

## КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

**ЦИБУЛЬСКИЙ НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36

**АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ**, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: namirov@mail.ru

**АБДРАХМАНОВА АЛСУ ИЛЬДУСОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-0769-3682; канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74; врач отделения кардиологии ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а, e-mail: alsuchaa@mail.ru

**АБДУЛЬЯНОВ ИЛЬДАР ВАСИЛОВИЧ**, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2892-2827; канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой кардиологии, рентгеноэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2 ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Россия, 420101, Казань, ул. Карбышева, 12а, e-mail: ildaruna@mail.ru

**Реферат. Цель исследования** – анализ научной медицинской литературы, посвященной кардиальным проявлениям вирусной инфекции SARS-CoV-2. **Материал и методы.** Проведен обзор и анализ современных научных данных по кардиальным осложнениям, сочетающимся с острым респираторным синдромом, вызванным данным возбудителем. **Результаты и их обсуждение.** Инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, является актуальным аспектом современной практической медицины. В ряде случаев она проявляется тяжелым острым респираторным синдромом. Легочное поражение, являющееся первичным, сопровождается сердечно-сосудистыми осложнениями. Легочные и сердечно-сосудистые поражения определяются тропностью вируса к белку, являющемуся ферментом ангиотензин-конвертазой-2, широко экспрессируемому на клетках дыхательной и сосудистой систем, а также в миокарде. Характерными являются тромботические осложнения, включая тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии. Высокий уровень летальности отмечается среди поступивших в реанимацию, находящихся на искусственной вентиляции легких и при полиорганной недостаточности. Легкие являются основным поражаемым органом, но возможны и системные поражения других органов, таких как сосуды, сердце, почки. Кардиальное поражение затрагивает миокард, что приводит к повышению уровня маркеров его повреждения, например тропонина I. Дисфункция миокарда на фоне инфекции ухудшает состояния пациента и ассоциируется с плохим прогнозом. Данные указывают на возможность вирусного инфицирования миокарда и прямого цитопатогенного повреждения. При отсутствии признаков коронарной недостаточности повышение уровня маркеров рассматривается как повреждение миокарда неишемической природы. **Выводы.** Важным фактором патогенеза кардиальных поражений является усугубление имеющихся нарушений за счет дополнительной активации ренин-ангиотензиновой системы. Системные воспалительные изменения могут усугублять тяжесть течения инфекции у пациентов с метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** инфекция SARS-CoV-2, сердечно-сосудистая система, миокард.

**Для ссылки:** Кардиологические аспекты инфекции SARS-CoV-2 / Н.А. Цибульский, Н.Б. Амиров, А.И. Абдрахманова, И.В. Абдульянов // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 1. – С.69–75.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(1).69-75.

## CARDIOLOGICAL ASPECTS OF SARS-CoV-2 INFECTION

**TSIBULKIN NIKOLAY A.**, ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; C. Med. Sci., associate professor of the Department of cardiology, roentgen-endovascular surgery and cardiovascular surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36

**AMIROV NAIL B.**, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru

**ABDRAKHMANOVA ALSU I.**, ORCID ID: 0000-0003-0769-3682; SCOPUS Author ID: 57192296744; C. Med. Sci., associate professor of the Department of clinical medicine fundamental basis of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx str., 74; doctor of the Department of cardiology of Interregional Clinical Diagnostic Center, Russia, 420089, Kazan, Karbyshev str., 12a, e-mail: alsuchaa@mail.ru

**ABDULYANOV ILDAR V.**, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2892-2827; C. Med. Sci., associate professor, the Head of the Department of cardiology, interventional cardiology and cardiovascular surgery of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 36; cardiovascular surgeon, Interregional Clinical Diagnostic Center, 420101, Kazan, Karbyshev str. 12a, tel. 8-987-421-90-09, e-mail: ildaruna@mail.ru

**Abstract. Aim.** The aim of the study was to analyze the scientific medical literature on the cardiac manifestations of SARS-CoV-2 virus infection. **Material and methods.** A review and analysis of current scientific data on cardiac complications combined with acute respiratory syndrome caused by this pathogen has been performed. **Results and discussion.** Infection caused by the SARS-CoV-2 virus is an urgent aspect of modern practical medicine. In a number of cases it manifests as a severe acute respiratory syndrome. Pulmonary lesion, which is primary, is accompanied by cardiovascular complications. Pulmonary and cardiovascular lesions are determined by the tropism of the virus to the protein, which is the enzyme angiotensin-converting-2 that is widely expressed on cells of the respiratory and vascular systems, as well as in the myocardium. Thrombotic complications, including deep vein thrombosis of the lower extremities, thromboembolism and pulmonary artery thrombosis are very common. High mortality rate is noted among ICU patients on artificial ventilation with multiple organ failure. Lungs are the main organ affected, but systemic lesions of other organs, such as vessels, heart, kidneys, are also possible. Cardiac damage affects the myocardium, resulting in increased levels of markers of myocardial damage, such as troponin I. Myocardial dysfunction in the background of infection worsens the patient's condition and is associated with a poor prognosis. The data indicate the possibility of viral infection of the myocardium and direct cyto-pathogenic damage. In the absence of signs of coronary insufficiency, elevated marker levels are considered as myocardial damage of nonischemic nature. **Conclusion.** An important factor in the pathogenesis of cardiac lesions is the aggravation of existing disorders due to additional activation of the renin-angiotensin system. Systemic inflammatory changes can aggravate the severity of the course of infection in patients with metabolic syndrome.

**Key words:** infection SARS-CoV-2, cardiovascular system, myocardium.

**For reference:** Tsubulkin NA, Amirov NB, Abdrakhmanova AI, Abdulyanov IV. Cardiological aspects of SARS-CoV-2 infection. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (1): 69-75. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).69-75.

**Введение.** Актуальным аспектом современной практической медицины является инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, проявляющаяся в ряде случаев острым респираторным синдромом. Одновременно или вторично могут присоединяться бактериальные инфекции, которые вызывают осложнения и способствуют повышенной тяжести течения заболевания [1]. Первичным является легочное поражение, которое в последующем может сопровождаться сердечно-сосудистыми осложнениями. Легочные и сердечно-сосудистые поражения определяются тем, что возбудитель в основном направлен на дыхательную систему. Известно, что белок, связывающийся с вирусом и обеспечивающий его проникновение в клетку, это фермент ангиотензин-конвертаза-2 (ACE-2), который широко распространен в различных органах и тканях, в том числе в сердечно-сосудистой системе и в дыхательных путях [2]. Многие клетки в сердечно-сосудистой системе имеют высокие уровни экспрессии ACE-2, который участвует в регуляции кровообращения и влияет на сократительную функцию сердца [3, 4].

**Клиническое течение.** Заболевание характеризуется быстрым развитием пневмонии, а в тяжелых случаях – острым респираторным синдромом с явлениями диффузного воспалительного отека легких. Наиболее типичные клинические симптомы включают ухудшение общего состояния, головную боль, лихорадку, повышенную утомляемость, мышечную слабость. Признаки нарушений в легких и дыхательных путях включают кашель с мокротой и одышку. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) грудной клетки показывает множественные очаги или диффузное затемнение по типу «матового стекла» с явлениями консолидации на периферии и в нижних отделах легких. Характерными являются тромботические осложнения, включая тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз эмболию и тромбоз легочной артерии [5]. Лабораторные данные могут включать лимфопению на ранней стадии и нейтрофилез на более поздних стадиях заболевания. Типичен положительный ПЦР-тест в

реальном времени и положительный тест на специфические IgM и IgG. Повышение титра антител в 4 раза в течение заболевания, особенно в процессе выздоровления, также указывает на его этиологию. Уровень летальности остается высоким среди лиц, поступивших в реанимацию, находящихся на искусственной вентиляции легких, а также при полиорганной недостаточности. Эти проявления часто являются следствием дыхательной или сердечной недостаточности [6].

Хотя легкие являются основным органом, затрагиваемым вирусом, заболевание может включать системные поражения других жизненно важных органов, таких как кровеносные сосуды, сердце, почки. Остается в значительной степени неясным, является ли поражение органов и тканей следствием прямого цитопатогенного действия вируса или, скорее, косвенным, т.е. следствием системного воспаления при инфекции [7].

**Роль активации иммунной системы.** Острая вирусная инфекция с высоким цитопатогенным потенциалом возбудителя может вызвать интенсивный и даже чрезмерный иммунный ответ, следствием которого является выработка больших количеств цитокинов, что определяется термином «цитокиновый шторм» [8]. Цитокины являются необходимыми функциональными компонентами иммунного ответа, диапазон действия которых выходит за рамки иммунной системы и влияет на клетки периферических органов и тканей. Причина широты спектра действия цитокинов в том, что их эффект определяется не столько типом клеток, сколько экспрессией на них рецепторов к данному цитокину.

Одним из основных цитокинов, уровень которых повышается при остром воспалении, является IL-6 [9]. Он синтезируется различными типами клеток, но в основном клетками моноцитарно-макрофагального ряда. В частности, IL-6 способствует активации и дифференцировке лимфоцитов, стимулирует синтез белков острой фазы в печени. Рецепторы к нему экспрессируются в норме на клетках различных тканей, что определяет возможность вовлечения

этих тканей в острый воспалительный ответ уже на ранних этапах инфекционного процесса [10].

Выраженное системное воспаление нарушает нормальную функцию многих тканей и органов, в том числе жизненно важных, приводя к развитию их функциональной недостаточности [11]. Высокие уровни основных провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ ) ассоциируются с прогрессированием заболевания. Чрезмерная воспалительная активация клеток, в том числе кардиомиоцитов, дезорганизует их физиологию и нарушает функцию. Показано, что высокие уровни IL-6 ассоциируются с повышением сердечного тропонина I (сTnI) – маркера миокардиального повреждения по результатам высокочувствительного теста (hs-cTnI) [12]. Кроме того, высокие концентрации цитокинов вызывают апоптоз клеток, не относящихся к иммунной системе [13]. Есть предположение, что повышение уровней воспалительных цитокинов может приводить к дестабилизации ранее стабильных атеросклеротических бляшек у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), провоцируя развитие обычного инфаркта миокарда. Этот эффект может усиливаться склонностью к гиперкоагуляции, выявленной при инфекции SARS-CoV-2 [14, 15].

«Цитокиновый шторм» как проявление интенсивного острого воспаления тесно связан с системным воспалением, имеющимся при ожирении и метаболическом синдроме [16]. Подтверждением такой связи является снижение плотности эпикардиальной жировой ткани у пациентов с данной инфекцией [17]. Этот показатель оценивается по рентгено-компьютерной томографии (РКТ) и указывает на воспалительные изменения в жировой ткани, связанные с увеличением уровня цитокинов и повышением сердечно-сосудистого риска [18].

#### **Особенности кардиального поражения.**

Данная инфекция, помимо поражения легких, также затрагивает миокард, что приводит к повышению уровня биомаркеров его повреждения, например тропонина I, а также вызывает некоторые другие нарушения в электрофизиологии и механической функции сердца. Дисфункция миокарда на фоне инфекции ухудшает состояние пациента и ассоциируется с плохим прогнозом [19]. Механизмы поражения миокарда остаются во многом неясными. Диагностические данные указывают на возможность прямого вирусного инфицирования миокарда. К повреждению миокарда могут привести как прямые цитопатогенные, так и вторичные иммуновоспалительные механизмы. При отсутствии признаков коронарной недостаточности повышение уровня сTnI и других маркеров рассматривается как повреждение миокарда неишемической природы [20]. У пациентов с лабораторными признаками повреждения миокарда нередко выявляется коронароподобный болевой синдром и сердцебиение, которое по ЭКГ соответствует синусовой тахикардии или различным вариантам тахиаритмий. При этом тахикардия не имеет достоверной корреляции со степенью лихорадки и, вероятнее всего, отражает патологические изменения в электрофизиологии миокарда.

На клетках сердечно-сосудистой системы широко представлен белок ACE-2, который участвует в механизме отрицательной обратной связи для ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В начале заболевания вирус активирует цепочку передачи внутриклеточных сигналов, ассоциированных с ACE-2, но затем, захватывая белок-синтетические механизмы инфицированных клеток, он подавляет в них экспрессию ACE-2. Это приводит к повышению активности тканевой ренин-ангиотензиновой системы и нарастанию миокардиальной дисфункции. Кроме того, вхождение вируса в кардиомиоциты через ACE-2 может привести к их прямому инфицированию [21].

С точки зрения эпидемиологии сердечно-сосудистая дисфункция у пациентов с данной инфекцией ассоциируется с высокой частотой критических состояний [22]. В 80% случаев пациенты с признаками острого повреждения миокарда по данным повышения hs-cTnI госпитализировались в отделение интенсивной терапии. Уровень сTnI значительно повышен у каждого десятого в общей группе больных и у каждого третьего среди тяжелых больных и у всех пациентов в критическом состоянии [23]. Другие данные указывают, что лабораторно-диагностированное повреждение миокарда встречается у трети реанимационных больных и примерно в 75% случаев летальных. Среди реанимационных пациентов с признаками поражения миокарда летальность составляет порядка 50% [24]. Менее специфичные маркеры поражения миокарда, такие как креатинфосфокиназа (КФК), ее изофермент (КФК-МВ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) также могут повыситься. Профиль повышения маркеров не всегда одинаков. В некоторых выборках до 75% случаев имело место повышение ЛДГ, но это может быть связано с цитоллизом некардиального происхождения. Лабораторные маркеры поражения миокарда могут иметь прогностическое значение для оценки прогрессирования заболевания и развития осложнений [25].

В то же время эти данные не позволяют однозначно установить причинно-следственную связь между поражением миокарда и тяжестью состояния пациентов. Нельзя исключать, что поражение миокарда может быть проявлением тяжести самого инфекционного процесса, не определяя танатогенез. Респираторная дисфункция, системные воспалительные изменения и сосудистые поражения в других жизненно важных органах могут быть основной причиной критического состояния. В таком случае поражение миокарда, выявляемое только по лабораторным данным, без признаков механической дисфункции, может рассматриваться как сопутствующее изменение [10]. Напротив, если имеются выраженные нарушения интегральной или регионарной сократимости миокарда, при наличии или отсутствии маркеров повреждения, то роль кардиальных осложнений в тяжелом состоянии пациента и в танатогенезе можно оценить как существенную или ведущую. Таким образом, выявление поражения миокарда по лабораторным данным или по неспецифическим ЭКГ-признакам нуждается в



верификации с инструментальной оценкой сократительной функции миокарда.

Пациенты в анамнезе с ИБС склонны к развитию острых повреждений миокарда, хотя нет прямых доказательств, что они вызваны коронарной недостаточностью. Нельзя исключать, что инфекционный процесс может сделать хронически ишемизированный миокард более уязвимым как для гипоксии, так и для патогенных цитокиновых воздействий. В любом случае тяжесть и летальность при данной инфекции могут быть, по крайней мере отчасти, связаны с вирусным поражением миокарда и эндотелия кровеносных сосудов, предрасполагая к гиперкоагуляции и тромботическим осложнениям [26]. Легочная дисфункция вызывает гипоксемию и острую гипоксию всего миокарда, что может спровоцировать гипотензию или шок. Кроме того, при инфекции потребление кислорода возрастает вследствие повышения метаболизма, что повышает нагрузку на миокард, вызывая дисбаланс между потребностью и доставкой кислорода. Этот дисбаланс может привести к повреждению миокарда у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и снижению функциональных резервов миокарда. Гипоксия может дополнительно усугубляться респираторным или метаболическим ацидозом, нарушениями водно-электролитного баланса, чрезмерной активацией нейрогуморальных систем. Ишемическое оглушение и повреждение миокарда может спровоцировать злокачественные аритмии и внезапную смерть.

**Морфологические характеристики.** Патолого-анатомические данные ограничены, но показывают ряд морфологических особенностей повреждения легких и миокарда. На раннем этапе заболевания в легких выявляется отек, белковый экссудат, очаговая реактивная гиперплазия клеток альвеолярного эпителия, воспалительная клеточная инфильтрация и многоядерные клетки [27]. Ткани сердца также содержат значительное количество лейкоцитарных инфильтратов, что указывает на воспалительный характер тканевого повреждения. Это во многом характерно и для других вариантов вирусной инфекции с респираторным синдромом [28]. В ряде случаев повреждения миокарда ограничиваются малым числом интерстициальных мононуклеарных инфильтратов без других существенных повреждений [29]. Также выявлялось поражение перикарда в виде умеренного перикардального выпота со светло-желтым прозрачным экссудатом и отеком субэпикардальных слоев миокарда. Это указывает на воспаление в полости перикарда, которое может способствовать ухудшению насосной функции сердца. Таким образом, тяжесть и исход инфекции не всегда определяются наличием поражения сердца, а сами эти поражения могут быть следствием высокой активности инфекционного процесса.

**Обсуждение.** Имеющиеся данные позволяют рассматривать кардиальное поражение при инфекции SARS-CoV-2 как следствие сочетания патогенетических влияний четырех основных факторов: 1) значительного легочного поражения; 2) вирусного

миокардита; 3) факторов сердечно-сосудистого риска; 4) активации ренин-ангиотензиновой системы (таблица). Ключевым компонентом патогенеза, общим для всех четырех факторов, является воспаление, однако во всех случаях оно имеет различный характер.

**Воспаление в легких и «цитокиновый шторм».** В легочной ткани воспаление представлено двумя основными формами. Во-первых, это пневмония с альвеолярным экссудатом, который нарушает вентиляцию респираторного отдела легких. Во-вторых, это воспалительные изменения в соединительной ткани, приводящие к формированию гиалиновых мембран, которые нарушают альвеолярно-капиллярный газообмен. Третьим фактором, дополняющим воспалительные изменения, являются тромбозы *in situ* и тромбоэмболии в бассейне легочной артерии, которые нарушают перфузию легочной ткани.

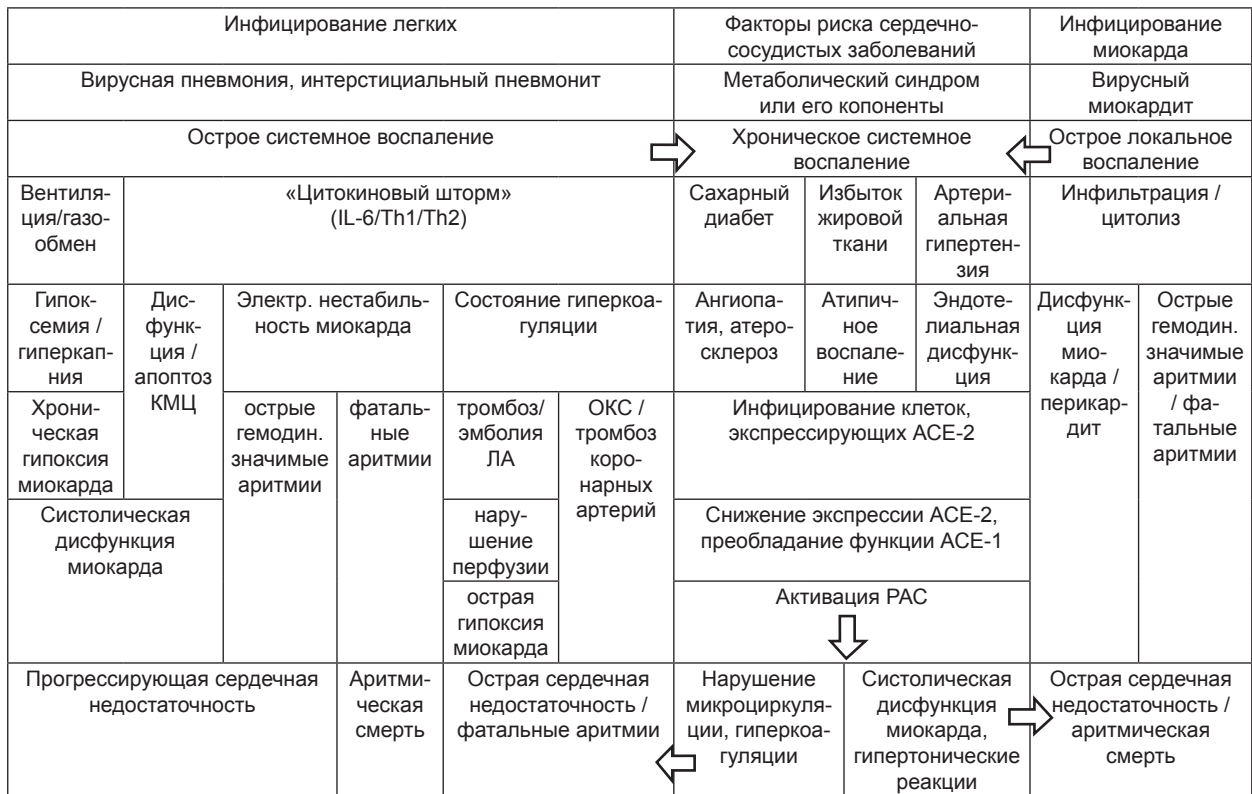
Интенсивное острое воспаление в респираторном тракте в ряде случаев приводит к возникновению «цитокинового шторма». Его сущность не столько в том, что повышаются уровни провоспалительных цитокинов (что закономерно при инфекции), сколько в том, что одновременно выделяется большее количество цитокинов, принадлежащих к различным функциональным группам. В соответствии с обычной хронологией иммунного ответа цитокины различных функциональных групп синтезируются в разное время, последовательно сменяя или взаимно исключая друг друга.

В частности, первыми выделяются провоспалительные цитокины «широкого спектра действия», среди которых ключевую роль при данной инфекции играет IL-6. Наряду с другими цитокинами этой группы он осуществляет первичную активацию иммунной системы, преимущественно ее неспецифического звена. Можно сказать, что IL-6 прекодиционирует клетки иммунной системы и периферических тканей, подготавливая их к более избирательному этапу адаптивного иммунного ответа. Одним из следствий такой подготовки является индукция экспрессии рецепторов для цитокинов и хемокинов, имеющих избирательное действие и вырабатывающихся позже, в процессе реализации адаптивного иммунного ответа.

Таким образом, изначальное чрезмерное повышение уровня IL-6 предопределяет вовлечение в иммунный ответ большого объема периферических тканей, делая воспалительную реакцию системной. Появляющиеся позже цитокины адаптивного иммунитета представлены двумя основными функциональными группами: Th1-цитокины (IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-2), синтезируемые субпопуляцией Th1-лимфоцитов, и Th2-цитокины (IL-4, IL-10, IL-13 и др.), синтезируемые субпопуляцией Th2-клеток. При этом Th1- и Th2- цитокины часто выступают как функциональные антагонисты и являются отчасти взаимоисключающими.

Однако в условиях «цитокинового шторма» одновременно синтезируются цитокины из всех трех групп. Вследствие этого иммунная система получает

**Патогенез кардиального поражения при инфекции SARS-CoV-2**



*Примечание:* КМЦ – кардиомиоциты; ЛА – легочная артерия; ОКС – острый коронарный синдром; ACE-2 – ангиотензин-конвертаза-2; PAC – ренин-ангиотензиновая система; Th1 – цитокины Th1-лимфоцитов, Th2 – цитокины Th2-лимфоцитов.

не только интенсивные и многочисленные, но также совершенно различные и даже противоречащие друг другу сигналы. Такая реакция нарушает не только последовательность формирования иммунного ответа, его направленность и пропорциональность, но также физиологию и функцию периферических тканей, в которых этот ответ реализуется.

Одной из тканей, повреждающихся под действием «цитокинового шторма», является миокард. В этой связи ряд авторов предлагают использовать термин «вирусный сепсис» для состояния, возникающего вследствие интенсивной репликации вируса в клетках различных тканей, особенно в сочетании с интенсивным системным воспалением. Вирус SARS-CoV-2 часто демонстрирует именно такие свойства, так как способен инфицировать большинство клеток, экспрессирующих ACE-2, которые широко представлены в различных тканях, в частности в сердечно-сосудистой системе. Также предполагается, что важным аспектом «цитокинового шторма» является активация воспаления в атеросклеротических бляшках с их последующей дестабилизацией и развитием классического острого коронарного синдрома.

**Воспаление в миокарде.** При данной инфекции воспаление миокарда (миокардит) может формироваться двумя взаимодополняющими путями: вирусным инфицированием кардиомиоцитов с прямым цитолитическим эффектом, а также повреждением миокарда множественными лейкоцитарными, чаще

моноклеарными инфильтратами, которые возникают по иммуновоспалительному механизму. Хотя воспаление имеет локальный характер, снижение интегральной сократимости миокарда приводит к системным нарушениям гемодинамики. Воспалительные изменения могут касаться не только миокарда, но и перикарда в виде экссудативного перикардита, дополнительно нарушающего насосную функцию сердца, причем как левых, так и правых его отделов. Следствием перечисленных изменений могут стать как гемодинамические, так и аритмические проявления. Быстрое нарастание сердечной недостаточности определяется параллельным наличием систолической и диастолической дисфункции обоих желудочков. Дополнительным фактором перегрузки правых отделов сердца являются тромботические явления в бассейне легочной артерии. Нарушения электрической активности сердца могут проявляться как гемодинамически значимыми нарушениями ритма (чаще различные варианты тахикардий), так и фатальными аритмиями вследствие электрической нестабильности миокарда.

**Метаболический синдром и активация ренин-ангиотензиновой системы.** Эпидемиологические данные показывают, что большее число кардиальных осложнений приходится на пациентов, уже страдающих сердечно-сосудистой патологией или имеющих факторы риска ее развития. В первом случае вновь возникшие острые нарушения накладываются на уже истощенные функциональные

резервы, тогда как патогенное влияние факторов риска предполагает более сложный механизм. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом инфекции, являются в основном компонентами метаболического синдрома. В основе патологического влияния метаболического синдрома на сердечно-сосудистую систему лежит хроническое системное воспаление, проявляющееся повышенным уровнем ряда провоспалительных цитокинов, которые нарушают физиологию нескольких функционально связанных между собой органов и тканей: сосудистого эндотелия, жировой ткани, миокарда.

В частности, происходит нарушение метаболизма углеводов, активация тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС), экспрессия воспалительных маркеров и цитокиновых рецепторов. Вирусная инфекция усугубляет проявления метаболического синдрома тем, что инфицируются преимущественно клетки, экспрессирующие ACE-2, т.е. прямо участвующие в поддержании физиологического баланса РАС. Фермент ACE-2 является функциональным антагонистом известной ангиотензин-конвертазы (АСЕ) и обеспечивает протективную роль в сердечно-сосудистой системе. Снижение экспрессии ACE-2 в большом числе инфицированных клеток приводит к диспропорциональной активации РАС, нарушениям локального и системного кровообращения, прогрессирующей миокардиальной дисфункции.

**Выводы.** Важным фактором патогенеза кардиальных поражений при инфекции SARS-CoV-2 является усугубление уже имеющихся функциональных нарушений (возникших первично вследствие поражения легочной ткани, «цитокинового шторма» и миокардита) за счет дополнительной активации РАС у пациентов с метаболическим синдромом. Нацеленность вируса на клетки, экспрессирующие ACE-2, создает ключевую предпосылку для замыкания в единый порочный круг трех первоначально различных патогенетических механизмов сердечно-сосудистого поражения. Каждый из этих механизмов в отдельности, вероятно, не имел бы столь серьезных последствий, каковые возникают вследствие их объединения в единый патогенетический комплекс. Дополнительная активация РАС у пациентов с имеющейся сердечно-сосудистой патологией может рассматриваться как механизм положительной обратной связи, усиливающий и закрепляющий первоначальные нарушения.

Таким образом, повреждение миокарда может иметь преимущественно (1) ишемическое, (2) цитокиновое, (3) воспалительное или (4) прямое цитопатогенное происхождение. Однако большинство исследователей склоняются к мнению, что перечисленные механизмы действуют параллельно. Вместе с тем следует особо подчеркнуть, что ключевым фактором воздействия на патогенез кардиальных поражений являются противовоспалительная терапия и антитромботическая терапия, которые направлены на первичные патологические изменения, имеющиеся и при легочном поражении, и при «цитокиновом шторме», и при миокардите.

Лабораторно выявленное повреждение миокарда, часто встречающееся при тяжелом течении данной инфекции, может выступать (а) как индикатор тяжелого течения заболевания, (б) как фактор риска повышенной летальности, (в) как одна из непосредственных причин летального исхода.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020; 63: 457–460.
2. Walls A, Park Y, Tortorici M, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020; 181: 281–292 e6.
3. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017; 125: 21–38.
4. Oudit G, Crackower M, Backx P, Penninger J. The role of ACE2 in cardiovascular physiology. *Trends Cardiovasc Med.* 2003; 13: 93–101.
5. Klok F, Kruip M, van der Meer N, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–147.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497–506.
7. Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases infected with COVID-19 pneumonia: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. 2020; 94: 128–132.
8. Liu J, Li S, Liang B, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *X E Bio Medicine.* 2020; 55: 102763.
9. Pathan N, Hemingway C, Alizadeh A, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet.* 2004; 363: 203–209.
10. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 802–810.
11. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016; 8: 959–970.
12. Wu C, Hu X, Song J, et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus. *Med Rxiv.* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028589>
13. Geng Y, Wu Q, Muszynski M, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 19–27.

14. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80: 607–613.
15. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: Clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Texas Hear Inst J.* 2007; 34: 11–18.
16. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15: 104–116.
17. Eslami V, Abrishami A, Zarei E, et al. The Association of CT-measured Cardiac Indices with Lung Involvement and Clinical Outcome in Patients with COVID-19. *Acad Radiol.* 2020; 1076-6332 (20) 30551-1.
18. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (20): 2360-2372.
19. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054–1062.
20. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019; 40: 237–269.
21. Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 2352–2371.
22. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–95.
23. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061–1069.
24. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020; 15 (7): e023545.
25. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507–513.
26. 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.* 2020; 18: 844–847.
27. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020; 15 (5): 700–704.
28. Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92 (5): 491–494.
29. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420–422.