

**ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

На правах рукописи

АГЕЙКИН Алексей Викторович

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ
СЕРДЦА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3.1.22 - Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

Денис Валериевич Усенко

Москва

2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Новая коронавирусная инфекция - современный взгляд на патогенез.....	14
1.2. Иммуно-патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекций.....	30
Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Общий дизайн исследования.....	41
2.2. Клиническая характеристика пациентов.....	42
2.3. Характеристика методов исследования.....	45
2.4. Статистические методы исследования.....	50
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
3.1. Структура клинико-лабораторных вариантов поражения сердца у больных новой коронавирусной инфекцией.....	52
3.2. Оценка динамики клинико-лабораторных и инструментальных показателей поражения сердца у больных новой коронавирусной инфекцией	69
3.3. Динамика сывороточных уровней цитокинов и антиммиокардиальных антител при новой коронавирусной инфекций и их роль в поражении сердца.....	87
3.4. Оценка вероятности развития поражения сердца после перенесенной новой коронавирусной инфекций	96
Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	119
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19) остается одной из ключевых проблем в области здравоохранения на протяжении последних двух лет, унеся более 6 миллионов жизней. Общее число заболевших НКИ превысило 530 млн, в том числе в Российской Федерации – 18 млн, из которых более 370 тысяч случаев завершились летальным исходом [233].

Клинические проявления COVID-19 варьируются от бессимптомного носительства до тяжелого вирусного поражения легких, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности. Тяжесть течения COVID-19 ассоциирована с наличием факторов риска и коморбидной патологии, при этом около 3-20% пациентов нуждаются в госпитализации, из них до 30% требуют лечения в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [153,176,229].

При COVID-19 выявлен широкий спектр внелегочных проявлений, в первую очередь – поражение сердечно-сосудистой системы - аритмия, острое миокардиальное повреждение и миокардит, впервые возникшая кардиомиопатия, инфаркта миокарда, тромбоэмболия и сердечная недостаточность [6]. Данные о частоте и структуре указанных осложнений существенно различаются и представлены главным образом при тяжелой форме COVID-19. Так, острое повреждение миокарда развивалось у 62,9% больных тяжелой формой COVID-19 в возрасте старше 65 лет, у пациентов с ОРДС – 34,1% [134,238].

У 20–30% госпитализированных пациентов с COVID-19 в остром периоде регистрируются биохимические признаки повреждения миокарда, о чем свидетельствует повышение уровня тропонина I выше 99-го перцентилля [95]. В ряде исследований было установлена прогностическая значимость оценки уровня высокочувствительного тропонина (hsTnI) при COVID-19 - лица с уровнем hsTnI ≥ 14 пг/мл с большей вероятностью нуждались в

госпитализации в ОИТ (62,5% по сравнению с 24,7%), искусственной вентиляции легких (43,5% против 4,7%) и чаще имели летальный исход (18,8% против 0%) по сравнению с пациентами с уровнем TrT < 14 пг/мл [180,183,226]. Такие данные при среднетяжелой форме COVID-19 в доступной литературе в настоящее время не представлены.

Поражение сердца при инфекции COVID-19 в первую очередь связывают с прямой инвазией вируса в кардиомиоциты с последующей их гибелью, поражением эндотелиальных клеток сосудов с развитием эндотелиита, изменением транскрипции клеток тканей сердца, активацией комплемента и комплемент-опосредованной коагулопатией и микроангиопатией, снижением экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ2) и нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вегетативной дисфункцией [29,42,207].

Важную роль в патогенезе COVID-19 играет системный воспалительный ответ вследствие пролиферации и гиперактивности Т-лимфоцитов и макрофагов. В контексте поражения сердца при COVID-19 повышение уровня цитокинов и хемокинов связывают как с воспалительным повреждением тканей сердца, так и с последующим фиброзом и рубцеванием сердечной ткани вследствие гиперпродукции трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β) [73,175,213]. Однако роль ключевых иммунных медиаторов – интерлейкина (ИЛ) – 6, ИЛ-17, интерферона (ИФН)- α , макрофагального белка воспаления (MIP)-1b в патогенезе поражения сердца и ранней их диагностике до настоящего времени до конца не изучена. Интеграция генома вируса SARS-CoV-2 в ДНК инфицированных клеток человека, которые затем могут экспрессироваться в виде химерных транскриптов, при сохраняющейся активации иммуно-воспалительно-прокоагулянтного каскада в сочетании с аномальным персистирующим гиперактивным иммунным ответом и выработкой аутоантител рассматривается в качестве патогенетического механизма ряда сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 [14]. Также

важное значение имеет воспаление и/или повреждение коронарной бляшки или её разрыв, что ведет к острой ишемии миокарда [213].

Установлено, что ранее существовавшие сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания повышают риск тяжелого течения и смертности при COVID-19 в 5–10 раз [142]. В то же время, возникновение сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 повышает риск летального исхода на 20-40% [95], что свидетельствует о важности изучения двунаправленного взаимодействия между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и патофизиологией COVID-19. Особое внимание в этом случае отводится ранней диагностике поражения сердца и развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как сердечная недостаточность, миокардит, перикардит, ишемия и аритмия у больных COVID-19 не имеющих в анамнезе ССЗ [100]. Повышение уровня тропонина I (Tr I) выше 99-го перцентиля и мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) по данным наблюдений регистрировалось у 8–28% пациентов с COVID-19 и коррелировало с тяжестью течения заболевания, а также риском летального исхода [172].

При инфекции COVID-19 наряду с изменением уровня тропонина I и NTproBNP отмечается повышение уровня С-реактивного белка, ферритина и D-димера, что указывает на усиление системного воспаления и механизмов тромбообразования. Повышение указанных показателей обуславливает развитие острого коронарного синдрома (ОКС) и его осложнений [143]. Своевременное их определение позволяет оценить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19 [73,175,213].

В настоящее время особое внимание уделяется изучению исходов повреждения сердца в остром периоде COVID-19, которые, по мнению ведущих ученых, могут включать возникновение постковидной гипертонии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности [83, 236]. Однако их частота в настоящее время не определена, что требует проведения соответствующих научных исследований и разработки эффективных инструментов прогнозирования и ранней диагностики.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени проанализированы некоторые аспекты поражения сердца при COVID-19. Установлены следующие варианты поражения миокарда: острое миокардиальное повреждение; миокардита (как прямого вирусного, так и вирус-негативного лимфоцитарного); поражение структур сердца в рамках генерализованного эндотелиита, обусловленное воздействием цитокинов и аутоантител повреждение миокарда [216]. Острое миокардиальное повреждение (ОМП), обычно определяемое как повышение уровня кардиального Тг I выше 99-го перцентиля от верхней границы нормы, наблюдается более чем у 20% госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 и связано с более чем 3-кратным ростом смертности по сравнению с пациентами без повреждения миокарда [74,197]. Вероятное участие аутоантител в повреждении миокарда при инфекции COVID-19 было изучено в исследовании Благовой О.В (2020), продемонстрировавшей их повышение у 73% обследованных в остром периоде заболевания [2]. Было показано, что аритмия, второе по значимости и распространённости сердечное осложнение при COVID-19, регистрировалась у 16,7% госпитализированных пациентов, в том числе, у 44% пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии [141,222]. Нарушения миокардиальной функции, снижение фракции выброса или дилатационная кардиомиопатия по данным УЗИ были выявлены в 48% случаев [189].

Однако, в большинстве работ изучение поражения сердца проводилось преимущественно у больных тяжелой формой COVID-19, без учета наличия сопутствующих ССЗ, а также оценки взаимосвязи иммунологических, биохимических и инструментальных исследований.

На основании вышеизложенного представляется целесообразным проведение исследования, направленного на разработку клинико-лабораторных критериев прогнозирования поражения сердца при среднетяжелой форме COVID-19.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и прогнозирования поражений сердца при НКИ на основании изучения клинико-лабораторных и иммунопатогенетических особенностей заболевания.

Задачи исследования

1. Определить частоту и структуру поражения сердца при среднетяжелой форме НКИ.
2. Оценить динамику изменения биохимических и инструментальных параметров повреждения миокарда при среднетяжелой форме НКИ.
3. Оценить динамику уровней ИЛ-6, ИФН- α , ИЛ-17, МIP-1b у больных НКИ и определить их роль в патогенезе поражения сердца.
4. Разработать алгоритм диагностики и прогнозирования риска поражения сердца в остром периоде и периоде реконвалесценции НКИ

Научная новизна

Впервые в отечественной практике при среднетяжелой форме НКИ представлены частота и структура вариантов поражения сердца в остром периоде заболевания, а также определены факторы риска развития постинфекционной кардиальной патологии.

Впервые при НКИ проанализированы и установлены корреляционные взаимосвязи уровней цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17) и хемокинов (MIP-1b) с биохимическими маркерами миокардиального повреждения (тропонин I) и миокардиальной дисфункции (NTproBNP). Повышение уровня антимиокардиальных антител у больных НКИ на фоне гиперпродукции ИЛ-17, ИЛ-6 и MIP-1b свидетельствует о сочетанном воспалительном и аутоиммунном механизме повреждения миокарда с нарушением сердечной функции, приводя к развитию сердечной недостаточности.

Впервые проведен анализ динамики лейкоцитарных индексов у больных COVID-19 и определена диагностическая значимость повышения ядерного и лейкоцитарного индексов в прогнозировании развития поражения сердца.

Впервые разработан алгоритм комплексной оценки параметров биохимических и иммунологических маркеров повреждения миокарда, цитокинового статуса и инструментальной диагностики, для прогноза и ранней диагностики поражения сердца при НКИ.

Теоретическая и практическая значимость работы

На современном методическом уровне представлена характеристика, частота и структура поражения сердца у больных среднетяжелой формой НКИ. Полученные новые сведения дополняют знания об иммунопатогенезе НКИ и механизмах повреждения миокарда с нарушением сердечной функции, приводящей к развитию сердечной недостаточности.

Впервые дана комплексная оценка биохимических параметров и иммунологических маркеров повреждения миокарда в острый период и период ранней реконвалесценции НКИ и выявлена взаимосвязь динамики показателей цитокинового профиля с маркерами поражения сердца.

Предложен научно-обоснованный алгоритм диагностики поражения сердца в остром периоде НКИ и прогноза риска развития острого миокардиального повреждения, аритмии, ишемии и инфаркта миокарда в периоде реконвалесценции, что позволит своевременно оценить прогноз поражения сердца и улучшить качество оказания медицинской помощи с персонализированным подходом к тактике ведения пациентов из группы риска.

Методология и методы исследования

Теоретической основой настоящего исследования послужил критический анализ трудов отечественных и зарубежных авторов, изучавших проблему НКИ, с последующей формулировкой цели и задач.

Объект исследования – 180 больных НКИ, госпитализированные в стационар ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (г. Пенза) в 2020 – 2021 году с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1), среднетяжелая форма». Дизайн исследования предполагал динамическую оценку состояния сердца с использованием клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики. Дополнительно все включенные в исследование пациенты проходили стандартное клиническое-лабораторное обследование, регламентированное временными клиническими рекомендациями по новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Дополнительно производился анализ уровней биохимических, иммунологических и кардиоспецифических показателей:

1. цитокины и хемокины: ИФН- α , ИЛ-6, ИЛ-17, МIP-1b.
2. маркеры кардиального повреждения: тропонин I и БСЖК; маркер миокардиальной дисфункции - NTproBNP.
3. определение уровня антимииокардиальных IgG-антител

Анализ данных маркеров производился при госпитализации, в период ранней реконвалесценции (спустя 2 недели от момента госпитализации) и в период поздней реконвалесценции (спустя 3 месяца от момента госпитализации).

Все полученные данные систематизированы и обработаны с использованием современных статистических методов и изложены в главе результатов исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации и определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Инфекция COVID-19 сопровождается клинически значимым поражением сердца у 31,1% больных, оцениваемым по данным определения уровня тропонина I и NTproBNP в крови, ЭКГ и ЭхоКГ-диагностики. В 19,5% случаев в остром периоде заболевания наблюдается изолированное повышение тропонин I без нарушения функции сердца и развития острого коронарного синдрома.
2. У больных среднетяжелой формой COVID-19 диагностическую значимость при оценке риска поражения сердца имеют наличие отягощенного преморбидного фона, высокие показатели ядерного индекса, нейтрофильно-лимфоцитарного коэффициента и индекса сдвига лейкоцитов в начале заболевания, уровня СРБ, ферритина с нарастанием в динамике и корреляция этих параметров с высоким уровнем тропонина I и NTproBNP.
3. Провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b, а также уровень антимиеокардиальных антител при инфекции COVID-19 отражают динамику воспалительного и аутоиммунного патогенетических механизмов поражения миокарда.
4. После перенесенной инфекции COVID-19 у 20% лиц определяется средний риск развития ишемической болезни сердца, что требует динамического наблюдения.

Личное участие автора в получении результатов

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах исследования: разработка дизайна исследования, отбор исследованных пациентов группы наблюдения в соответствии с критериями включения, осмотр и ведение больных с НКИ в период наблюдения.

Автором лично выполнен обзор современных зарубежных и отечественных литературных источников, проведена оценка клинико-иммунологических и биохимических маркеров поражения сердца, осуществлена статистическая обработка полученных результатов. На

основании полученных данных автор самостоятельно обосновал и сформулировал выводы и разработал алгоритм прогнозирования поражения сердца при НКИ.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Научные положения и практические рекомендации, приведенные в диссертационной работе, основаны на анализе достаточного объема клинико-лабораторного материала. В научно-квалификационной работе используются современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований.

Материалы диссертационной работы активно используются в проведении лекционных и практических занятий для студентов, ординаторов, врачей на кафедре «Микробиология, эпидемиология и инфекционные болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», а также образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Основные положения работы были доложены и обсуждены в рамках:

- XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (24-26 мая 2021 года, Москва) (доклад, тезисы);

- I Интернет конференции «Покровские чтения» (1-3 ноября 2021 года, Москва) (доклад);

- XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (28-30 марта 2022 года, Москва) (доклад, тезисы);

- XXXII университетской научно-практической конференции обучающихся и научно-педагогических работников «Актуальные проблемы науки и образования» (11-15 апреля 2022 года, Пенза) (доклад, тезисы);

Апробация работы проведена 07.06.2022 г. на заседании апробационной комиссии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (Протокол №47 от 07.06.2022г.)

Соответствие паспорту научных научной специальности

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни» как области клинической медицины, изучающей этиологию, клинико-иммунологические особенности, а также подходы к диагностике, лечению и прогнозированию факторов риска и исходов инфекционных болезней у человека, в частности, новой коронавирусной инфекции.

Публикации

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 8 печатных работах, из которых 3 в журналах, рекомендованных в перечне рецензируемых научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах, содержит 19 таблиц, 27 рисунков. Состоит из введения, обзора современной литературы, описания методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы списка литературы, включающего 257 источников, из них 6 – на русском языке и 251 - на английском языке.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Новая коронавирусная инфекция - современный взгляд на патогенез

Коронавирусы (семейство *Coronaviridae*) являются распространенными патогенами человека и животных. Эндемичными для человека являются четыре коронавируса – коронавирус человека (HCoV) NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1, способные поражать дыхательные пути, вызывая симптомы респираторной инфекции. За последние два десятилетия три зоонозных коронавируса (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и SARS-CoV-2) стали патогенными для людей после распространения из животных резервуаров [60, 121, 174, 243]. SARS-CoV возник в Китае и вызвал эпидемию в 2003 году, тогда как MERS-CoV в настоящее время вызывает периодические вспышки на Ближнем Востоке. SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, был впервые обнаружен в г.Ухань (Китай), в конце 2019 года у группы пациентов с пневмонией [254]. Эти три вируса могут размножаться в нижних дыхательных путях и вызывать потенциально смертельный острый респираторный дистресс синдром (ОРДС).

Пандемия COVID-19 продолжает вызывать огромный глобальный кризис в области здравоохранения, унесший более 6 миллионов жизней. От 3 до 20% больных COVID-19 нуждаются в госпитализации [1,2], из которых значительная часть (10-30%) требует интенсивной терапии [3,56,106], что вызывает большую нагрузку на систему здравоохранения. Общий уровень летальности при COVID-19 составляет около 1% [153].

SARS-CoV-2, который имеет сходство последовательностей с SARS-CoV на 79%, принадлежит к роду *Sarbecovirus* [48]. РНК вируса кодирует набор структурных белков (мембранный белок, нуклеокапсидный белок, оболочечный белок и шиповидный гликопротеин), неструктурных белков (большинство из которых составляют вирусный комплекс репликации и транскрипции) и вспомогательных белков. Структурные белки вместе с

липидным бислоем, полученным от хозяина, образуют оболочечный вирион (или вирусную частицу), который доставляет вирусную геномную РНК в клетку. Дополнительные белки незаменимы для репликации, но также способствуют ускользанию от иммунной системы человека [184,220,232]. Основной детерминантой тропизма коронавируса является шиповидный гликопротеин, который образует тримеры на поверхности вирионов [97]. Спайковый белок состоит из двух субъединиц: субъединицы S1, которая связывается с «входным» рецептором хозяина - ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2) [253], и субъединицы S2, которая обеспечивает слияние мембран. Эти две субъединицы разделены сайтом S1-S2, который содержит фуриновую протеазу и расщепляется в вируспродуцирующей клетке. После связывания с АПФ2 на клетке-мишени шиповидный белок расщепляется трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2 в S2'-сайте [24,92,135]. Это расщепление активирует тримеры субъединицы S2 для слияния липидных бислоев вируса и хозяина, высвобождая вирусный рибонуклеопротеиновый комплекс в клетку. Другой путь проникновения, который может быть использован вирусом, - эндосомальный, через который катепсины могут расщеплять спайковый белок, но этот путь менее эффективно реализуется в первичных эпителиальных клетках [24,91,125,163]. Предполагается, что другие корцепторы (например, нейропиплин 1) и протеазы (например, катепсин L, трансмембранные сериновые протеазы 13, 11D (TMPRSS13, TMPRSS11D) также участвуют в проникновении SARS-CoV-2 [31,50,90,227], но их соответствующий вклад в патогенез SARS-CoV-2 остается неясным [24].

Первыми клетками-мишенями SARS-CoV-2 во время естественной инфекции у людей являются клетки реснитчатого эпителия носоглотки или трахеи, а также обонятельные клетки слизистой оболочки носа [36-38]. После проникновения геном SARS-CoV-2 непосредственно инициирует синтез вирусных белков, включая белки репликазы [118,165]. Считается, что основным цитоплазматическим рецептором распознавания образцов (PRR), способным обнаруживать SARS-CoV-2, является белок, ассоциированный с

дифференцировкой меланомы (MDA5) [191,239], который распознает длинные двухцепочные РНК (дцРНК) и инициирует сигнальный каскад, способствующий транскрипции интерферонов типа I и типа III. Интерфероны и хемокины также продуцируются соседними эпителиальными клетками и тканевыми иммунными клетками (например, нейтрофилами и макрофагами) в ответ на появление SARS-CoV-2 с использованием эндосомальных Toll-подобных рецепторов (TLR) или паракринных эффектов локально продуцируемых интерферонов [110,115,193]. Интерфероны сигнализируют аутокринным и паракринным образом, чтобы вызвать стимуляцию активности интерферон-стимулированных генов, которые участвуют в реализации прямых или косвенных (привлечение иммунных клеток) противовирусных эффектов. В то же время выработка цитокинов также способствует развитию адаптивного В- и Т-клеточных ответов, направленных на элиминацию вируса. Если вирус не элиминируется за счет врожденных или адаптивных реакций, он может распространиться в нижние дыхательные при вдыхания вирусных частиц из верхних дыхательных путей или путем постепенного распространения по трахеобронхиальному дереву. В качестве альтернативы начальным очагом инфекции могут быть нижние дыхательные пути. В конечном итоге это может привести к инфицированию альвеол, вызывая воспаление и ограничивая газообмен. Как *in vivo*, так и *in vitro* было показано, что в альвеолах SARS-CoV-2 в первую очередь поражает альвеолоциты 2 типа (AT2) [93,96,108,124,126,190,240]. В то время как альвеолоциты 1 типа (AT1) покрывают большую часть альвеолярной поверхности и опосредуют газообмен, клетки AT2 секретируют легочный сурфактант, необходимый для снижения поверхностного натяжения в альвеолах во время дыхания и предотвращения их ателектазирования. Кроме этого, клетки AT2 являются клетками-предшественниками клеток AT1 в легком взрослого человека [17].

Клинические проявления COVID-19

SARS-CoV-2 передается воздушно-капельным и аэрозольным путем, а средний инкубационный период составляет 4–5 дней до появления симптомов,

хотя в некоторых случаях инфекция протекает бессимптомно [127,128,132,81]. У большинства пациентов наблюдаются легкие или умеренные клинические проявления респираторного заболевания, такие как кашель, лихорадка, головная боль, миалгия, а также диарея [38,44,81]. Тяжелое заболевание обычно развивается через 1 неделю после появления симптомов. Наиболее частым симптомом тяжелого заболевания является одышка, которая является результатом гипоксемии [252]. Вскоре после появления одышки и гипоксемии у пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается прогрессирующая дыхательная недостаточность, что соответствует критериям ОРДС [75], который идентифицируется по тяжелой нарастающей гипоксемии и характерной рентгенографической картине с двусторонними затемнениями, возникающими в течение 7 дней после воздействия различных предрасполагающих факторов [182]. У пациентов с COVID-19 с гипоксической дыхательной недостаточностью имеются признаки системного гипервоспаления, включая высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли (TNF), а также повышенные концентрации маркеров воспаления, включая D-димер, ферритин и С-реактивный белок (СРБ) [44,54]. Сывороточные уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF во время госпитализации являются предикторами исхода пациентов [68]. Тяжелая форма COVID-19 может также привести к внелегочным заболеваниям, включая желудочно-кишечные симптомы и острое повреждение сердца, почек и печени, вызывая при этом сердечные аритмии, рабдомиолиз, коагулопатии и шок [23]. Несмотря на низкий уровень идентифицированной РНК SARS-CoV-2 в некоторых органах [25,30,177,], до настоящего времени дискутируется вопрос о степени прямого вирусного поражения. Очевидно, что SARS-CoV-2 также может заражать кишечник, а желудочно-кишечные симптомы возникают относительно часто, однако неизвестно, как кишечная дисфункция способствует развитию тяжелого течения COVID-19. Имеются также доказательства выделения вирусной РНК с фекалиями [46,223].

Пожилой возраст, ожирение и мужской пол являются общепризнанными факторами риска развития тяжелой формы COVID-19 [78,127,157,164,231]. Сопутствующие заболевания включают гипертонию, сердечную недостаточность, аритмии, сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность и заболевания легких [105]. Кроме того, существует генетическая предрасположенность к развитию тяжелой формы COVID-19, что важно для понимания патофизиологии SARS-CoV-2. Полногеномные ассоциативные исследования выявили связанные локусы, содержащие варианты в *DPP9* и *FOXP4* [101,171], которые были ассоциированы с легочным фиброзом [67], а также варианты генов хемокиновых рецепторов *CXCR6* и *CCR 9*, предрасполагающих к развитию тяжелой формы COVID-19 [101, 171,196]. Кроме того, генетическая предрасположенность к тяжелой форме COVID-19 связана с генами, участвующими в TLR3-зависимой и TLR7-зависимой индукции и амплификации интерферона I типа [13,245], а также с рецепции интерферона I типа [82]. Эти данные указывают на важную роль передачи сигналов интерферона в борьбе с SARS-CoV-2. В ряде исследований была установлена связь с тяжелой формой COVID-19 и продукцией нейтрализующих аутоантител к интерферону- α (IFN- α) [18,120]. Эти антитела присутствуют примерно у 4% неинфицированных лиц старше 70 лет и, по оценкам экспертов, являются причиной примерно 20% смертей при COVID-19 [19].

Диффузное альвеолярное повреждение и ОРДС, ассоциированные с COVID-19

Гистологическое исследование случаев ОРДС выявило распространенную картину гистологического повреждения легких, известную как диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) [34]. Термин «диффузное альвеолярное повреждение» был введен Katzenstein в 1976 г. для описания типа повреждения легких, характеризующегося «повреждением клеток эндотелиальной и альвеолярной выстилки, которое приводит к экссудации

жидкости и клеток и в некоторых случаях прогрессирует до обширного интерстициального фиброза» [109]. ДАП обычно характеризуется начальной экссудативной фазой с отеком, гибелью эпителия, гиалиновыми мембранами и воспалением. За этим следует пролиферативная (или организующая) фаза с гиперплазией клеток АТ2 в попытке регенерировать альвеолы. В некоторых случаях может быть фиброзная фаза с фиброзом в пределах альвеолярных перегородок. Клинически ОРДС может быть обусловлен широким спектром предрасполагающих факторов, в том числе вирусной инфекцией.

Гистологическое исследование тканей легких, умерших от COVID-19, показало, что ДАП является преобладающим типом повреждения легких [35]. В легких, умерших от COVID-19, наблюдаются признаки гиалиновых мембран, экссудативной и пролиферативной фаз с интерстициальным и внутриальвеолярным отеком, гибели пневмоцитов, тромбоза микрососудов, капиллярный застой и гиперплазия клеток АТ2 [35,159]. Гибель пневмоцитов была подтверждена секвенированием отдельных клеток и иммуноокрашиванием материала легких умерших от COVID-19, которые выявили снижение числа клеток АТ2 и АТ1 по сравнению с нативным материалом легких контрольной группы людей, причиной смерти которых были другие заболевания [43,53,158].

Гибель или повреждение альвеолярных клеток приводит к разрушению альвеолярного эпителия, что вызывает еще одну ключевую особенность экссудативной фазы ДАП, наблюдаемую при COVID-19: дисбаланс между активацией коагуляции и ингибированием фибринолиза [195]. Этот процесс приводит к образованию гиалиновых мембран, которые являются богатыми фибрином экссудатами, которые «запечатывают» альвеолы от накопления жидкости, но также ограничивают обмен кислорода [98]. Тот же процесс отвечает за образование фибриновых тромбов, которые обнаруживаются в мелких артериальных сосудах (диаметром менее 1 мм) в наиболее тяжелых случаях COVID-19 [32,116,117,206]. Пациенты с фибриновыми тромбами и повышенным уровнем D-димера, продуктами деградации фибрина, которые

накапливаются при фибринолизе [103] имели фатальные исходы при COVID-19 [10,79,252]. Низкое количество тромбоцитов также связано с тяжелой формой COVID-19 [105]. Было показано, что раннее начало профилактической антикоагулянтной терапии предотвращает тяжелое заболевание и смерть госпитализированных пациентов с COVID-19, что свидетельствует о важной роли коагуляции в патофизиологии SARS-CoV-2 [186]. Протромботическое состояние, наблюдаемое у пациентов с COVID-19, напоминает процесс, известный как иммунотромбоз, при котором иммунная система и система свертывания взаимодействуют, чтобы блокировать патогены и ограничивать их распространение [28,62].

Одним из сложных вопросов остается причина дисбаланса в системе свертывания крови при COVID-19, пусковым фактором которого может явиться начинающееся повреждение альвеолярного эпителия. Широкое разнообразие стимулов, таких как гипоксия, цитокины, хемокины, а также связанные с повреждением молекулярные паттерны, могут индуцировать состояние «утечки» как в эндотелии, так и в эпителии, с разрушением межклеточных связей [161,162]. Эти стимулы вызывают активацию эндотелия и могут привести к гибели эндотелиальных клеток. Несмотря на то, что вирусные частицы обнаруживаются внутри эндотелиальных клеток, остается не ясным факт репликации вируса в них. В нормальных физиологических условиях тканевой фактор свертывания находится внутри эндотелиальных клеток и в тканях, а при разрушении эндотелия сосудистые факторы свертывания могут взаимодействовать с тканевым фактором, запуская внешний путь коагуляции и в конечном итоге приводя к расщеплению фибриногена до фибрина – основного компонент сгустков и гиалиновых мембран [169]. Повреждение ткани также может запускать внутренний путь коагуляции посредством активации фактора XII [1]. В то же время тромбоциты герметизируют обнаженный субэндотелиальный внеклеточный матрикс, чтобы остановить «утечку» и предоставить факторы для поддержания коагуляции [205]. Иммунные клетки, привлекаемые цитокинами и

хемокинами, также способствуют свертыванию крови [52]. Моноциты, а также микровезикулы, происходящие из моноцитов, могут презентировать тканевой фактор на своей поверхности [28,52]. Нейтрофилы высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) [168,201], которые могут напрямую активировать фактор XII. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 нейтрофилы экспрессируют высокие уровни тканевого фактора и высвобождают NETs, покрытые тканевым фактором, что может дополнительно способствовать свертыванию крови [201]. NETs управляют коагуляцией, рекрутируя тромбоциты, которые, в свою очередь, могут высвободить провоспалительные цитокины во внеклеточных везикулах [192]. В свою очередь, активированные тромбоциты взаимодействуют с нейтрофилами, чтобы стимулировать NETosis (образование NETs) [170]. Также известно, что SARS-CoV-2 может запускать активацию комплемента, в частности, лектинового пути, приводящего к генерации фрагмента расщепления C5a, который увеличивает экспрессию тканевого фактора нейтрофилами [104]. Недавно у пациентов с тяжелой формой COVID-19 была идентифицирована популяция Т-клеток, экспрессирующих CD16 [71], определяющих опосредованную иммунными комплексами дегрануляцию и цитотоксичность. Эти клетки способствуют повреждению эндотелиальных клеток микрососудов и высвобождению хемокинов ИЛ-8 и CCL2. Другим фактором, который, вероятно, будет способствовать свертыванию крови в легких у людей с COVID-19, является эпителиальная продукция ИЛ-6, который индуцирует транскрипцию факторов свертывания крови в печени и тканевого фактора в эндотелии. Повышенные уровни циркулирующего ИЛ-6 являются предикторами тяжелого течения COVID-19 [54,70, 88]. В недавнем исследовании было проверено действие моноклонального антитела тоцилизумаба к ИЛ-6 против тяжелого COVID-19. Было продемонстрировано, что эта терапия увеличивает выживаемость и вероятность выписки из больницы на 28 день у пациентов, получающих кортикостероиды [80].

Путь фибринолиза противодействует образованию фибриновых тромбов. Этот путь подавляется ингибитором активатора пламиногена 1 (PAI1; также известен как SERPINE1). PAI1 ингибирует активатор тканевого пламиногена и урокиназу, которые активируют фибринолиз, превращая пламиноген в его активную форму, разрушающую фибрин, плазмин. Экспрессия PAI1 сильно повышена при COVID-19, а высокие уровни PAI1 связаны с ухудшением респираторного статуса [152,257], что способствует дисбалансу свертывания крови, наблюдаемому при тяжелой форме COVID-19. Повышенная экспрессия PAI1 также наблюдалась у мышей, инфицированных SARS-CoV [76]. Экспрессия PAI1 индуцируется интерфероном и ингибирует проникновение вируса гриппа А путем противодействия протеолитической активации белка гемагглютинаина с помощью TMPRSS2 [55]. Поскольку SARS-CoV-2 также использует TMPRSS2 для протеолитической активации [55,152], PAI1 может также оказывать противовирусное действие против SARS-CoV-2. В целом результаты показывают, что репликация SARS-CoV-2 в нижних отделах легких вызывает повреждение альвеолярного эпителия и эндотелия, вызывая дисбаланс коагуляции и фибринолиза с участием фибрина, цитокинов, хемокинов, тромбоцитов, моноцитов, нейтрофилов, NET, активации комплемента и PAI1.

Роли и фенотипы иммунных клеток при ОРДС, ассоциированном с COVID-19

Повреждение эпителия и воспаление привлекают иммунные клетки. На гистологических срезах легких при COVID-19 выявляются инфильтраты иммунных клеток, которые в основном состоят из макрофагов (в просвете альвеол) и лимфоцитов (в интерстиции) [35]. Секвенирование отдельных клеток постмортальной легочной ткани после COVID-19 указывает на повышенную инфильтрацию моноцитов и макрофагов по сравнению с неинфицированными легкими. Также отмечается, что макрофаги, происходящие из моноцитов, и альвеолярные макрофаги, в данном случае были aberrантно активированы [158]. В крови у пациентов с легкой формой COVID-19 были

повышены уровни моноцитов, экспрессирующих высокие уровни HLA-DR, тогда как у пациентов с тяжелой формой COVID-19 были моноциты, экспрессирующие низкие уровни одного из главных комплексов гистосовместимости HLA-DR [194], что свидетельствует о дисфункции моноцитов [218]. Макрофаги, происходящие из моноцитов, по-разному экспрессируют две длинные некодирующие РНК (*NEAT1* и *MALAT1*), участвующие в aberrантной активации макрофагов и нарушении Т-клеточного иммунитета [89]. Альвеолярные макрофаги обнаруживают сильно сниженную экспрессию мРНК и белка рецептора тирозин-киназы - AXL, что важно для клиренса апоптотических клеток, что необходимо для уменьшения воспаления во время регенерации тканей [57]. ИЛ-1 β , продуцируемый моноцитами или макрофагами, и ИЛ-6, продуцируемый эпителиальными клетками, стали уникальными особенностями инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с другими типами вирусной и бактериальной пневмонии [158]. Секвенирование отдельных клеток легких пациентов со смертельным исходом от COVID-19 показало повышенный уровень дендритных клеток (ДК), макрофагов и естественных клеток-киллеров (НК) [53]. Кроме этого, не было обнаружено значительного увеличения уровней Т-клеток при анализе секвенирования отдельных клеток посмертных тканей легких по сравнению с группой контрольных тканей нативного материала. Это указывает на то, что лимфоциты, видимые в гистологических срезах при аутопсии, могут быть преимущественно НК-клетками. Повышенные уровни циркулирующих адаптивных НК-клеток и увеличение уровней активированных НК-клеток, содержащих высокие уровни цитотоксических белков, также были связаны с тяжелым заболеванием [155]. Низкий уровень Т-клеточной инфильтрации может свидетельствовать о том, что нарушение Т-клеточного ответа способствует летальному исходу при COVID-19. В исследовании, в котором проводилось секвенирование отдельных клеток жидкости бронхоальвеолярного лаважа, полученной от пациентов с тяжелой формой COVID-19 (в течение 48 часов после интубации), наблюдалось обогащение

моноцитами, а также CD8-Т-клетками, по сравнению с контрольной группой без пневмонии [77]. В тяжелых случаях были более высокие уровни провоспалительных макрофагов, но более низкие уровни миелоидных ДК, плазмацитоидных ДК и Т-клеток [6]. Нарушение функции В-клеток у онкологических больных, заразившихся COVID-19, не было связано с повышенной смертностью, тогда как отсутствие адекватного ответа CD8⁺ Т-клеток коррелировало с более высокой вирусной нагрузкой и повышенной смертностью [94]. Альвеолярные макрофаги, выделенные из жидкости бронхоальвеолярного лаважа, экспрессировали хемокины CCL7, CCL8 и CCL13, способные рекрутировать Т-клетки, а также моноциты через CCR2 [134]. Дополнительное усиление продукции провоспалительных цитокинов вызывает пироптоз [65, 244]. Запуск пироптоза может индуцироваться активатором воспаления NLRP1, который, как недавно было показано, непосредственно запускается dsRNA. Примечательно, что опосредованная NLRP1 активация воспаления ингибируется DPP9, а интронный вариант в гене, кодирующем DPP9, связан с тяжелой формой COVID-19 [171]. Ранее этот ген был связан лишь с легочным фиброзом [67].

Нейтрофилы первыми реагируют на многие вирусные инфекции и играют решающую роль в противовирусном иммунитете в дыхательных путях [69], однако, как упоминалось ранее, чрезмерное образование NET может быть вредным. В то время как нейтрофилы, в большом количестве наблюдаются при ОРДС, вызванном различными агентами (включая инфекционные агенты), только у 30% пациентов с тяжелой формой COVID-19 нейтрофилы обнаруживались в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [77,185]. Несмотря на то, что в периферической крови нейтрофилия обычно наблюдается у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [72,150,179], в одном из исследований количество нейтрофилов было значительно повышено у бессимптомных людей и слегка увеличено у пациентов в критическом состоянии (фенотипы этих нейтрофилов гетерогенны) [235]. В отличие от нейтрофилов бессимптомных лиц, нейтрофилы пациентов в критическом состоянии

экспрессировали белки, участвующие в воспалительных путях, дегрануляции нейтрофилов. Исследование выявило популяцию нейтрофилов, подобных предшественникам, которые экспрессировали гены, участвующие в дегрануляции, особенно у пациентов с COVID-19 и ОРДС [230]. В другом исследовании также описаны предшественники нейтрофилов, а также дисфункциональные нейтрофилы, экспрессирующие лиганд 1 запрограммированной гибели клеток 1 (PDL1) [194] в периферической крови пациентов с тяжелой формой COVID-19. В целом эти данные указывают на то, что фенотипы нейтрофилов при COVID-19 гетерогенны и что нейтрофилы могут выполнять защитную функцию на ранних стадиях и усугублять течение заболевания на более поздних стадиях инфекции.

Пролиферативная фаза ОРДС, связанного с COVID-19

Пролиферативная фаза ДАП характеризуется гиперплазией клеток АТ2, что может отражать пролиферацию клеток АТ2 в попытке регенерировать поврежденное легкое [35,159]. Гиперплазия клеток АТ2 наблюдается при ОРДС, связанном с COVID-19. Секвенирование отдельных клеток выявило, что клетки АТ1 и АТ2 пациентов с COVID-19 имели сниженную экспрессию *ETV5*, который кодирует фактор транскрипции, необходимый для поддержания идентичности клеток АТ2. Экспрессия этого гена также была связана с дифференцировкой в направлении клеток АТ1 [247]. Однако клетки АТ1 COVID-19 экспрессировали более низкие уровни *CAVI*, маркера позднего созревания клеток АТ1 [140]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что клетки АТ2 в легких COVID-19 не могут эффективно дифференцироваться в клетки АТ1 [53,158]. Недавние исследования выявили состояние клеток АТ2, связанное с повреждением легких (например, идиопатический легочный фиброз), характеризующееся неспособностью полностью дифференцироваться в клетки АТ1 [47,119,140,203]. Это состояние клеток было названо «временными предшественниками, связанными с повреждением» (DATP), «промежуточным продуктом альвеолярной дифференцировки» или «переходным состоянием клеток до АТ1» (PATS).

Относительное количество клеток в таком состоянии увеличено в легких, пораженных COVID-19, а также они экспрессируют гены, связанные с p53, передачей сигналов TNF и реакцией на гипоксию через HIF1 α [158]. Это состояние может быть связано с пролонгированной передачей сигналов интерферона, т.к. интерфероны I и III типов препятствуют восстановлению легких после инфицирования вирусом гриппа у мышей. Кроме этого, интерферон-индуцированный p53 напрямую снижает пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток [154].

Фиброзная фаза ОРДС, связанного с COVID-19

У пациентов с тяжелым ОРДС, связанным с COVID-19, обнаруживаются клинические, рентгенологические, гистопатологические и ультраструктурные признаки легочного фиброза [228]. В исследованиях также отмечена пролиферация фибробластов в легких при COVID-19 [53,158], коррелирующую с продолжительностью заболевания. Субпопуляция фибробластов экспрессирует *CTHRC1*, маркер патологических фибробластов, который может способствовать образованию патологического внеклеточного матрикса и может вызывать рубцевание легких [211]. Недавнее транскриптомное исследование отдельных клеток выявило популяцию CD163⁺, которые экспрессируют набор профибротических генов и обнаруживают сходство с макрофагами, ассоциированными с идиопатическим легочным фиброзом [228]. Примечательно, что моноциты человека, стимулированные *in vitro* с помощью SARS-CoV-2, демонстрировали аналогичный профиль транскрипции, что указывает на то, что SARS-CoV-2 непосредственно запускает этот ответ. Эти данные указывают на то, что при COVID-19 возникает фиброзная фаза, которая может нарушать регенерацию, приводя к хронической дыхательной недостаточности.

Роль интерферонов при SARS-COV-2 и их применение в лечении

Распространение SARS-CoV-2 в нижние отделы легких может быть результатом плохого или эффективно ингибированного ответа интерферона I или III типов. Помимо аутоантител к интерферону [18,19,120] и врожденных

дефектов передачи сигналов интерферона [13, 245], у пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается низкая индукция местных и системных интерфероновых ответов [85,255]. Это, по-видимому, общее явление, связанное со старением [64], включая уменьшение количества функциональных плазмоцитоидных ДК [8,64]. Дополнительно было отмечено, что экспрессия сигнальных белков mTOR снижена в плазмацитоидных ДК, указывая на то, что они могут иметь нарушенную передачу сигналов интерферона I типа [12, 33]. Хотя дети могут заразиться SARS-CoV-2 и выделять вирус в количестве, сравнимом с уровнем, выделяемым взрослыми [103], летальное заболевание у них развивается редко [164]. Недавнее исследование охарактеризовало транскрипционный ландшафт одиночных клеток в верхних дыхательных путях у детей и взрослых и обнаружило, что дети демонстрируют более высокие базальные уровни соответствующих PRR, RIG-I и MDA5 в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей, макрофагах и ДК. Кроме того, у детей наблюдались более сильные врожденные противовирусные реакции на инфекцию SARS-CoV-2, чем у взрослых. Примечательно, что на исходном уровне у детей было меньше реснитчатых клеток в носовой полости, но больше бокаловидных клеток и нейтрофилов. Одноклеточное секвенирование клеток назального эпителия пациентов с COVID-19 показало обширную индукцию интерфероновых ответов I и III типов у пациентов с легкой степенью тяжести, тогда как клетки пациентов с тяжелой степенью практически не обладали противовирусной активностью, несмотря на более высокую местную воспалительную миелоидную активность. клеточные популяции и эквивалентные вирусные нагрузки [255]. Исследования *in vitro* показали, что SARS-CoV-2 является слабым индуктором интерферона [27]. Это связано с тем, что SARS-CoV-2 защищает свою РНК от обнаружения хозяином, используя мембранные фабрики репликации и экспрессию вирусных белков, которые активно блокируют ключевые компоненты передачи сигналов RIG-I-подобных рецепторов [87,131,234]. С другой стороны, SARS-CoV-2 в большей степени

ослабляется предварительной обработкой интерфероном I типа, чем SARS-CoV [144]. По сравнению с вирусом гриппа А, SARS-CoV-2, по-видимому, в меньшей степени способен индуцировать продукцию интерферона типа I, но не может противодействовать фосфорилированию STAT1 при предварительной обработке интерфероном I типа, что приводит к прекращению репликации SARS-CoV-2. Точно так же в модели бронхоальвеолярной инфекции SARS-CoV-2 предварительная обработка низкими концентрациями интерферона типа III значительно снижала репликацию SARS-CoV-2 [124]. В этой модели интерфероны III типа были эффективны против репликации SARS-CoV-2 даже при добавлении через 24 часа после заражения.

Из исследований SARS-CoV на мышах известно, что устойчивая репликация вируса, сопровождаемая отсроченным ответом на интерферон I типа, приводит к индукции избыточной воспалительной реакции и последующей иммунопатологии легких [39]. Работа, проведенная на мышинных коронавирусах, показала, что плазмацитоидные ДК и интерферон I типа (производный от плазмоцитоидных ДК) имеют решающее значение для контроля коронавирусной инфекции [37]. Плазмацитоидные ДК специализируются на быстрой продукции больших количеств интерферона I типа в ответ на вирусы и считаются особенно важными для контроля вирусных инфекций легких [204]. Недавнее исследование SARS-CoV-2 *in vitro* показало, что эти клетки являются преобладающим источником IFN- α , который высвобождается в ответ на межклеточный контакт с инфицированными эпителиальными клетками (через комплекс интегрин α L β 2–ICAM1) в TLR7-зависимой способ [219]. Это исследование также продемонстрировало, что реактивность плазмацитоидных ДК коррелирует с тяжестью заболевания и особенно ухудшается у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Более того, у пациентов с легкой формой COVID-19 в ранние сроки были обнаружены высокие уровни IFN- α и IFN- λ в крови, тогда как уровни ИЛ-6 были повышены у лиц с тяжелыми инфекциями. У мышей, инфицированных SARS-CoV,

раннее введение интерферона I типа улучшало иммунопатологию [39], аналогично результатам, полученным с пегилированным IFN- α у макак, инфицированных SARS-CoV [84] и у мышей, инфицированных MERS-CoV [40]. У мышей, инфицированных SARS-CoV, отсроченный ответ интерферона I типа был связан с повышенным накоплением воспалительных моноцитов-макрофагов, что приводило к повышенным уровням воспалительных цитокинов, утечке из сосудов и нарушению вирусоспецифических T-клеточных ответов [39], что напоминает секвенирование отдельных клеток. [53,77,158]. Истощение воспалительных моноцитов-макрофагов с помощью лечения моноклональными антителами снижало уровни воспалительных цитокинов (CCL2, TNF и ИЛ-6) в легких и приводило к защите от летального заболевания [39], показывая, что эти клетки играют важную роль в патогенезе, вызванном коронавирусом. Напротив, недавнее исследование мышей, инфицированных SARS-CoV-2, показало, что мыши, лишенные рецептора CCR2, который опосредует хемотаксис моноцитов, имели более высокие вирусные нагрузки в легких, повышенную диссеминацию вируса в легких и повышенный воспалительный цитокиновый ответ [215]. Это указывает на то, что моноциты могут выполнять защитную функцию на ранних этапах и усугублять течение заболевания позже во время разрешения инфекции при COVID-19, подобно нейтрофилам. Эти данные согласуются с данными, полученными на мышах, инфицированных SARS-CoV-2, которые были защищены от смерти и цитокинового шока после нейтрализации TNF и IFN- γ [107]. Это исследование также показало, что комбинация этих двух цитокинов вызывает воспалительную гибель иммунных клеток, известную как паноптоз.

В целом, можно считать, что интерфероны типа I и III типов препятствуют тяжелому течению пневмонии, вызванной коронавирусом, при правильном выборе времени их экспрессии или введения. Учитывая, что SARS-CoV-2 эффективно ингибирует ранние реакции интерферона I и III типов, воспалительные реакции, индуцированные в определенных типах клеток, могут лежать в основе тяжелого заболевания. Перекрестная регуляция

между данными интерферонами и сигнальными системами ИЛ-1 β может потенциально дополнительно вызывать воспалительные реакции в отсутствие соответствующих интерфероновых ответов [221]. Секреция ИЛ-1 β запускается активацией инфламмасом в миелоидных клетках, а инфламмасы, в свою очередь, могут запускаться SARS-CoV-2. дцРНК может активировать NLRP1, тогда как некоторые вирусные белки, активация комплемента, активные формы кислорода и клеточный дебрис, содержащий двухцепочечную ДНК, могут активировать NLRP3 [221]. ИЛ-1 β представляет собой плеiotропный провоспалительный цитокин, стимулирующий воспалительные реакции. В подтверждение этого, секреция ИЛ-6 и TNF полностью устраняется *in vitro* в инфицированных SARS-CoV-2 первичных моноцитах, обработанных экзогенным антагонистом рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1RA) [70]. Таким образом, одновременное ингибирование передачи сигналов интерферона I или III типов и активация воспаления может запускать гипервоспаление, приводящее к повреждению легких и снижению регенерации легких [154].

1.2. Иммуно-патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции

Традиционно COVID-19 обсуждается в контексте поражения легких, однако у многих пациентов также развиваются различные сердечно-сосудистые осложнения [6]. Диапазон их проявлений может варьировать от незначительных, таких как боль в груди, слабость и одышка, до выраженной недостаточности левого и правого желудочков, аритмий, кардиогенного шока и внезапной сердечной смерти. Острое миокардиальное повреждение (ОМП), обычно определяемое как повышение уровня кардиального тропонина I выше 99 перцентиля от верхней границы нормы, наблюдается более чем у 20% госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 и связано с более чем 3-кратным внутрибольничным показателем увеличения смертности по сравнению с пациентами без повреждения миокарда [197].

Дифференциальная диагностика причин, вызывающих повышение уровня тропонина I в крови, на сегодняшний день является одной из ключевых задач. Данный показатель является отражением начавшегося повреждения кардиомиоцитов [41,208]. Повышение значений данного маркера возникает вследствие ишемии при тромбозе коронарных артерий (ИМ 1 типа), либо вследствие иных причин, приводящих к дисбалансу между потребностью и доставкой кислорода к миокарду (ИМ 2 типа). В свою очередь миокардит, микроангиопатия, стрессорная кардиомиопатия (Такотсубо), последствия инфекционного процесса (например, повреждение миокарда при сепсисе) могут выступать в качестве не ишемических причин повреждения миокарда при НКИ. Следовательно, чем тяжелее форма COVID-19, тем больше оснований для проведения параллели повреждения миокарда с инфекционным процессом [41].

Имеющиеся данные показывают, что COVID-19 у больных с ССЗ имеет более тяжелое течение и худший прогноз. Одно из исследований доказывает, что у 53 из 99 больных COVID-19, имевших при госпитализации поражение сердца (ИБС, ХСН, ФП), регистрировались высокие уровни креатинина, NTproBNP, тропонина I, прокальцитонина [99]. Данным пациентам стандартно были назначены сартаны, антикоагулянты и статины. Однако, даже в случае вовремя назначенной терапии летальность и частота возникновения септического шока у пациентов с ССЗ оказалась намного выше (36 % против 15 %, $p = 0,02$ и 11 % против 0%, $p = 0,02$). Кроме этого, у данных пациентов отмечалось более частое возникновение острого респираторного дистресс-синдрома, а также венозных и артериальных тромбозов. Также, повышенная летальность была связана и с более высокими значениями NTproBNP [99]. Оценивая летальность при инфекции COVID-19, в другом исследовании указывается на 2-х кратное её повышение у больных с ССЗ и повышенным уровнем тропонина I по сравнению с пациентами с нормальным его значением (37,5% против 69,4%). Летальность у больных в группе без ССЗ в данном исследовании была самой низкой – 13,3%. [198]. Отмечается, что

повышение уровня тропонина I было в большей степени свойственно для пожилых больных и больных с ССЗ (54,5% против 13,2%). Также данный показатель коррелировал с концентрацией СРБ и NTproBNP в крови. Кроме этого, высокий уровень тропонина I являлся предиктором возникновения желудочковых аритмий,

Другое исследование 671 больного тяжелой формой COVID-19, проведенное в г.Ухане, демонстрирует корреляцию высокого уровня тропонина I с пожилым возрастом, наличием ССЗ, а также высоким уровнем СРБ [198].

Корреляция повышенного тропонина I с повышенными значениями МВ-фракции креатинфосфокиназы и NTproBNP в одном из исследований также являлись независимым предиктором смерти в стационаре. При анализе стационарных 5257 больных г. Нью-Йорка с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью было выявлено, что предикторами смерти в стационаре явились возраст, наличие ИБС или ХСН [49].

Все полученные данные указывают на системное поражение органов-мишеней. Патогенетический механизм возникновения и развития COVID-19 приводит к повреждению эндотелиоцитов сосудов легких, тонкого кишечника, почек, сердца, печени, вызывая при этом системный иммунный/воспалительный ответ, прогрессирующий до запуска «цитокинового шторма» [7,129,208,217].

Дисфункция эндотелия в данном случае, как звено патогенеза развития ССЗ, также в свою очередь ухудшает течение НКИ, вызывая ряд осложнений со стороны различных органов и систем [63].

Кроме того, сердечно-сосудистой патологии de novo также оказывает влияние на течение и исход НКИ. Активация тромбообразования при COVID-19 приводит в последствии к истощению кроветворного ростка и развитию коагулопатии потребления (тромбогеморрагического синдрома) [21,26,130,210]. Это вызывает развитие тромботических/тромбоэмболических осложнений (в основном венозных) [61].

Также описано поражение сосудов мелкого калибра, обусловленное не только повышенным тромбообразованием, но и прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелий, вызывая при этом процессы запуска «иммуотромбоза» [7,129,217].

Описанные выше изменения играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Однако, отсутствие единого подхода к стандартизации проведения исследования в отношении форм поражения, диагностических, профилактических лечебных мероприятий не позволяют дать четкую характеристику частоте возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Несмотря на тропность к легочной ткани, выражающуюся в развитии интерстициального пневмонита, в большинстве случаев тяжелой формы НКИ развивается полиорганная недостаточность. Сердечно-сосудистая система также имеет сложные взаимодействия с возбудителем НКИ [56, 102].

Повреждение миокарда (ИМ, острая сердечная недостаточность, сердечные аритмии и внезапная сердечная смерть) встречается у 20-40% госпитализированных пациентов [102,188,197,237]. Пациенты с обострениями имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний (например, гипертонический криз) имеют наибольшую летальность (10,5%) после перенесенной инфекции [59,250].

На сегодняшний день исследования ведущих ученых подтверждают возникновение постинфекционной ковидной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности [83, 236]. Также в следствие развития тяжелого респираторного синдрома было заподозрено развитие тяжелого миокардита [100].

По данным УЗИ, снижение фракции выброса или дилатационная кардиомиопатия наблюдалось в 48% случаев и свидетельствовало о развитии миокардита [189]. Однако, лишь в редких случаях (10%) выполнялась биопсия миокарда [166,189]. В подтверждение этому у 61,5% обследованных пациентов, причиной смерти которых явилась ковидная пневмония, было

выявлено наличие вируса в самом сердце, что объясняет факт прямого повреждающего действия SARS-CoV-2 на миокард [137].

В другом исследовании [52] при проведении МРТ сердца у 78% пациентов в течение последующих 71 дня после подтвержденного диагноза COVID-19 наблюдалось явное поражение сердца. У 76% исследуемых выявлен повышенный уровень тропонина I, а у 60% - были выявлены признаки активного воспаления миокарда по аномальным нативным T1 и T2 на МРТ сердца [178].

Повышение уровня тропонина I при НКИ связано с комбинированным воздействием вируса на сосуды в сочетании с индуцированной протромботической эндотелиальной дисфункцией и системным сосудистым воспалением [202].

Имеется ряд данных подтверждающих, что повышение уровня тропонина I и D-димера у больных НКИ происходит наряду с элевацией сегмента ST на электрокардиограмме. Проведенная коронарная ангиография (КАГ) выявила, что более, чем в 50% случаев визуализируется обструктивное поражение коронарных артерий. Эти данные подтверждают, что повреждение сердца с повышенными уровнями тропонина I и других биохимических показателей связано с тяжелой гипоксией, сепсисом, системным воспалением, цитокиновым штормом, тромбозом и разрывом атеросклеротической бляшки на фоне прямого эндотелиального и сосудистого повреждения. Другие недавние исследования показали, что низкое отношение лимфоцитов к С-реактивному белку (СРБ) [122], соотношение тромбоцитов к лимфоцитам [181] и тромбоцитопения [122] могут быть связаны с тяжелой формой заболевания.

Таким образом, системная активация коагуляции, обусловленная как прямым воздействием вируса, так и опосредованным - через поврежденный эндотелий, будет приводить к отсроченным сердечно-сосудистым катастрофам [200].

Одним из актуальных вопросов изучения инфекции COVID-19 является роль генетической предрасположенности к избыточному иммунно-воспалительному ответу. В частности, предполагается роль полиморфизма гена ИЛ-6, что позволяет говорить о роли вируса в запуске аутовоспалительных механизмов повреждения миокарда [36,156].

Повреждение миокарда, имеющее признаки развивающегося миокардита, но не имеющее его четких критериев, связано с влиянием цитокинов и аутоантител повреждение миокарда [216].

Вероятное участие аутоантител в миокардиальном повреждении при инфекции COVID-19 было изучено в исследовании Благовой О.В (2020) [2] продемонстрировавшей их повышение у 73% обследованных в остром периоде заболевания, отражающее общую иммуновоспалительную реакцию, а также сильную корреляционную связь их уровня с выпотом в перикарде ($r>0,7$). Кроме этого, корреляционная связь аутоантител прослеживалась с наличием боли в грудной клетке и сниженным вольтажом комплекса QRS. Уровень антител к кардиомиоцитам и гладкой мускулатуре достоверно коррелировал с показателями летальности у больных COVID-19.

Активация системы коагуляции также связана с влиянием НКИ на выработку плазмина. Плазмин не только способствует распространению вирусной инфекции на ранних стадиях болезни, он также подавляет реакцию иммунной системы организма [58]. Плазмин стимулирует выработку цитокинов [133] и вызывает воспалительный процесс посредством активации различных факторов, в том числе и фактора XII/брадикинина, что приводит к развитию отека [151]. В самом начале процесса плазмин оказывает протеолитическое воздействие, в то время как на конечных этапах характер активности плазмина зависит от системы клеточной сигнализации, активируемой посредством рецепторов, что влияет на воспалительные процессы и иммунные реакции в организме.

На основании описанных клинических, инструментальных и лабораторных данных патогенетический механизм развития данного

заболевания прицельно изучается. Связывание с рецептором коронавируса происходит благодаря структурному белку S, который имеет две субъединицы. Субъединица S1 опосредует связывание, а тримерная ножка S2 опосредует слияние с зараженной клеткой. Субъединица S1 разделена на два домена, домен N-терминала (S1-NTD) и домен С-терминала (S1-CTD). Эти области опосредуют связывание с различными клеточными рецепторами, содержащими карбогидраты или белки в их связующих доменах. SARS-CoV и SARS-CoV-2 (и альфа-коронавирус HCoV-NL63) связываются через S1-CTD с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2). SARS-CoV-2 имеет большее сродство к АПФ2, чем SARS-CoV, поэтому первый при связывании вовлекает большее количество компонентов взаимодействия [224,251]. Необходимым условием для связывания SARS-CoV-2 с АПФ2 является расщепление S-протеина вируса трансмембранной серин-протеазой TMPRSS2 [92].

Для лучшего понимания связи между ССЗ и COVID-19 важно учитывать лежащую в основе патобиологию коронавирусной инфекции. SARS-CoV-2 связывается с трансмембранным белком АПФ2 (гомолог ангиотензин превращающего фермента (АПФ)) для входа в альвеолярные эпителиальные клетки II типа, макрофаги и другие типы клеток. Высокая экспрессия АПФ2 в перицитах может вести к развитию микрососудистой дисфункции [15], объясняя большую склонность к острым коронарным синдромам (ОКС).

SARS-CoV-2 вызывает спектр симптомов, известных под общим названием COVID-19, и может варьироваться от бессимптомной инфекции до тяжелого заболевания. Как симптоматические, так и бессимптомные пациенты с COVID-19 могут иметь длительные проявления заболевания после исчезновения инфекции. Долговременные эффекты были названы «длительным ковидом», но в последнее время этот синдром называют постострыми последствиями инфекции SARS-CoV-2 (PASC). Причина появления этих симптомов неизвестна. Поскольку для их развития не требуется острых симптомов, причина, скорее всего, не связана с прямым

повреждением тканей, связанным с инфекцией. Многие проявления острого COVID-19 вызваны чрезмерной активацией иммунной системы, а не прямым воздействием вируса на ткани хозяина. Одним из предложенных механизмов быстрой активации иммунной системы является индукция ренин-ангиотензиновой системы. Фермент АПФ2 является вирусным рецептором вируса SARS-CoV-2 и выражается как в мембраносвязанной, так и в растворимой форме. Биологическая функция АПФ2 заключается в превращении октапептида ангиотензина (Ang) II в ангиотензин. Ang II связывается с рецептором AT1, вызывая иммунную активацию и другие эффекты, а Ang связывается с рецептором Mas, чтобы уменьшить воспаление и вызвать другие эффекты. Таким образом, наличие более высоких уровней белка АПФ2 снижает эффекты, опосредованные активацией рецептора AT1, включая активацию иммунной системы (т.е. повышенная активность АПФ2 приводит к уменьшению воспаления). Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 приводит к снижению активности фермента. Конечным результатом является усиление воспаления во время инфекции SARS-CoV-2. Иммунная система также вовлечена в последствия после инфекции SARS-CoV-2. Например, антинуклеарные, антифосфолипидные и антиинтерфероновые антитела были обнаружены после заражения. Хотя ренин-ангиотензиновая система также может участвовать в активации иммунной системы в хронических условиях, механизм активации иммунной системы с помощью РАС не описан. Одна из возможностей заключается в том, что постоянное выделение АПФ2 приводит к снижению общего количества фермента. Устойчивое выделение происходит в течение как минимум 35 дней после острой инфекции и связано со снижением активности мембраносвязанного АПФ2 [11].

АПФ2 также напрямую регулируется цитокинами [51]. Снижение уровня АПФ2 может быть прямым следствием вирусной инфекции и / или последующих воспалительных и иммунных реакций, которые возникают в инфицированном легком. Интересно, что АПФ2 также обнаруживается в макрофагах [256], а его «нокаут» в лейкоцитах способствует воспалению

жировой ткани [209], подчеркивая роль АПФ2 в воспалительной реакции. Пациенты с SARS имеют гиперэргические иммунные и воспалительные реакции и высокие показатели смертности из-за острой дыхательной недостаточности, а также кардиальных осложнений. Например, пациенты с SARS также страдали от систолической и диастолической дисфункции и аритмии, что приводило к внезапной смерти [133, 242].

В мышинных моделях интраназальное введение SARS-CoV приводило к АПФ2-опосредованной инфекции миокарда [167]. Эти наблюдения подтверждают роль SARS-CoV в прямой инфекции миокарда, а также роль возможного причинного фактора в заболевании сердца после респираторной инфекции. В сердце мыши АПФ2 также почти полностью подавлялся на белковом уровне после перенесенной инфекции. Гиперэкспрессия АПФ2 у грызунов, опосредованная вирусным вектором, также защищала сердце от неблагоприятного ремоделирования и дисфункции сердца после инфаркта миокарда [248]. В целом, эти результаты подчеркивают, что АПФ2 выполняет ключевую защитную функцию как в легком, так и в сердце. Следовательно, SARS-CoV опосредованное подавление АПФ2 (как прямое механистическое следствие вирусной инфекции и/или в результате последующих воспалительных реакций) может привести к дисбалансу в передаче сигналов РААС и последующим кардиоваскулярным осложнениям.

Кроме этого, увеличение продукции системных цитокинов - интерлейкинов 2, 6 и 7 (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, СХС-хемокина 10 (CXCL10), СС-хемокинового лиганда 2 (CCL2) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) наблюдались у пациентов с НКИ [95], которые соответствовали характеристикам синдрома высвобождения цитокинов – «цитокинового шторма» (CRS) [112,113,199]. Развитие «цитокинового шторма» при НКИ связано с тяжестью её формы.

Тяжелая форма НКИ связана с быстрым прогрессированием системного воспаления, провоспалительного цитокинового шторма и сепсиса, ведущих к

полиорганной недостаточности и смерти. Вирусные инфекции сопровождаются метаболической дисфункцией, миокардиальным воспалением и активацией симпатической нервной системы – все они предрасполагают к сердечной аритмии. В недавнем сообщении о 138 госпитализированных пациентах с НКИ [222], у 16,7% развились аритмии, которые заняли второе место среди серьезных осложнений, уступив лишь острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Аритмия наблюдалась у 7% пациентов, которые не требовали лечения в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и у 44% пациентов, поступивших в ОИТ [141]. Вариантами аритмии в больных COVID-19 были фибрилляция предсердий, блокада проведения, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. Эти аритмии также наблюдались при вирусных миокардитах. В докладе Национальной Комиссии Китая по Здравоохранению указывается, что во время первоначальной вспышки некоторые пациенты сообщали в первую очередь о сердечно-сосудистых симптомах, таких как сердцебиение и стеснение в груди, а не о респираторных симптомах [249].

Большинство сообщений указывает, что почти у все госпитализированных пациентов с НКИ наблюдались повышенные уровни креатинкиназы (КК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме [68]. Кроме того, ряд исследований показывает, что сердечные осложнения, включая фульминантный миокардит, являются потенциальными исходами инфекции SARS-CoV-2. В недавнем сообщении о госпитализированных китайских больных с COVID-19 указывается сердечная недостаточность как исход у 23%. Примерно 52% умерших имели сердечную недостаточность в сравнении с 12% у выживших. Доказательство миокардиального повреждения, такое как повышенный уровень hsTnI (> 28 pg/ml), было обнаружено у 5 из первых 41 пациента с диагностированной НКИ в Ухане [138].

Все эти проявления оставляют некоторые механизмы поражения миокарда при НКИ под вопросом [45]. Клинические проявления миокардита и других заболеваний сердца при НКИ могут быть только в виде легкого

дискомфорта в груди и учащенного сердцебиения, которые невозможно отличить от других причин. Однако данные проявления могут говорить и об молниеносном течении заболевания, быстро приводя к летальному исходу. Изменения гемодинамических, лабораторных и инструментальных показателей являются на сегодняшний день ключевыми в определении вариантов повреждения миокарда.

ГЛАВА 2. Характеристика пациентов и методов исследования

2.1. Общий дизайн исследования

Работа выполнена на базах клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва), ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (г. Пенза), ГБУЗ Пензенская районная больница, Учебно-научного центра «Клинический медицинский центр» Пензенского государственного университета (г. Пенза) в 2020 – 2021 году.

В исследование включались пациенты, госпитализированные в стационар с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1), среднетяжелая форма». Пациенты, включенные в исследование, наблюдались в течении всего периода пребывания в стационаре; при поступлении проводился подробный сбор жалоб, уточнение анамнеза, объективное обследование по системам, а затем – ежедневно оценивалось состояние в динамике. Все пациенты проходили рутинное клинико-лабораторно-инструментальное обследование. Кроме этого, спустя 3 месяца после выписки из стационара пациенты прошли обследование в Учебно-научном центре «Клинический медицинский центр» Пензенского государственного университета (г. Пенза).

Работа проводилась при наличии информированного добровольного согласия пациентов, в соответствии с международными этическими требованиями, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека: Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации, требования Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Работа прошла экспертизу Локального этического комитета при ФБУН ЦНИИ эпидемиологии (протокол заседания №113 от 23 марта 2021 года).

2.2. Клиническая характеристика пациентов

Всего в исследование было включено 180 пациентов с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1), среднетяжелая форма». Диагноз во всех случаях был подтвержден методом ПЦР. Критериями среднетяжелой формы заболевания являлись: наличие лихорадки $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$; одышки (ЧДД $> 22/\text{мин}$) и снижение уровня насыщения кислородом периферической крови ($\text{SpO}_2 < 95\%$), либо нарастание одышки при физических нагрузках; типичные изменения при КТ (рентгенографии), характерные для вирусного поражения объема 25-50%; уровень СРБ сыворотки крови $> 10\text{ мг/л}$.

Средний возраст пациентов составил 48,5 лет [35;65]: у мужчин – 46,7 лет [45;65], у женщин – 48,3 лет [35;63]; мужчин было 84 (46,6%) человека, женщин – 96 (53,4%) человек.

Для пациентов с НКИ, имеющих риски развития ССЗ, свойственно наличие факторов риска, список которых был сформирован в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению стабильной ИБС» (2020 г.). Среди немодифицируемых факторов риска учитывались возраст, пол, отягощенный семейный анамнез (подтвержденный диагноз инфаркта миокарда или ишемического инсульта у родственников первой линии, у женщин – до 65 лет, у мужчин – до 55 лет).

В соответствии с возрастом и полом, согласно вышеуказанным Клиническим рекомендациям, все пациенты старше 45 лет попадают в группу риска развития ИБС. Среди модифицируемых факторов оценивались избыточная масса тела и курение. Другие модифицируемые факторы риска, такие как наличие АГ, СД и дислиппротеидемии рассматривалось в следующих разделах. Наличие АГ учитывалось при сборе анамнестических данных и выступало фактором риска развития поражения сердца. Наличие СД учитывалось при анализе сопутствующей патологии. Дислиппротеинемия оценивалась при анализе биохимических показателей крови.

Таблица 1. Распределение пациентов по гендерному признаку и факторам риска развития ишемической болезни сердца.

Фактор риска	Мужчины, n=84	Женщины, n=96
Немодифицируемые		
Возраст, лет	46,7 [45;65]	48,3 [35;63]
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	32,1	21,9
Модифицируемые		
Избыточная масса тела, %	75	43,8
Курение, %	42,9	15,6
АГ, %	32,1	50
СД, %	28,6	18,8
Дислипотеинемия, %	57,1	34,4

Исходя из представленных в табл. 1 данных, больные инфекцией COVID-19 мужчины в 100% случаев попадали в группу с повышенным риском ИБС, а женщины – в 81,3% случаев (78 человек). Отягощенный семейный анамнез среди мужчин имели 27 человек (32,1%), а среди женщин – 21 человек (21,9%). Наиболее частыми модифицируемыми факторами риска ИБС, выявленными у больных инфекцией COVID-19, являлись избыточная масса тела, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипотеинемия.

Избыточная масса тела выявлена у 75% мужчин и 43,8% женщин, а именно ожирение 2 степени с ИМТ ≥ 35 имели 6 мужчин (7,1%), ожирение 1 степени с $30 \leq \text{ИМТ} < 35$ - 27 больных (15 мужчин (17,9%) и 12 женщины (9,4%)), избыточную массу тела с $25 \leq \text{ИМТ} < 30$ имели 72 больных (42 мужчины (50%) и 30 женщин (34,4%)).

Артериальная гипертензия (АГ) до заболевания инфекцией SARS-COV-2 была зарегистрирована у 32,1% больных мужчин и 50% - женщин. При этом

3 степень АГ наблюдалась у 6 мужчин (7,1%) и 12 женщин (12,5%), 2 степени – у 9 мужчин (10,7%) и 15 женщин (15,6%), 1 степени – у 12 мужчин (14,3%) и 21 женщины (21,9%). У 17,9% мужчин и 9,4% женщин выявлено сочетание сахарного диабета и АГ. Во всех случаях регистрировался сахарный диабет 2 типа.

Дислипотеинемия у 39,3% мужчин и 28,1% женщин регистрировалась на фоне избыточной массой тела или ожирения. Среди лиц мужского пола частота ожирения 1 и 2 степени составила 25%, а у 14,3% отмечена избыточная масса тела. Среди женщин напротив чаще регистрировали избыточную массу тела с $25 \leq \text{ИМТ} \leq 30$ – 25%, а число пациенток с 1 степенью ожирения и дислипотеинемией составило 9,4%.

Исходя из приведенных выше данных, комбинация немодифицируемых и модифицируемых факторов риска у пациентов с инфекцией COVID-19 явилась определяющим фактором риска поражения сердца в группах мужчин и женщин возрастной группы 35-65 лет.

Среди сопутствующей некардиальной патологии у больных с инфекцией COVID-19 встречались хронический бронхит, хронические тонзиллит, фарингит, панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и 12ПК), хроническая болезнь почек (ХБП), хронический пиелонефрит, остеохондроз шейного отдела позвоночника, хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), тревожно-депрессивное расстройство (ТДР). Частота встречаемости по группам представлена в таблице 2. Вся сопутствующая некардиальная патология имела изолированный вариант. Общее число больных инфекцией COVID-19, имеющих сопутствующую патологию, составило 135 (75%). Распределение по гендерным признакам показало, что сопутствующую некардиальную патологию имели 64,3% мужчин и 84,4% женщин.

Таблица 2. Сопутствующая некардиальная патология у больных COVID-19.

Сопутствующая патология	Мужчины n=84	Женщины n=96
Хронический бронхит, %	10,7	6,3
Хронический тонзиллит, %	7,1	6,3
Хронический фарингит, %	7,1	12,5
Хронический панкреатит, %	7,1	9,4
ЯБЖ и 12ПК, %	3,6	9,4
ХБП, %	3,6	6,3
Хронический пиелонефрит, %	7,1	6,3
Остеохондроз шейного отдела позвоночника, %	7,1	12,5
ХИГМ, %	7,1	9,4
ТДР, %	0	6,3

2.3. Характеристика методов исследования

Все включенные в исследование пациенты проходили стандартное клиническое-лабораторное обследование, регламентированное временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Дополнительно производился анализ уровней биохимических, иммунологических и кардиоспецифических показателей:

1. цитокины и хемокины: ИФН- α , ИЛ-6, ИЛ-17, МIP-1b;
2. маркеры кардиального повреждения: тропонин I и БСЖК; маркер миокардиальной дисфункции - NTproBNP;
3. определение уровня анTIMиокардиальных IgG-антител;
4. предтестовая оценка вероятности развития ишемической болезни сердца.

Анализ данных маркеров производился при госпитализации и в период ранней реконвалесценции (спустя 2 недели от момента госпитализации).

Определение уровней иммунологических и кардиоспецифических маркеров осуществлялось с использованием автоматического иммуноферментного анализатора «Lazurite» (Dynex Technologies Inc., США)

Определение антител антимиокардиальных антител проводилось методом иммунофлуоресценции с использованием IMMCO Diagnostics Исследования выполнены в лаборатории диагностического центра HELIX (г. Москва).

Для оценки состояния и динамического наблюдения за иммунным статусом и ходом развития воспалительного процесса производился расчет и анализ интегральных лейкоцитарных индексов. Всего в ходе исследования были определены 14 индексов: индекс ядерного сдвига Г.Д. Даштаянца (ЯИ), лимфоцитарный индекс (ЛИ), индекс напряженности и адаптации (Гаркави (ИГ)), лейкоцитарный индекс интоксикации Рейса (ЛИИ), индекс аллергизации (ИА), индекс иммунореактивности (ИИ), индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов (ИСЛЭ), нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент (НЛК), индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ), индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ (ИСЛМСОЭ).

Указанные индексы рассчитывались по общепринятым формулам.

ЯИ= моноциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты) / сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты).

ЛИ= лимфоциты / нейтрофилы (миелоциты, метамиелоциты — юные, палочкоядерные, сегментоядерные)

ИГ = лимфоциты / сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты

ЛИИ = (4 x миелоциты + 3 x метамиелоциты + 2 x палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + 1 x сегментоядерные нейтрофильные

гранулоциты) x (плазмциты + 1) / [(моноциты + лимфоциты) x (эозинофильные гранулоциты + 1)].

ИА = [лимфоциты + 10 x (эозинофильные гранулоциты + 1)] / (палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты + моноциты + базофилы).

ИИ = (лимфоциты + эозинофильные гранулоциты) / моноциты

ИСНМ = (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты / моноциты).

ИСЛМ = лимфоциты / моноциты.

ИСЛЭ = лимфоциты / эозинофильные гранулоциты — при наличии эозинофильных гранулоцитов и ИСЛЭ = лимфоциты — при их отсутствии.

НЛК = (миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) / лимфоциты.

ИСЛ = (эозинофильные гранулоциты + базофильные гранулоциты + миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные нейтрофильные гранулоциты + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты) / (моноциты + лимфоциты).

ЛГИ = (лимфоциты x 10) / (эозинофильные гранулоциты + базофильные гранулоциты + миелоциты + метамиелоциты + палочкоядерные + сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты).

ИЛСОЭ = (лейкоциты x СОЭ) / 100.

ИСЛМСОЭ = (лимфоциты + моноциты) / СОЭ.

Всем пациентам была выполнена компьютерная томография (КТ) на аппарате Siemens Somatom Scope 16 (Германия), позволившая оценить объем и характер поражения легких - КТ-2 (25-50%), что соответствовало среднетяжелой форме заболевания.

Дополнительное функционально-инструментальное исследование включало ЭКГ, ЭхоКГ. Регистрация ЭКГ производилась с использованием 12-канального электрокардиографа Валента ЭКГК-01 (Россия). Запись ЭКГ осуществлялась в 12 стандартных отведениях со скоростью 25 мм/сек,

амплитудой 10 мВ/мм с использованием фильтрации электромагнитных помех с частотой 20 Гц. Проведение ЭхоКГ осуществлялось на аппарате SonoScape S40Exp Premium («SonoScape MEDICAL Corp.», Китай). Исследование выполняли в М- и В-режимах, при положении больного лежа на левом боку по стандартному протоколу. Для оценки изображений использовался парастернальный акустический доступ из III—IV межреберьях слева от грудины (по длинной и короткой оси сердца) и апикальный акустический доступ из области определения верхушечного толчка. В ходе выполнения ЭхоКГ производилось измерение стандартных общепринятых в ЭхоКГ показателей размеров стенок, площадей и объемов камер сердца, а также фракции выброса левого желудочка.

Для оценки вероятности ИБС у пациентов на сегодняшний день используют различные шкалы. Традиционная схема обследования больных с подозрением на ИБС имеет неоднозначные результаты, следовательно, с целью повышения диагностической значимости было предложено использовать диагностические алгоритмы, указанные на сегодняшний день в международных и национальных рекомендациях. Данные алгоритмы включают оценку предтестовой вероятности (ПТВ), позволяющей идентифицировать поражение коронарных артерий (КА), используя 3 критерия, полученные при опросе пациента: характер боли в области грудной клетки, пол пациента и возраст. Данная методика позволяет выполнить стратификацию риска развития хронической ИБС и определить дальнейшую тактику ведения пациентов в соответствии с группой риска. При низкой степени ПТВ отсутствуют данные, подтверждающие наличие у пациента ИБС. Следовательно, нет необходимости в дополнительном обследовании. Возникновение болевого синдрома у таких пациентов, скорее всего, связано с некардиальными причинами. При высокой степени ПТВ выставление диагноза ИБС проводится совместно с назначением и выполнением пациенту инвазивной коронароангиографии (КАГ) для решения вопроса о возможной реваскуляризации миокарда. При промежуточной степени ПТВ пациенту

назначается дополнительное неинвазивное диагностическое обследование (функциональные пробы с целью идентификации ишемии миокарда, а также исследования, направленные на выявление стенозов коронарных артерий (КА)).

В новом издании отечественных «Клинических рекомендаций по стабильной ишемической болезни сердца» (РКО/НОА/НОАТ/АССХ, 2020), а также в «Рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC (The European Society of Cardiology)) по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома», оценка ПТВ рекомендована всем пациентам с подозрением на ИБС при первичном обращении к врачу (класс и уровень доказанности I B). Данное исследование является важным этапом обследования пациентов с предполагаемой ИБС, по причине направленности на безопасность пациента, а также на снижение финансовых потерь системы здравоохранения от выполнения нецелесообразных исследований. В ряде шкал используют оценку по данным инвазивной КАГ, однако, данное исследование не является полностью безопасным методом, хоть и несколько повышает достоверность результатов. Исходя из этого, наиболее безопасным методом в условиях первичного амбулаторного приема врачом-терапевтом и кардиологом является оценка ПТВ возникновения хронической ИБС в зависимости от боли в грудной клетке (табл. 3).

Таблица 3 – Предтестовая вероятность диагноза хронической ИБС в зависимости от характера боли в грудной клетке.

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Боль некоронарного характера	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
≥80	93	76	78	47	65	32

Примечание: указана вероятность в %.

Типичная стенокардия в данной таблице соответствовала 3-м критериям: а) дискомфорт за грудиной или в шее, челюсти, плече или руке; б) провоцируется физической нагрузкой; в) проходит в покое или после приема нитратов в течение 5 минут. Атипичная стенокардия выставлялась в случае соответствия 2-м из 3-х вышеуказанных критериев. Боль некоронарного характера соответствовала могла иметь 1 критерий или не иметь вообще.

Оценка ПТВ является 4-ым этапом в общем подходе пациентов со стенокардией и подозрением на ИБС и коронарную болезнь сердца (КБС). Перед данным исследованием на 1-ом этапе проводится оценка симптомов и клиническое исследование (сбор анамнеза), на 2-ом – учет сопутствующих заболеваний и оценка качества жизни, на 3-ем – проведение диагностических мероприятий (снятие ЭКГ в покое, RgОГК, ЭхоКГ в покое по показаниям). После этапа оценки вероятности необходимо предложить пациенту дальнейшее обследование в зависимости от степени ПТВ.

При ПТВ более 85% нет необходимости в последующем проведении диагностических мероприятий. В данном случае оценивают стратификацию риска осложнений и назначают соответствующее лечение. При ПТВ менее 15% боли в грудной клетке связаны либо с функциональным заболеванием сердца, либо с некардиальными причинами. При ПТВ 15—85% больного необходимо направить на дополнительные неинвазивные визуализирующие исследования (нагрузочная ЭКГ, стресс –ЭхоКГ, стресс – магнитно-резонансная томография (стресс-МРТ) и т.д.).

2.5 Статистические методы исследования

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Microsoft Office (Microsoft Excel), а также статистического пакета STATISTICA-9.0. Для проверки нормальности распределения применяли W-критерий Шапиро-Уилка. При описании количественных переменных полученные данные представлялись как M (среднее) и SD (стандартное отклонение) (при нормальном распределении)

или как Me (медиана) с 25 и 75 квантилями. Относительные величины представлены в процентах. Для оценки отличий между абсолютными величинами в двух несвязанных группах применяли критерий Манна-Уитни U. Сравнение различий качественных (в процентах) показателей использовался критерий согласия χ^2 . Для оценки вероятности исхода заболевания в зависимости от наличия фактора риска использовался расчет относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом.

Для оценки динамики параметров (физикальные данные пациентов, результаты параклинических исследований) использовали критерий Уилкоксона (количественные признаки) и критерий Мак-Немара (качественные признаки).

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена r_s .

Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$, недостоверными при $p \geq 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Структура клинико-лабораторных вариантов поражения сердца у больных новой коронавирусной инфекцией

Проведена оценка результатов лабораторных и инструментальных показателей 180 больных среднетяжелой формой НКИ, госпитализированных в ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (г. Пенза).

Клинические проявления и жалоб, которые предъявляли пациенты с НКИ включали слабость и недомогание, головную боль, боль в горле, боль в грудной клетке, кашель, насморк, одышку, лихорадку, повышенную потливость, ломоту в мышцах и суставах, невозможность совершить глубокий вдох, тошноту, рвоту, частый жидкий стул. Частота и длительность проявления симптомов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Частота и длительность симптомов НКИ.

Симптом	Частота встречаемости		Продолжительность симптома (количество дней)
	Абс.	%	
Слабость, утомляемость	114	63,3	12,88 [4;24]
Головная боль	47	26,1	2,70 [1;5]
Лихорадка	161	89,4	5,20 [3;8]
Кашель сухой	117	65	17,83 [7;26]
Кашель с мокротой	63	35	12,13 [5;17]
Боль в горле	49	27,2	2,91 [1;5]
Насморк	67	37,2	4,78 [1;8]
Одышка	85	47,2	6,75 [5;8]
Боль в области сердца	40	22,2	4,5 [1;9]
Тошнота	20	11,1	1,25 [1;2]
Рвота	13	7,2	1,25 [1;2]
Диарея	17	9,4	2,6 [2;3]

Среди всех симптомов у больных НКИ наиболее часто выявляли слабость и недомогание (у 63,3% пациентов), лихорадка (у 89,4% пациентов), кашель (сухой у 35% и с мокротой у 65%), одышка (47,2%), насморк (37,2%), боль в области сердца (22,2%), боль в горле (27,2%).

При госпитализации всем пациентам была выполнена компьютерная томография (КТ), позволившая оценить объем и характер поражения легких. Во всех случаях у больных выявлено поражение легочной ткани по типу «матового стекла», объем которого составлял 25-50%, что соответствовало КТ-2 картине НКИ, и, соответственно, критериям среднетяжелой формы заболевания. Полученные результаты продемонстрированы в таблице 5.

Таблица 5. Результаты КТ-обследования больных НКИ.

Наименование признака	Частота встречаемости	
	Абс.	%
Поражение легочной ткани по типу «матового стекла»	180	100
Локальный участок уплотнения	23	12,7
Очаговые уплотнения	18	10
Долевое уплотнение	16	8,9
Интерстициальные изменения	57	31,7
Полисегментарное поражение легких	66	36,7

По результатам проведенного исследования выявлено, что наибольшую частоту встречаемости имеет полисегментарное поражение легких (36,7%), а также интерстициальные изменения в легочной ткани (31,7%). На долю оставшихся пациентов с меньшими объемами поражения приходится 31,6% больных с НКИ.

Таким образом, клинические проявления НКИ у госпитализированных пациентов включали симптомы интоксикации: недомогание (у 63,3% пациентов), лихорадка (у 89,4% пациентов), кашель (сухой у 35% и с мокротой у 65%), одышка (47,2%), насморк (37,2%), боль в горле (27,2%). Среди обследованных пациентов 22,2% предъявляли жалобы на наличие боли в области сердца, требующее установление причины. У всех пациентов выявлено поражение легких по типу «матового стекла» в объеме 25-50%, что соответствовала среднетяжелой форме НКИ.

В ходе проведения обследования были проанализированы динамические показатели общего анализа крови. Полученные данные продемонстрированы в таблице 6.

Таблица 6. Динамика изменения показателей общего анализа крови у больных НКИ (Ме [Q25;Q75]).

Показатель		При госпитализации	Спустя 2 недели от момента госпитализации
Гемоглобин, г/л	женщины, норма 120-140 г/л	130,55 [110;145]	123,84 [99;141]
	мужчины, норма 130-160 г/л	148,79 [138;173]	136,54 [118;155]
Лейкоциты, 10^9 /л; Норма - 4-9 $\times 10^9$ /л		5,18 [2,7;8,99]	5,74 [3,6;9,3]
Лимфоциты, 10^9 /л Норма - 1,2-3,0 $\times 10^9$ /л		1,93 [0,85;2,94]	1,91 [0,85;3,61]
Эритроциты, 10^{12} /л	женщины, норма $3,7-4,7 \times 10^{12}$ /л	4,44 [2,34;5,39]	4,22 [2,45;5,04]
	мужчины, норма $4,0-5,1 \times 10^{12}$ /л	5,07 [4,38;5,54]	4,72 [4,11;5,25]
Тромбоциты, 10^{12} /л Норма - 160-380 $\times 10^{12}$ /л		193,15 [83;323]	233,18 [100;425]
СОЭ, мм/ч	женщины, норма 3-15 мм/ч	29,75 [5;70]	30,23 [10;64]
	мужчины, норма 2-10 мм/ч	19,88 [4;50]	33,04 [4;70]

Полученные данные свидетельствуют о наличии инфекционного процесса даже спустя 2 недели от момента госпитализации, что подтверждается нарастанием средних значений СОЭ к этому периоду в группе мужчин и стабильным сохранением данных значений по сравнению с

госпитализацией у женщин. Остальные показатели находятся в пределах значений нормы.

Также в ходе обследования были проанализированы динамические показатели биохимического анализа крови. Полученные данные продемонстрированы в таблице 7.

Таблица 7. Динамика биохимических параметров анализа крови у больных НКИ.

Лабораторный показатель	Референсные значения	При госпитализации	Спустя 2 недели от момента госпитализации
Общий белок г/л	64-83	67,58 [57,9; 71,8]	66,5 [62,1; 73,9]
Альбумин г/л	33-50	37,44 [26,48; 44,2]	40,85 [38,41; 44,19]
Мочевина ммоль/л	2,4-6,4	4,28 [2,2;8,3]	3,56 [1,8; 7,1]
Креатинин мкмоль/л	62-115	78,46 [38; 127,1]	65,97 [42,8; 98,8]
Глюкоза ммоль/л	3,3-5,5	6,91 [4,29; 13,17]	6,74 [4,28; 13,17]
СРБ мг/л	0-5	9,96 [1,33;26,68]	8,62 [0,51; 26,68]
Билирубин общий мкмоль/л	3,4-20,4	10,26 [3,7;16,4]	6,91 [2,6;12,1]
Билирубин прямой мкмоль/л	0-5,1	2,76 [0,4; 7,2]	1,85 [0,8;3,3]
Билирубин не прямой мкмоль/л	До 16,5	7,16 [1,4; 24,6]	5,11 [1,8; 9,1]
АЛТ Ед/л	До 45	29,78 [7,5; 115,5]	32,38 [7,2; 146,4]
АСТ Ед/л	До 45	38,09 [15,9; 102,7]	25,34 [12,2; 198,6]
Щелочная фосфатаза Ед/л	40 - 130	86,59 [50,9; 197,2]	76,25 [55,9; 128,9]
D-димер, мкг/мл	0-0,5	0,64 [0,32; 1,41]	0,52 [0,3; 1,29]
Ферритин, мкг/л	15-160	501 [194; 634]	343 [144; 619]

При анализе полученных результатов выявлено повышение значений концентраций глюкозы, СРБ, D-димера, ферритина в остром периоде заболевания. Спустя 2 недели от момента госпитализации значения данных показателей остаются выше нормы, однако имеют незначительную тенденцию к снижению. Однако, данный факт в отношении 3 последних указанных показателей (СРБ, D-димера, ферритина) свидетельствует об активном воспалительном процессе и его негативном влиянии на систему гемостаза, повышая риск развития тромбообразования как при госпитализации, так и спустя 2 недели от момента госпитализации.

Также производился динамический контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы. Для первичной оценки состояния сердечно-сосудистой системы использовался метод опроса с выявлением кардиальных жалоб, а также рутинные методы обследования, включающие измерение пульса и артериального давления.

Среди всех кардиологических жалоб больные НКИ выделяли головную боль (26,1%) и боль в области сердца (22,2%). Головная боль, имела характер давящей и сжимающей в затылочной области и в 100% случаев встречалась у пациентов с артериальной гипертензией. Боль в области сердца у больных НКИ имела характер как коронарной, так и некоронарной, причем коронарная боль регистрировалась достоверно реже (32,5%), чем некоронарная (67,5%).

У всех пациентов среднее значение ЧСС составили 86,62 [61;104] уд. в мин. Среднее значение систолического артериального давления – 131,43 [110;175] мм.рт.ст., а диастолического – 78,57 [70;105] мм.рт.ст..

Для диагностики поражения сердца у больных НКИ произведен анализ уровней биохимических маркеров миокардиального повреждения – БСЖК и Тг I, а также миокардиальной дисфункции - NTproBNP. Оценка данных показателей проводилась при госпитализации и спустя 2 недели от момента госпитализации. Динамическая оценка биохимических маркеров повреждения сердца, а также распределения пациентов НКИ по уровню изменения кардиомаркеров представлена в таблице 8 и на рисунке 1.

Таблица 8. Динамика маркеров миокардиального повреждения и дисфункции сердца у больных НКИ.

Показатели	Госпитализация		Через 2 недели		p
	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
БСЖК (норма 0-1 нг/л), Ме	0,061	0,017 – 0,190	0,027	0,000 – 0,0062	>0,05
NTproBNP (норма 0-200 пг/мл), Ме	426,97	244,31 – 979,69	341,82	167,32 – 452,35	<0,05
Тропонин I (норма 0-0,1 нг/л), М ± SD	0,95 ± 0,7	0,63 – 1,29	1,31 ± 0,9	0,81 – 2,14	<0,05

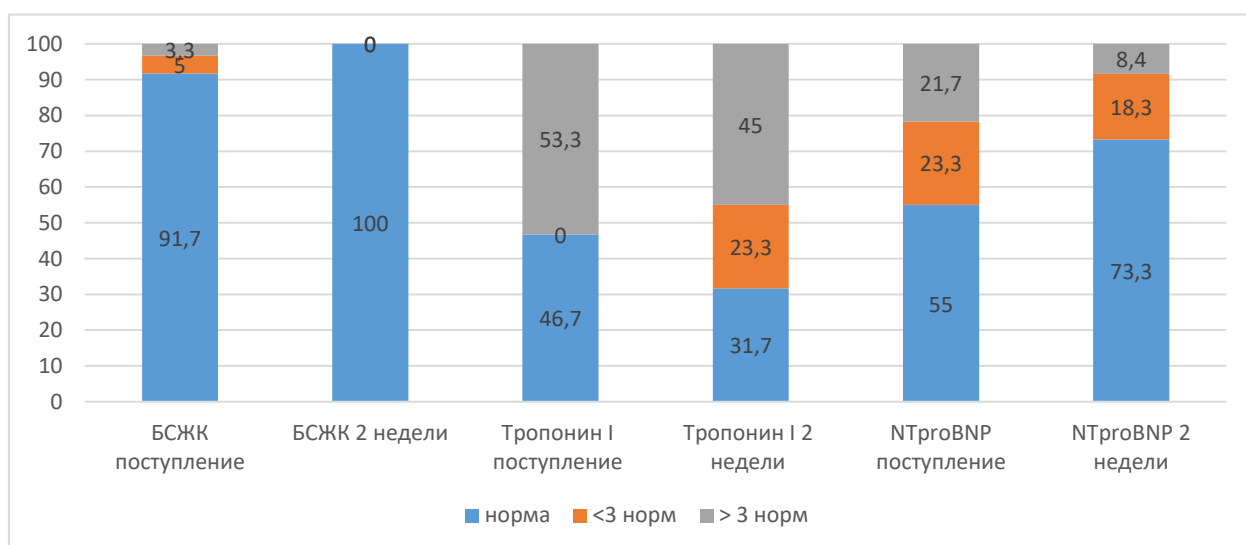


Рисунок 1. Распределение больных НКИ по уровню маркеров миокардиального повреждения и дисфункции в разные периоды заболевания (%).

Анализ уровня маркеров миокардиального повреждения у больных среднетяжелой формой НКИ выявил достоверное повышение на 4-7 день болезни среднего уровня Тг I, в том числе у 53,3% больных – более чем в 3 раза, что может говорить о раннем поражении кардиомиоцитов у больных

COVID-19. В динамике, на 20-22 день НКИ отмечено увеличение общего числа пациентов с повышенным уровнем Тг I (68,3% больных НКИ), за счет уменьшения доли больных с повышением уровня Тг I более чем в 3 раза, а также доли пациентов с нормальным уровнем Тг I. Выявленные изменения свидетельствует о нарастании острого миокардиального повреждения в динамике НКИ.

В начальном периоде НКИ у 45% больных регистрировалось достоверное повышение уровня NTproBNP, что свидетельствовало о развитии сердечной недостаточности острого периода COVID-19. В динамике на 20-22 день болезни мониторинг уровня NTproBNP выявил снижение числа пациентов с его повышенным уровнем с 45% до 26,7%, что можно объяснить активацией адаптационных процессов в сердце на фоне снижения влияния цитокинового шторма на его функцию.

Несмотря на то, что у 23,3% больных НКИ в начале заболевания регистрировалось значимое (до 3 норм) повышение уровня NTproBNP, к концу второй недели госпитализации в этой когорте констатирована полная нормализация его уровня до референсных значений.

Также в ходе проведения исследования были проанализированы результаты ЭКГ и ЭхоКГ. По данным ЭКГ у больных НКИ с разной частотой в остром, периоде ранней и поздней реконвалесценции были выявлены признаки стенокардии и инфаркта миокарда, гипертрофии и перегрузки отделов сердца, аритмии. Результаты исследования представлены в таблице 9. У 28,3% больных НКИ в остром периоде заболевания были выявлены ЭКГ-признаки легочной гипертензии, выражающейся в типичном остроконечном R «pulmonale». Перегрузка правых отделов сердца явилась признаком возникшей дыхательной недостаточности на фоне НКИ. Наряду с изменениями зубца R, в 3,3% случаев наблюдалась диастолическая перегрузка, проявляющаяся полным нарушением проводимости по правой ножке пучка Гиса.

Таблица 9. Типичные ЭКГ- изменения у больных НКИ.

Синдром ЭКГ	При поступлении		Через 2 недели от момента госпитализации	
	Абс.	%	Абс.	%
Типичный Р «pulmonale»	51	28,3	42	23,3
Ускоренный синусовый ритм	18	10	12	6,7
Гипертрофия левого желудочка	15	8,3	21	11,6
Депрессия ST	15	8,3	3	1,7
Снижение амплитуды и депрессия Т	15	8,3	12	6,7
Фибрилляция предсердий	9	5	6	3,3
Блокада ПНПГ	6	3,3	6	3,3
Удлиненный QT	6	3,3	3	1,7
Желудочковая тахикардия	0	0	9	5

Ускоренный синусовый ритм (в 10%) наряду с тахипноэ является также отражением дыхательной недостаточности. Запуск аритмогенеза в виде фибрилляции предсердий (в 5% случаев) являлся отражением прямого кардиотоксического действия вируса наряду с проводимой терапией. Удлиненный QT на фоне желудочковой тахикардии отягощает прогноз кардиальной патологии, тем самым повышая риск внезапной сердечной смерти. У 15 (8,3%) больных НКИ в начале заболевания отмечена депрессия сегмента ST, из которых в 3-х случаях был подтвержден инфаркта миокарда, подтвержденного результатами взятого на анализ Tr I, а в остальных 12 случаях – признаком впервые возникшей стенокардии, перешедшей в дальнейшем в стенокардию напряжения соответствующего функционального класса. Снижение амплитуды и депрессия зубца Т также могут выступать признаками стенокардии, при этом являясь, наряду с изменением сегмента ST, начальными неспецифическими признаком острого миокардиального повреждения. Гипертрофия левого желудочка регистрировалась у пациентов с

неконтролируемой артериальной гипертензией в случае повышения значений систолического артериального давления выше 160 мм рт.ст.

В периоде ранней реконвалесценции НКИ отмечена тенденция к снижению частоты встречаемости всех вариантов ЭКГ-изменений, за исключением гипертрофии левого желудочка, за счет нарастания степени тяжести артериальной гипертензии после перенесенной НКИ, а также развития у 5% пациентов желудочковой тахикардии, что является фактором риска развития кардиальных катастроф и предполагает неблагоприятный прогноз.

В периоде поздней реконвалесценции НКИ наблюдалась тенденция к снижению частоты встречаемости ЭКГ-признаков поражения сердца, за исключением гипертрофии левого желудочка, которая продолжала прогрессировать у 15% пациентов с имеющейся артериальной гипертензией.

При сравнении показателей ЭхоКГ выявлялись специфические изменения, характерные для заболевания НКИ (рис. 2).

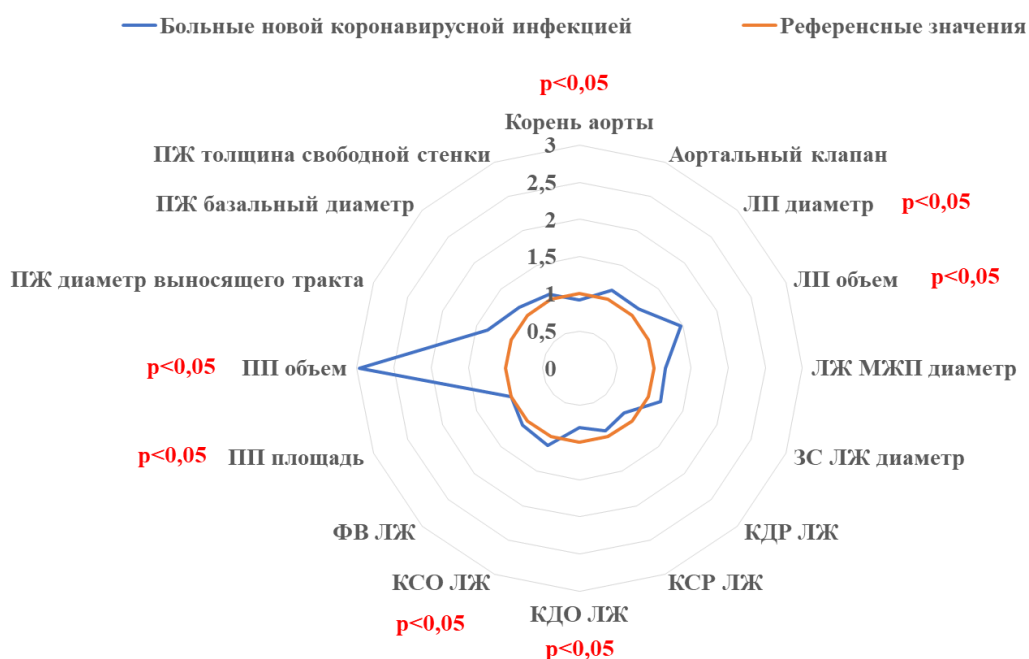


Рисунок 2. Изменения параметров ЭхоКГ у пациентов с НКИ (усл.ед.).

Полученные данные демонстрируют, что, в остром периоде у больных НКИ с повышенными значениями маркеров миокардиального повреждения и

миокардиальной дисфункции, а также ЭКГ-изменениями, выявлено достоверное увеличение объема и площади правого предсердий, увеличение диаметра левого предсердия и 2-х-кратное увеличение его объема, а также возрастание конечного систолического объема левого желудочка, что свидетельствует о перегрузке правых и левых отделов сердца с развитием различной клинической симптоматики в будущем и повышении рисков развития декомпенсированной патологии сердца.

Таким образом, по данным ЭКГ и ЭхоКГ при НКИ уже в начале заболевания наблюдается поражение как правых, так и левых отделов сердца, с развитием легочной гипертензии (в 28,3%), ишемии миокарда (в 8,3%) с развитием инфаркта миокарда (в 1,7%), аритмии (в 5%), сохраняющихся в течении периода реконвалесценции. Также отмечены признаки развития артериальной гипертензии, формирования быстро прогрессирующей хронической сердечной недостаточности, требующих ранней диагностики и прогнозирования на основании комплексной оценки данных лабораторных и инструментальных исследований.

На основании комплексной оценки клинических, лабораторных и инструментальных показателей были выделены следующие клинические варианты поражения сердца при НКИ: 1-й вариант - функционально незначимое повреждением миокарда, проявляющееся незначительным изолированным повышением уровня Тг I без функциональных нарушений и отсутствия изменений на ЭКГ и Эхо-КГ; 2-й вариант - функционально значимое повреждение миокарда, характеризующееся повышением уровня Тг I с функциональными нарушениями и изменениями на ЭКГ, ЭхоКГ и клиникой сердечной недостаточности; 3-й вариант - тяжелое поражение сердца у пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом и клинически значимым повреждением миокарда с сердечной недостаточностью или нарушением ритма сердца с повышенным Тг I, изменениями на ЭКГ, сниженной сократительной способностью миокарда по данным ЭхоКГ или с развитием ОКС или неатерогенного инфаркта миокарда. Последняя группа

пациентов находится в зоне экстремального сердечно-сосудистого и полиорганного риска с высокой вероятностью летальных исходов.

Для исключения влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на структуру вариантов поражения сердца, из числа наблюдавшихся больных среднетяжелой формой НКИ была сформирована группа из 138 пациентов. Структура вариантов поражения сердца представлена на рисунке 3.

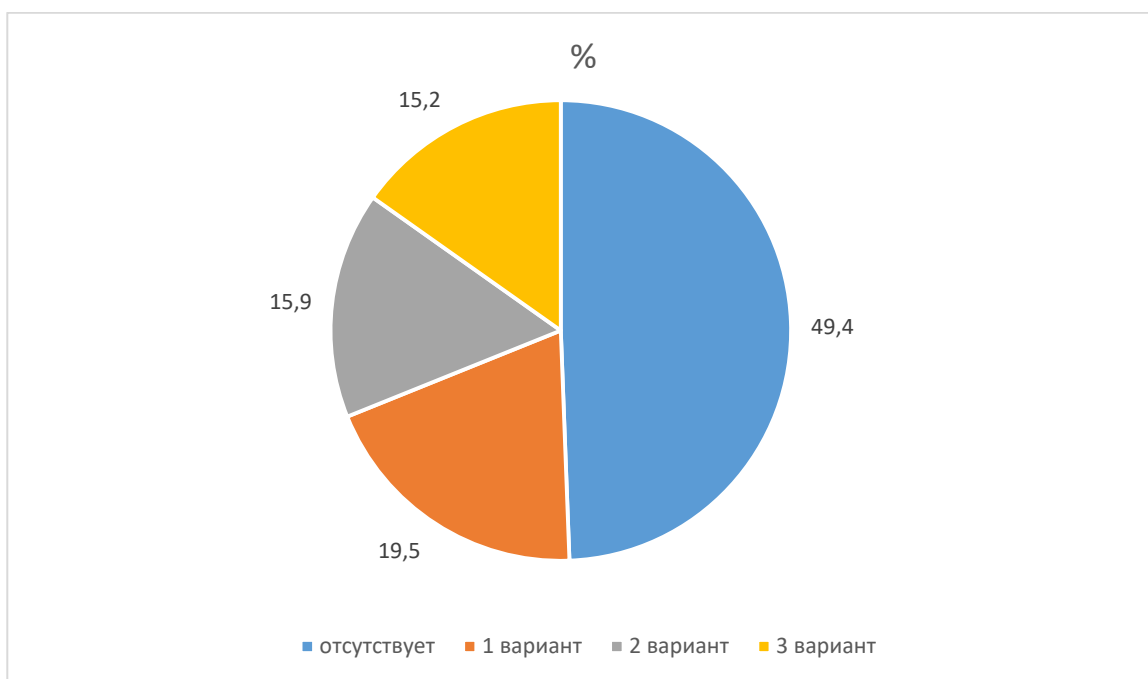


Рисунок 3. Структура вариантов поражения сердца при среднетяжёлой форме НКИ.

Как видно из рисунка 3, поражение сердца у больных НКИ было выявлено в 50,6% случаев, в том числе функционально незначимое повреждением миокарда (1 вариант) – у 19,5%, изолированное острое миокардиальное повреждение – 15,9%, а у 15,2% больных выявлено тяжелое поражение сердца с клинически значимым повреждением миокарда с сердечной недостаточностью или нарушением ритма сердца, изменениями на ЭКГ, сниженной сократительной способностью миокарда по данным ЭхоКГ или с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) или неатерогенного инфаркта миокарда (у 3 больных).

Структура впервые диагностированной кардиальной патологии у больных COVID-19 имела гендерные различия - рисунок 4.

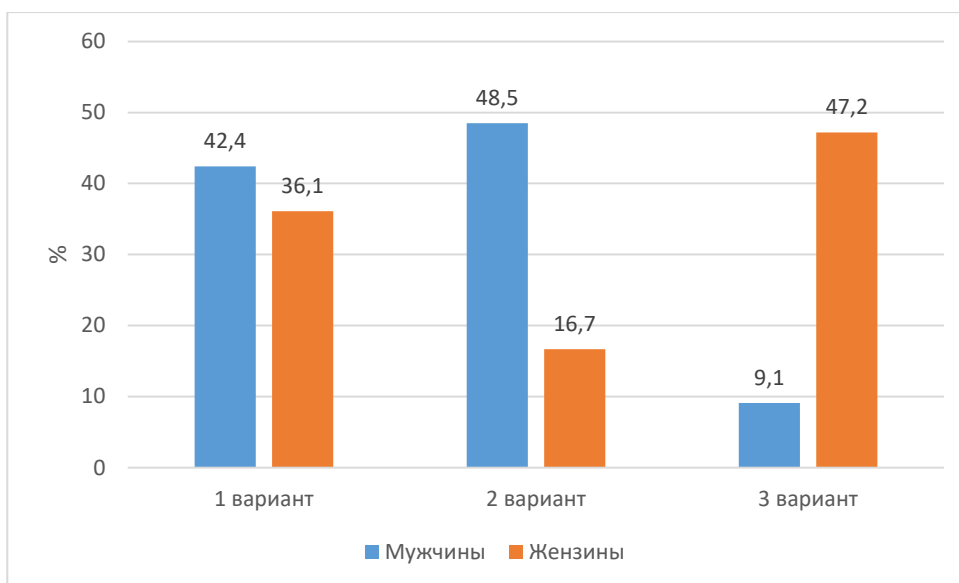


Рисунок 4. Гендерные различия в структуре вариантов поражения сердца при среднетяжёлой форме НКИ.

Среди больных НКИ развившим поражением сердца 1 варианта доли лиц мужского и женского пола достоверно не различались. В тоже время, у мужчин достоверно чаще чем у женщин с НКИ развивалось изолированное острое миокардиальное повреждение ($\chi^2=3,87$, $p<0,05$). В тоже время женский пол был ассоциирован с большей ($\chi^2=7,12$, $p<0,05$) частотой тяжелого сочетанного поражение сердца с клинически значимым повреждением миокарда и развитием сердечной недостаточности, нарушением ритма, или с развитием ОКС или неатерогенного инфаркта миокарда.

На рисунке 5 представлены данные нозологической структуры поражения сердца с учетом гендерных особенностей. Острое миокардиальное повреждение достоверно чаще регистрировалось у мужчин ($p=0,03$), а нарушение ритма сердца и сердечная недостаточность – у женщин ($p<0,01$). В трети случаев данные нарушения имели сочетанный характер.

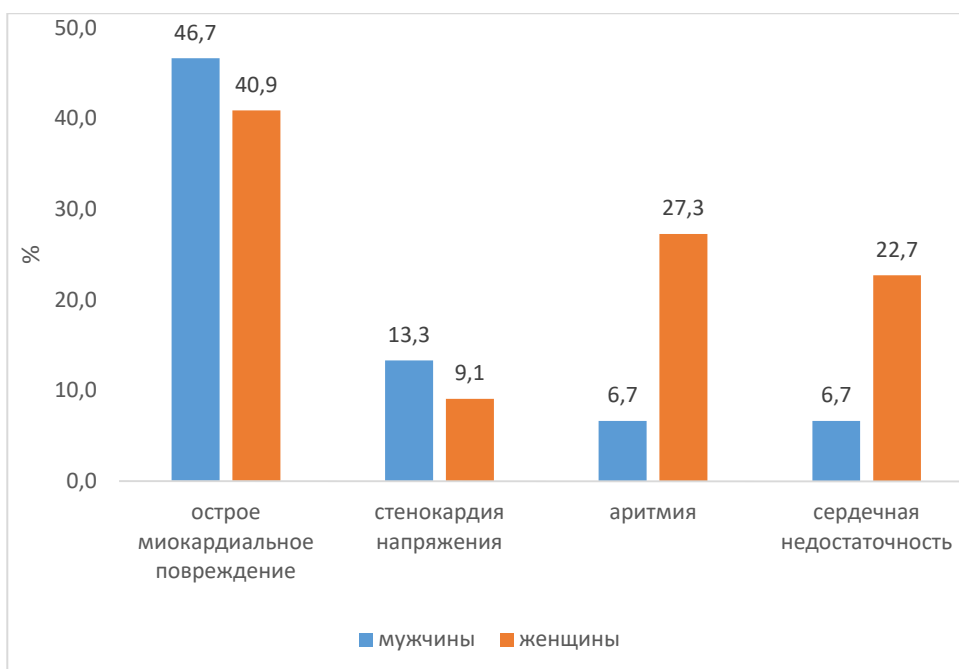


Рисунок 5. Структура кардиальной патологии у больных НКИ мужского и женского пола.

Оценка влияния НКИ на предшествовавшую кардиальную патологию у 42 пациентов показало ее усугубление. Так, после перенесенной НКИ у больных с сопутствующей АГ ее тяжесть увеличивалась на 1 степень, а при наличии в анамнезе ХСН – на 2 степени. У больных с пароксизмальной формой ФП после перенесенной НКИ частота пароксизмов постепенно увеличивалась и имела тенденцию к переходу в персистирующую и длительно персистирующую формы.

Приводим клинические варианты поражения сердца при НКИ средней тяжести.

Клинический пример №1. Больной В., 47 лет. Диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония без ДН.

Больной В., 47 лет, поступил в Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи (ПОКЦСВМП) (г. Пенза) на 3 день от начала заболевания. При поступлении (12.02.2021 г.) жаловался на кашель, повышение температуры тела, слабость. Заболел остро 10.02.2021, с повышения температура тела до 38,6⁰С. Через 2 дня температура

тела 38⁰С, кашель, вызвал терапевта. Амбулаторно получал ингавирин, кларитромицин. На 3 день выполнено КТ. По результатам КТ2 – вирусная COVID-19 ассоциированная пневмония. Направлен в ПОКЦ СВМП. Был госпитализирован. Пациент живет в г. Пенза. Хронические заболевания отрицает; служил в армии.

Объективно при поступлении: температура тела 38,2⁰С, кожные покровы бледные, влажные. При аускультации легких дыхание жесткое, влажные среднепузырчатые хрипы, ЧДД – 18 в минуту. Сатурация кислорода в крови (SpO₂) – 96%. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС – 72 в минуту; АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

В общеклиническом анализе крови от 12.02.2021: лейкоциты – 4,36 ×10⁹/мкл, лимфоциты – 1,64 ×10⁹/мкл, моноциты – 1,27 ×10⁹/мкл, эозинофилы – 0,01 ×10⁹/мкл, эритроциты – 4,42 ×10⁹/мкл, тромбоциты – 188 ×10⁹/мкл, Нв – 129 г/л, Нt – 35,5%, СОЭ – 25 мм/ч. Анализ мочи от 12.02.2021 г. – без особенностей.

В биохимическом анализе крови от 12.02.2021: Общий белок - 68,3 г/л, альбумин – 40,9 ммоль/л, мочевины – 2,9 ммоль/л, креатинин – 69,7 ммоль/л, глюкоза – 4,98 ммоль/л, билирубин общий – 16,5 мкмоль/л, СРБ – 6,86 мг/л, АЛТ – 13,3 Ед/л, АСТ – 20,4 ЕД/л, D-димер – 0,53 мкг/мл.

Дополнительно были получены результаты иммунологических и кардиомаркеров: тропонин I - 0,390 нг/л, NTproBNP – 129,96 нг/л, α-ИФН – 1,652 пг/мл, ИЛ-6 – 10,551 пг/мл, ИЛ-17 – 8,854 пг/мл, МIP-1b – 11,09 пг/мл.

По результатам ЭКГ от 12.02.2021: ритм синусовый регулярный с ЧСС макс= 74 уд/мин, ЧСС=61 уд/мин. Нормальное положение ЭОС. Снижена амплитуда Т в переднеперегородочных отведениях. ЭКГ от 22.02.2021 – ритм синусовый регулярный с ЧСС= 67 уд/мин. Нормальное положение ЭОС.

При поступлении: МСКТ-картина поражения легких по типу «матового стекла», объем до 30%. Через 2 недели с сохранением к 3 месяцу - СКТ-картина выраженных поствоспалительных изменений двустороннего

характера в виде обширной консолидации с преимущественным распределением в нижних долях обоих легких.

Данный клинический пример демонстрирует развитие 1 варианта поражения сердца на фоне НКИ у пациента, без отягощённого сердечно-сосудистого анамнеза, сопровождавшееся изолированным повышением в 3,9 раза уровня Тг I в остром периоде и минимальными ЭКГ-изменениями.

Клинический пример №2.

Больной А., 44 года. Диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония без ДН.

Больной А., 44 года, поступил в ПОКЦСВМП (г. Пенза) на 5 день от начала заболевания. При поступлении (14.03.2021 г.) жаловался на кашель, повышение температуры тела, слабость, повышенную потливость, тяжесть за грудиной, возникающую при физической нагрузке и исчезающую в покое. Заболел остро 9.03.2021, температура 38,6⁰С, заложенность носа, сухой кашель. Начал принимать синекод, циклоферон. На следующий день был вызов терапевта на дом, назначен супракс. Температура снизилась до субфебрильных цифр, кашель с мокротой. Через 5 дней температура сохраняется до 38⁰С, кашель с мокротой. Осмотрен терапевтом, назначены анализы, ФГ ОГК- без патологии. сохраняется температура до 37,8, кашель с мокротой. Направлен в ПОКЦ СВМП, бригадой СМП доставлен в приемное отделение. Пациент живет в г. Пенза. Хронические заболевания отрицает; служил в армии.

Объективно при поступлении: температура тела 38,8⁰С, кожные покровы бледные, влажные. При аускультации легких дыхание жесткое, влажные крупнопузырчатые хрипы, ЧДД – 27 в минуту. Сатурация кислорода в крови (SpO₂) – 93%. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС – 83 в минуту; АД 125/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

В общеклиническом анализе крови от 14.03.2021: лейкоциты – $4,95 \times 10^9$ /мкл, лимфоциты – $2,36 \times 10^9$ /мкл, моноциты – $0,18 \times 10^9$ /мкл, эозинофилы – $0,02 \times 10^9$ /мкл, эритроциты – $3,93 \times 10^9$ /мкл, тромбоциты – 122×10^9 /мкл, Hb – 117 г/л, Ht – 35,8%, СОЭ – 28 мм/ч. В анализе мочи от 14.03.2021 г.: соломенно-желтая, прозрачная, плотность – 1025, белок – отрицательно, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эритроциты отсутствуют, эпителиальные клетки 0-1 в поле зрения.

В биохимическом анализе крови от 14.03.2021: Общий белок – 64,4 г/л, альбумин – 35,99 ммоль/л, мочевины – 4,1 ммоль/л, креатинин – 85,9 ммоль/л, глюкоза – 7,72 ммоль/л, билирубин общий – 11,4 мкмоль/л, СРБ – 9,5 мг/л, АЛТ – 21,6 Ед/л, АСТ – 19 ЕД/л, D-димер – 0,83 мкг/мл.

Дополнительно были получены результаты иммунологических и кардиомаркеров от 14.03.2021: тропонин I – 1,112 нг/л, NTproBNP – 1041,621 нг/л, α -ИФН – 12,317 пг/мл, ИЛ-6 – 5,947 пг/мл, ИЛ-17 – 7,714 пг/мл, MIP-1b – 19,34 пг/мл.

По результатам ЭКГ от 14.03.2021: ритм синусовый, нерегулярный с ЧСС макс = 88 уд/мин, ЧСС мин = 54 уд/мин. Горизонтальное положение ЭОС. ЭКГ от 28.03.2021 Ритм синусовый, нерегулярный с ЧСС макс = 91 уд/мин, ЧСС мин = 57 уд/мин. Горизонтальное положение ЭОС. Неспецифическая депрессия ST. Снижена амплитуда T в переднебоковых отведениях. По результатам ЭКГ от 02.04.2021 выставлен диагноз: Q ИМ переднеперегородной и боковой стенки ЛЖ (острый период).

По результатам КТ при поступлении: Двухсторонняя полисегментарная вирусная пневмония с признаками обратного развития. Через 2 недели с сохранением к 3 месяцу: двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония затяжного течения средней степени тяжести, с признаками обратного развития. СКТ-картина соответствует вирусной COVID-19 пневмонии.

Данный клинический пример демонстрирует развитие инфаркта миокарда в периоде ранней реконвалесценции НКИ у пациента, имевшего в

остром периоде заболевания 11-кратное повышение уровня Тг I и 3-кратное – NTproBNP.

Таким образом, при среднетяжёлая форма НКИ сопровождается клинически значимым поражением сердца у 31,1% больных, оцениваемым по данным определения уровня тропонина I и NTproBNP в крови, ЭКГ и ЭхоКГ-диагностики. В 19,5% случаев в остром периоде заболевания наблюдается изолированное повышение тропонина I без нарушения функции сердца и развития острого коронарного синдрома. Развитие аритмии и ишемии чаще отмечали у женщин в то время как острое миокардиальное повреждение – у лиц мужского пола.

3.2. Оценка динамики клинико-лабораторных и инструментальных показателей поражения сердца у больных новой коронавирусной инфекцией

В ходе проведения обследования была проанализирована динамика показатели общего анализа крови у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца. Полученные данные изменения продемонстрированы в таблице 10.

Таблица 10. Динамика изменения показателей общего анализа крови у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца (Me [Q25;Q75]).

Показатель		При госпитализации		Спустя 2 недели от момента госпитализации	
		Пациенты без поражения сердца	Пациенты с поражением сердца	Пациенты без поражения сердца	Пациенты с поражением сердца
Гемоглобин, г/л	женщины, норма 120-140 г/л	130 [110;142]	131,09 [117;145]	126,86 [99;141]	120,82 [111;130]
	мужчины, норма 130-160 г/л	145,25 [138;159]	152,33 [140;173]	140,75 [132;155]	132,33 [118;141]
Лейкоциты, 10^9 /л Норма - $4-9 \times 10^9$ /л		4,85 [2,7;7,24]	5,51 [3,32;8,99]	5,51 [3,9;8,95]	5,97 [3,6;9,3]
Лимфоциты, 10^9 /л Норма - $1,2-3,0 \times 10^9$ /л		2,09 [1,09;2,94]	1,77 [0,85;2,63]	1,96 [0,85;3,61]	1,86 [0,87;2,69]
Эритроциты, 10^{12} /л	женщины, норма - $3,7-4,7 \times 10^{12}$ /л	4,31 [2,34;4,91]	4,56 [3,93;5,39]	4,23 [2,45;5,04]	4,21 [3,88;4,88]
	Мужчины, норма - $4,0-5,1 \times 10^{12}$ /л	4,9 [4,38;5,36]	5,23 [4,88;5,54]	4,83 [4,11;5,25]	4,61 [4,32;4,83]
Тромбоциты, 10^{12} /л Норма - $160-380 \times 10^{12}$ /л		192,73 [83;309]	193,57 [117;323]	240,64 [100;425] *	225,71 [120;290]
СОЭ, мм/ч	женщины, норма - 3-15 мм/ч	21 [5;47]	38,5 [30;70] *, **, ***	28,29 [10;64] *, **	32,17 [10;45]
	Мужчины, норма - 2-10 мм/ч	16,75 [4;50]	23 [18;26] *	20,75 [4;51] *, **	45,33 [30;70] *, **, ***

Примечания: * – достоверные различия при $p < 0,05$ с показателями нормы, ** - достоверные различия при $p < 0,05$ между группами больных, *** - достоверные различия при $p < 0,05$ в динамике

Исходя из полученных данных средние значения лимфоцитов в общей когорте исследуемых и когорте с лимфопенией повышаются ко 2-ой неделе госпитализации, за исключением группы без поражения сердца. Степень увеличения данных показателей не является достоверной, поэтому не может быть использована в качестве одного из диагностических критериев для оценки риска возникновения патологии сердца после перенесенной НКИ.

Значения биохимического анализа крови, исследованные в группах больных НКИ среднетяжелой формой представлены в таблице 11. Как видно из представленных данных, изменения биохимического состава крови указывают на некоторые особенности изменений между параметрами в группе больных НКИ без поражения сердца и с поражением сердца. Средние значения уровня глюкозы и СРБ во всех группах превышают референсные значения, за исключением уровня СРБ при госпитализации в группе без поражения сердца. При этом уровень СРБ у больных НКИ с поражением сердца был достоверно выше ($p < 0,05$) группы больных без поражения сердца. Изменения уровня D-димера и ферритина являются прямым отражающим фактором развития гиперкоагуляционного синдрома, который манифестирует развитием периферических тромбозов, что выступает косвенным признаком тромбоэмболического синдрома (рисунки 6-8). Уже в начальном периоде НКИ уровень D-димера был достоверно выше у пациентов с развившимся поражением сердца, чем в группе сравнения, и оставался таковым к моменту выписки (20-22 сутки). Также, состояние гиперкоагуляции является одним из ключевых моментов развития дыхательной недостаточности при НКИ, связанным с тромбозом микроциркуляторного русла малого круга кровообращения.

Таблица 11. Динамика биохимических параметров анализа крови у больных НКИ с поражением сердца и без поражения сердца.

Лабораторный показатель	Референсные значения	При госпитализации		Спустя 2 недели от момента госпитализации	
		Пациенты без поражения сердца	Пациенты с поражением сердца	Пациенты без поражения сердца	Пациенты с поражением сердца
Общий белок г/л	64-83	67,57 [66,1; 69]	67,58 [57,9; 71,8]	66,15 [62,1; 68,8]	67,56 [63,2; 73,9]
Альбумин г/л	33-50	38,55 [37,21; 40,09]	36,33 [26,48; 44,2]	41,97 [39,45; 44,19]	39,72 [38,41; 40,62]
Мочевина ммоль/л	2,4-6,4	3,82 [2,3; 5,8]	4,74 [2,2; 8,3]	2,97 [1,8; 4,4]	4,14 [2,4; 7,1]
Креатинин мкмоль/л	62-115	73,15 [38; 108,9]	83,77 [54,6; 127,1]	64,66 [42,8; 98,8]	67,27 [51,6; 96,7]
Глюкоза ммоль/л	3,3-5,5	6,33 [5,3; 8,03]	7,48 [4,29; 13,17] *	6,2 [4,28; 4,84]	7,28 [4,81; 13,17] *
СРБ мг/л	0-5	3,93 [1,33; 15,72] *	15,98 [6,8; 26,68] *, **, ***	8,98 [0,7; 25,34] *	8,25 [0,51 26,68] *
Билирубин общий мкмоль/л	3,4-20,4	11,4 [7,2; 15,6]	9,11 [3,7; 16,4]	6,47 [2,6; 12,1]	7,35 [4,3; 11,1]
Билирубин прямой мкмоль/л	0-5,1	2,66 [0,4; 7,2]	2,85 [0,9; 6,9]	1,67 [0,8; 3]	2,02 [1,3; 3,3]
Билирубин не прямой мкмоль/л	До 16,5	8,1 [1,4; 24,6]	6,21 [2,8; 9,6]	4,8 [1,8; 9,1]	5,42 [2,5; 7,8]
АЛТ Ед/л	До 45	27,32 [7,5; 115,5]	32,24 [10,7; 69,3]	26,53 [11,3; 65,4]	38,23 [7,2; 146,4]
АСТ Ед/л	До 45	31,05 [17,6; 78,2]	45,12 [15,9; 102,7]	24,06 [12,2; 44,6]	26,59 [13,2; 198,6]
Щелочная фосфатаза Ед/л	40 - 130	76,5 [68,1; 88,4]	96,68 [50,9; 197,2] *, **	81,33 [56,4; 108]	91,16 [55,9; 128,9] *
D-димер, мкг/мл	0-0,5	0,53 [0,32; 1,08]	0,74 [0,48; 1,41] *, **	0,43 [0,3; 0,92]	0,61 [0,37; 1,29] *, **
Ферритин, мкг/л	15-160	481 [194; 587] *, **	520 [248; 634] *, **, ***	218 [144; 354] *, **, ***	467 [218; 619] *, **, ***

Примечания: * – достоверные различия при $p < 0,05$ с показателями нормы, ** - достоверные различия при $p < 0,05$ между группами больных, *** - достоверные различия при $p < 0,05$ в динамик

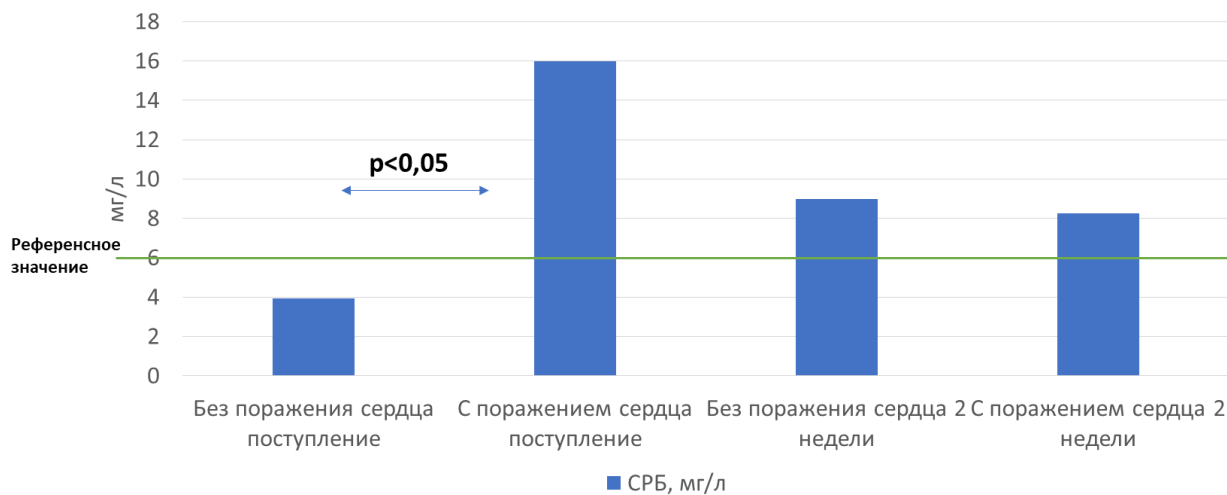


Рисунок 6. Динамика уровня СРБ у больных новой коронавирусной инфекцией с поражением сердца и без поражения сердца.

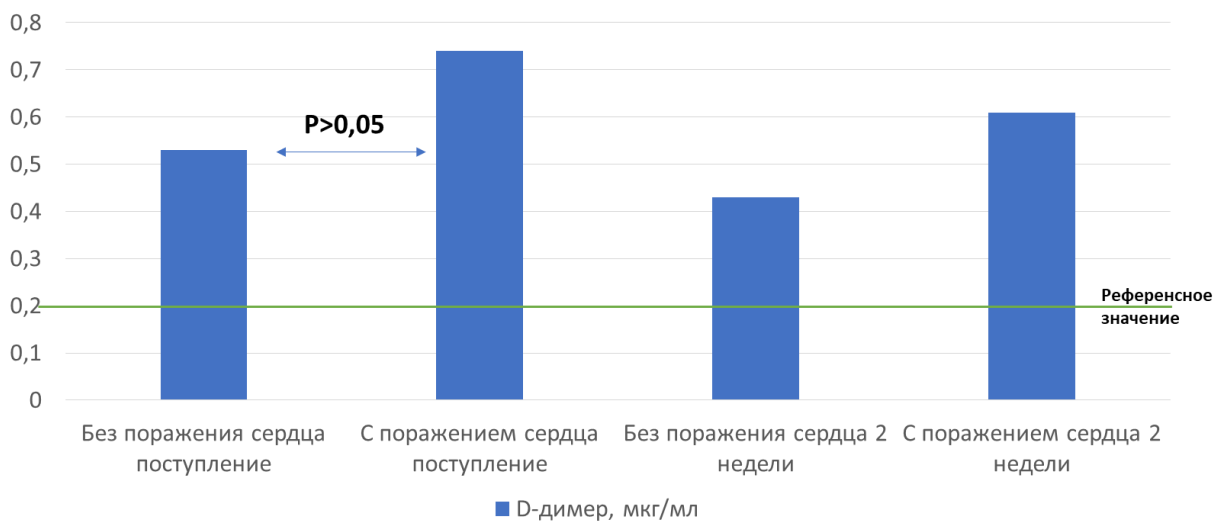


Рисунок 7. Динамика уровня D-димера у больных новой коронавирусной инфекцией с поражением сердца и без поражения сердца.

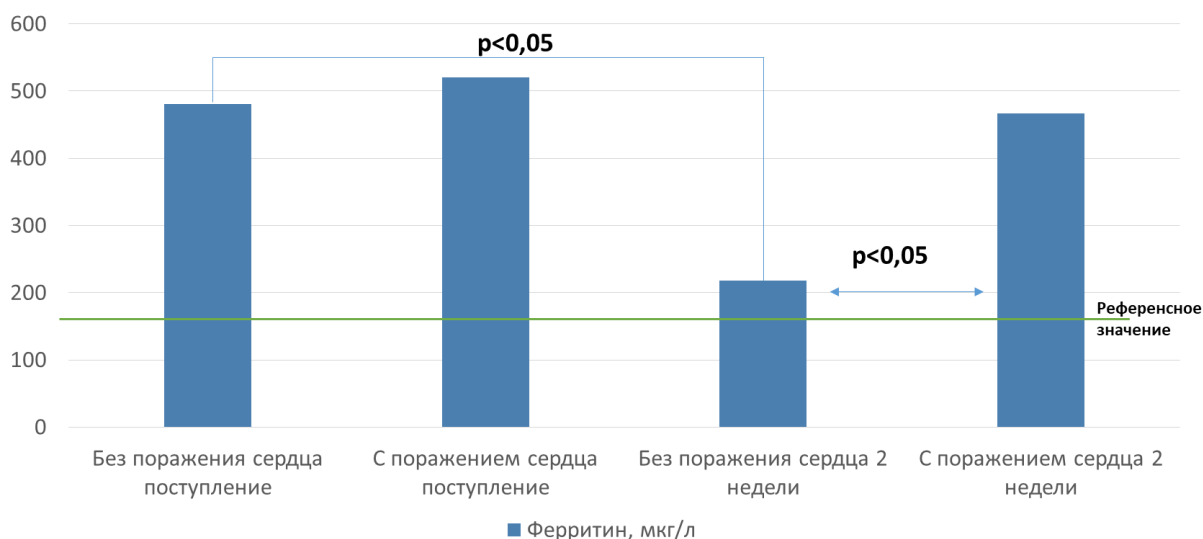


Рисунок 8. Динамика уровня ферритина у больных новой коронавирусной инфекцией с поражением сердца и без поражения сердца.

Во все периоды НКИ уровень ферритина оставался высоким у больных с поражением сердца, и достоверно снижался в группе пациентов без поражения миокарда.

Для комплексной оценки изменения гематологических показателей был проведен расчет 14 интегральных лейкоцитарных индексов: индекс ядерного сдвига Г.Д.Даштаянца (ЯИ), лимфоцитарный индекс (ЛИ), индекс напряженности и адаптации (Гаркави (ИГ)), лейкоцитарный индекс интоксикации Рейса (ЛИИ), индекс аллергизации (ИА), индекс иммунореактивности (ИИ), индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов (ИСЛЭ), нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент (НЛК), индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ), индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ (ИСЛМСОЭ). Полученные результаты представлены на рисунке 9 и в таблице 12.

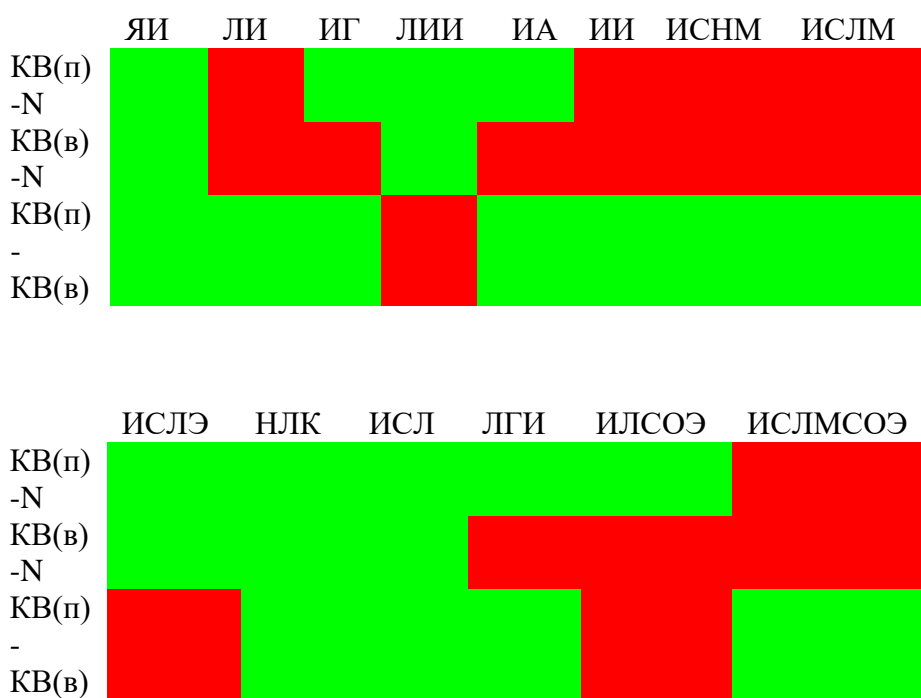


Рисунок 9. Графическое обозначение достоверных различий лейкоцитарных индексов у больных НКИ (зеленый цвет – результат достоверный, красный цвет-результат недостоверный).

На основании полученных результатов были выбраны 6 лейкоцитарных индексов, имевших достоверное отклонение у больных НКИ между периодами поступления и выписки ($p \leq 0,05$). Такими индексами явились: ЯИ, ЛИ, ИА, НЛК, ИСЛ, ЛГИ.

У больных НКИ при поступлении выявлено повышение средних значений ЯИ, ИСЛЭ, ЛГИ и ИЛСОЭ по сравнению с нормой. Наряду с этим расчет показывает снижение по сравнению с показателями здоровых лиц средних значений ЛИ, ИГ, ЛИИ, ИА, НЛК, ИСЛ. Значения остальных индексов: ЛИ, ИИ, ИСНМ, ИСЛМ, ИСЛМСОЭ достоверно не различались.

В динамике заболевания у пациентов с НКИ выявлено повышение средних значений при выписке ЯИ, НЛК, ИСЛ, ЛГИ. Наряду с этим расчет наблюдалось снижение средних значений при выписке ЛИ, ИГ, ЛИИ, ИА, ИИ, ИСНМ, ИСЛМ, ИСЛМСОЭ. Значения остальных индексов: ИСЛЭ и ИЛСОЭ достоверно не изменялись. По сравнению с данными группы здоровых лиц к моменту выписки из стационара у больных НКИ сохранялось повышение

среднего значения ЯИ, снижались средние значения ЛИИ, ИСЛЭ, НЛК, ИСЛ. Значения остальных индексов достоверно не различались.

Таблица 12. Изменение лейкоцитарных индексов у больных НКИ (указаны статистически значимые различия при $p < 0,05$ с референсными значениями).

Показатель	Сроки обследования			
	Поступление		Выписка	
	Значение	Степень изменения в сравнении с нормой	Значение	Степень изменения в сравнении с нормой
ЯИ	0,20±0,03	↑в 1,25 р.	0,24±0,06	↑в 1,5 р.
ЛИ	Достоверно не различались	-	Достоверно не различались	-
ИГ	1,44±0,24	↓в 1,77 р.	Достоверно не различались	-
ЛИИ	0,98±0,13/↓ в 1,53 р.	↓ в 1,53 р.	0,96±0,1	↓в 1,56 р.
ИА	1,08±0,15	↓ в 1,58р.	Достоверно не различались	-
ИИ	Достоверно не различались	-	Достоверно не различались	-
ИСНМ	Достоверно не различались	-	Достоверно не различались	-
ИСЛМ	Достоверно не различались	-	Достоверно не различались	-
ИСЛЭ	78,00±15,34	↑в 2,5 р.	23,36±4,52	↓в 1,34 р.
НЛК	1,16±0,17	↓в 1,7 р.	1,21±0,13	↓в 1,63 р.
ИСЛ	1,07±0,13	↓ в 1,76 р.	1,10±0,11	↓в 1,71 р.
ЛГИ	7,69±0,98	↑ в 1,33 р.	Достоверно не различались	-
ИЛСОЭ	1,03±0,21	↑ в 1,41 р.	Достоверно не различались	-
ИСЛМС ОЭ	Достоверно не различались	-	Достоверно не различались	-

Наряду с полученными данными производилась динамическая оценка изменений, выбранных 6 лейкоцитарных индексов, у пациентов с поражением

сердца и без поражения сердца. Результаты исследования продемонстрированы в таблице 13 и рисунках 10-15.

Таблица 13. Значения лейкоцитарных индексов у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца

Период, диагноз Индекс	5 день болезни у пациентов с поражением сердца	20-22 день болезни у пациентов с поражением сердца	5 день болезни у пациентов без поражения сердца	20-22 день болезни у пациентов без поражения сердца	P*
ЯИ	0,23±0,05	0,28±0,06	0,12±0,03	0,09±0,04	<0,05
ЛИ	0,51±0,04	0,48±0,07	0,44±0,03	0,37±0,04	<0,05
ИА	1,12±0,09	1,05±0,07	0,88±0,11	0,84±0,08	<0,05
НЛК	1,31±0,12	1,35±0,16	1,15±0,11	1,2±0,14	<0,05
ИСЛ	1,12±0,14	1,15±0,09	1,04±0,09	1,06±0,05	<0,05
ЛГИ	8,34±1,24	7,97±1,04	7,71±0,83	7,34±0,62	<0,05

* - разница различий между группами с поражением сердца и без поражения сердца

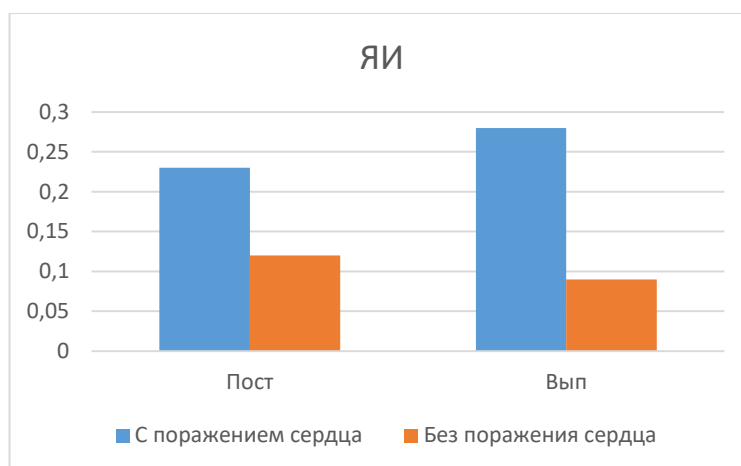


Рисунок 10. Динамика уровней ЯИ у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца при поступлении (пост) и выписке (вып) (p<0,05).

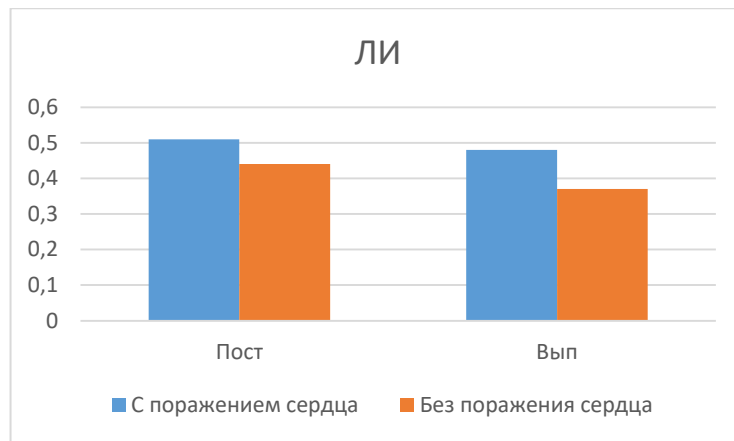


Рисунок 11. Динамика уровней ЛИ у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца при поступлении (пост) и выписке (вып) ($p < 0,05$).

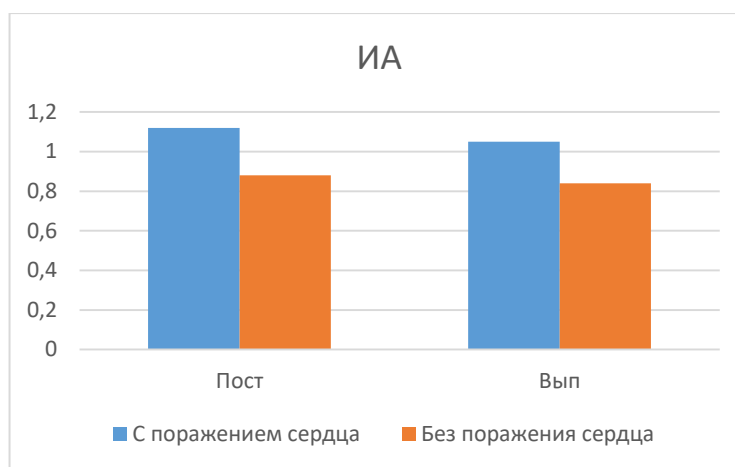


Рисунок 12. Динамика уровней ИА у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца при поступлении (пост) и выписке (вып) ($p < 0,05$).

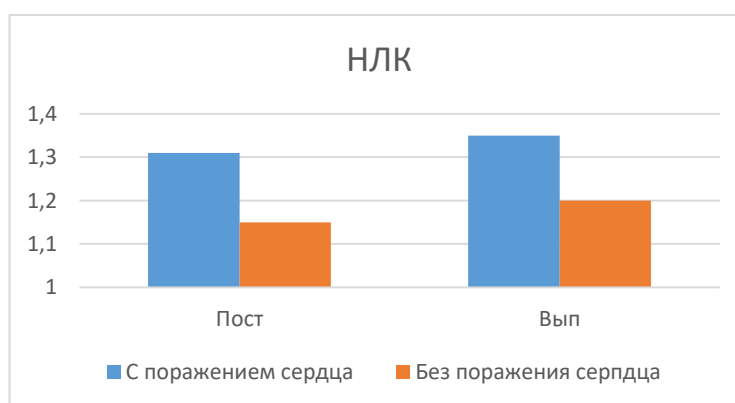


Рисунок 13. Динамика уровней НЛК у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца при поступлении (пост) и выписке (вып) ($p < 0,05$).

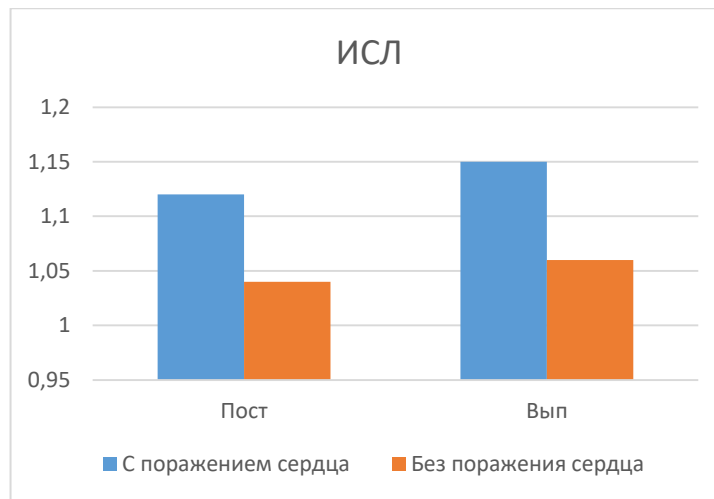


Рисунок 14. Динамика уровней ИСЛ у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца при поступлении (пост) и выписке (вып) ($p < 0,05$).

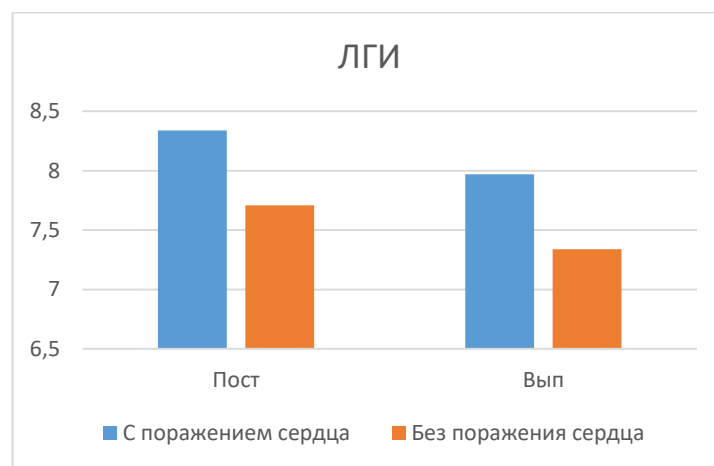


Рисунок 15. Динамика уровней ЛГИ у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца при поступлении (пост) и выписке (вып) ($p < 0,05$).

По результатам проведенного исследования отмечается достоверное повышение значений ключевых 6 лейкоцитарных индексов в группе пациентов с поражением сердца по сравнению с группой без поражения сердца. У больных НКИ с поражением сердца уже на 5-7 день болезни выявлено достоверное повышение значения ЯИ, НЛК и ИСЛ, с дальнейшим их нарастанием к 20-22 дню. В группе больных НКИ без поражения сердца значения НЛК и ИСЛ оставались достоверно ниже показателей больных с поражением сердца. Повышение данных показателей, а также прогрессирование повышения значений ЯИ, НЛК, ИСЛ к 20-22 дню указывает

на нарушение способности элиминировать антиген, способствуя тем самым вирусному поражению миокарда. Отсутствие снижения ИСЛ в данном случае может выступать предиктором развития сердечных катастроф после перенесенной НКИ – рисунок 16.

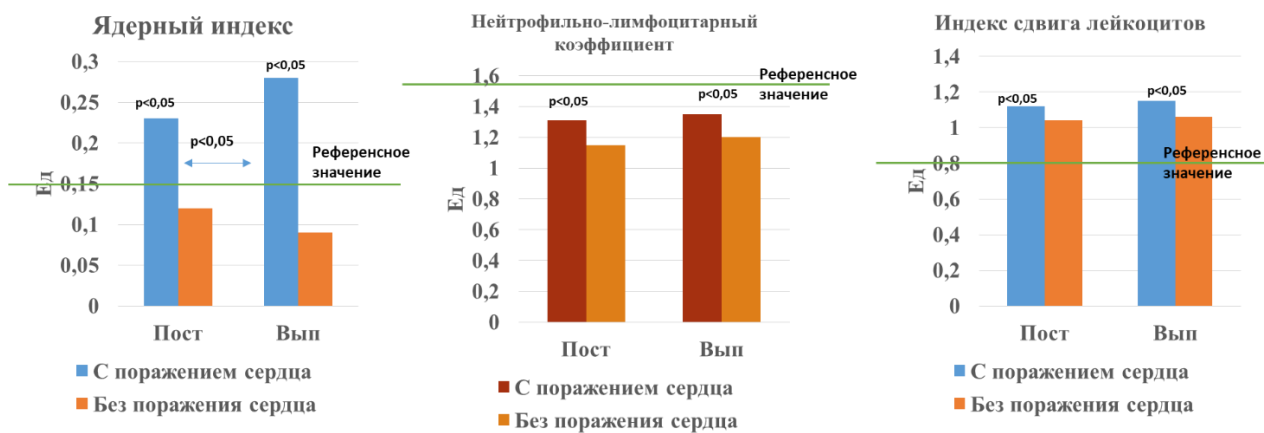


Рисунок 19. Динамика уровней интегральных лейкоцитарных индексов у больных новой коронавирусной инфекцией с поражением сердца и без поражения сердца.

Полученные результаты свидетельствуют о характерных изменениях данных интегральных лейкоцитарных индексов после перенесенной НКИ, позволяющих в дальнейшем использовать их в качестве критериев диагностики в алгоритме прогнозирования поражения сердца после перенесенной НКИ.

Для первичной оценки состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца использовались рутинные методы обследования, включающие измерение пульса и артериального давления. Пациенты без поражения сердца имели средние значения ЧСС - 83,27 [61;95] уд. в мин. У пациентов с поражением сердца средние значения пульса соответствовали 90,07 [72;104] уд. в мин., и были достоверно выше чем у больных без поражения сердца ($p < 0,05$). В отношении артериального давления у пациентов без поражения сердца средние значения систолического артериального давления составили 124,55 [150;110] мм.рт.ст., а диастолического – 77,73 [70;90] мм.рт.ст.. У пациентов с поражением сердца

средние значения систолического артериального давления составили 136, 88 [120;175] мм.рт.ст., а диастолического – 79,06 [70;105] мм.рт.ст. (p<0,05).

Следующим этапом выполнялась оценка значений кардиоспецифических маркеров повреждения и дисфункции миокарда. Учитывая данные литературы о возможности повышения концентраций маркеров миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции при НКИ без формирования кардиальной патологии, нами была проведена оценка динамики указанных показателей в подгруппах больных НКИ с впервые установленной по результатам комплексного обследования патологией сердца и без поражения сердца на фоне НКИ - таблица 14 и рисунки 17-19.

Таблица 14. Динамика изменения значений маркеров повреждения сердца у больных НКИ с учетом формирования кардиальной патологии (Me [Q25;Q75]).

Показатель	Госпитализация		Спустя 2 недели от момента госпитализации	
	Больные НКИ без поражения сердца	Больные НКИ с поражением сердца	Больные НКИ без поражения сердца	Больные НКИ с поражением сердца
БСЖК (норма 0-1 нг/л), Me	0,78 [0;0,82]*	0,27 [0;3,62]*,*	0,004 [0;0,011]	0,04 [0;0,146]
Тропонин I (норма 0-0,1 нг/л), M ± SD	0,16 [0;0,48]*	1,8 [0;2,77]*,**	0,1 [0,012;0,31]	3,54 [0;6,3]*,**,***
NTproBNP (норма 0-200 пг/мл), Me	189,28 [0;1881,94]	543,95 [0;2418,04]*,* *	38,83 [0;195,5]***	442,89 [0;1048,23]*,* *

Примечания: * – достоверные различия при $p < 0,05$ с показателями нормы, ** - достоверные различия при $p < 0,05$ между группами больных, *** - достоверные различия при $p < 0,05$ в динамике

Представленные в таблице 6 данные демонстрируют следующие результаты. Повышение уровня Тг I в начале НКИ отмечено как у пациентов с впервые диагностированной кардиальной патологией, так и у больных без верифицированного поражения сердца. В тоже время средний уровень Тг I был исходно достоверно выше у больных НКИ с впервые диагностированной кардиальной патологией, и в динамике увеличивался в 2 раза к моменту выписки из стационара. У больных НКИ не развивших кардиальной патологии, исходно повышенный уровень Тг I к 20-22 дню болезни достоверно снижался до показателей нормы.

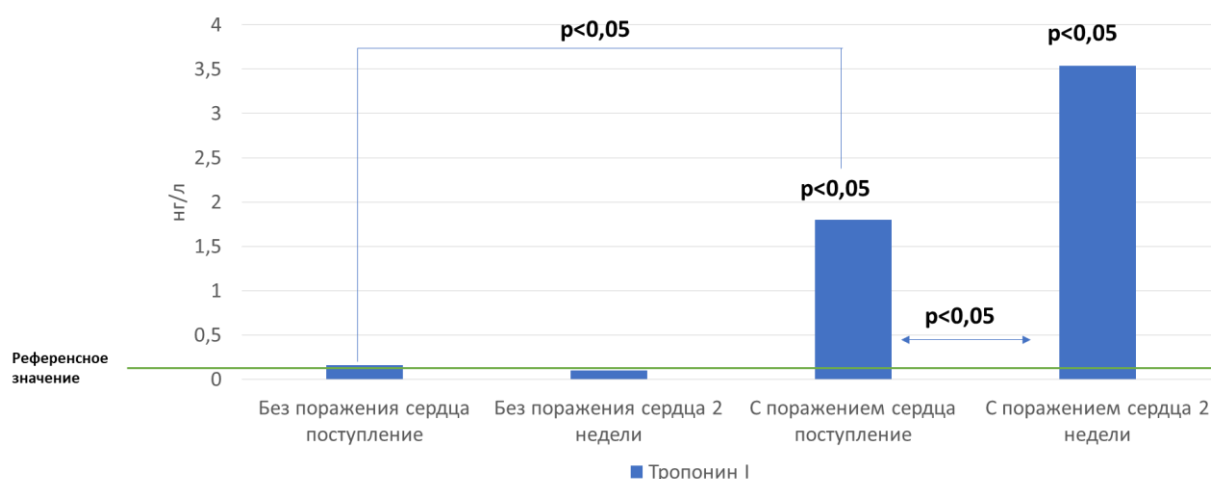


Рисунок 17. Динамика тропонина I у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца.

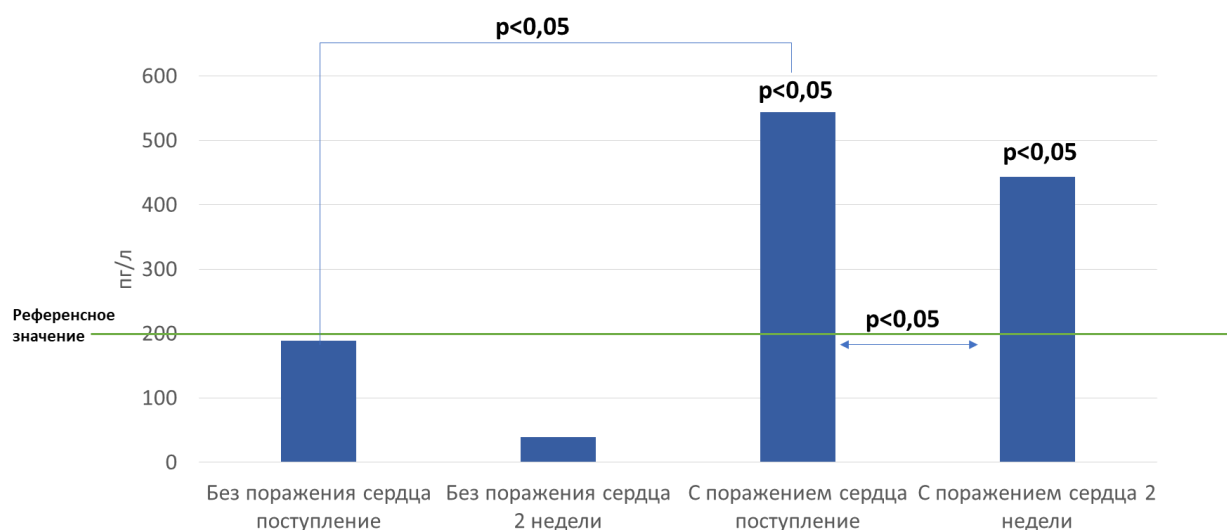


Рисунок 18. Динамика уровня NTproBNP у больных новой коронавирусной инфекцией с поражением сердца и без поражения сердца.

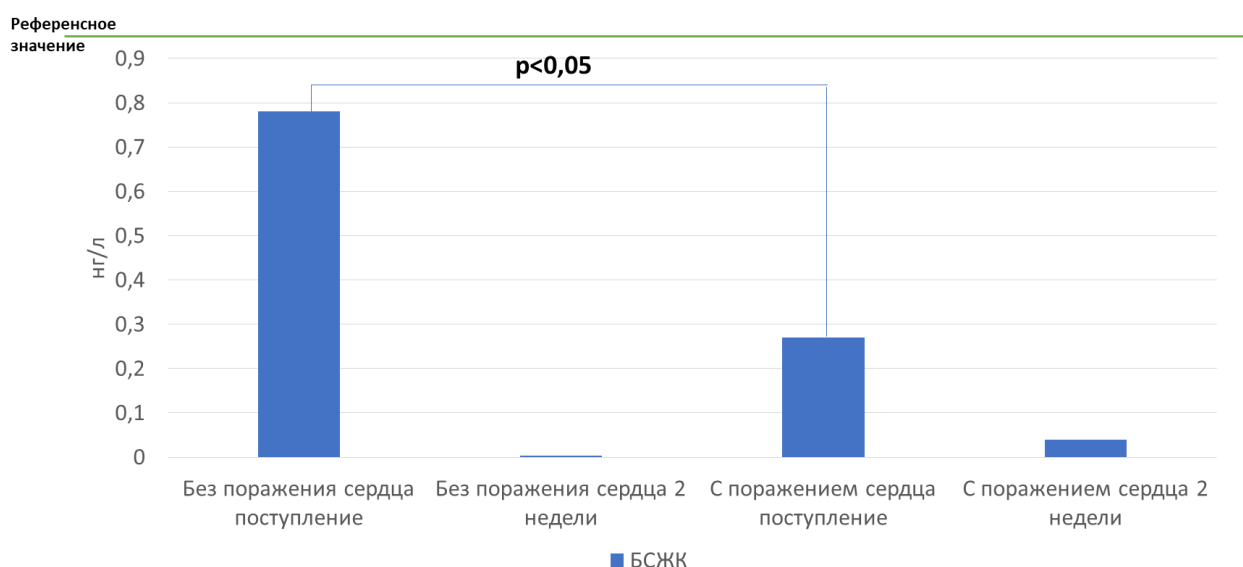


Рисунок 19. Динамика уровня белка связывающего жирные кислоты у пациентов с поражением сердца и без поражения сердца.

Средние значения уровня Тг I при госпитализации в группе больных с поражением сердца достоверно выше в 4 раза по сравнению с пациентами без поражения сердца. Спустя 2 недели также отмечается достоверное повышение Тг I в 55,4 раза в группе больных с поражением сердца. Также спустя 2 недели отмечается достоверное повышение данного показателя в 8,66 раза по сравнению с периодом госпитализации в группе с поражением сердца.

Уровень NTproBNP при госпитализации у больных НКИ с поражением сердца был выше в 2,35 раза по сравнению с пациентами без поражения сердца. Спустя 2 недели также отмечается дальнейшее повышение Тг I в 6,26 раза в группе больных НКИ с поражением сердца.

Таким образом, вышеприведенный анализ маркеров в остром периоде в общей группе больных НКИ и когортах с поражением сердца и без поражения сердца демонстрирует повышение маркеров миокардиального повреждения у больных среднетяжелой формой НКИ уже в начале заболевания. У 45% пациентов, имевших исходное повышение уровня Тг I более 3 норм, наблюдалось дальнейшее нарастание его уровня к 20-22 дню болезни, что свидетельствует о развитии острого миокардиального повреждения. У 23% больных с исходным повышением уровня Тг I менее 3 норм в динамике заболевания отмечена его полная нормализация, что позволяет говорить о транзитном повышении уровня маркеров миокардиального повреждения без формирования кардиальной патологии. Анализ динамики уровня NTproBNP при среднетяжелом течении НКИ выявил его достоверное увеличение в начальном периоде заболевания в 3 раза, в том числе в группе пациентов с острым миокардиальным повреждением – в 4 раза. В динамике средний уровень NTproBNP достоверно снижался как у лиц с впервые выявленной кардиальной патологией на фоне НКИ, так и пациентов без поражения сердца. Значимых изменений уровня БСЖК как в остром, так и в периоде выздоровления НКИ выявлено не было. Следовательно, Тг I и NTproBNP в первые 2 недели от момента госпитализации при НКИ могут выступать в качестве диагностических маркеров поражения сердца, что позволяет их использовать в диагностическом алгоритме прогнозирования поражения сердца при НКИ.

Наряду с изменениями вышеуказанных лабораторных значений и показателей интегральных индексов наблюдались особенности по данным проведения ЭхоКГ между группами пациентов с поражением сердца и без

поражения сердца. Результаты проведенного исследования продемонстрированы в таблице 15 на рисунке 20.

Таблица 15. Изменения параметров ЭхоКГ у пациентов с НКИ с поражением сердца и без поражения сердца.

Параметры	Ед	Референсные значения	Без поражения сердца	С поражением сердца	P 1/2
Корень аорты	см	$\leq 3,95$	3,05 [1,2;3,5]	3,45 [3;4,2]	0,02
Аортальный клапан	см	$\geq 1,5$	1,8 [1,26;2,1]	1,63 [0,7;2,4]	0,18
ЛП диаметр	см	$\leq 3,8$	3,78 [1,3;4,6]	4,73 [3,9;5,3]	0,002
ЛП объем	мл	≤ 58	69,08 [41;108]	101 [56;203]	0,005
ЛЖ МЖП диаметр	см	$\leq 1,1$	1,26 [1;1,7]	1,29 [0,55;1,9]	0,41
ЗС ЛЖ диаметр	см	$\leq 1,0$	1,11 [0,75;1,4]	1,24 [0,7;1,7]	0,07
КДР ЛЖ	см	$\leq 5,9$	4,76 [4;5,2]	5,29 [4,24;8]	0,04
КСР ЛЖ	см	$\leq 3,8$	3,25 [2,5;4,4]	3,67 [2,3;7,1]	0,13
КДО ЛЖ	мл	≤ 150	97,9 [64;135]	142,72 [64;343]	0,04
КСО ЛЖ	мл	≤ 61 у мужчин ≤ 42 у женщин	40,44 [21;88]	76,98 [28;266]	0,04
ФВ ЛЖ	%	≤ 52	58,71 [35;73]	53,31 [22;66]	0,12
ПП площадь	см ²	≤ 18	16,75 [11;21]	19,5 [15;25]	0,03
ПП объем	мл	≤ 18	46,25 [30;63]	61,09 [37;86]	0,009
ПЖ диаметр выносящего тракта	см	$\leq 3,5$	4,95 [2;30]	3,07 [2,5;3,8]	0,19
ПЖ базальный диаметр	см	$\leq 4,2$	5,82 [2,2;36]	3,81 [2,9;4,7]	0,22
ПЖ толщина свободной стенки	см	$\leq 0,5$	0,66 [0,3;4]	0,4 [0,3;0,5]	0,18

Примечание: $p < 0,05$ – статистически значимы

Статистически значимая взаимосвязь в развитии поражения сердца прослеживается с отягощенным семейным анамнезом, избыточной массой тела и сахарным диабетом. Отягощенный семейный анамнез по результатам вычислений χ^2 Пирсона имеет очень высокие значения, что обусловлено широтой возрастной группы пациентов, включенных в исследование, с уже имеющимися в анамнезе коморбидными состояниями. Артериальная гипертензия, выступая абсолютным фактором риска, еще рассматривается как нозологическая группа в 100% случаев у пациентов кардиальной патологией, что доказывает её абсолютную взаимосвязь без применения критерий χ^2 Пирсона. Курение и дислиппротеинемия являются статистически не значимыми в развитии поражения сердца, даже при условии, что последний фактор стремится к границе достоверной значимости.

Исходя из полученных данных, у больных среднетяжелой формой COVID-19 диагностическую значимость при оценке риска поражения сердца имеют наличие отягощенного преморбидного фона, высокие показатели ядерного индекса, нейтрофильно-лимфоцитарного коэффициента и индекса сдвига лейкоцитов в начале заболевания, уровня СРБ, ферритина с нарастанием в динамике и корреляция этих параметров с высоким уровнем тропонина I и NTproBNP.

3.3. Динамика сывороточных уровней цитокинов и антимиокардиальных антител при новой коронавирусной инфекции и их роль в поражении сердца

Исследование уровней цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17, МІР-1b и ИФН-α в плазме были выполнены в общей сложности у 42 больных среднетяжелой формой COVID-19, из которых 20 больных имели повышение маркеров острого миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции. Первичная оценка уровней цитокинов выполнена на общей выборке, результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17. Динамика цитокинов и белков воспаления у больных среднетяжелой формой COVID-19.

Показатели	Референсные значения	Госпитализация		Через 2 недели		p
		Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	
ИФН-α	0-5 пг/мл	1,08	0,35 – 2,93	2,132	0,046 – 3,165	<0,05
ИЛ-6	0-10 пг/мл	21,27	5,94 – 44,37	18,54	3,48 – 32,14	>0,05
ИЛ-17,	0-10 пг/мл	65,3	43,2 – 76,5	38,5	21,2 – 51,7	>0,05
МІР-1b	0-10 пг/мл	29,74	21,42 – 51,47	23,21	16,8 – 43,52	>0,05

В остром периоде НКІ у обследованных пациентов было выявлено достоверное снижение уровня ИФН-α ($p < 0,05$). Его дефицит сохранялся в динамике (конец второй недели госпитализации), несмотря на достоверное повышение по отношению к начальному периоду. Полученные данные

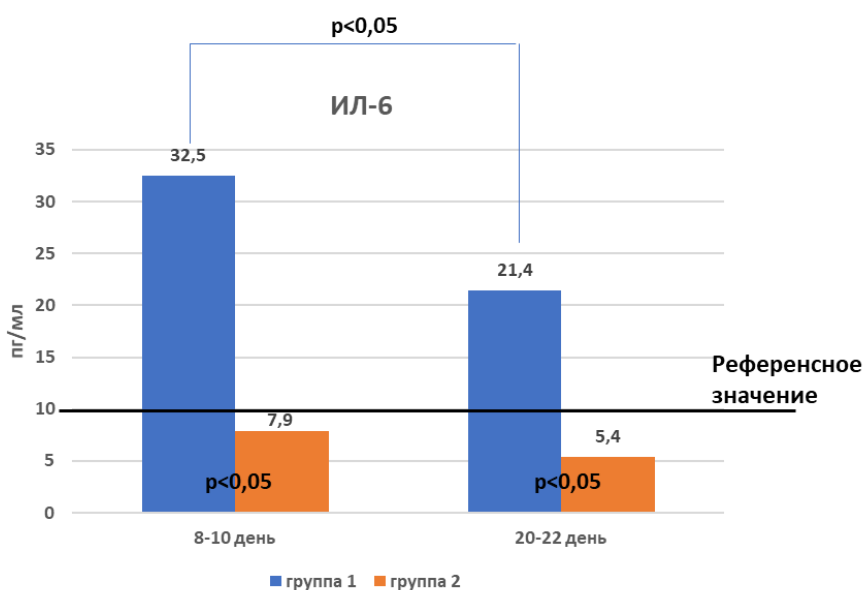
вероятно указывают на возможность длительной виремии и персистенцию вирусного поражения сердца.

Уровень ИЛ-6 был достоверно повышен ($p < 0,05$) при госпитализации, с тенденцией к снижению в динамике, однако не достигавшей уровня референсных значений.

Показатели сывороточной концентрации ИЛ-17 у больных COVID-19 при госпитализации были в 6,5 раз выше нормы, что может свидетельствовать об активации Th17-лимфоцитов, отвечающих за рекрутинг нейтрофилов, стимуляцию Т-клеток и макрофагов. В период ранней реконвалесценции отмечена тенденция к снижению уровня ИЛ-17, однако не достигавшего показателей нормы.

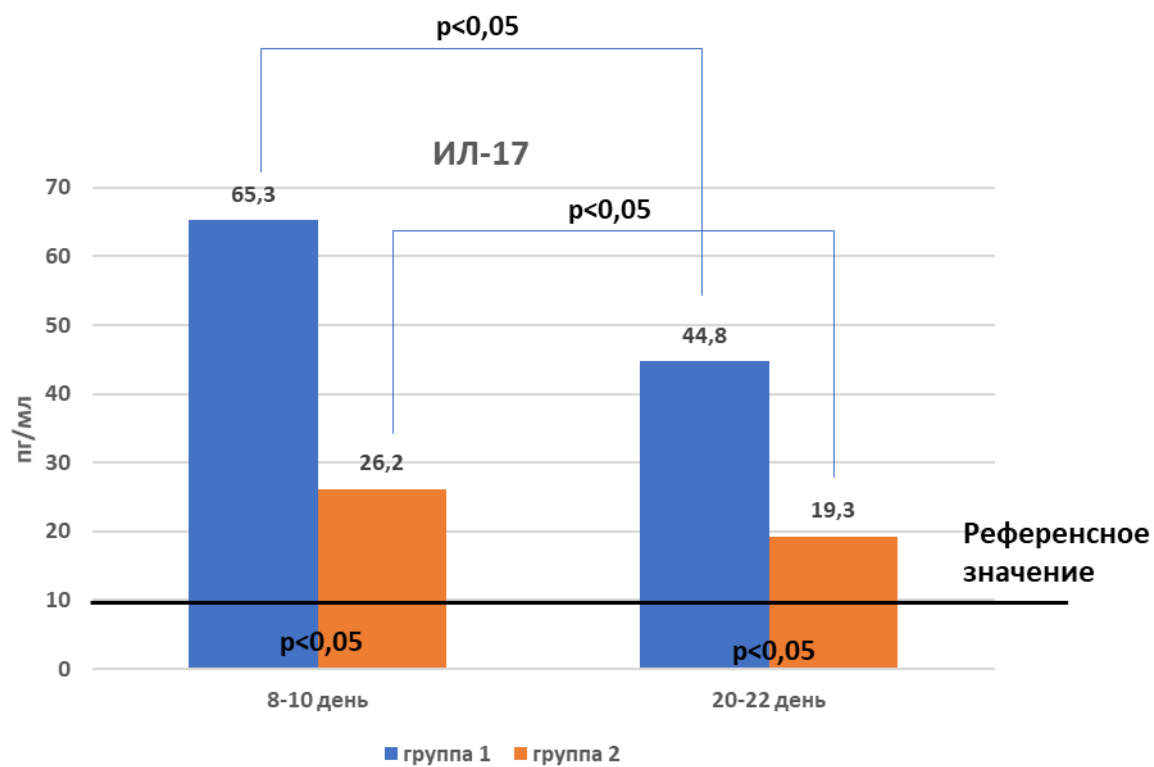
Уровень МIP-1b был достоверно повышен во все периоды обследования, что поддерживает рекрутирование различных клеток врожденного и адаптивного иммунитета.

Для оценки роли указанных провоспалительных цитокинов в патогенезе поражения сердца при COVID-19, был проведен анализ динамики их содержания в группах пациентов с выявленной миокардиальной дисфункцией и миокардиальным повреждением (20 человек) и без повышения маркеров поражения сердца при госпитализации (22 больных). Результаты представлены на рисунке 21.

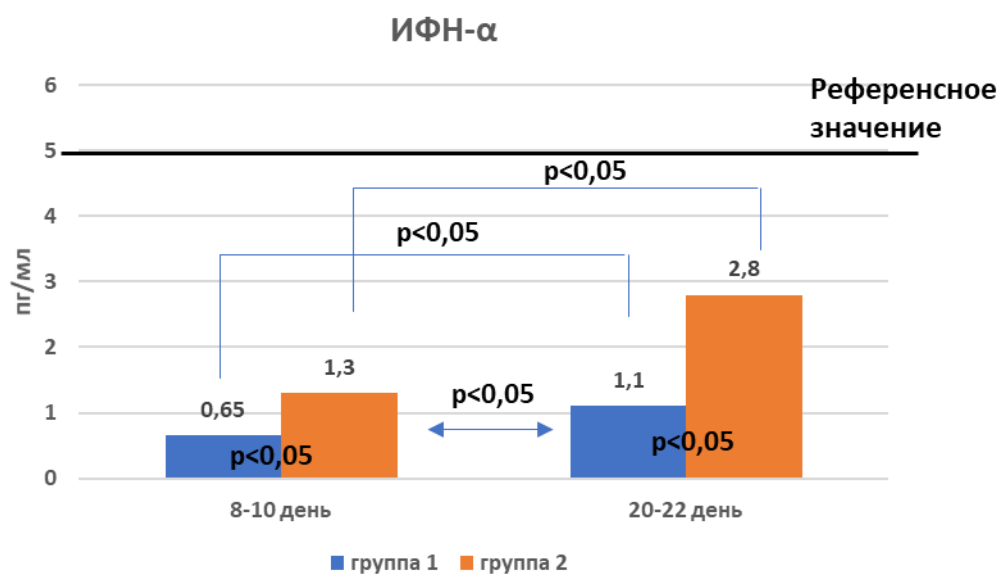


А)

Б)



В)



Г)

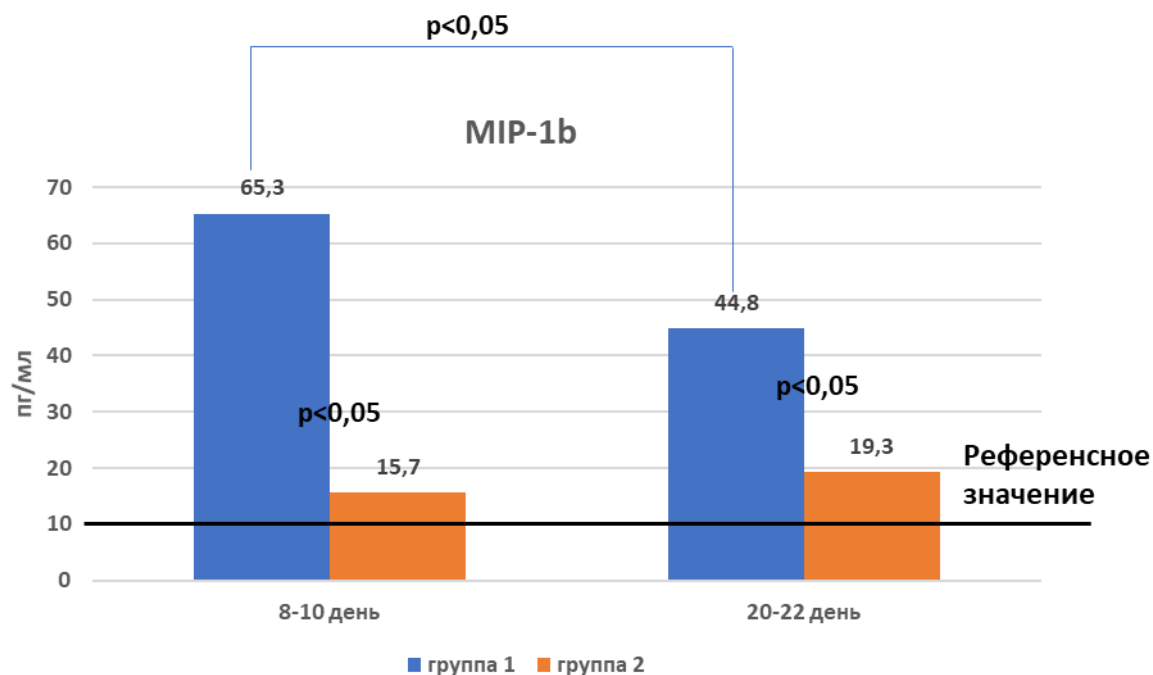


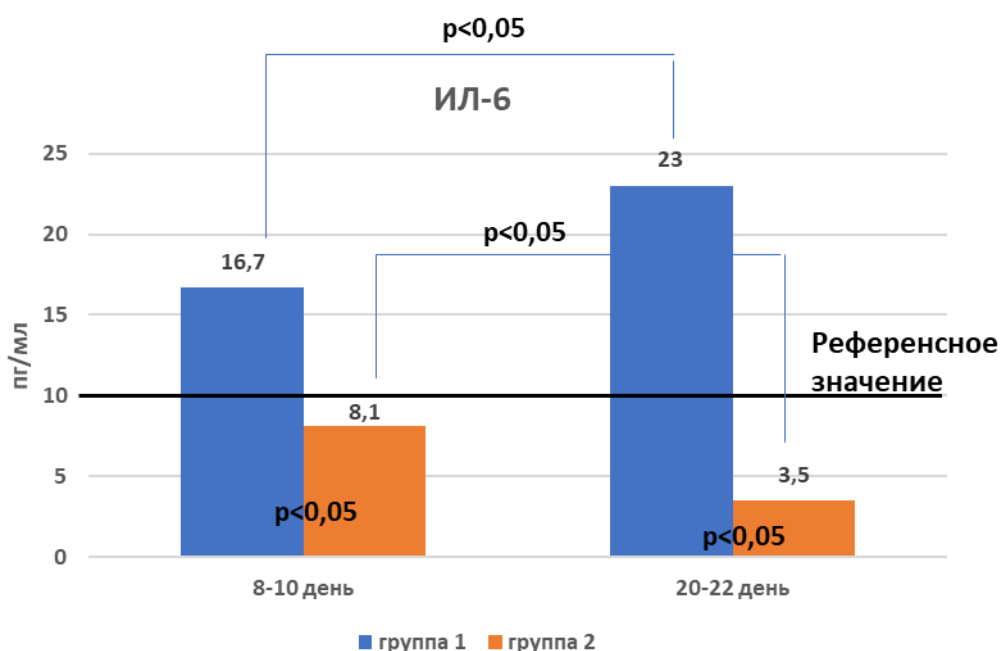
Рисунок 21. Динамика уровня цитокинов ИЛ-6 (А), ИЛ-17 (Б), ИФН- α (В) и МIP-1 β (Г) у больных среднетяжелой формы COVID-19 с поражением миокарда (группа 1) и без поражения миокарда (группа 2) в остром периоде заболевания.

Согласно полученным результатам, больные COVID-19, у которых при госпитализации были выявлены повышенные маркеры миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции, исходно имели достоверно более высокие уровни ИЛ-6 ($p < 0,05$), ИЛ-17 ($p < 0,05$) и МIP-1b ($p < 0,05$). Концентрация ИФН- α в данной когорте больных была, напротив, значительно ниже референсных значений, а также показателей группы пациентов без повышения маркеров поражения сердца при госпитализации.

Анализ корреляции уровней маркеров поражения сердца, хемокинов и белков воспаления в начальном периоде COVID-19 у пациентов, не имевших ранее кардиальной патологии, выявила ряд особенностей. Так, сывороточный ИЛ-17 положительно коррелировал с уровнем NTproBNP ($r = 0,51$, $P < 0,01$) и Tr I ($r = 0,31$, $P < 0,01$) и обратно коррелировал сывороточным уровнем ИЛ-6 ($r = -0,42$, $P = 0,02$), а также ИФН- α ($r = -0,72$, $P = 0,03$). Уровень МIP-1b в

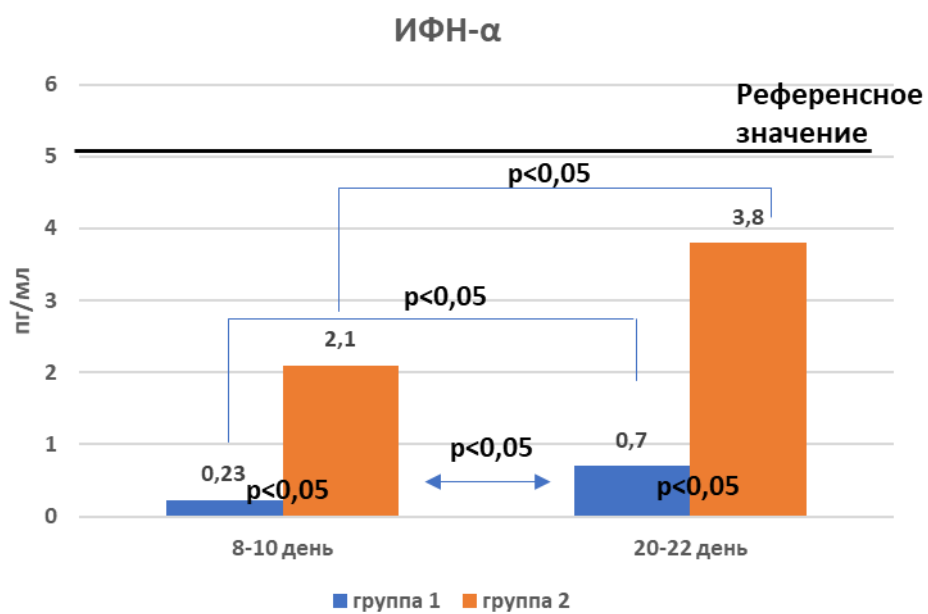
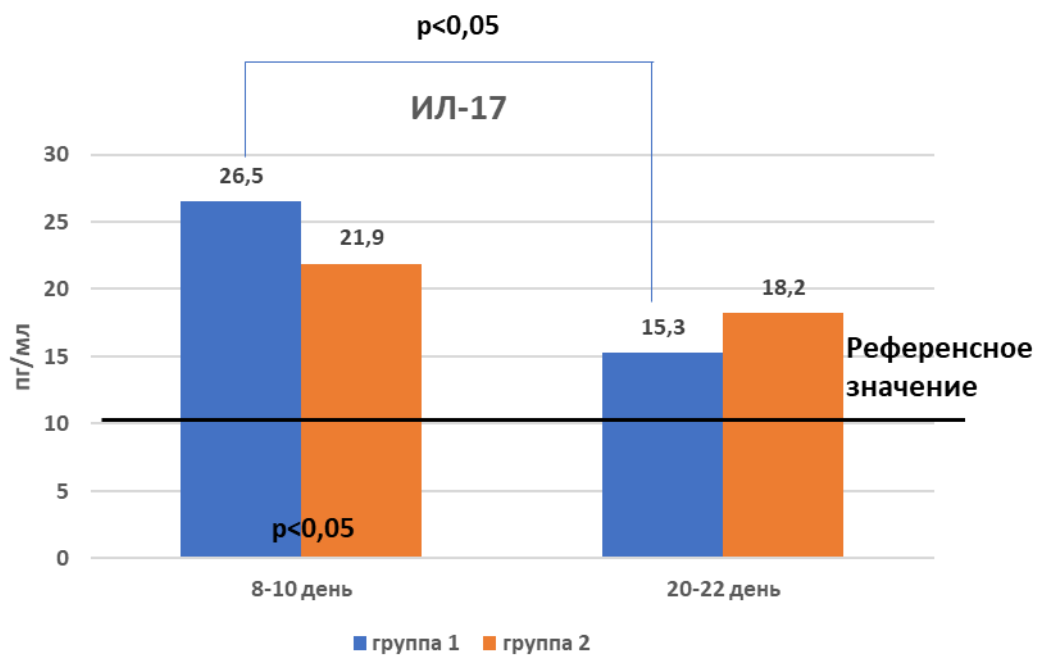
начале заболевания положительно связан с уровнем NTproBNP ($r = 0,61$, $P < 0,01$) и Tr I ($r = 0,46$, $P < 0,01$) и обратно коррелировал уровнем ИФН- α ($r = -0,31$, $P = 0,04$), а также СРБ ($r = -0,31$, $P = 0,04$). Кроме того, мы обнаружили, что существуют положительные корреляции между сывороточным ИФН- α и ИЛ-6 ($r = 0,13$, $P = 0,03$), и отрицательная - концентрацией тропонина I ($r = -0,35$, $P = 0,02$) у больных COVID-19.

Согласно представленным ранее данным, повышение маркеров миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции у части пациентов развивалось к 20-22 дню заболевания. Представляется интересным изучить динамику уровня провоспалительных цитокинов в данной когорте, для чего были отобраны 13 больных (группа 1), имевших исходно нормальные показатели сывороточной концентрации тропонина I и NTproBNP, с их повышением к концу второй недели госпитализации. Группу сравнения (группа 2) составили 9 больных, с отсутствием отклонения указанных показателей от нормы во все периоды заболевания. Результаты представлены на рисунке 22.



А)

Б)



В)

Г)

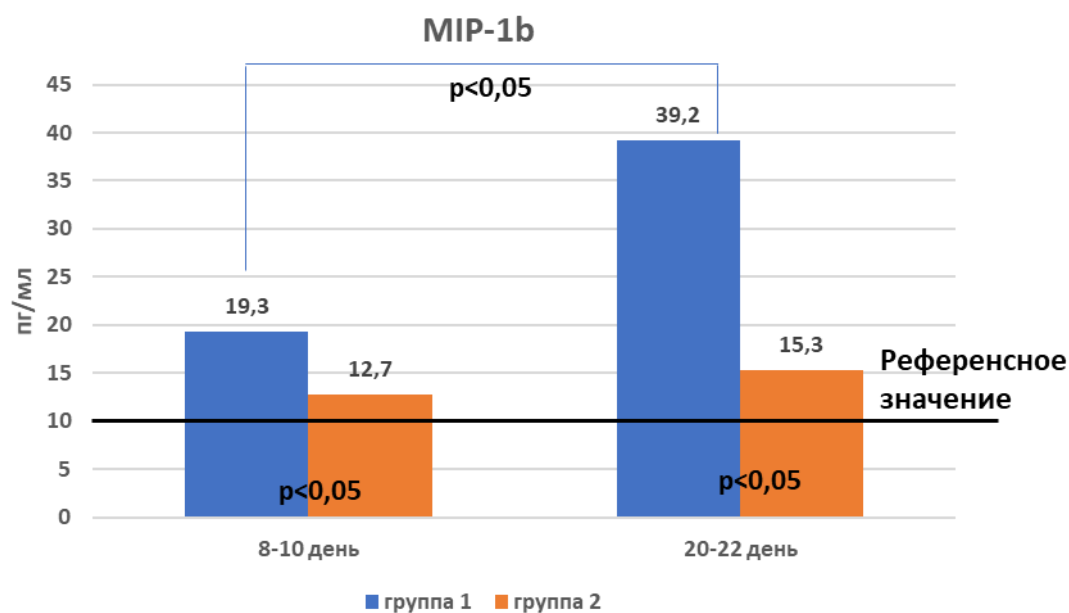


Рисунок 22. Динамика уровня цитокинов ИЛ-6 (А), ИЛ-17 (Б), ИФН- α (В) и МIP-1 β (Г) у пациентов с средней степенью тяжести COVID-19 с поражением миокарда в позднем периоде заболевания (группа 1) и без поражения миокарда (группа 2).

Согласно полученным результатам, повышение уровней маркеров миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции в позднем периоде COVID-19 регистрировалось на фоне нарастания уровней ИЛ-6 и МIP-1 β . Предиктором поражения сердца можно считать исходно низкий, без динамики к восстановлению, уровень ИФН- α .

Для оценки частоты выявления антимиокардиальных антител у больных среднетяжелой формой НКИ, было проведено обследование 30 пациентов, в том числе 17 - с острым миокардиальным повреждением на фоне НКИ. В общей когорте больных COVID-19, доля пациентов с титром антимиокардиальных антител выше 1:10 составила 36,7% - таблица 18.

Таблица 18. Частота обнаружения антимиокардиальных антител у больных COVID-19.

Уровень антител	Больные COVID-19 с острым миокардиальным повреждением (n=17)		Больные COVID-19 без маркеров поражения сердца (n=13)	
	госпитализация	2 неделя	госпитализация	2 неделя
<1:10	53%	41,2%	69%	61,5%
1:10-1:40	17,6%	29,4%	15,5%	15,5%
1:40-1:80	23,5%	17,6%	15,5%	23%
>1:80	5,9%	11,8%	0	0

Согласно представленным в таблице данным, антимиокардиальные антитела в остром периоде COVID-19 были выявлены у 47% больных с острым миокардиальным повреждением, и у 31% больных без поражения сердца. При этом высокие (>1:40) титры антимиокардиальных антител выявлялись достоверно чаще ($\chi^2=3,42$, $p=0,023$) у больных с поражением сердца на фоне НКИ. Обследование спустя 2 недели не выявило значимой динамики частоты выявления и уровня антимиокардиальных антител у больных COVID-19, что вероятно связано с медленной их элиминацией, либо сохраняющимся аутоиммунным процессом в тканях сердца. При анализе частоты выявления антимиокардиальных антител достоверная прямая корреляционная связь установлена с максимальным уровнем СРБ ($r=0,466$, $p=0,015$), МР-1b ($r=0,41$, $p=0,032$), а также ИЛ-17 ($r=0,27$, $p=0,015$).

Анализ уровней маркеров поражения сердца, хемокинов и белков воспаления в начальном периоде больных COVID-19 с поражением сердца свидетельствует о корреляционной связи умеренной силы между уровнем МР-1b с NTproBNP и тропонином I, ИЛ-17 и NTproBNP, антимиокардиальными антителами и СРБ, и отрицательной умеренной

корреляционной связи ИЛ-6 и ИФН- α с уровнем NTproBNP, а также MIP-1b с СРБ – таблица 19.

Таблица 19. Корреляционные связи цитокинов и маркеров миокардиального повреждения и дисфункции у больных НКИ с поражением сердца.

Маркеры	Тропонин I	NTproBNP	БСЖК	СРБ
ИФН- α	0,35	-0,72	-	-
ИЛ-6	-	-0,42	-	-
ИЛ-17	0,31	0,51	-	-
MIP-1b	0,46	0,61	-	-0,31
Антимиокардиальные IgG	-	-	-	0,47

Таким образом, поражение сердца при среднетяжелой форме COVID-19 опосредовано массивным высвобождением провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b на фоне дефицита продукции ИФН- α . Интенсивное рекрутирование нейтрофилов и макрофагов с развитием воспалительного и аутоиммунного повреждения миокарда сердца сопровождается выработкой антимииокардиальных антител и нарушением сердечной функции, приводя к развитию сердечной недостаточности.

Таким образом, провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b, а также уровень антимииокардиальных антител при инфекции COVID-19 отражают динамику воспалительного и аутоиммунного патогенетических механизмов поражения миокарда.

3.4. Оценка вероятности развития поражения сердца после перенесенной новой коронавирусной инфекции

В рамках данного исследования проведен динамический контроль за состоянием сердца у лиц, перенесших среднетяжелую форму НКИ. Все пациенты с НКИ были обследованы через 3 месяца от начала заболевания с оценкой жалоб и объективного состояния, выполнением клинико-биохимического анализа крови, электрокардиографического исследования. Для оценки вероятности развития ишемической болезни сердца, у реконвалесцентов НКИ имевших жалобы на впервые возникшие боли в области сердца (регистрировались у 20%), была проведена оценка предтестовой вероятности развития ИБС согласно методике, описанной в главе 2.

Распределение пациентов по характеру впервые возникшей боли в области сердца представлено на рисунках 23 и 24. Анализ характеристики болей выявил их некоронарный тип у 14%, у 3% - типичный стенокардитический характер, еще у 3% - атипичный стенокардитический характер. Анализируя взаимосвязь болей в области сердца и характера поражения сердца в остром периоде COVID-19, стенокардитические боли отмечены главным образом у пациентов с острым миокардиальным повреждением (66,7%) и аритмией.

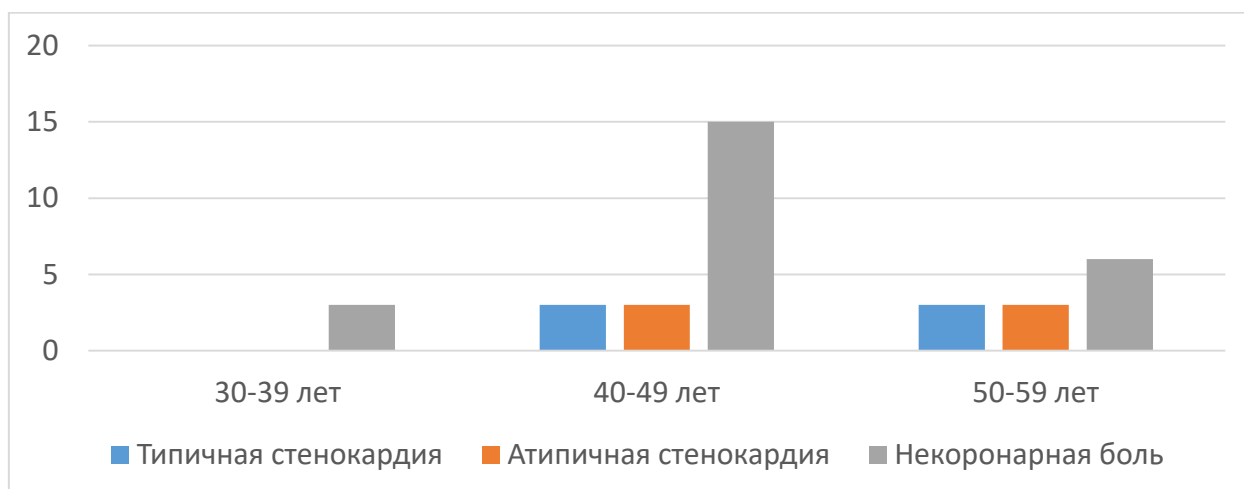


Рисунок 23. Распределение пациентов по характеру боли в области сердца.

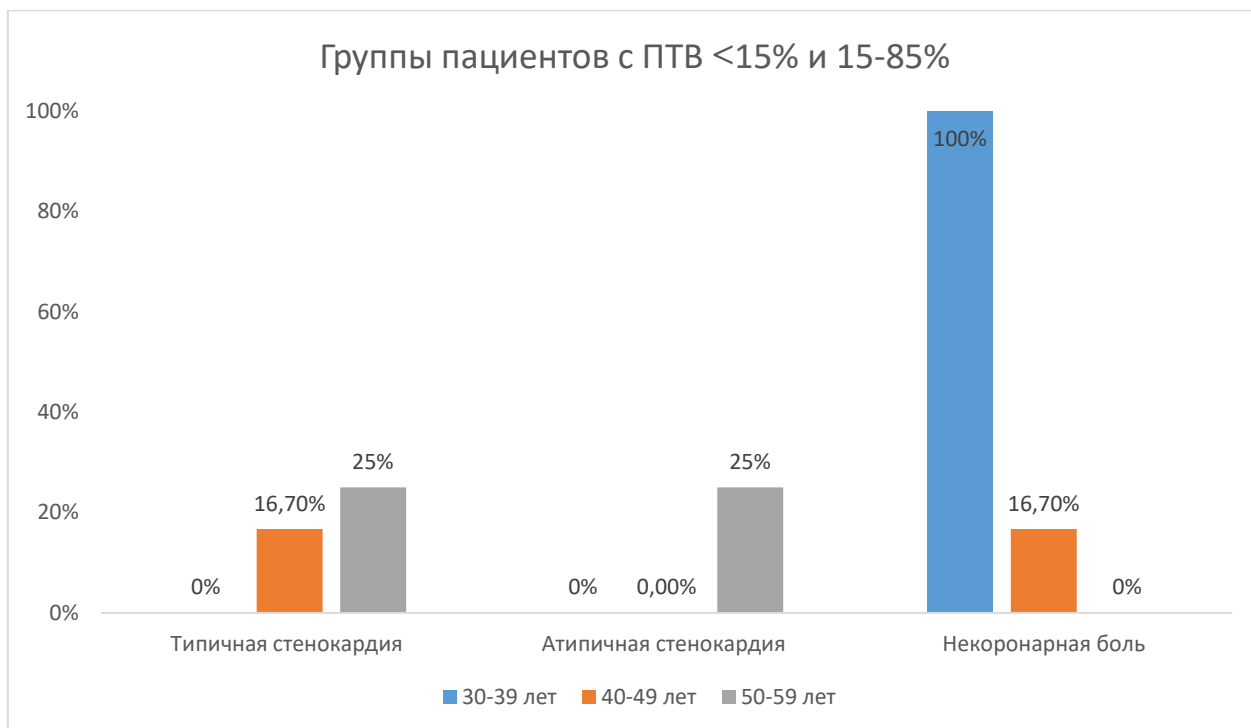


Рисунок 24. Доля пациентов с предтестовой вероятностью ИБС <15% и 15-85% в различных возрастных группах реконвалесцентов COVID-19.

Пациенты с НКИ с атипичными и типичными стенокардитическими болями в 75% случаев (6 мужчин и 3 женщины) имели предтестовую вероятность в пределах 15-85%, а в 25% случаев (3 женщины) имели предтестовую вероятность в пределах <15%. Пациенты с болью некоронарного характера в группе с НКИ в 37,5% случаев (9 мужчин) имели предтестовую вероятность в пределах 15-85%, а в 62,5% (15 женщин) имели предтестовую вероятность в пределах <15%. Исходя из этого, всем больными COVID-19 мужчинам с болями в области сердца как типичного стенокардитического, так некоронарного характера необходимо проходить дополнительное обследование.

Через 3 месяца от начала болезни у реконвалесцентов НКИ было выявлено учащение возникновения гипертонических кризов с 1-2 в 1,5-2 месяца до 5-6 за этот же промежуток времени. Тяжесть артериальной гипертензии у пациентов после перенесенной НКИ повысилась на 1 степень. У трех пациентов, с диагностированным инфарктом миокарда на фоне НКИ, по данным ЭКГ-исследования регистрировалась стадия рубцевания. У 9

пациентов, с вновь возникшей пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после перенесенной НКИ, спустя 3 месяца констатирован переход в персистирующую форму. Желудочковая тахикардия, зарегистрированная у 12 пациентов в остром периоде НКИ, в 4 случаях потребовала постановки электрического имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора.

Данные сведения позволяют учесть определенные риски возникновения и развития хронической ИБС на фоне имеющейся клинической симптоматики, что делает необходимым динамический контроль за состоянием сердца после перенесенной НКИ.

Таким образом, спустя 3 месяца после выздоровления, у 20% перенёсших НКИ отмечались жалобы на боли в области сердца, что с учетом ее характера и возраста пациентов соответствует низкому и среднему риску развития ишемической болезни сердца – рисунок 25. В периоде реконвалесценции 58,3% больных, имеющих указанные жалобы, а также повышение уровня ИЛ-17 и хемокина МIP-1b в остром периоде заболевания, требуют проведения КТ и коронарографии, для своевременной оценки риска внезапного возникновения острого миокардиального повреждения.

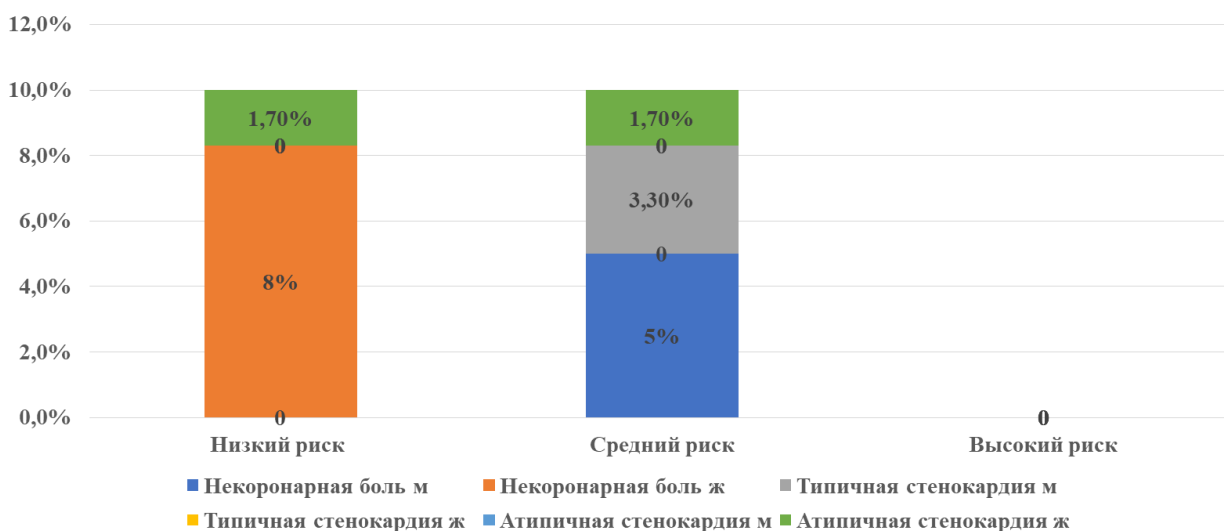


Рисунок 25. Распределение реконвалесцентов COVID-19 с болями в сердце по степени риска развития ИБС.

С учетом полученных результатов диагностической значимости клинических данных, биохимических маркеров воспаления, миокардиального

повреждения и дисфункции, иммунологических параметров, также функциональных исследований, были разработаны алгоритмы диагностики и прогнозирования поражения сердца при НКИ, представленные на рисунках 26 и 27.

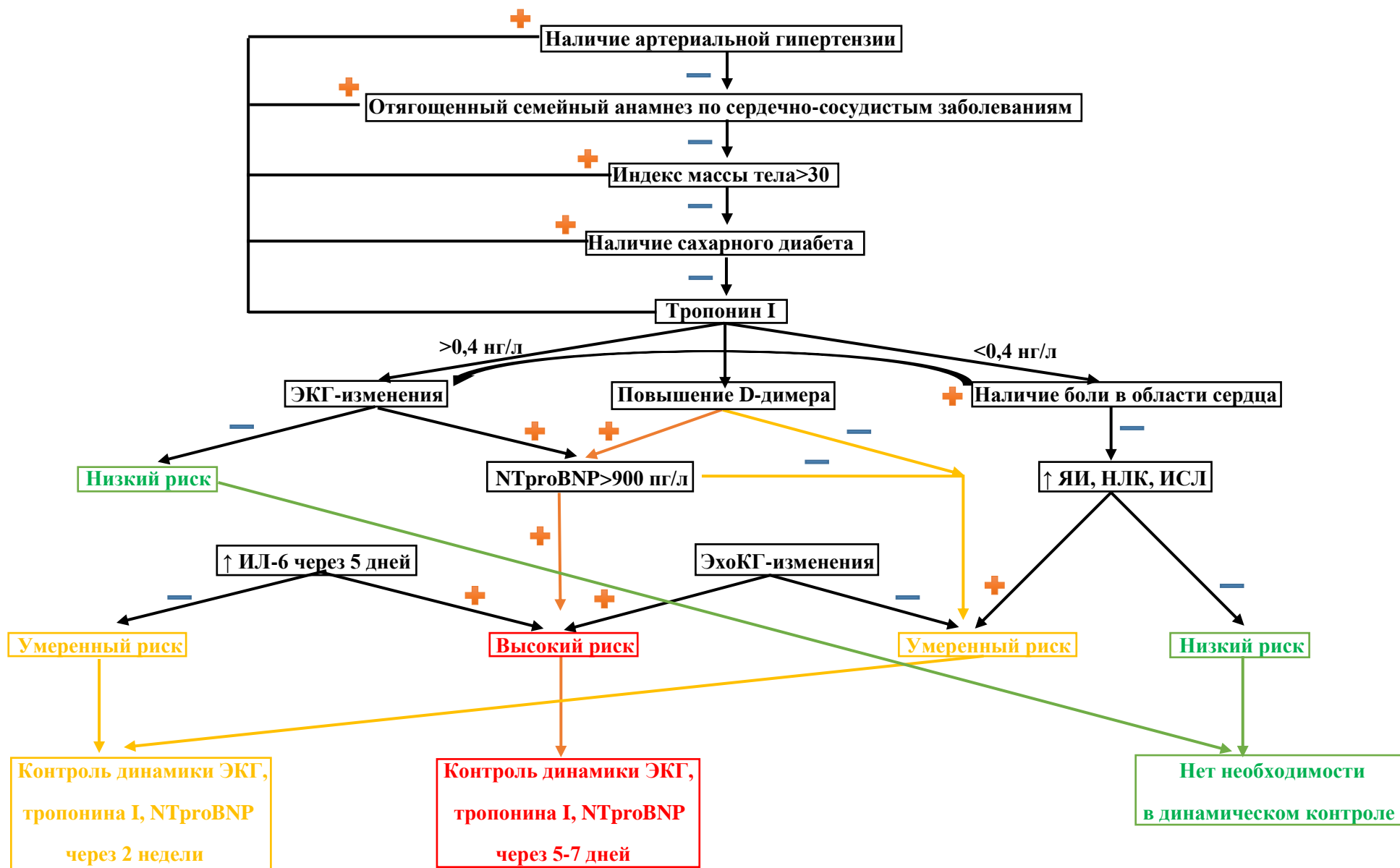


Рисунок 26. Алгоритм прогнозирования риска развития поражения сердца при НКИ.

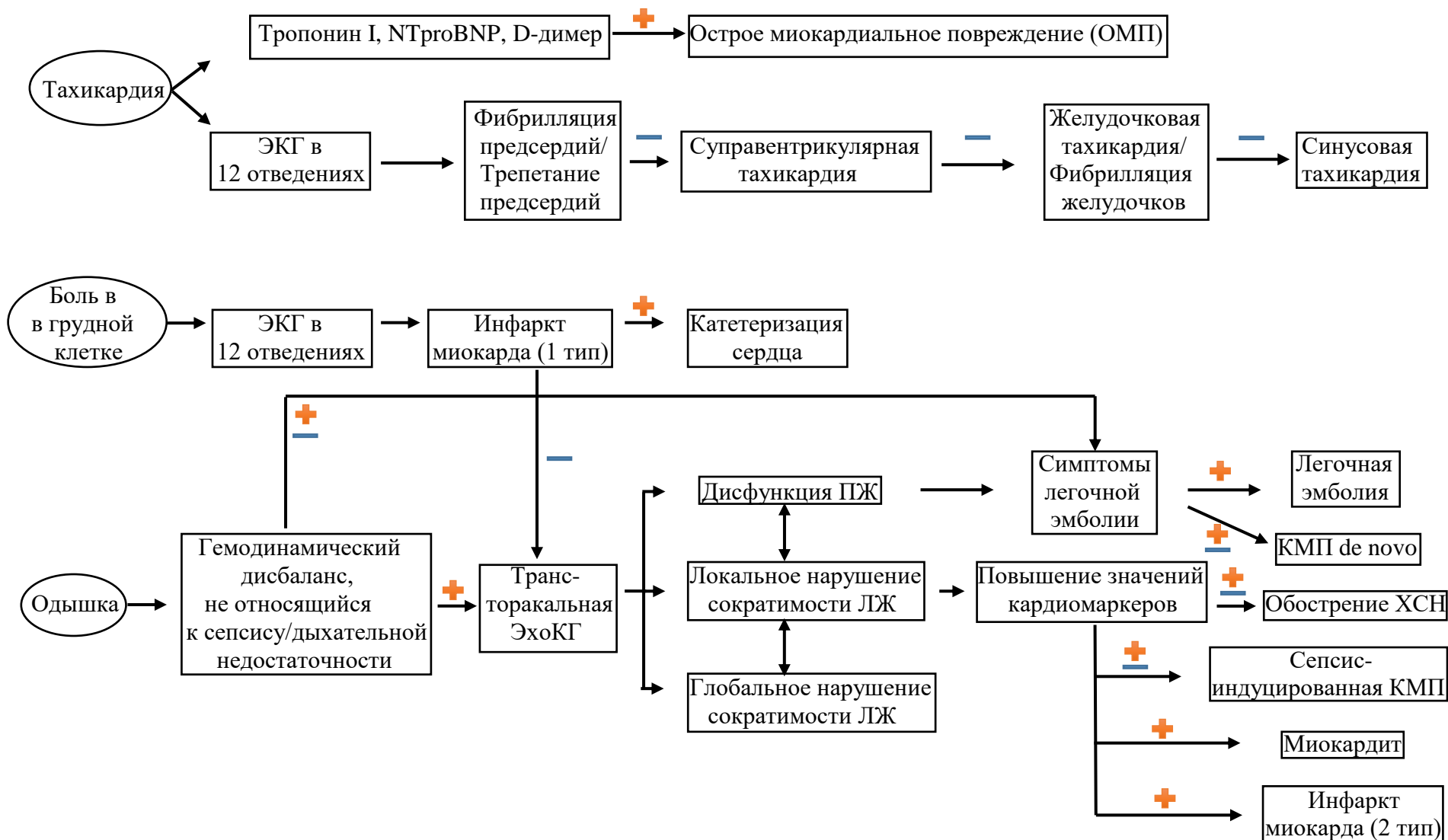


Рисунок 27. Алгоритм диагностики поражения сердца при НКИ.

Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 привела к огромным экономическим потерям и повышенной нагрузке на систему здравоохранения всех стран мира. Высокая заболеваемость и смертность COVID-19 явилась отправной точкой широкомасштабного изучения патогенетического механизма развития данного заболевания и осложнений, приводящих к неблагоприятному исходу. Несмотря на то, что вирус SARS-CoV-2 в первую очередь поражает дыхательную систему, вызывая различные клинические проявления от бессимптомной инфекции до интерстициальной пневмонии и тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сердечно-сосудистые осложнения, описываемый как «Острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром», также значительны и включают нарушение ритма сердца различной топики и градаций, острое миокардиальное повреждение, фульминантный и выпотной миокардиты, тампонада сердца, острый коронарный синдром, кардиомиопатию, тромбозы легочной артерии. До 7% смертей при COVID-19 вызваны поражением миокарда. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний у больных COVID-19 приводит к увеличению смертности в 5–10 раз.

Механизмы поражения сердца при COVID-19 включают: прямое цитопатическое действие вируса на кардиомиоциты и эндотелиоциты сосудов; патологический системный воспалительный ответ приводящий к полиорганной недостаточности, в том числе к поражению ССС; дисбаланс между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва, вплоть до развития ИМ 2-го типа, возможно, вследствие тахикардии и анемии; тромботические осложнения на фоне прокоагулянтного и протромбогенного эффекта системного воспаления; аутоиммунно-опосредованный механизм, при котором SARS-CoV-2 может действовать как иммунный триггер, приводящий к молекулярной мимикрии и повреждению клеток хозяина.

Уже в ранних исследованиях было показано, что от 20% до 28% пациентов с COVID-19 имели повреждение сердца, связанное с сердечной дисфункцией и аритмиями [83,197].

Поражение сердца приводило к увеличению тяжести течения COVID-19, а также 7-10 кратному росту уровня смертности (51,2% против 4,5%). Получены доказательства негативного влияния вируса COVID-19 на развитие сердечно-сосудистой патологии *de novo* [99], что может спровоцировать развитие ОКС как при наличии, так и при отсутствии кардиальной патологии в анамнезе [16].

Своевременная диагностика поражения сердца при COVID-19 является одной из ключевых задач острого периода заболевания, учитывая данные о раннем развитии острого миокардиального повреждения [146].

В сочетании с данными о высокой плотности рецепторов АПФ2 в сердечной мышце, через которые вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки, это позволяет говорить, что острое повреждение миокарда является результатом первичных эффектов SARS-CoV-2 [246].

Напротив, другие осложнения COVID-19, такие как острая почечная недостаточность, и острая печеночная недостаточность, возникают преимущественно на более поздних стадиях течения заболевания, что, скорее всего вызвано вторичными эффектами COVID-19 (т. е. системной гипоксией, острым респираторным дистресс-синдром, гипотензией, шоком, сепсисом и иммунными реакциями хозяина) и/или осложнением проводимой терапии COVID-19 [82,145,147-149].

Безусловно, наиболее неблагоприятный прогноз поражения сердца при COVID-19 имеют пожилые пациенты с сопутствующими заболеваниями, включая гипертонию, сахарный диабет, ишемическую болезнь, сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек и мерцательную аритмию. Согласно действующим временным методическим рекомендациям по диагностике и лечению COVID-19, для ранней диагностики поражения сердца рекомендована оценка уровня тропонина I. Однако сывороточный тропонин I

остается неспецифическим маркером повреждения миокарда и не позволяет дифференцировать различные патофизиологические механизмы поражения миокарда. Примечательно, что при остром респираторном дистресс-синдроме, не связанном с COVID-19, до 38% пациентов будут иметь повышенные сердечные биомаркеры. Объективно, поражение сердца при COVID-19 связано с более чем двукратным риском летального исхода. Однако после поправки на возраст, пол и полиорганную дисфункцию, связь повреждения миокарда со смертностью аналогична наблюдаемой при остром респираторном дистресс-синдроме, не связанном с COVID-19 [160].

Поэтому крайне важно понять конкретный механизм, лежащий в основе повреждения миокарда у каждого пациента, различая прямое повреждение миокарда в результате инфекции COVID-19 или обострение существующего сердечно-сосудистого заболевания.

В большинстве работ, изучение поражения сердца проводилось преимущественно у больных тяжелой формой COVID-19, без учета наличия сопутствующих ССЗ, а также оценки взаимосвязи иммунологических, биохимических и инструментальных исследований. На основании выше изложенного представляется целесообразным проведение исследования, направленного на разработку клинико-лабораторных критериев прогнозирования поражения сердца при среднетяжелой форме COVID-19 на основании изучения клинико-лабораторных и иммунопатогенетических особенностей заболевания.

В ходе выполнения исследования, нами было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 180 больных среднетяжелой формой НКИ в возрасте 35 - 65 лет, среди которых 74% составили больные в возрастной группе 45-65 лет. На первом этапе исследования все больные находились на стационарном лечении, в динамике проведено общеклиническое лабораторное исследование крови, биохимическое исследование, оценка цитокинового статуса, уровней маркеров кардиального повреждения и дисфункции, антикардиальных

антител, инструментальное исследование. На втором этапе проведено амбулаторное обследование спустя 3 месяца после выписки из стационара с оценкой кардиологических жалоб, претестовой вероятности развития ИБС и по показаниям лабораторного и инструментального обследования.

При исследовании уровней маркеров миокардиального повреждения и миокардиальной дисфункции при среднетяжелой форме COVID-19 было установлено, что у 53% больных в остром периоде наблюдалось повышение уровня Tr I в 3 и более раз. В динамике заболевания уровень Tr I достоверно не изменялся, оставаясь повышенным у 45% больных, что совпадает с данными Lu J.Q. с соавт. о длительном (до 2,5 мес.) сохранении повышенных уровней Tr I у реконвалесцентов COVID-19 и требует динамического наблюдения для ранней диагностики ишемии миокарда [123].

Уровень белка связывающего жирные кислоты, отражающего процессы возникающей ишемии миокарда, при среднетяжелом течении COVID-19 достоверно не повышался во все периоды заболевания.

В остром периоде COVID-19 у 45% больных регистрировали повышение уровня NTproBNP, в том числе у 22% выше 600 пг/мл, что указывало на развитие сердечной недостаточности острого периода COVID-19. На 14-17 день болезни мониторинг уровня NTproBNP выявил снижение числа пациентов с его повышенным уровнем до 26,7%, что можно объяснить активацией адаптационных процессов в сердце. По данным Qin JJ с соавт. повышенный уровень NT-proBNP был выявлен у 12,9% больных COVID-19, при этом различия в частоте регистрации могут быть обусловлены расовыми, гендерными и возрастными различиями [180].

Согласно данным литературы, повышение уровня тропонина I, указывающее на повреждение миокарда, часто встречается у пациентов с COVID-19 и связано с неблагоприятными исходами, такими как аритмии и смерть. Повреждение сердца, диагностированный по повышенному уровню c-TN (> 99-го перцентиля), было обнаружено у 22% пациентов в отделении интенсивной терапии и у 59% умерших [222].

По данным Lala AB с соавт, у больных COVID-19 повышение уровня чувствительного тропонина I наблюдалось в 36%, при этом его повышение $>0,09$ нг/дл было ассоциировано с трехкратным ростом смертности [123].

Другие исследования также продемонстрировали худший прогноз, включая летальный исход, у пациентов COVID-19 с повышением чувствительного тропонина I в остром периоде заболевания. Одновременное значительное повышение уровней тропонина I и NT-proBNP во время госпитализации наблюдалось среди пациентов с летальным исходом, однако не регистрировалось среди выживших [83].

Скорректированный коэффициент риска для 28-дневной смертности при COVID-19 для тропонина I составил 7,12, а для NT-proBNP — 5,11, что подтверждает прогностическую значимость мониторинга уровня NT-proBNP в динамике заболевания. Более того, пациенты с COVID-19 с повреждением миокарда, которые также имеют трансторакальные эхокардиографические отклонения, имели более высокий риск смертности [74].

Проведенные инструментальные исследования - ЭКГ и ЭхоКГ - при НКИ позволили уже в начальном периоде заболевания констатировать поражение как правых, так и левых отделов сердца, с развитием легочной гипертензии (в 28,3%), ишемии миокарда (в 8,3%) с развитием инфаркта (в 1,7%), аритмии (в 5%), сохраняющихся в течении периода реконвалесценции. Также отмечены признаки развития артериальной гипертензии, формирования быстро прогрессирующей хронической сердечной недостаточности, требующих ранней диагностики и прогнозирования на основании комплексной оценки данных лабораторных и инструментальных исследований.

Полученные результаты согласуются с приведенными в литературе данными, указывающими на возникновение аритмий, изменений при выполнении ЭхоКГ, при котором у больных с тяжелым течением увеличивались правые отделы сердца, нижняя полая вена и повышалось давление в легочной артерии. Для больных среднетяжелой формой было

характерно увеличение объема левого предсердия, а также конечного диастолического давления в ЛЖ [5].

Кроме этого, дополнительно идентифицированные у наших пациентов достоверные увеличения площади ПП и диаметра ЛП, расширяют круг диагностических критериев поражения сердца у больных НКИ среднетяжелого течения, а также позволяют определять исход у больных НКИ с поражением сердца.

Также в литературе приводятся данные, что элевация сегмента ST на электрокардиограмме происходит наряду с изменением концентраций уровня тропонина I, D-димера и СРБ, повышение которых коррелирует с тяжестью течения заболевания [30].

Комплексная оценка результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования позволила выделить 3 варианта поражения сердца при COVID-19: 1-й вариант - функционально незначимое повреждение миокарда, проявляющееся незначительным изолированным повышением уровня Тг I без функциональных нарушений и изменений на ЭКГ и ЭхоКГ был выявлен у 19,5% больных среднетяжелой формой COVID-19; 2-й вариант - функционально значимое повреждение миокарда, характеризующееся повышением уровня Тг I с функциональными нарушениями и изменениями на ЭКГ, ЭхоКГ регистрировался у 15,9% пациентов; 3-й вариант - тяжелое поражение сердца у пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом и клинически значимым повреждением миокарда с СН или нарушением ритма сердца с повышенным Тг I, изменениями на ЭКГ, сниженной сократительной способностью миокарда по данным ЭхоКГ или с развитием ОКС или неатерогенного инфаркта миокарда при COVID-19 был диагностирован в 15,2%, в том числе в 3 случаях был выявлен неатерогенный инфаркт миокарда с летальным исходом. Изолированное острое миокардиальное повреждение при НКИ развивалось достоверно чаще у лиц мужского пола. В тоже время женский пол был ассоциирован с большей частотой тяжелого сочетанного поражения сердца с клинически значимым повреждением миокарда.

Среди факторов риска ассоциированных с поражением сердца при COVID-19 нами были выявлены отягощенный семейный анамнез по ССЗ (OR (ДИ) 10,39 (5,39;20,03)), избыточная масса тела (OR (ДИ) 2,63 (1,74;3,97)), сахарный диабет (OR (ДИ) 1,55 (1,1;2,17)).

Среди больных НКИ с поражением сердца 1 варианта доли лиц мужского и женского пола достоверно не различались. В тоже время, у мужчин достоверно чаще чем у женщин с НКИ развивалось изолированное острое миокардиальное повреждение ($\chi^2=3,87$, $p<0,05$), и напротив - женский пол был ассоциирован с большей ($\chi^2=7,12$, $p<0,05$) частотой тяжелого сочетанного поражение сердца с клинически значимым повреждением миокарда и развитием сердечной недостаточности, нарушением ритма, или с развитием ОКС или неатерогенного инфаркта миокарда.

В структуре нозологической форм поражения сердца острое миокардиальное повреждение достоверно чаще регистрировалось у мужчин ($p=0,03$), а нарушение ритма сердца и сердечная недостаточность – у женщин ($p<0,01$). В трети случаев данные нарушения имели сочетанный характер. Полученные результаты исследования согласуются с данными регистра «АКТИВ» (Арутюнов Г.П., 2021), согласно которым у больных COVID-19 ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречалась в 20,62% случаев, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - 16,3%, в том числе ХСН I-II функционального класса (ФК) – 10,6%, ХСН III-IV ФК – 5,7%, фибрилляция предсердий (ФП) - в 6,78%, а ИМ в 5,73% [1].

Одной из целей работы состояла разработка алгоритма прогнозирования и ранней диагностики поражения сердца при COVID-19. С этой целью была проведена сравнительная оценка динамики изменения маркеров миокардиального повреждения и дисфункции, гематологических и биохимических параметров воспалительной реакции и тромбообразования в группах больных с поражением сердца и без.

Анализ динамики маркеров миокардиального повреждения и дисфункции в остром периоде НКИ в когортах пациентов с поражением

сердца и без поражения сердца демонстрирует повышение маркеров миокардиального повреждения у больных среднетяжелой формой НКИ уже в начале заболевания. У 45% пациентов, имевших исходное повышение уровня Tr I более 3 норм, наблюдалось дальнейшее нарастание его уровня к 20-22 дню болезни, что свидетельствует о развитии острого миокардиального повреждения. У 23% больных с исходным повышением уровня Tr I менее 3 норм в динамике заболевания отмечена его полная нормализация, что позволяет говорить о транзиторном повышении уровня маркеров миокардиального повреждения без формирования кардиальной патологии. Анализ динамики уровня NTproBNP при среднетяжелом течении НКИ выявил его достоверное увеличение в начальном периоде заболевания в 3 раза, в том числе в группе пациентов с острым миокардиальным повреждением – в 4 раза. В динамике средний уровень NTproBNP достоверно снижался как у лиц с впервые выявленной кардиальной патологией на фоне НКИ, так и пациентов без поражения сердца. Значимых изменений уровня БСЖК как в остром, так и в периоде выздоровления НКИ выявлено не было. Следовательно, Tr I и NTproBNP в первые 2 недели от момента госпитализации при НКИ могут выступать в качестве диагностических маркеров поражения сердца, что позволяет их использовать в алгоритме прогнозирования поражения сердца при НКИ.

При оценке значимости маркеров воспалительной реакции в прогнозировании поражения сердца при COVID-19 установлено, что уровень СРБ у больных НКИ с поражением сердца был достоверно выше ($p < 0,05$) группы больных без поражения сердца. Изменения уровня D-димера и ферритина являются прямым отражающим фактором развития гиперкоагуляционного синдрома, который манифестирует развитием периферических тромбозов, что выступает косвенным признаком тромбоэмболического синдрома. Уже в начальном периоде НКИ уровень D-димера был достоверно выше у пациентов с развившимся поражением сердца, чем в группе сравнения, и оставался таковым к моменту выписки (20-22

сутки). Во все периоды НКИ уровень ферритина оставался высоким у больных с поражением сердца, и достоверно снижался в группе пациентов без поражения миокарда.

Оценка 14 интегральных лейкоцитарных индексов, отражающих выраженности эндогенной интоксикации и неспецифической реактивности и резистентности при COVID-19 с учетом развития поражения сердца, позволила определить прогностическую значимость величины ЯИ, НЛК, ИСЛ, которые увеличивались у больных НКИ с поражением сердца уже на 5-7 день заболевания с последующим дальнейшим ростом значений к 20-22 дню. Было установлено повышение лейкоцитарного индекса клеточной реактивности ЯИ у больных НКИ с поражением сердца к 20-22 дню ($0,23 \pm 0,05$ до $0,28 \pm 0,06$), что свидетельствует о нейтрофильном сдвиге в сторону молодых форм как отражение выраженности интоксикационного синдрома с нарушением способности элиминации антигена, вызывая прямое вирусное повреждение миокарда [4].

Увеличение значений индекса неспецифической реактивности НЛК у больных НКИ как с поражением сердца, так и без поражения к 20-22 дню (с поражением сердца с $1,31 \pm 0,12$ до $1,35 \pm 0,16$; без поражения сердца – с $1,15 \pm 0,11$ до $1,2 \pm 0,14$) также прослеживается у наших пациентов.

Полученные данные сопоставимы с результатами других исследований, свидетельствующих об увеличении значений данного индекса, что является независимым предиктором смерти, в том числе от кардиальных причин, как при стабильной ИБС, так и при ОКС [173]. Особенно отмечено повышение данного индекса у пациентов с ИМ [214, 241]. Кроме того, НЛК может быть использован для оценки риска у пациентов как с ХСН, так и при острой декомпенсации сердечной недостаточности. Повышение уровня НКЛ по данным литературы связано с повышенной летальностью в течение 30 дней при острой декомпенсации сердечной недостаточности, что дает возможность в зависимости от степени его динамического изменения определить прогноз [22,212,225].

Обследовании больных НКИ выявило к 20-22 дню заболевания повышение значений индекса эндогенной интоксикации ИСЛ как с поражением сердца, так и без поражения сердца (с поражением сердца увеличение значений с $1,12 \pm 0,14$ до $1,15 \pm 0,09$; без поражения сердца – с $1,04 \pm 0,09$ до $1,06 \pm 0,05$). Данные результаты свидетельствуют о возникновении адаптационного стресса и запуске аритмогенеза, что повышает риски возникновения ОКС, в частности, ИМ, в том числе и у больных, не имевших поражения сердца в момент обследования. По данным литературы, значение ИСЛ позволяет оценить реакцию органов гемопоза и иммуногенеза на интоксикационно-токсическую агрессию и воспалительный ответ, тем самым являясь предиктором ухудшения тяжести течения НКИ [3,187].

Оценка динамики изменений ЭхоКГ у больных с поражением сердца при НКИ доказывает достоверно более выраженные нарушения работы как правых, так и левых отделов сердца по сравнению с пациентами без его поражения.

Полученные результаты позволили разработать алгоритмы диагностики и прогнозирования риска поражения сердца при COVID-19, представленные на рисунках 26 и 27.

Роль ключевых иммунных медиаторов – интерлейкина (ИЛ) – 6, ИЛ-17, интерферона (ИФН)- α , макрофагального белка воспаления (MIP)-1b в патогенезе COVID-19, а также тяжести его течения сегодня не вызывает сомнений, однако остается не определенным их участие в иммунопатогенезе поражения сердца при данной инфекции.

В ходе нашего исследования было установлено, что в остром периоде и ко 2 неделе от момента госпитализации у больных НКИ регистрировалось достоверное снижение уровня ИФН- α ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-6 и ИЛ-17 был достоверно повышен ($p < 0,05$) при госпитализации, с тенденцией к снижению в динамике, однако не достигавший уровня референсных значений. Уровень MIP-1 β был достоверно повышен во все периоды обследования. Антимиокардиальные антитела в остром периоде COVID-19 были выявлены у

47% больных с острым миокардиальным повреждением и у 31% больных без поражения сердца. Обследование спустя 2 недели не выявило значимой динамики частоты выявления и уровня антимиикардиальных антител у больных COVID-19.

Сниженная продукция α -ИФН, сохраняющаяся с начала болезни, является следствием дисбаланса иммунной системы и характеризуется снижением иммунологической резистентности по отношению к патогенам. Благодаря повышенной концентрации ИЛ-6 происходит компенсация этого процесса, однако запущенный каскад механизмов «цитокинового шторма» в большинстве случаев приводит к снижению данного показателя. Увеличение концентрации ИЛ-17 свидетельствует о запуске различных иммуновоспалительных процессов, а также повышении риска возникновения постковидных аутоиммунных заболеваний. Следовательно, ИЛ-17 может выступать терапевтической мишенью и маркером степени тяжести инфекционного процесса. Увеличение концентрации MIP-1 β свидетельствует об активации макрофагов, что играет роль в определении скорости и степени развития цитокинового шторма. Изменение уровня антимиикардиальных антител в большей степени у больных НКИ с ОМП (47% случаев) является отражением высокой тропности вируса COVID-19 к кардиомиоцитам.

При анализе корреляционных связей между уровнями цитокинов и маркеров поражения сердца была установлена прогностическая значимость следующих корреляций: ИЛ-17 положительно коррелировал с уровнем NTproBNP и обратно коррелировал с уровнем ИЛ-6 и ИФН- α . Уровень MIP-1 β в начале заболевания положительно связан с уровнем NTproBNP и обратно с уровнем ИФН- α . Также отмечаются положительные корреляции между ИФН- α и ИЛ-6, а отрицательная – с Tr I. При анализе частоты выявления антимиикардиальных антител достоверная прямая корреляционная связь установлена с максимальным уровнем СРБ, MIP-1 β , а также ИЛ-17.

Учитывая данные о возможности дебюта поражения миокарда в позднем периоде заболевания COVID-19, была проанализирована когорта 13 больных,

имевших исходно нормальные показатели сывороточной концентрации тропонина I и NTproBNP, с их повышением к концу второй недели госпитализации. Выявлено, что предиктором позднего поражения миокарда является повышение в динамике заболевания уровней ИЛ-6 и MIP-1 β , при сохраняющемся дефиците ИФН- α .

Таким образом, поражение сердца при среднетяжелой форме COVID-19 опосредовано массивным высвобождением провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b на фоне дефицита продукции ИФН- α . Интенсивное рекрутирование нейтрофилов и макрофагов с развитием воспалительного и аутоиммунного повреждения миокарда сердца сопровождается выработкой антимиокардиальных антител и нарушением сердечной функции, приводя к развитию сердечной недостаточности. При этом динамику воспалительного и аутоиммунного патогенетических механизмов поражения миокарда при инфекции COVID-19 отражают уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b, а также уровень антимиокардиальных антител.

На заключительном этапе исследования было проведено амбулаторное обследование 180 реконвалесцентов COVID-19 спустя 3 месяца после перенесенного заболевания, которое показал наличие у 20% пациентов жалоб на впервые возникшие боли в области сердца. Анализ характеристики болей выявил их некоронарный тип у 14%, у 3% - типичный стенокардитический характер, еще у 3% - атипичный стенокардитический характер.

Учитывая анамнестические и катamnестические данные было принято решение произвести оценку ПТВ развития хронической ИБС, принцип которой основан на определении характера болей в области сердца. На сегодняшний день одной из наиболее часто встречающихся методик расчета ПТВ ИБС является шкала Diamond-Forrester [66].

В Российской Федерации методика оценки ПТВ применима в «Клинических рекомендациях по Стабильной ишемической болезни сердца» (2020 г.). Проведения оценки ПТВ объясняется необходимостью использования альтернативы инвазивной коронарографии, которая в

значительном числе случаев не позволяет выявить обструктивное поражение коронарных артерий. Кроме этого, не представляется возможным её выполнение в широких масштабах в условиях пандемии. При оценке предтестовой вероятности используют 3 критерия: характер боли, возраст и гендерный признак, определяющие риск развития ишемической болезни сердца.

Оценка претестовой вероятности развития ИБС у реконвалесцентов COVID-19 имеющих жалобы на боли в области сердца выявила высокий риск у 50% пациентов с типичными стенокардитическими болями и 33% - атипичными стенокардитическими болями, что обосновывает целесообразность их углубленного обследования. Значения риска у обследованных возрастных групп с болями в области сердца находятся в пределах от 8 до 77%, что говорит о наличии у пациентов низкого и среднего риска развития ИБС.

Низкий риск развития ИБС имеют больные НКИ женщины с некоронарной болью и болью по типу атипичной стенокардии. К пациентам среднего риска относятся мужчины с некоронарной болью и типичной стенокардией, а также часть женщин в возрасте 50-59 лет с атипичной стенокардией. У 3-х пациентов этой группы в остром периоде был выявлен ИМ, а четырем имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

Исходя из повышенных рисков развития поражения сердца у пациентов с НКИ целесообразно применить данную методику на наших обследованных пациентах. Было доказано, что у 20% обследованных спустя 3 месяца от начала заболевания регистрировались впервые возникшие боли в области сердца, а у трети из них были отмечены боли стенокардитического характера. Причем данные боли были характерны именно у пациентов с ОМП и аритмией, что подтверждает диагностическую и прогностическую значимость оценки ПТВ в развитии поражения сердца после перенесенной НКИ.

Таким образом, распределяя всех пациентов по 3 группам клинических вариантов поражения сердца при НКИ было выяснено, что суммарно 30,1%

пациентов имели изолированное ОМП и тяжелое сочетанное поражение сердца с развитием аритмии, ишемии и сердечной недостаточности, а 19,5% - функционально незначимое поражение сердца. Для прогнозирования и ранней диагностики поражения сердца при среднетяжелой форме COVID-19 впервые разработан алгоритм, а ключевым моментом в диагностике будет выступать уровень Tr I, повышение значения которого выше 0,4 нг/л будет являться критерием для определения дальнейшего диагностического ведения пациента. Конечное определение клинического варианта поражения сердца при НКИ позволит сформировать в будущем алгоритм по лечению каждого клинического варианта поражения сердца при НКИ.

Суммируя полученные результаты можно заключить, что для своевременной диагностики поражения сердца у больных НКИ среднетяжелой формы необходима четкая стратегия оценки диагностических критериев, основанная на учете лабораторных, кардиологических и иммунологических маркеров поражения сердца, лейкоцитарных индексов, результатов инструментального исследования, оценки ПТВ возникновения хронической ИБС. Этого можно добиться благодаря использованию разработанного алгоритма прогнозирования поражения сердца для снижения рисков развития и прогрессирования кардиальной патологии при НКИ. Распределение пациентов по группам риска (низкого, среднего и высокого) определяет тактику ведения пациентов в острый период заболевания, а также частоту динамического контроля за ключевыми показателями лабораторного и инструментального исследований.

ВЫВОДЫ

1. Среднетяжёлое течение НКИ у 22,2% больных характеризуется сочетанием типичных клинических проявлений (симптомы интоксикации и лихорадка, кашель, одышка, головная боль) и болей в области сердца, требующее установление причины.
2. В остром периоде НКИ со среднетяжелым течением у 45% больных определяется повышение маркеров миокардиального повреждения (тропонин I) и миокардиальной дисфункции (NTproBNP). Однако в 19,5% случаев повышение уровня тропонина I не сопровождается нарушением функции миокарда.
3. Инфекция, вызванная вирусом SARS-COV-2, в периоде разгара сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17 и MIP-1b, на фоне угнетения продукции ИФН- α , приводящее к развитию воспалительного и аутоиммунного повреждения миокарда. Нарастание уровней ИЛ-6 и MIP-1b к периоду реконвалесценции НКИ вызывает развитие отсроченного поражения миокарда, сопровождающееся развитием ишемии и сердечной недостаточности.
4. В остром периоде COVID-19 у трети больных выявляются антимيوкардиальные антитела, которые достоверно чаще (47% против 31%, $\chi^2=3,42$, $p=0,023$) и в более высоких титрах ($>1:40$) определяются у пациентов с острым миокардиальным повреждением. Установлено наличие прямой корреляционной связи выработки антимيوкардиальных антител при НКИ с повышением уровней СРБ ($r= 0,466$, $p=0,015$), MIP-1b ($r= 0,41$, $p=0,032$), а также ИЛ-17 ($r= 0,27$, $p=0,015$).
5. Факторами риска развития повреждения миокарда при НКИ являются наличие отягощённого анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (OR 10,39 (5,39;20,03)), повышенный индекс массы тела (OR 2,63 (1,74;3,97)), сахарный диабет (OR 1,55 (1,1;2,17)).

6. Клинически значимое поражение сердца при среднетяжелом течении НКИ развивается у 31,1% больных, в том числе у 15,9% - изолированное острое миокардиальное повреждение (чаще – у мужчин), а у 15,2% - тяжелое сочетанное поражение сердца с развитием аритмии и ишемии (преимущественно у женщин), и сердечной недостаточности.

7. У больных НКИ на 5-7 день болезни отмечаются признаки легочной гипертензии (в 28,3%), ишемии миокарда (в 8,3%), аритмии (в 5%), сохраняющейся в течение трех недель. В 1,7% случаев наблюдается развитие инфаркта миокарда в периоде реконвалесценции.

8. 20% реконвалесцентов НКИ в течении 3 месяца после выздоровления предъявляли жалобы на боли в области сердца, что с учетом ее характера и возраста пациентов соответствует среднему риску развития ишемической болезни сердца. 58,3% больных, имеющих указанные жалобы, а также повышение уровня ИЛ-17 и хемокина МIP-1b в остром периоде НКИ, требуют проведения КТ коронарографии, для своевременной оценки риска внезапного возникновения острого коронарного синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больные НКИ в возрастной группе 50-59 лет с отягощенным анамнезом по ССЗ, АГ, СД, повышенным индексом массы тела составляют группу риска по развитию острого миокардиального повреждения, аритмии, ишемии /инфаркта миокарда, и требуют диспансерного наблюдения в течении 3 месяцев после выписки.
2. Ранними маркерами поражения миокарда при НКИ является повышение уровня тропонина I $> 0,4$ и/или NTproBNP > 900 , что требует проведения дополнительного лабораторного (α -ИФН, ИЛ-6, ИЛ-17, MIP-1b, антимииокардиальных IgG- антител, NTproBNP, тропонина I, СРБ выполнение подсчета индексов крови, к которым будут относиться ЯИ, ЛИ, ИА, НЛК, ИСЛ, ЛГИ) и инструментального исследования в соответствии с предложенным диагностическим алгоритмом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Для больных НКИ возрастной группы 35-65 лет в перспективе требуется оценивать долгосрочные клинические симптомы поражения сердца (6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 5 лет).
2. Для повышения качества динамического контроля за репрезентативной выборкой больных НКИ необходимо определить новые, диагностически значимые и достоверные, факторы риска развития поражения сердца.
3. Расширение знаний о дополнительных иммунологических показателях, их корреляционной связи с новыми высокочувствительными маркерами повреждения и дисфункции миокарда, а также с инструментальными методами исследования, в перспективе позволят упростить оценку риска развития острого миокардиального повреждения в инфекционном стационаре.
4. Использование современных визуализирующих методик с высокой разрешающей способностью, а именно, МРТ сердца, у больных НКИ со средней степенью риска развития поражения сердца, в перспективе позволят снизить риски развития сердечно-сосудистых катастроф и число летальных исходов.
5. В соответствии с представленными вариантами поражения сердца необходимо дальнейшая разработка рекомендаций по терапевтическому ведению больных НКИ с кардиальной патологией в стационарных и амбулаторных условиях.
6. Расширение знаний о клинических вариантах поражения сердца у больных НКИ позволят в перспективе сформировать критерии их диагностике, в особенности, для пациентов с безболевым ишемией миокарда, что позволит избежать развития сердечно-сосудистых катастроф в данной «теневой» группе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 типа

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВКМП – воспалительная кардиомиопатия

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ЗС – задняя стенка

ИА – индекс аллергизации

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГ – индекс напряженности и адаптации Гаркави

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИИ – индекс иммунореактивности

ИЛСОЭ – индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ

ИМ – инфаркт миокарда

ИСЛ – индекс сдвига лейкоцитов

ИСЛМСОЭ – индекс соотношения агранулоцитов и СОЭ

ИСЛЭ – индекс соотношения лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов

ИСНМ – индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов

ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов

ИФН – интерферон

КА – коронарная артерия

КАГ – коронарная ангиография

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КК – креатинкиназа

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

КМП – кардиомиопатия

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

ЛИ – лимфоцитарный индекс

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации Рейса

ЛГИ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НКИ – новая коронавирусная инфекция

НЛК – нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент

ОГК – органы грудной клетки

ОБП – органы брюшной полости

ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

ПТВ – предтестовая вероятность

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СН – стенокардия напряжения

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФЭГДС – фиброэзофагогастроуденоскопия

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦОГ - циклооксигеназа

ЧДД – частота дыхательных движений

ЭхоКГ - эхокардиография

ЯИ – индекс ядерного сдвига Г.Д.Даштаянца

Ang II – октапептид ангиотензина II

CXCL10 – CXC хемокин 10

CCL2 – CC-хемокинлиганд 2

CRS – «цитокиновый шторм»

ESC – Европейское общество кардиологов

FLS – гриппоподобный синдром

IL – интерлейкин

NTproBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

PGE₂ – простогландин E₂

RTA – рицин токсин A

TNF- α – фактор некроза опухолей альфа

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

VLS – синдром сосудистой утечки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) // *Кардиология*. 2021; 61 (9): 20-32. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.
2. Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденов В.А., Савина П.О., Саркисова Н.Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25. № 11. С. 85-97.
3. Гребенникова И.В., Макеева А.В., Лидохова О.В., Болотских В.И., Бердников А.А., Савченко А.П., Блинова Ю.В. Показатель энтропии лейкоцитарной формулы крови при COVID-19. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2021. № 86. С. 18-23.
4. Дерюшева А.Ю., Пермьякова А.В. Дифференциальная диагностика синдрома эндогенной интоксикации у детей. В сборнике: Математика и междисциплинарные исследования - 2019. Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. гл. ред. А. П. Шкарапута. 2019. С. 113-116.
5. Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Медведева Н.А., Курохтина А.А. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26. № 7. С. 32-39.

6. Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., Ткаченко К.Н., Качнов В.А. и др.. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Вестник РАМН*. 2021;76(3):287–297.
7. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
8. Agrawal, A. Mechanisms and implications of age-associated impaired innate interferon secretion by dendritic cells: a mini-review. *Gerontology* 59, 421–426 (2013).
9. Ahn, J. H. et al. Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19. *J. Clin. Invest.* 131, e148517 (2021).
10. Al-Samkari, H. et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 136, 489–500 (2020).
11. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, Kennedy JL, Owens S, Herzog C, et al. (2021). Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS ONE* 16(9): e0257016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257016>
12. Arunachalam, P. S. et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science* 369, 1210–1220 (2020).
13. Asano, T. et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci. Immunol.* 6, eabl4348 (2021).
14. Aslani M, Mortazavi-Jahromi SS, Mirshafiey A. Cytokine storm in the pathophysiology of COVID-19: Possible functional disturbances of miRNAs. *Int Immunopharmacol.* 2021;101 DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108172.
15. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary micro-vascular dysfunction. *Cardiovasc Res* 2020;116:856–870.

16. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A. et al. ST-segment elevation in patients with COVID-19 — a case series. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 2478–80. DOI: 10.1056/NEJMc2009020.
17. Barkauskas, C. E. et al. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *J. Clin. Invest.* 123, 3025–3036 (2013).
18. Bastard, P. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370, eabd4585 (2020).
19. Bastard, P. et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci. Immunol.* 6, eabl4340 (2021).
20. Bauernfried, S., Scherr, M. J., Pichlmair, A., Duderstadt, K. E. & Hornung, V. Human NLRP1 is a sensor for double-stranded RNA. *Science* 371, 482 (2021).
21. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J ThrombThrombolys.* 2020; doi: 10.1007/s11239–020-02134–3.
22. Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V., et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2015 Jan 1;115(1):57-61. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.008.
23. Berlin, D. A., Gulick, R. M. & Martinez, F. J. Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383, 2451–2460 (2020).
24. Beumer, J. et al. A CRISPR/Cas9 genetically engineered organoid biobank reveals essential host factors for coronaviruses. *Nat. Commun.* 12, 5498 (2021).
25. Bhatnagar, J. et al. Evidence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 replication and tropism in the lungs, airways, and vascular endothelium of patients with fatal coronavirus disease 2019: an autopsy case series. *J. Infect. Dis.* 223, 752–764 (2021).
26. Bikdeli B., Madhavan M. V., Jimenez D. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC.* 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

27. Blanco-Melo, D. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 181, 1036–1045 (2020).
28. Bonaventura, A. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 319–329 (2021).
29. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, et al.. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5:751–75372. Bradley, B. T. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 396, 320–332 (2020).
30. Bradley, B. T. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 396, 320–332 (2020).
31. Cantuti-Castelvetri, L. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* 370, 856–860 (2020).
32. Camprubi-Rimblas, M., Tantinya, N., Bringue, J., Guillamat-Prats, R. & Artigas, A. Anticoagulant therapy in acute respiratory distress syndrome. *Ann. Transl. Med.* 6, 36 (2018).
33. Cao, W. et al. Toll-like receptor-mediated induction of type I interferon in plasmacytoid dendritic cells requires the rapamycin-sensitive PI(3)K-mTOR-p70S6K pathway. *Nat. Immunol.* 9, 1157–1164 (2008).
34. Cardinal-Fernandez, P., Lorente, J. A., Ballen-Barragan, A. & Matute-Bello, G. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. new insights on a complex relationship. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 14, 844–850 (2017).
35. Carsana, L. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 20, 1135–1140 (2020).
36. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed

- subjects? *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102524.
doi:10.1016/j.autrev.2020.102524.
37. Cervantes-Barragan, L. et al. Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon. *Blood* **109**, 1131–1137 (2007).
 38. Chandra, A., Chakraborty, U., Pal, J. & Karmakar, P. Silent hypoxia: a frequently overlooked clinical entity in patients with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 13, e237207 (2020).
 39. Channappanavar, R. et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* **19**, 181–193 (2016).
 40. Channappanavar, R. et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J. Clin. Invest.* **129**, 3625–3639 (2019).
 41. Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation.* 2020;141(22):1733–1735. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008
 42. Chen L, Li X, Chen M, et al.. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1097–1100.
 43. Chen, J., Wu, H., Yu, Y. & Tang, N. Pulmonary alveolar regeneration in adult COVID-19 patients. *Cell Res.* **30**, 708–710 (2020).
 44. Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **395**, 507–513 (2020).
 45. 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;395:507–513.

46. Chen, Y. et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 92, 833–840 (2020).
47. Choi, J. et al. Inflammatory signals induce AT2 cell-derived damage-associated transient progenitors that mediate alveolar regeneration. *Cell Stem Cell* 27, 366 (2020).
48. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544 (2020).
49. Cummings M. J., Baldwin M.R, Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).
50. Daly, J. L. et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* 370, 861–865 (2020).
51. de Lang A, Osterhaus AD, Haagmans BL. Interferon-gamma and interleukin-4 downregulate expression of the SARS coronavirus receptor ACE2 in Vero E6 cells. *Virology* 2006;353:474–481.
52. Del Conde, I., Shrimpton, C. N., Thiagarajan, P. & Lopez, J. A. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood* 106, 1604–1611 (2005).
53. Delorey, T. M. et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature* 595, 107–113 (2021).
54. Del Valle, D. M. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* 26, 1636–1643 (2020).
55. Dittmann, M. et al. A serpin shapes the extracellular environment to prevent influenza A virus maturation. *Cell* 160, 631–643 (2015).
56. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.

57. Doran, A. C., Yurdagul, A. & Tabas, I. Efferocytosis in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 254–267 (2020).
58. Draxler DF, Sashindranath M, Medcalf RL. Plasmin: A Modulator of Immune Function. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43: 143-53.
59. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
60. Drosten, C. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 348, 1967–1976 (2003).
61. Edler C., Schroder A. S., Aepfelbacher M., et al. Dying with SARS-CoV-2 infection — a n autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Intern J of Legal Med.* 2020; doi: 10.1007/s00414–020-02317-w.
62. Engelmann, B. & Massberg, S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 13, 34–45 (2013).
63. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC_COVID-19-Guidance.
64. Feng, E., Balint, E., Poznanski, S. M., Ashkar, A. A. & Loeb, M. Aging and interferons: impacts on inflammation and viral disease outcomes. *Cells* 10, 708 (2021).
65. Ferreira, A. C. et al. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov.* 7, 43 (2021).
66. Fihn Sd, gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AAtS/PCNA/SCAI/StS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task Force on Practice guidelines, and the American College of Physicians,

- American Association for thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44-e164.
67. Fingerlin, T. E. et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat. Genet.* 45, 613–620 (2013).
68. Foster ED, Cavanaugh JE, Haynes WG, et al. Acute myocardial infarctions, strokes and influenza: seasonal and pandemic effects. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 735-44.
69. Galani, I. E. & Andreaskos, E. Neutrophils in viral infections: current concepts and caveats. *J. Leukoc. Biol.* 98, 557–564 (2015).
70. Galvan-Roman, J. M. et al. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 147, 72–80 e78 (2021).
71. Georg, P. et al. Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. *Cell* 185, 493–512.e25 (2022).
72. Giamarellos-Bourboulis, E. J. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 27, 992–1000 e1003 (2020).
73. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27:992–993. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
74. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, Danilov T, Kukar N, Shaban N, Kini A, et al.. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76:2043–2055. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.069.
75. Goh, K. J. et al. Rapid progression to acute respiratory distress syndrome: review of current understanding of critical illness from coronavirus disease 2019 (COVID-19) Infection. *Ann. Acad. Med. Singap.* 49, 108–118 (2020).

76. Gralinski, L. E. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio* 4, e00271-13 (2013).
77. Grant, R. A. et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature* 590, 635–641 (2021).
78. Grasselli, G. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 323, 1574–1581 (2020).
79. Grasselli, G. et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir. Med.* 8, 1201–1208 (2020).
80. Group, R. C. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 397, 1637–1645 (2021).
81. Guan, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708–1720 (2020).
82. Guo H, Sheng Y, Li W, et al. Coagulopathy as a Prodrome of Cytokine Storm in COVID-19-Infected Patients. *Front Med (Lausanne)* 2020;7 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]]
83. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
84. Haagmans, B. L. et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat. Med.* 10, 290–293 (2004).
85. Hadjadj, J. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 369, 718–724 (2020).
86. Hamad D.A. et al. Combined Blood Indexes of Systemic Inflammation as a Mirror to Admission to Intensive Care Unit in COVID-19 Patients: A Multicentric Study. // *J. Epidemiol Glob Health.* 2021. Vol. 13. P. 1-10. doi: 10.1007/s44197-021-00021-5.

87. Han, L. et al. SARS-CoV-2 ORF9b antagonizes type I and III interferons by targeting multiple components of the RIG-I/MDA-5-MAVS, TLR3-TRIF, and cGAS-STING signaling pathways. *J. Med. Virol.* 93, 5376–5389 (2021).
88. Herold, T. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 146, 128–136 e124 (2020).
89. Hewitson, J. P. et al. Malat1 suppresses immunity to infection through promoting expression of Maf and IL-10 in Th cells. *J. Immunol.* 204, 2949–2960 (2020).
90. Hoffmann, M. et al. Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. *EBioMedicine* 65, 103255 (2021).
91. Hoffmann, M. et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature* 585, 588–590 (2020).
92. Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271. Epub 2020 Mar 5.
93. Hou, Y. J. et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell* 182, 429–446.e414 (2020).
94. Huang, A. et al. CD8 T cells compensate for impaired humoral immunity in COVID-19 patients with hematologic cancer. *Res. Sq.* (2021).
95. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. Feb 15;395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
96. Huang, J. et al. SARS-CoV-2 infection of pluripotent stem cell-derived human lung alveolar type 2 cells elicits a rapid epithelial-intrinsic inflammatory response. *Cell Stem Cell* 27, 962–973.e7 (2020).
97. Hulswit, R. J., de Haan, C. A. & Bosch, B. J. Coronavirus spike protein and tropism changes. *Adv. Virus Res.* 96, 29–57 (2016).

98. Iba, T., Levy, J. H., Levi, M. & Thachil, J. Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 18, 2103–2109 (2020).
99. Inciardi R. M., Adamo M., Lupi L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *European Heart Journal.* 2020; 41, 1821–1829.
100. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L., 1, Raffo M., 1, Tomasoni D. et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819–824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096
101. Initiative, C.-H. G. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 600, 472–477 (2021).
102. John Hopkins University. <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (28 March 2020).
103. Jones, T. C. et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science* 373, eabi5273 (2021).
104. Kambas, K. et al. C5a and TNF-alpha up-regulate the expression of tissue factor in intra-alveolar neutrophils of patients with the acute respiratory distress syndrome. *J. Immunol.* 180, 7368–7375 (2008).
105. Karagiannidis, C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Resp. Med.* 8, 853–862 (2020).
106. Karagiannidis, C., Windisch, W., McAuley, D. F., Welte, T. & Busse, R. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir. Med.* 9, e47–e48 (2021).
107. Karki, R. et al. Synergism of TNF-alpha and IFN-gamma triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell* 184, 149–168 e117 (2021).

108. Katsura, H. et al. Human lung stem cell-based alveolospheres provide insights into SARS-CoV-2-mediated interferon responses and pneumocyte dysfunction. *Cell Stem Cell* 27, 890–904.e8 (2020).
109. Katzenstein, A. L., Bloor, C. M. & Leibow, A. A. Diffuse alveolar damage—the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am. J. Pathol.* 85, 209–228 (1976).
110. Kayesh, M. E. H., Kohara, M. & Tsukiyama-Kohara, K. An overview of recent insights into the response of TLR to SARS-CoV-2 infection and the potential of TLR agonists as SARS-CoV-2 vaccine adjuvants. *Viruses* 13, 2302 (2021).
111. Kenawy, H. I., Boral, I. & Bevington, A. Complement-coagulation cross-talk: a potential mediator of the physiological activation of complement by low pH. *Front. Immunol.* 6, 215 (2015).
112. Ketelhuth DFJ. The immunometabolic role of indoleamine 2,3-dioxygenase in atherosclerotic cardiovascular disease: immune homeostatic mechanisms in the artery wall. *Cardiovasc Res* 2019;115:1408–1415.
113. Ketelhuth DFJ, Lutgens E, Back M, Binder CJ, Van den Bossche J, Daniel C, Dumitriu IE, Hofer I, Libby P, O’Neill L, Weber C, Evans PC. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2019;115:1385–1392.
114. Khan, M. et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell* 184, 5932–5949.e15 (2021).
115. Khanmohammadi, S. & Rezaei, N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.* 93, 2735–2739 (2021).
116. Klok, F. A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb. Res.* 191, 148–150 (2020).

117. Klok, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 191, 145–147 (2020).
118. Knoops, K. et al. SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol.* 6, e226 (2008).
119. Kobayashi, Y. et al. Persistence of a regeneration-associated, transitional alveolar epithelial cell state in pulmonary fibrosis. *Nat. Cell Biol.* 22, 934 (2020).
120. Koning, R. et al. Autoantibodies against type I interferons are associated with multi-organ failure in COVID-19 patients. *Intens. Care Med.* 47, 704–706 (2021).
121. Kuiken, T. et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 362, 263–270 (2003).
122. Lagunas-Rangel FA-O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>.
123. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-46.
124. Lamers, M. M. et al. An organoid-derived bronchioalveolar model for SARS-CoV-2 infection of human alveolar type II-like cells. *EMBO J.* 40, e105912 (2021).
125. Lamers, M. M. et al. Human airway cells prevent SARS-CoV-2 multibasic cleavage site cell culture adaptation. *eLife* 10, e66815 (2021).
126. Lamers, M. M. et al. SARS-CoV-2 Omicron efficiently infects human airway, but not alveolar epithelium. *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2022.01.19.476898> (2022).
127. Lamers, M. M. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 369, 50–54 (2020).

128. Lauer, S. A. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* 172, 577–582 (2020).
129. Lax S. F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-2566>
130. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J. H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; doi: 10.1016/S2352-3026 (20) 30145
131. Li, J. Y. et al. The ORF6, ORF8 and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway. *Virus Res.* 286, 198074 (2020).
132. Li, Q. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 382, 1199–1207 (2020).
133. Li SS, Cheng CW, Fu CL, Chan YH, Lee MP, Chan JW, Yiu SF. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation* 2003;108:1798–1803.
134. Li T, Lu L, Zhang W, et al.. Clinical characteristics of 312 hospitalized older patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;91:104185.
135. Li, W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426, 450–454 (2003).
136. Liao, M. et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 26, 842–844 (2020).
137. Lindner D, Fitzek A, Breuninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* Published online July 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551

138. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
139. Lippi, G., Plebani, M. & Henry, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* 506, 145–148 (2020).
140. Little, D. R. et al. Transcriptional control of lung alveolar type 1 cell development and maintenance by NK homeobox 2-1. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 116, 20545–20555 (2019).
141. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020; doi: 0.1097/CM9.0000000000000744.
142. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;142(1):68–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
143. Liu Y, Li J, Feng Y. Critical care response to a hospital out-break of the 2019-nCoV infection in Shenzhen, China. *Crit Care*. 2020;24(1):56. DOI: 10.1186/s13054-020-2786-x
144. Lokugamage, K. G. et al. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J. Virol.* 94, e01410 (2020).
145. Lorenz G, Moog P, Bachmann Q, P La Rosee, Schneider H, Schlegl M, et al. Title: Cytokine release syndrome is not usually caused by secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a cohort of 19 critically ill COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):18277. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
146. Lu, J. Q., Lu, J. Y., Wang, W., Liu, Y., Buczek, A., Fleysler, R., Hoogenboom, W. S., Zhu, W., Hou, W., Rodriguez, C. J., & Duong, T. Q. (2022). Clinical predictors of acute cardiac injury and normalization of

- troponin after hospital discharge from COVID-19. *EBioMedicine*, 76, 103821. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103821>.
147. Lu JY, Anand H, Frager SZ, Hou W, Duong TQ. Longitudinal progression of clinical variables associated with graded liver injury in COVID-19 patients. *Hepato Int*. 2021
148. Lu JY, Babatsikos I, Fisher MC, Hou W, Duong TQ. Longitudinal Clinical Profiles of Hospital vs. Community-Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19. *Front Med (Lausanne)* 2021;8 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
149. Lu JY, Hou W, Duong TQ. Longitudinal prediction of hospital-acquired acute kidney injury in COVID-19: a two-center study. *Infection*. 2021 in press. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
150. Lucas, C. et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* 584, 463–469 (2020).
151. Maas C. Plasmin flammation-An Emerging Pathway to Bradykinin Production. *Front Immunol*. 2019; 10: 2046.
152. Mackman, N., Antoniak, S., Wolberg, A. S., Kasthuri, R. & Key, N. S. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 40, 2033–2044 (2020).
153. Mahajan S., Caraballo C., Li Shu-Xia, Dong C., Chen L., Huston S.K. et al. SARS-CoV-2 infection hospitalization rate and infection fatality rate among the non-congregate population in Connecticut. *Am. J. Med.* 134, 812–816 e812 (2021). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.30.20223461>
154. Major, J. et al. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *Science* 369, 712–717 (2020).
155. Maucourant, C. et al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci. Immunol.* 5, eabd68732 (2020).
156. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. On behalf of the HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes

- and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
157. Meinhardt, J. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat. Neurosci.* 24, 168–175 (2021).
158. Melms, J. C. et al. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19. *Nature* 595, 114–119 (2021).
159. Menter, T. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 77, 198–209 (2020).
160. Metkus TS, Sokoll LJ, Barth AS, et al.. Myocardial injury in severe COVID-19 compared with non-COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Circulation* 2021; 553–565. [PMC free article]].
161. Meyer, N. J., Gattinoni, L. & Calfee, C. S. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 398, 622–637 (2021).
162. Millar, F. R., Summers, C., Griffiths, M. J., Toshner, M. R. & Proudfoot, A. G. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities. *Thorax* 71, 462–473 (2016).
163. Mykytyn, A. Z. et al. SARS-CoV-2 entry into human airway organoids is serine protease-mediated and facilitated by the multibasic cleavage site. *eLife* 10, e64508 (2021).
164. O’Driscoll, M. et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 590, 140–145 (2021).
165. Ogando, N. S. et al. SARS-coronavirus-2 replication in Vero E6 cells: replication kinetics, rapid adaptation and cytopathology. *J. Gen. Virol.* 101, 925–940 (2020).
166. Olimulder M.A., van Es J., Galjee M.A. The importance of cardiac MRI as a diagnostic tool in viral myocarditis-induced cardiomyopathy. *Neth Heart J.* 2009 Dec;17(12):481–486.

167. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-co-ronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618–625.
168. Ouwendijk, W. J. D. et al. High levels of neutrophil extracellular traps persist in the lower respiratory tract of critically ill patients with coronavirus disease 2019. *J. Infect. Dis.* 223, 1512–1521 (2021).
169. Owens, A. P. III & Mackman, N. Tissue factor and thrombosis: the clot starts here. *Thromb. Haemost.* 104, 432–439 (2010).
170. Page, C. & Pitchford, S. Neutrophil and platelet complexes and their relevance to neutrophil recruitment and activation. *Int. Immunopharmacol.* 17, 1176–1184 (2013).
171. Pairo-Castineira, E. et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature* 591, 92–98 (2021).
172. Pan F, Yang L, Li Y, et al.. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci.* 2020;17:1281–1292.
173. Papa A1, Emdin M, Passino C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2008 Sep;395(1-2):27-31. PMID: 18498767. doi: 10.1016/j.cca.2008.04.019.
174. Peiris, J. S. et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361, 1319–1325 (2003).
175. Pellicori P, Zhang J, Cuthbert J, Urbinati A, Shah P, Kazmi S., et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure: patient characteristics, phenotypes, and mode of death. *Cardiovasc Res* 2020;116:91-100. DOI: 10.1093/cvr/cvz198.
176. Petersen E., Koopmans M., Unyeong Go, Hamer D.H., Petrosillo N., Castelli F. et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect. Dis.* 20, e238–e244 (2020). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9).

177. Puelles, V. G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 383, 590–592 (2020).
178. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* Published online July 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.
179. Qin, C. et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 71, 762–768 (2020).
180. Qin JJ, Cheng X, Zhou F, et al.. Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19. *Hypertension.* 2020;76:1104–1112.
181. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>.
182. Ranieri, V. M. et al. Acute respiratory distress syndrome the berlin definition. *J. Am. Med. Assoc.* 307, 2526–2533 (2012).
183. Rath D, Petersen-Urbe Á, Avdiu A, et al.. Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:1491–1499.
184. Redondo, N., Zaldivar-Lopez, S., Garrido, J. J. & Montoya, M. SARS-CoV-2 accessory proteins in viral pathogenesis: knowns and unknowns. *Front. Immunol.* 12, 708264 (2021).
185. Rendeiro, A. F. et al. The spatial landscape of lung pathology during COVID-19 progression. *Nature* 593, 564–569 (2021).
186. Rentsch, C. T. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ* 372, n311 (2021).

187. Rodriguez-Morales A.J. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Travel Med Infect Dis.* 2020. Vol. 34. – P.101623-101636.
188. 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;doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
189. Sagar S., Liu P.P., Cooper L.T., Jr. Myocarditis. *Lancet.* 2012 Feb 25;379(9817):738–747. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60648-X. Epub 2011 Dec 18.
190. Salahudeen, A. A. et al. Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. *Nature* 588, 670–675 (2020).
191. Sampaio, N. G. et al. The RNA sensor MDA5 detects SARS-CoV-2 infection. *Sci. Rep.* 11, 13638 (2021).
192. Sang, Y., Roest, M., de Laat, B., de Groot, P. G. & Huskens, D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev.* 46, 100733 (2021).
193. Sariol, A. & Perlman, S. SARS-CoV-2 takes its Toll. *Nat. Immunol.* 22, 801–802 (2021).
194. Schulte-Schrepping, J. et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. *Cell* 182, 1419–1440 e1423 (2020).
195. Sebag, S. C., Bastarache, J. A. & Ware, L. B. Therapeutic modulation of coagulation and fibrinolysis in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Curr. Pharm. Biotechnol* 12, 1481–1496 (2011).
196. Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 383, 1522–1534 (2020).
197. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950

198. Shi S., Qin M., Cai Y. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*.2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa408
199. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020;doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
200. Shirazi S., Mami S., Mohtadi N., et al. Sudden cardiac death in COVID-19 patients, a report of three cases. *Future Cardiol.* 2021;17:113–118.
201. Skendros, P. et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* 130, 6151–6157 (2020).
202. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, AGE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;318:H1084-90
203. Strunz, M. et al. Alveolar regeneration through a Krt8⁺ transitional stem cell state that persists in human lung fibrosis. *Nat. Commun.* 11, 3559 (2020).
204. Swiecki, M. & Colonna, M. Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance. *Immunol. Rev.* 234, 142–162 (2010).
205. Swieringa, F., Spronk, H. M. H., Heemskerk, J. W. M. & van der Meijden, P. E. J. Integrating platelet and coagulation activation in fibrin clot formation. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2, 450–460 (2018).
206. Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 844–847 (2020).
207. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al.. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:911–915.

208. Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D. et al. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. *Catdiac Fail.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>.
209. Thatcher SE, Gupte M, Hatch N, Cassis LA. Deficiency of ACE2 in bone-marrow-derived cells increases expression of TNF-alpha in adipose stromal cells and aug-ments glucose intolerance in obese C57BL/6 mice. *Int J Hypertens* 2012;2012: 762094.
210. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; doi: 10.1111/jth.14810.
211. Tsukui, T. et al. Collagen-producing lung cell atlas identifies multiple subsets with distinct localization and relevance to fibrosis. *Nat. Commun.* 11, 1920 (2020).
212. Uthamalingam S1, Patvardhan EA, Subramanian S. et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011 Feb 1;107(3):433-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.039.
213. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020;52:910–941. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002
214. Vakili H, Shirazi M, Charkhkar M, et al. Correlation of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with thrombolysis in myocardial infarction frame count in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Clin Invest.* 2017 Apr; 47(4):322-327. doi: 10.1111/eci.12736.
215. Vanderheiden, A. et al. CCR2 signaling restricts SARS-CoV-2 infection. *mBio* 12, e0274921 (2021).
216. Van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare’s question: what’s in a name? *Eur J Heart Fail.* 2020;22(6):922-925. doi:10.1002/ejhf.1899.

217. Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418 (2020).
218. Venet, F., Demaret, J., Gossez, M. & Monneret, G. Myeloid cells in sepsis-acquired immunodeficiency. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1499, 3–17 (2021).
219. Venet, M. et al. SARS-CoV-2 infected cells trigger an acute antiviral response mediated by plasmacytoid dendritic cells in mild but not severe COVID-19 patients. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2021.09.01.21262969> (2021).
220. V’Kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H. & Thiel, V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* 19, 155–170 (2021).
221. Vora, S. M., Lieberman, J. & Wu, H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 21, 694–703 (2021).
222. 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;doi: 10.1001/jama.2020.1585.
223. Wang, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 323, 1843–1844 (2020).
224. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, et al. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a Caliber self-controlled case series study. *J Infect Dis* 2012; 206:1652–9.
225. Wasilewski J, Pyka Ł, Hawranek M et al. Prognostic value of neutrophil- to-lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in patients with ischemic and nonischemic heart failure. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(3):166-73. doi: 10.20452/pamw.3316.
226. Wei JF, Huang FY, Xiong TY, et al.. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart.* 2020;106:1154–1159.

227. Wei, J. et al. Genome-wide CRISPR screens reveal host factors critical for SARS-CoV-2 infection. *Cell* 184, 76–91 e13 (2021).
228. Wendisch, D. et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. *Cell* 184, 6243–6261 e6227 (2021).
229. Wiersinga, W. J., Rhodes A., Cheng A. C., Peacock S. J., Prescott H. C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 324, 782–793 (2020). doi:10.1001/jama.2020.12839
230. Wilk, A. J. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 26, 1070–1076 (2020).
231. Williamson, E. J. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430–436 (2020).
232. Wong, L. R. & Perlman, S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses - are we our own worst enemy? *Nat. Rev. Immunol.* 22, 47–56 (2022).
233. Worldometers.info [Internet]. American Library Association. COVID-19 Coronavirus Pandemic [updated 2022, June 02; cited 2021, August 14. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>.
234. Wu, J. et al. SARS-CoV-2 ORF9b inhibits RIG-I-MAVS antiviral signaling by interrupting K63-linked ubiquitination of NEMO. *Cell Rep.* 34, 108761 (2021).
235. Wu, P. et al. The trans-omics landscape of COVID-19. *Nat. Commun.* 12, 4543 (2021).
236. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
237. 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 FS.

- Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–422.
238. Yang F, Shi S, Zhu J, et al.. Analysis of 92 deceased patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92:2511–2515.
239. Yin, X. et al. MDA5 governs the innate immune response to SARS-CoV-2 in lung epithelial cells. *Cell Rep.* 34, 108628 (2021).
240. Youk, J. et al. Three-dimensional human alveolar stem cell culture models reveal infection response to SARS-CoV-2. *Cell Stem Cell* 27, 905–919.e10 (2020).
241. Yu C, Chen M, Chen Z2, et al. Predictive and prognostic value of admission neutrophil-to lymphocyte ratio in patients with CHD. *Herz.* 2016 Nov; 41(7): 605-613.
242. Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GW, Soo YO, Chiu ML, Chan YS, Hui D, Lee N, Wu A, Leung CB, Sung JJ. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006;82:140–144.
243. Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. & Fouchier, R. A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 367, 1814–1820 (2012).
244. Zhang, J. et al. Pyroptotic macrophages stimulate the SARS-CoV-2-associated cytokine storm. *Cell Mol. Immunol.* 18, 1305–1307 (2021).
245. Zhang, Q. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 370, eabd4570 (2020).
246. Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature* 2020;583:437-40.
247. Zhang, Z. et al. Transcription factor Etv5 is essential for the maintenance of alveolar type II cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 114, 3903–3908 (2017).
248. Zhao YX, Yin HQ, Yu QT, Qiao Y, Dai HY, Zhang MX, Zhang L, Liu YF, Wang LC, Liu DS, Deng BP, Zhang YH, Pan CM, Song HD, Qu X, Jiang

- H, Liu CX, Lu XT, Liu B, Gao F, Dong B. ACE2 overexpression ameliorates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of myocardial infarction. *Hum Gene Ther* 2010;21: 1545–1554.
249. 237. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
250. 200. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. 2020;41:145–151.
251. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retro-spective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
252. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020).
253. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273 (2020).
254. Zhu, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 382, 727–733 (2020).
255. Ziegler, C. G. K. et al. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. *Cell* 184, 4713–4733 e4722 (2021).
256. Zulli A, Burrell LM, Widdop RE, Black MJ, Buxton BF, Hare DL. Immunolocalization of ACE2 and AT2 receptors in rabbit atherosclerotic plaques. *J Histochem Cytochem* 2006;54:147–150.
257. Zuo, Y. et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 11, 1580 (2021).