

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСА SARS-COV-2 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

ИШМУРЗИН ГЕННАДИЙ ПЕТРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0962-5790; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: ishm08@mail.ru

СЕРЕБРЯКОВА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2608-7904; студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49

СЮЗЕВ КИРИЛЛ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3061-3150; младший научный сотрудник кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49

ГАЙНУЛЛИНА АЙГУЛЬ ХАЛИЛЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5196-2566; студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49

ДОЛГАНОВА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5444-6145; студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49

Реферат. Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, привела к глобальной пандемии в мире, и к началу августа 2021 г. в России заболело более шести миллионов человек. Изучение патогенетических механизмов взаимодействия между вирусом SARS-CoV-2 и сердечно-сосудистой системой имеет огромное значение для своевременного и эффективного лечения пациентов данной патологии. **Цель.** На основании анализа историй болезней пациентов с COVID-19 выявить частоту встречаемости сердечно-сосудистых осложнений, сравнить полученные результаты с данными литературных источников и обосновать их патогенетическое возникновение. **Материалы и методы.** Было проанализировано 70 историй болезней пациентов с вирусной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, поступивших во временный инфекционный госпиталь города Казани. Изучены коморбидный фон пациентов, данные рутинных методов лабораторной (общий анализ крови, тропониновый тест: качественный и количественный) и инструментальной (электрокардиограмма, эхо-кардиография) диагностики. Были рассчитаны показатели описательной статистики: медиана и интерквартильный размах, категориальные переменные были представлены в виде количества и процента. Анализ статистической значимости проводился с использованием непарного t-теста. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным $p \leq 0,05$. В обсуждении проведен анализ литературы в базах данных eLIBRARY.ru, PubMed, GoogleScholar, Web of Science за последние годы, преимущественно за 2020-2021 годы, с целью сопоставления полученных результатов. **Результаты и их обсуждение.** Среди коморбидной патологии преобладала гипертоническая болезнь – у 31 (44%) пациента, хроническая сердечная недостаточность – у 14 (20%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 10 (14,2%) пациентов, сахарный диабет – у 8 (11,4%) пациентов, ожирением страдали 16 (22%) пациентов. Наиболее частыми осложнениями коронавирусной инфекции были регургитация на клапанах (57,14%), в том числе сочетанные нарушения сердечного ритма (35,7%), из которых наиболее часто встречались наджелудочковые аритмии. Не было выявлено зависимости повышения уровня Тг I от степени дыхательной недостаточности. Среди пациентов с повышенным уровнем Тг I у всех была выявлена хронологическая связь с перенесенной инфекцией с характерными симптомами с большой достоверностью наличия миокардита у 12 (17,14%) пациентов. **Выводы.** Новая коронавирусная инфекция поражает не только дыхательную систему, но и имеет значительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы как по причине иммунного ответа пациента, так и из-за вероятного цитопатического действия вируса.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, миокардит, аритмия, ангиотензин.

Для ссылки: Взаимодействие вируса SARS-CoV-2 и сердечно-сосудистой системы: клиническая характеристика и патогенетическое обоснование / Г.П. Ишмурзин, О.А. Серебрякова, К.Н. Сюзев [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 1. – С.34–42. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).34-42

SARS-COV-2 VIRUS AND THE CARDIOVASCULAR SYSTEM INTERACTION: CLINICAL CHARACTERISTICS AND PATHOGENESIS

ISHMURZIN GENNADY P., ORCID ID: 0000-0002-0962-5790; C. Med. Sci., associate professor, Department of internal medicine, Kazan State Medical University; 420012, Russia, Tatarstan, Kazan, Butlerov Str., 49, e-mail: ishm08@mail.ru

SEREBRYAKOVA OLGA A., ORCID ID: 0000-0002-2608-7904; student, Kazan State Medical University; 420012, Russia, Tatarstan, Kazan, Butlerov Str., 49

SYUZEV KIRILL N., ORCID ID: 0000-0003-3061-3150; junior researcher, Department of general pathology, Kazan State Medical University; 420012, Russia, Tatarstan, Kazan, Butlerov Str., 49

GAINULLINA AIGUL KH., ORCID ID: 0000-0001-5196-2566; student, Kazan State Medical University Ministry; 420012, Russia, Tatarstan, Kazan, Butlerov Str., 49

DOLGANOVA DARIA A., ORCID ID: 0000-0001-5444-6145; student, Kazan State Medical University; 420012, Russia, Tatarstan, Kazan, Butlerov Str., 49

Abstract. Introduction. The coronavirus disease 2019 (COeVID-19) caused by the SARS-CoV-2 virus led to the global pandemic, and by the beginning of August 2021, more than six million people fell ill in Russia. The study of the interaction between the SARS-CoV-2 virus and the cardiovascular system has great importance for the effective treatment of patients with this disease. **Aim.** The aim of the study was to identify the frequency of cardiovascular complications, based on the analysis of the patient's medical histories with viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus. And to compare the results obtained with the data of literary sources and justify their pathogenetic occurrence. **Material and methods.** 70 medical histories of patients with viral pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus who were admitted to the temporary infectious diseases hospital in Kazan were analyzed. The comorbidity, routine methods of laboratory (Complete blood count, qualitative and quantitative troponin test), and instrumental (ECG, Echo) diagnostics were studied. Descriptive statistics were calculated: median and interquartile range, categorical variables were presented in quantity and percentage. An unpaired t-test was used for the analysis of statistical significance. The critical value was assumed to be $p \leq 0.05$. Literature in eLIBRARY.ru, PubMed, GoogleScholar, Web of Science in recent years, mainly in 2020-2021, were analyzed. **Results and discussion.** Among the comorbidity: hypertension – in 31 (44%) patients, chronic heart failure – in 14 (20%) patients, coronary heart disease – in 10 (14.2%), diabetes mellitus – in 8 (11.4%), and 16 (22%) patients suffered from obesity. The most frequent complications were regurgitation on the valves (57,14%), cardiac arrhythmias (35,7%), of which supraventricular arrhythmias were the most common. There was no dependence of the increased level of Tr I on the degree of respiratory failure. Among patients with elevated Tr I levels, a chronological association with a previous infection with specific symptoms was revealed in all patients with high reliability of the presence of myocarditis in 12 (17,14%) patients. **Conclusion.** COVID-19 affects not only the respiratory system but also has a significant impact on the cardiovascular system because of the patient's immune response and the probable cytopathic effect of the virus. **Key words:** coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, myocarditis, arrhythmia, angiotensin.

For reference: Ishmurzin GP, Serebryakova OA, Syuzev KN, Gainullina AKh, Dolganova DA. SARS-CoV-2 virus and the cardiovascular system interaction: clinical characteristics and pathogenesis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (1): 34–42. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).34-42

Введение. Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, привела к глобальной пандемии в мире, и к началу августа 2021 г. в России заболело более шести миллионов человек. Несмотря на то, что первоначально считалось, что коронавирусная инфекция поражает легочную ткань, установлено, что она оказывает генерализованное патологическое влияние в том числе и на сердечно-сосудистую систему (ССС). Рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), используемый вирусом SARS-CoV-2 для проникновения в клетку, экспрессируется, помимо пневмоцитов 1-го и 2-го типа, также и на других типах клеток, в том числе в эндотелиальных клетках и, в частности, в сердечных перикардах, что делает их потенциальной мишенью для инфекции SARS-CoV-2 [1]. Частота поражения СССР изучалась в разных исследованиях и широко варьирует. Так, мета-анализ, включавший в себя 6 исследований из Китая с 1527 пациентами, показал, что 17,1% пациентов имели гипертонию, доля других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с COVID-19 составила 16,4% [2]. В ретроспективном исследовании Richardson S, et al. (2020), включающем в себя 5700 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных в 12 больниц Нью-Йорка, распространенность гипертонии и ишемической болезни сердца (ИБС) составила 57% и 11% соответственно [3]. Изучение патогенетических механизмов взаимодействия между вирусом SARS-CoV-2 и СССР имеет огромное значение для своевременного и эффективного лечения пациентов данной патологии.

Цель: на основании анализа историй болезни пациентов с COVID-19, осложненных вирусной пневмонией, выявить частоту встречаемости сердечно-сосудистых осложнений, сравнить полученные результаты с данными литературных источников и обосновать их патогенетическое возникновение.

Материалы и методы исследования. Было проанализировано 70 историй болезни пациентов с вирусной пневмонией, вызванной COVID-19, поступивших во временный инфекционный госпиталь г. Казани. Изучены коморбидный фон пациентов, данные рутинных методов лабораторной (общий анализ крови (ОАК), тропониновый тест: качественный и количественный) и инструментальной (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)) диагностики. Были рассчитаны показатели описательной статистики: для показателей, имеющих нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения, среднеквадратичного отклонения, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные переменные были представлены в виде количества и процента. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием теста Шапиро-Уилка. Анализ статистической значимости проводился с использованием непарного t-теста и U критерия Манна-Уитни для показателей с распределением, отличным от нормального. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным $p \leq 0,05$. В обсуждении проведен анализ литературы в базах данных eLIBRARY.ru,

PubMed, GoogleScholar, WebofScience за последние годы, преимущественно за 2020-2021 годы, с целью сопоставления полученных результатов.

Результаты и их обсуждение. Всего было изучено 70 историй болезней пациентов с вирусной пневмонией, госпитализированных в один из вре-

менных инфекционных госпиталей г. Казани. Среди них 38 (54,3%) мужчин и 32 женщины (45,7%), средний возраст составил 54 года с интерквартильным размахом от 49,75 до 71,25 (рис. 1). В выборке преобладали пациенты в возрасте старше 60 лет как среди мужчин, так и среди женщин.

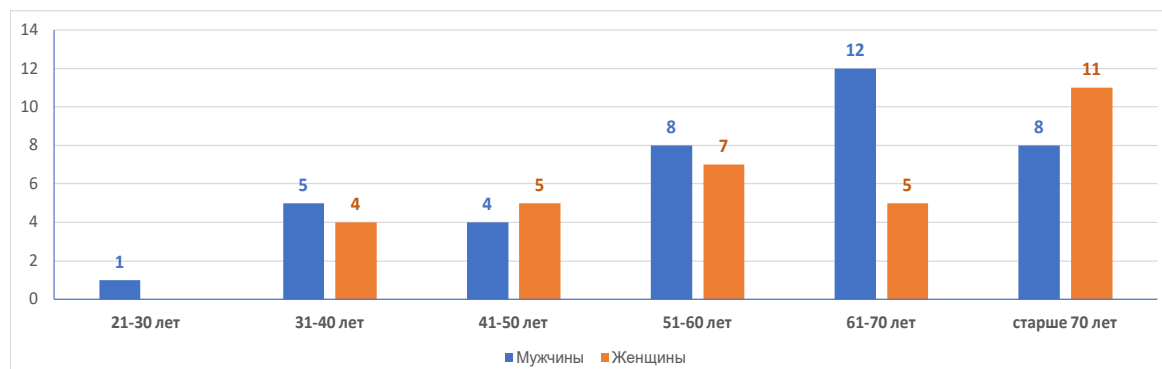


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту.

Figure 1. Distribution of patients by gender and age.

У всех пациентов была диагностирована вирусная пневмония, вызванная COVID-19, подтвержденная обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 молекулярно-генетическим методом (ПЦР). Медиана температуры тела, измеренной при поступлении, составила 37,1 с интерквартильным размахом от 36,8 до 37,6. У одного пациента (1,4%) была отмечена гиперпиретическая температура (выше 41°C), у двоих (2,85%) была отмечена пиретическая температура (от 39°C до 41°C). Во всех трех случаях подъема температуры выше 39°C пациенты были мужского пола. Наиболее часто у пациентов наблюдалась дыхательная недостаточность (ДН) I степени – у 31 (44,2%) пациента, II степени – у 7 (10%) пациентов, III степени выявлено не было, отсутствие признаков ДН наблюдалось у 32 (45,7%) пациентов.

Преимущественно наблюдалась вирусная пневмония средней степени тяжести – у 65 (92,8%) больных. Вирусная пневмония тяжелой степени наблюдалась у 5 (7,14%) пациентов мужского пола, двое (2,8%) из которых были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с необходимостью подключения их на искусственную вентиляцию легких из-за снижения сатурации кислорода менее 85%, которые закончились фатально.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов преобладала гипертоническая болезнь (ГБ) – у 31 (44%) пациента, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 14 (20%) пациентов, ИБС – у 10 (14,2%) пациентов, сахарный диабет (СД) – у 8 (11,4%) пациентов и ожирение – у 16 (22%) пациентов (рис. 2).

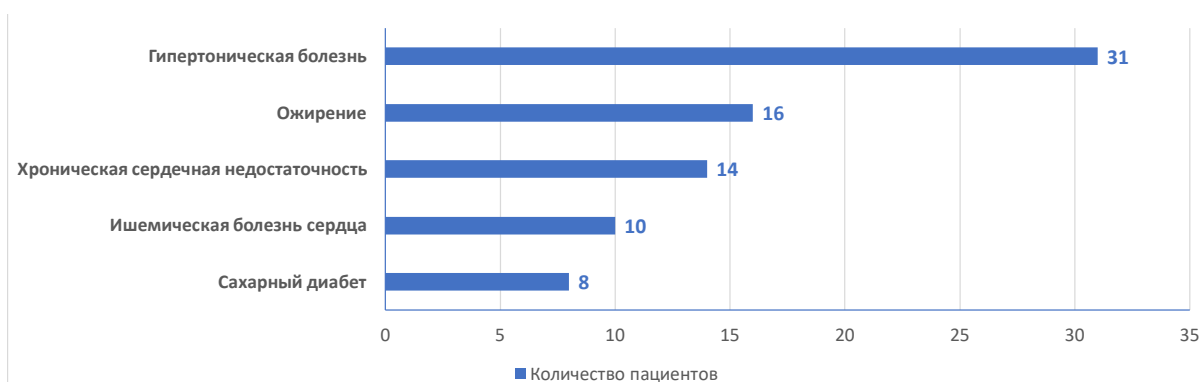


Рис. 2. Частота сопутствующих заболеваний среди пациентов.

Figure 2. The incidence of comorbidities among patients.

При анализе ЭКГ были выявлены нарушения проводимости у 19 пациентов (27%), нарушения автоматизма синоатриального узла (СА-узла) – 19 (27%),

нарушения ритма сердца (НРС) – 25 (35,7%), изменения зубца Т и сегмента ST – 19 (27%), инфарктоподобные изменения – 2 (2,8%) (рис. 3)

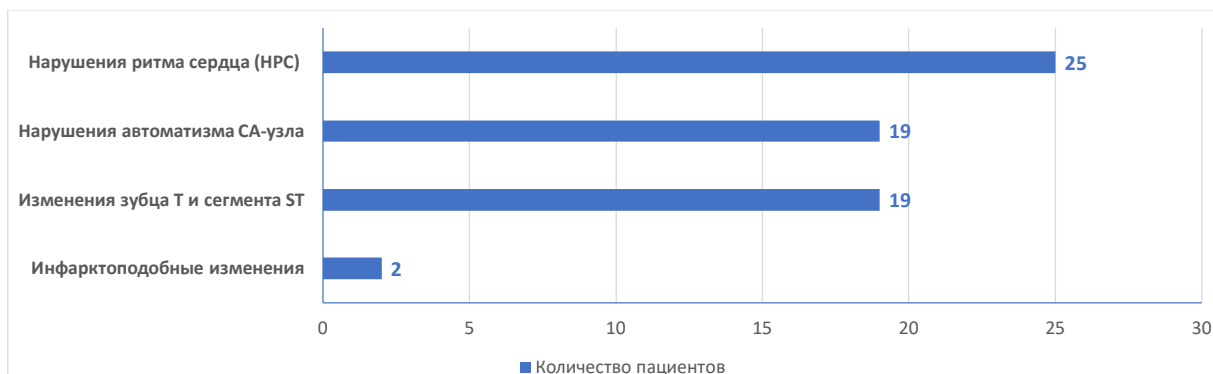


Рис. 3. Частота ЭКГ изменений среди пациентов.
Figure 3. Frequency of ECG changes among patients.

Среди НРС преимущественно наблюдались наджелудочковые экстрасистолии у 5 (28%) из 7 пациентов с экстрасистолией и фибрилляция предсердий (ФП) у 8 (32%) пациентов, у части больных также наблюдались синусовые тахикардии и брадикардии. При этом впервые ритм сердца нарушился у 21 (84%) больного от общего числа пациентов с НРС. Среди них у 2 (8%) пациентов наблюдалась тяжелая степень вирусной пневмонии, у остальных – среднетяжелая. Удлинение интервала QT выявлено у 12 (17,14%) пациентов. Следует отметить, что 9 (75%) человек

принимали лекарственные средства в различных дозировках, удлиняющие интервал QT (хинидин, амиодарон, соталол, макролиды, фторхинолоны, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир).

Согласно ЭхоКГ были выявлены следующие изменения: пациентов с регургитацией на клапанах сердца – 40 (57,14%), среди них: с регургитацией на митральном клапане – 32 (80%), с регургитацией на трикуспидальном – 29 (72,5%), с регургитацией на аортальном клапане – 17 (42,5%), с регургитацией на легочном клапане – 15 (37,5%) (рис. 4).

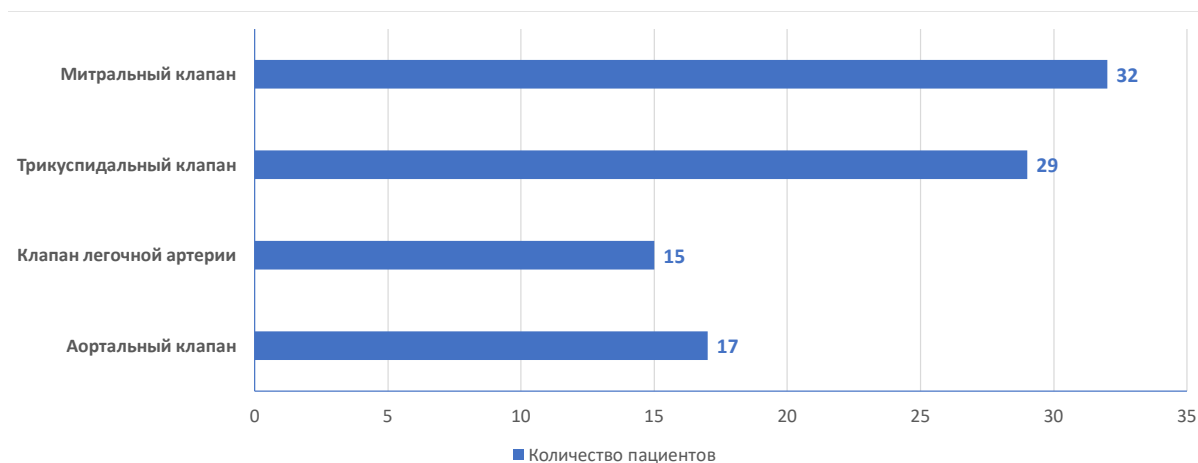


Рис. 4. Частота регургитации на отдельных клапанах по данным ЭхоКГ.
Figure 4. Frequency of valve regurgitation according to echocardiography.

Пациентов с регургитацией на каком-либо одном клапане – 3 (7,5%), пациентов с регургитацией на всех клапанах одновременно – также 3 (7,5%). Наиболее часто отмечалась одновременная регургитация на двух клапанах – у 19 (47,5%) пациентов, среди них наиболее часто регурги-

тация на трикуспидальном и митральном клапане – у 14 (35%) пациентов. Регургитация на трех клапанах одновременно наблюдалась у 14 (35%) пациентов и наиболее часто сочетанная регургитация аортального, трикуспидального и митрального клапанов – у 8 (20%) пациентов (рис. 5, 6).

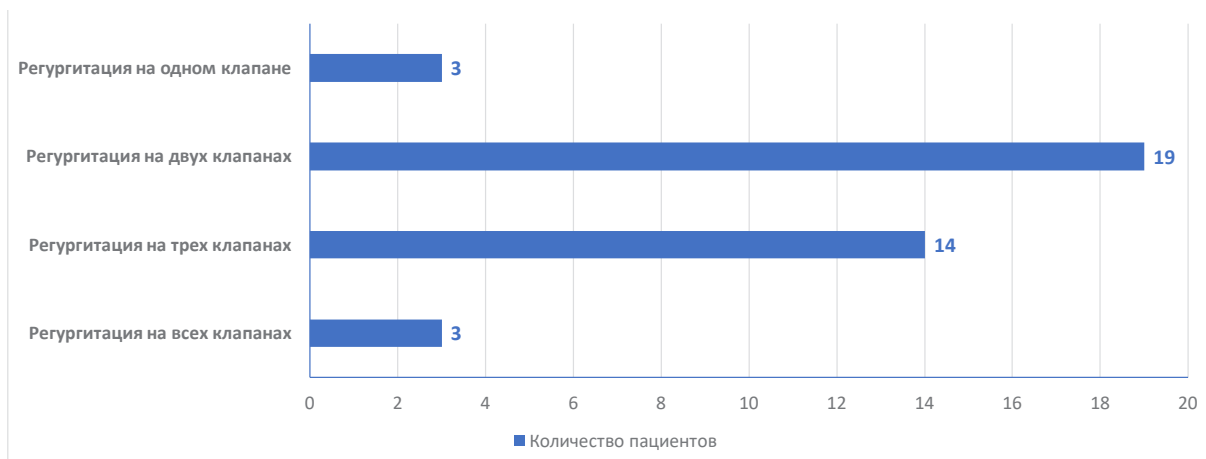
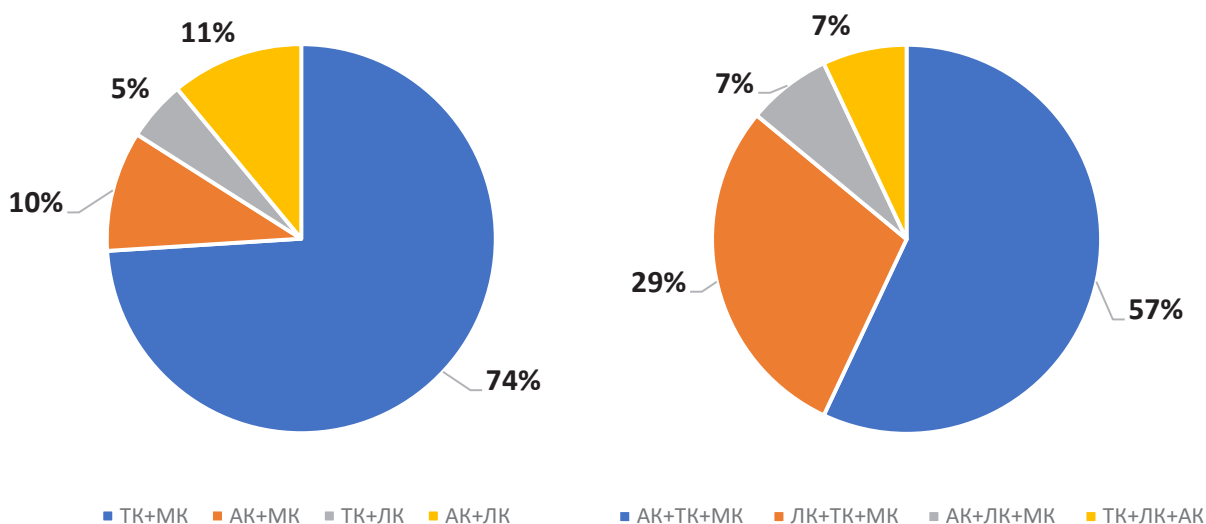


Рис. 5. Сочетанная регургитация на клапанах по данным ЭхоКГ.
Figure 5. Combined valve regurgitation according to echocardiography.



А. % от общего количества пациентов с регургитацией на двух клапанах одновременно

Б. %, от общего количества пациентов с регургитацией на трех клапанах одновременно

Рис. 6. Регургитация на отдельных клапанах по данным ЭхоКГ (А, Б).
AK – аортальный клапан, ЛК – клапан легочной артерии, ТК – трикуспидальный клапан, МК – митральный клапан.

Figure 6. Valve regurgitation according to echocardiography. (A, B).
AK - aortic valve, LC - pulmonary valve, TC - tricuspid valve, MK - mitral valve.

Также были выявлены лица с диастолической дисфункцией – 19 (27,14%) пациентов, с гипокинезией отдельных сегментов – 3 пациента (4,28%) и 6 (8,6%) – с признаками легочной гипертензии. А вот пациентов с систолической дисфункцией не было выявлено вовсе, что требует дальнейшего изучения. Среди лиц с легочной гипертензией у 1 (16,7%) пациента была хроническая обструктивная болезнь легких, у 3 (50%) пациентов в анамнезе была постоянная форма ФП,

у 2 (34%) пациентов из 6 среди сопутствующих заболеваний была ГБ и ИБС.

В 51 случае был проведен количественный анализ тропонина I (Tr I). Из них с $TrI > 0,03$ нг/мл – 12 (17,14%), пациентов с $TrI < 0,03$ нг/мл – 39 (55,7%). Медиана уровня Tr I в первой группе – 0,155 с интерквартильным размахом от 0,08 до 0,35, во второй – 0,001 с интерквартильным размахом от 0,001 до 0,01. Различие в двух группах было статистически значимо ($p < 0,05$) (рис.7).

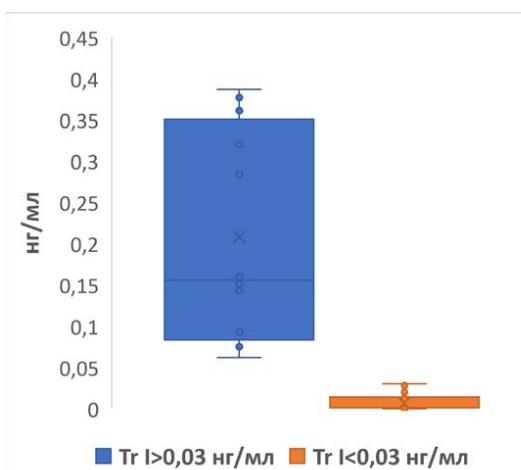


Рис. 7. Результаты количественного анализа тропонина I (Tr I).
Figure 7. Results of quantitative analysis of troponin I (Tr I).

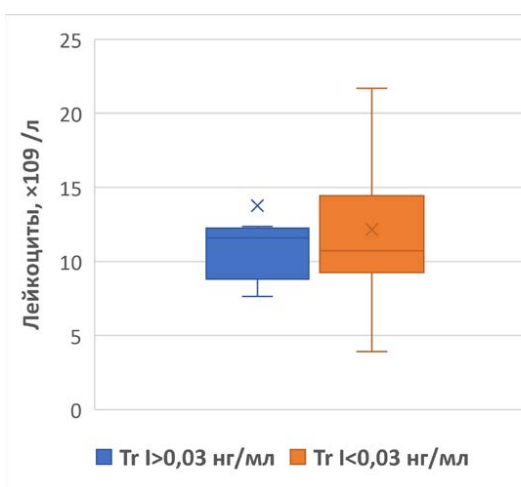


Рис. 8а. Различия в уровне лейкоцитов в группах с повышенным и нормальным уровнем TrI.
Figure 8a. Number of leukocytes in the groups with increased and normal Tr I level.

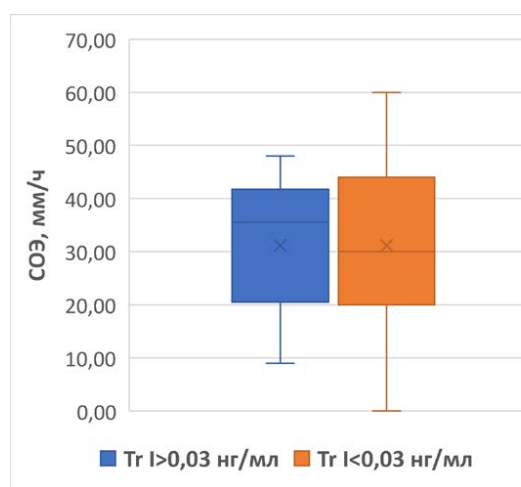


Рис. 8б. Различия в уровне СОЭ в группах с повышенным и нормальным уровнем TrI.
Figure 8b. Number of erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the groups with increased and normal Tr I level.

В этих же группах сравнили среднее количество лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). В группе с уровнем $Tr > 0,03$ нг/мл медиана количества лейкоцитов составила $11,58 \times 10^9/л$ с интерквартильным размахом от $8,81 \times 10^9/л$ до $12,25 \times 10^9/л$, а в группе с уровнем $Tr < 0,03$ нг/мл медиана лейкоцитов была равна $10,72 \times 10^9/л$ с интерквартильным размахом от $9,2 \times 10^9/л$ до $14,4 \times 10^9/л$. Средний уровень СОЭ (M) – 31,17 мм/ч, среднеквадратичное отклонение (σ) – 13,33 мм/ч в первой группе и $M=31,18$ мм/ч, $\sigma=16,10$ мм/ч во второй группе, но достоверных различий не было выявлено. (рис.8а, рис.8б).

Максимальная температура тела в группе с повреждением миокарда, подтвержденным с помощью анализа Tr I была выше, чем в группе без признаков повреждения миокарда ($p < 0.05$). Также не было выявлено зависимости повышения уровня тропонина от степени ДН. Среди пациентов с повышенным уровнем Tr I у всех была выявлена хронологическая связь с перенесенной инфекцией с характерными симптомами, в том числе повышение температуры у 7 (58%) пациентов, лейкоцитоз у 8 (66,7%) пациентов. Были выявлены большие диагностические критерии миокардита: нарушения ритма и проводимости – у 9 (75%) пациентов и наличие сердечной недостаточности – у 4 (33%) пациентов. Следовательно, из проанализированных 70 историй болезней миокардит по большим диагностическим критериям можно предположить у 12 (17,14%) пациентов.

Частота сопутствующих ССЗ (ГБ, ХСН, ИБС) в описанной нами выборке более близка к данным Нью-Йоркского исследования [3]. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались ожирение (22%) и СД (11,4%). Для сравнения приведем данные распространенности заболеваний в общей популяции в Российской Федерации до начала пандемии COVID-19: распространенность ХСН – 7%, распространенность ГБ – 45%, ИБС – 5-14%, ожирение – 29%, СД – 4,7% [4]. СД и ожирение являются одновременно и сердечно-сосудистыми факторами риска, и факторами более тяжелого течения COVID-19. Более тяжелое течение инфекций обусловлено повышенным количеством адипокинов, липокинов, цитокинов, привлекающих иммунные клетки и усиливающих активацию инфламмосомы NLRP3, гипергликемия усиливает репликацию вируса SARS-CoV-2 в моноцитах, увеличивает поверхностную экспрессию АПФ2 и усиливает провоспалительный цитокиновый ответ моноцитов ex vivo [5]. Международный консорциум по тяжелым острым респираторным и возникающим инфекциям (<https://isaric.tghn.org/>) представил 95 966 клинических случаев COVID-19, среди которых распространенность СД и ожирения составляла 17,4% и 13,4% соответственно.

Среди ССЗ наиболее часто встречалась ГБ – практически у половины пациентов в нашей вы-

борке (44%). Ответ на вопрос о взаимосвязи ГБ и тяжести течения COVID-19 остается неоднозначным, поскольку во многих исследованиях не учитывается увеличение частоты ГБ с возрастом. В одном из крупнейших эпидемиологических исследований в Англии с изучением более 17 миллионов медицинских карт было обнаружено, что гипертония или зарегистрированное артериальное давление более 140/90 мм рт.ст. вместе взятые не связаны с внутрибольничной смертностью от COVID-19 после полной корректировки, что соотносится с полученными нами данными [6].

Среди сердечно-сосудистых осложнений коронавирусной инфекции наиболее часто встречалось НРС – у 35,7% пациентов, что выше данных литературы. В когортном исследовании пациентов в Китае, госпитализированных с COVID-19, аритмии были зарегистрированы у 17% всех поступивших в стационар и у 44% пациентов, госпитализированных в ОРИТ [7]. В глобальном исследовании аритмий, связанных с COVID-19, сообщалось о преобладании наджелудочковых аритмий, в том числе ФП, что соотносится с полученными нами данными [8]. Также согласно исследованиям, проведенным до возникновения пандемии COVID-19, частота аритмий, возникающих при миокардитах всех других, за исключением вирусного миокардита, вызванного вирусом SARS-CoV-2, ниже, чем в нашей выборке, и составляет 18%, частота наджелудочковых аритмий – 13%, из них ФП – 11% [9].

Наиболее частой причиной возникновения эктопических очагов в предсердиях при коронавирусной инфекции, по литературным данным является гипоксия, вызванная поражением легочной ткани. Тяжелая гипоксия из-за снижения пула аденозинтрифосфата (АТФ) приводит к повышению цитозольного кальция, которое уменьшает разность потенциалов, делая кардиомиоциты более возбудимыми, что ведет к возникновению феноменов ранней и поздней постдеполяризации и формированию эктопических очагов. Однако нами не было замечено прямой взаимосвязи между степенью дыхательной недостаточности и возникновением аритмий, поэтому мы можем предположить, что НРС возникали преимущественно из-за прямого вирусного повреждения и провоспалительного влияния цитокинов. При этом одновременно происходит характерное снижение экспрессии АПФ-2, ведущее к накоплению ангиотензина II, высокая концентрация которого запускает ремоделирование поврежденной/интактной ткани с формированием участка фиброза с низкой проводимостью. Другой вероятный механизм заключается в том, что ангиотензин II активирует НАДФН-оксидазу. Активированная НАДФН-оксидаза увеличивает количество активных форм кислорода (АФК), которые окисляют СаМКII (Ca⁺⁺/calmodulin-dependent protein kinase II) до ox-CaМКII. Ox-

СаМКII, в свою очередь, фосфорилирует рианодиновый рецептор 2 (RyR2), что приводит к увеличению диастолической утечки Ca⁺⁺ из саркоплазматического ретикулула в цитозоль, которая приводит к феноменам поздней и ранней постдеполяризации [10].

Как было сказано выше, 9 пациентов с вирусной пневмонией принимали препараты, удлиняющие QT интервал, в частности гидроксихлорохин и азитромицин, входящие в первые временные методические рекомендации лечения COVID-19. Данные препараты ингибируют определенный класс потенциал-зависимых K⁺ каналов, относящихся к human ether-a-go-go (hERG-K⁺), ответственный за начало реполяризации. Его ингибирование удлиняет фазу плато, что приводит к удлинению QT интервала [11]. Отсутствие в анамнезе у 3 пациентов приема лекарственных препаратов, удлиняющих QT интервал, объясняется тем, что фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), увеличивающиеся в ходе цитокинового шторма при коронавирусной инфекции, значительно продлевают потенциал действия клеток миокарда желудочков, модулируя экспрессию или функцию K⁺ каналов [12]. Вполне вероятно, что препараты, удлиняющие QT интервал, могут действовать синергически с указанными цитокинами.

В литературе о частоте вовлечения тех или иных клапанов не сообщалось. Преобладание пациентов с регургитацией митрального и трикуспидального клапанов вероятно обусловлено наличием в анамнезе ГБ. Однако полученные данные иммунофлюоресценции и вестерн-блота показывают, что АПФ-2 широко экспрессируется в стромальных фибробластах сердечных клапанов, особенно клапанов аорты. Кроме того, результаты ПЦР с обратной транскриптазов (ОТ-ПЦР) свидетельствуют о том, что экспрессия АПФ-2 подавляется в стенозированных клапанах. Угнетение оси рецепторов АПФ-2/ангиотензин- (1-7) / Mas при поражении эндотелия клапанов SARS-CoV-2 может усиливать воспаление, фиброз и клапанный склероз. Одновременно повышенная регуляция оси ангиотензин II-рецептор ангиотензина II типа 1 (AngII-AT1R), как было сказано выше, индуцирует продукцию воспалительных цитокинов, таких как TNF-альфа и ИЛ-6, который дополнительно способствует синтезу провоспалительных цитокинов и что создает петлю положительной обратной связи воспаления в зоне поражения клапана [13].

Согласно литературным данным, у 8% пациентов с вирусной пневмонией на фоне COVID-19 фиксируется легочная гипертензия, что подтвердилось нашими данными [14]. Основными механизмами, ведущими к развитию легочной гипертензии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, являются обширное повреждение легких, а также изменения легочной

сосудистой сети (вызванные тромботическими процессами, повреждением эндотелия и гипоксической вазоконстрикцией) [15].

Частота повреждения миокарда (что отражается повышением уровня Tr I) среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 7% и 22% среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ [16]. Для сравнения, по данным консенсуса Европейской Ассоциации сердечно-сосудистой патологии от 2011 года до начала пандемии коронавирусной инфекции воспалительное поражение миокарда, выявленное при эндомикардиальной биопсии, определялось в 3–5% случаев от всех патологоанатомических вскрытий [17]. Предполагается, что в основе патогенеза миокардита, связанного с COVID-19, лежит сочетание прямого вирусного поражения и повреждения миокарда из-за иммунного ответа хозяина. В ходе цитокинового шторма происходит активация Т-лимфоцитов, дальнейшее высвобождение провоспалительных цитокинов, которые привлекают еще больше Т-лимфоцитов. Кардиотропизм Т-лимфоцитов возникает в результате взаимодействия продуцируемого сердцем фактора роста гепатоцитов (HGF) и рецептором HGF на найвных Т-лимфоцитах (с-Met) [18].

Выводы. Новая коронавирусная инфекция поражает не только дыхательную систему, но и имеет значительное влияние на состояние ССС как по причине иммунного ответа пациента, так и из-за вероятного цитопатического действия вируса. Это доказывает высокая частота осложнений со стороны ССС, наиболее частыми из которых оказались регургитация на клапанах, в том числе сочетанные, нарушения сердечного ритма, из которых наиболее часто встречались наджелудочковые аритмии.

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 и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20: 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
2. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020; 109 (5): 531-538. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052-2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
4. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 г. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Вып. 13 (6). – С.4-11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiyskoy populyatsii v 2012-2013 gg; Rezul'taty issledovaniya ESSE-RF [The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years; The results of ECVD-RF]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2014; 13 (6): 4-11. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
5. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metabolism*. 2021; 33 (3): 479-498. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.01.016.
6. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430-436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.
7. 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. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
8. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, et al. Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021; 14 (3): e009458. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009458.
9. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009; 360 (15): 1526-1538. DOI: 10.1056/NEJMra0800028.
10. Purohit A, Rokita AG, Guan X, et al. Oxidized Ca(2+) / calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation*. 2013; 128 (16): 1748-1757. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003313.
11. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; 5 (9): 1036-1041. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1834.
12. Lazzerini PE, Acampa M, Laghi-Pasini F, et al. Cardiac Arrest Risk During Acute Infections: Systemic Inflammation Directly Prolongs QTc Interval via Cytokine-Mediated Effects on

- Potassium Channel Expression. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020; 13 (8): e008627. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008627.
13. Peltonen T, Näpänkangas J, Ohtonen P, et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2011; 216 (1): 35-43. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018.
14. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020; 21 (9): 949-958. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa178.
15. Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, et al. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10 (2): 199. DOI: 10.3390/jcm10020199.
16. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020; 14 (20): 1648-1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
17. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012; 21 (4): 245-274. DOI: 10.1016/j.carpath.2011.10.001.
18. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *HeartRhythm*. 2020;17 (9): 1463-1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001