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00603.

40. View ORCID ProfileEric Y. Wang, View ORCID ProfileTianyang Mao, View ORCID ProfileJon Klein, Yile Dai, View ORCID ProfileJohn D. Huck, View ORCID ProfileFeimei Liu, Neil S. Zheng, Ting Zhou, Benjamin Israelow, Patrick Wong, Carolina Lucas, View ORCID ProfileJulio Silva, Ji Eun Oh, Eric Song, Emily S. Perotti, Suzanne Fischer, Melissa Campbell, John B. Fournier, View ORCID ProfileAnne L. Wyllie, Chantal B. F. Vogels, Isabel M. Ott, View ORCID ProfileChaney C. Kalinich, Mary E. Petrone, Anne E. Watkins, Yale IMPACT Team, Charles Dela Cruz, Shelli F. Farhadian, View ORCID ProfileWade L. Schulz, Nathan D. Grubaugh, View ORCID ProfileAlbert I. Ko, View ORCID ProfileAkiko Iwasaki, View ORCID ProfileAaron M. Ring. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 // *Nature.* 2021. Vol. 595. P. 283-288. DOI: 10.1038/s41586-021-03631-y.

41. Maier C., Wong A., Woodhouse I., Schneider F., Kulpa D., Silvestri G. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill COVID-19 patients // *Res. Sq.* 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-128348/v1.

42. Kaneko N., Kuo H.H., Boucau J., Farmer J.R., Allard-Chamard H., Mahajan V.S., Piechocka-Trocha A., Lefteri K., Osborn M., Bals J., Bartsch Y.C., Bonheur N., Caradonna T.M., Chevalier J., Chowdhury F., Diefenbach T.J., Einkauf K., Fallon J., Feldman J., Finn K.K., Garcia-Broncano P., Hartana C.A., Hauser B.M., Jiang C., Kaplonek P., Karpell M., Koscher E.C., Lian X., Liu H., Liu J., Ly N.L., Michell A.R., Rassadkina Y., Seiger K., Sessa L., Shin S., Singh N., Sun W., Sun X., Ticheli H.J., Waring M.T., Zhu A.L., Alter G., Li J.Z., Lingwood D., Schmidt A.G., Lichterfeld M., Walker B.D., Yu X.G., Padera R.F. Jr, Pillai S. Massachusetts Consortium on Pathogen Readiness

Specimen Working Group. Loss of Bcl-6-Expressing T Follicular Helper Cells and Germinal Centers in COVID-19 // *Cell*. 2020. Vol. 183 (1). P. 143-157. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.025.

43. McMillan P., Uhal B.D. COVID-19 – A theory of autoimmunity to ACE-2 // *MOJ Immunol*. 2020. Vol. 7 (1). P. 17-19. DOI: 10.3389/582166fimmu.2021.

44. Nakou E., De Garate E., Liang K., Williams M., Pennell D.J., Bucciarelli-Ducci C. Imaging Findings of COVID-19-Related Cardiovascular Complications // *Card Electrophysiol Clin*. 2022. Vol. 14 (1). P. 79-93. DOI: 10.1016/j.ccep.2021.10.008.

45. 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. 5 (7). P. 811-818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

46. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021. № 17 (2). С. 256-262. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-04-08.

47. Князева А.И. Ожирение и ишемическая болезнь сердца у пациентов в постковидном периоде // *Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: материалы XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей*. 2022. Т. XXV. С. 385-386

48. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 // *JAMA*. 2020. № 324 (6). P. 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.

49. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации // *Пульмонология*. 2020. № 30 (5). С. 688-699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.

50. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C., Pujol J.C., Klaser K., Antonelli M., Canas L.S., Molteni E., Modat M., Jorge Cardoso M., May A., Ganesh S., Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan E.L., Menni C., Williams F.M.K., Franks P.W., Chan A.T., Wolf J., Ourselein S., Spector T., Steves C.J. Attributes and predictors of long COVID // *Nat. Med*. 2021. Vol. 27 (4). P. 626-631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.