

А.Я. Фисун¹, Ю.В. Лобзин², Д.В. Черкашин³,
В.В. Тыренко³, К.Н. Ткаченко³, В.А. Качнов³,
Г.Г. Кутелев³, И.В. Рудченко¹, А.Д. Соболев³



¹ Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа, Российская Федерация

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Обзорная статья посвящена анализу литературы о различных механизмах поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. В статье коротко изложены эпидемиология и актуальность проблемы COVID-19, описаны особенности клинической картины поражения сердечной мышцы при COVID-19. Подробно рассмотрены патофизиология, морфология и патогенетические механизмы вовлечения миокарда при поражении SARS-CoV-2. Авторами представлена схема различных механизмов поражения миокарда при COVID-19, которая включает в себя опосредованное поражение сердечной мышцы через ангиотензинпревращающий фермент 2, поражение миокарда, обусловленное гипоксемией, микрососудистое поражение сердца, а также синдром системного воспалительного ответа. Изложена подробная схема инфицирования кардиомиоцитов с вовлечением цитокинов, что в конечном итоге приводит к ремоделированию миокарда и дилатационной кардиомиопатии. Рассмотрены патофизиологические основы развития внезапной сердечной смерти при COVID-19, которые включают в себя механизмы возникновения жизнеугрожающих аритмий, острый коронарный синдром и сердечную недостаточность. Авторами проанализированы научные исследования токсического воздействия медикаментозного лечения COVID-19 на сердечную мышцу, в частности, противовирусные, антибактериальные, противомалярийные средства. Оценены их потенциальная польза и вред, а также вероятность развития сердечно-сосудистых событий, в частности внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, АПФ-2, миокардит, воспаление, цитокиновый шторм, миокардиальная дисфункция, внезапная сердечная смерть

Для цитирования: Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., Ткаченко К.Н., Качнов В.А., Кутелев Г.Г., Рудченко И.В., Соболев А.Д. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Вестник РАМН. 2021;76(3):287–297. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1474>

287

Введение

В связи с широким распространением COVID-19 Всемирная организация здравоохранения объявила о глобальной пандемии [1]. По состоянию на 13 мая 2021 г. в мире число заболевших COVID-19 составляет 160 653 971 человек, из них в России — 4 857 303, общемировая леталь-

ность достигает 3%, а в некоторых странах она составляет свыше 10% [2]. Поскольку распространение инфекции приобрело характер пандемии с достаточно высокими показателями летальности и при этом до настоящего времени отсутствует эффективная этиологическая терапия COVID-19, весь мир осуществляет тотальный контроль недопущения дальнейшего распространения инфекции.

А.Я. Фисун¹, Ю.В. Лобзин², Д.В. Черкашин³, В.В. Тыренко³, К.Н. Ткаченко³,
В.А. Качнов³, Г.Г. Кутелев³, И.В. Рудченко¹, А.Д. Соболев³

¹ Military Innovative Technopolis “ERA”, Anapa, Russian Federation

² Children’s Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

Mechanisms of Damage to the Cardiovascular System in COVID-19

The review article is devoted to the analysis of the literature on the various mechanisms of damage to the cardiovascular system in COVID-19. The article briefly outlines the epidemiology and urgency of the COVID-19 problem, describes the features of the clinical picture of heart muscle damage in COVID-19. The pathophysiology, morphology and pathogenetic mechanisms of myocardial involvement in cases of SARS-CoV-2 lesion are considered in detail. The authors present a diagram of various mechanisms of myocardial damage in COVID-19, which includes mediated damage to the heart muscle through angiotensin-converting enzyme 2, myocardial damage caused by hypoxemia, microvascular heart damage, and systemic inflammatory response syndrome. A detailed scheme of cardiomyocyte infection with the involvement of cytokines, which ultimately leads to myocardial remodeling and dilated cardiomyopathy, is presented. The pathophysiological foundations of the development of sudden cardiac death in COVID-19, which include the mechanisms of life-threatening arrhythmias, acute coronary syndrome, and heart failure, are considered. The authors analyzed scientific studies of the toxic effects of COVID-19 drug treatment on the heart muscle, in particular, antiviral, antibacterial, antimalarial agents. Their potential benefits and harms, as well as the likelihood of developing cardiovascular events, in particular sudden cardiac death, were assessed.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, ACE-2, myocarditis, inflammation, cytokine storm, myocardial dysfunction, sudden cardiac death

For citation: Fisan AY, Lobzin YuV, Cherkashin DV, Tyrenko VV, Tkachenko KN, Kachnov VA, Kutelev GG, Rudchenko IV, Sobolev AD. Mechanisms of Damage to the Cardiovascular System in COVID-19. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(3):287–297. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1474>

Следовательно, изучение патогенеза COVID-19 представляется весьма актуальным для всего медицинского сообщества.

Несмотря на то что в клинической картине заболевания преобладают признаки острого респираторного вирусного заболевания, такие как лихорадка, кашель, повышенная утомляемость, общая слабость, проведенный к настоящему времени анализ показывает, что наиболее часто при данной инфекции отмечается поражение дыхательной и сердечно-сосудистой систем [3]. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) имеют худший прогноз течения инфекционного процесса с увеличением смертности в 5–10 раз [4]. Помимо этого, у пациентов с инфекцией COVID-19 при отсутствии ССЗ также могут развиваться сердечно-сосудистые осложнения, такие как сердечная недостаточность, миокардит, перикардит, васкулит и сердечные аритмии [5]. Это подтверждается тем фактом, что у 8–28% пациентов с COVID-19 отмечается повышение уровня тропонина и мозгового натрийуретического пептида (BNP) как маркеров повреждения сердечной мышцы [6, 7].

Также китайскими исследователями было отмечено, что у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы, вызванным SARS-CoV-2, более высок риск смерти [8]. Учитывая короткую длительность пандемии, медицинское сообщество не располагает данными об отдаленных последствиях влияния новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, изучение механизмов поражения сердечно-сосудистой системы, обусловленных SARS-CoV-2, является весьма актуальной проблемой, понимание которой сможет способствовать назначению эффективного патогенетического лечения и тем самым снизить смертность у таких больных.

Патофизиология, морфология и патогенез поражения миокарда при SARS-CoV-2

В исследовании арабских ученых показано, что коронавирус, вызвавший ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV), может вызывать острый миокардит и сердечную недостаточность [9]. SARS-CoV-2 и MERS-CoV имеют сходную патогенность, и повреждение миокарда, вызванное этими вирусами, несомненно, увеличивает сложность лечения таких пациентов. Повреждение миокарда, связанное с SARS-CoV-2, произошло у 5 из пер-

вых 41 пациента с диагнозом COVID-19 в Ухани, что в основном проявлялось в повышении высокочувствительных уровней сердечного тропонина I [8]. Также было выявлено, что 4 из 5 пациентов с повреждением миокарда были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что указывает на высокую значимость поражения сердечной мышцы при COVID-19. В другом исследовании [10] было показано, что из 138 пациентов 36 с тяжелым течением SARS-CoV-2 проходили лечение в ОРИТ. Кардиоспецифические ферменты (КФК-MB и тропонин I) были значительно и статистически значимо ($p < 0,005$) выше у больных в палате ОРИТ. Эти данные свидетельствуют о том, что у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 часто возникают осложнения, связанные с острым повреждением миокарда. Кроме того, Национальная комиссия здравоохранения Китая сообщила, что среди подтвержденных случаев SARS-CoV-2 были пациенты с симптомами поражения сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, дискомфорт в грудной клетке и др. При этом симптомы инфекционного заболевания, а также поражения органов дыхания отсутствовали.

В другом исследовании сообщается, что SARS-CoV может вызвать нестабильность коронарной бляшки и привести к острому коронарному синдрому (ОКС) [11]. У пациентов с COVID-19 повышение уровня интерлейкина-6 и D-димера указывало на усиление системного воспаления и реакции коагуляции [12], оба из которых связаны с нестабильностью бляшек, возникновением ОКС и его осложнений. Среди умерших от COVID-19, о которых доложила Национальная комиссия здравоохранения Китая, у 11,8% больных без сердечно-сосудистой патологии отмечалось повреждение сердечной мышцы с повышением тропонина I, а также имели место фатальные аритмии. Вероятнее всего, поражение миокарда у таких пациентов обусловлено системным воспалительным ответом и нарушениями в функционировании иммунной системы при прогрессировании заболевания. Предполагается, что в механизме острого повреждения миокарда, вызванного SARS-CoV-2, одну из ключевых ролей играет АПФ-2, который экспрессируется не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе, в частности в сердце. На рис. 1 схематично отображены пути воздействия на сердечно-сосудистую систему SARS-CoV-2 при проникновении в организм инфицированного.

Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда включают: цитокиновый шторм [13]; тяжелую гипоксемию, обусловленную респираторной дисфункци-

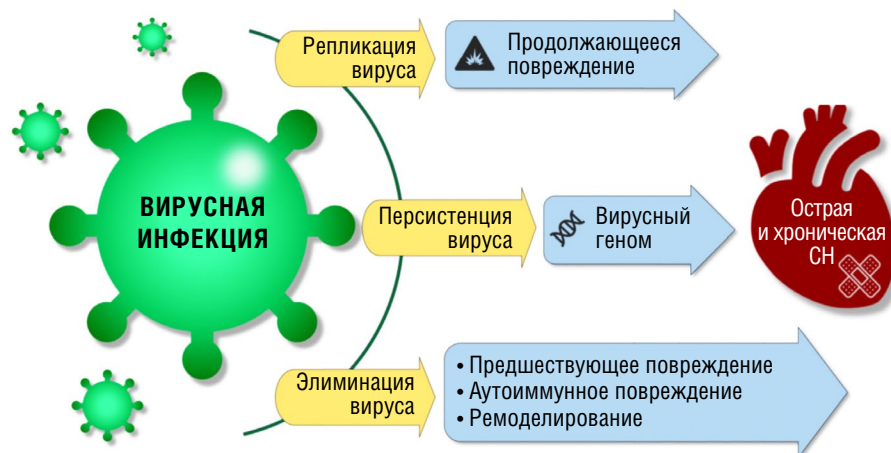


Рис. 1. Схема путей воздействия на сердечно-сосудистую систему SARS-CoV-2 при проникновении в организм инфицированного



Рис. 2. Возможная схема различных механизмов поражения миокарда при SARS-CoV-2

ей [14]; микрососудистое повреждение сердца, приводящее к развитию коронарного тромбоза, ангиоспазму [15]; эндотелиит сосудов сердца [16]. На рис. 2 приведена возможная патофизиологическая схема механизмов острого поражения миокарда при SARS-CoV-2.

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) представляет собой мембраносвязанную экзопептидазу, которая играет жизненно важную роль в сердечно-сосудистой и иммунной системах. АПФ-2 участвует в работе сердца, а также способствует развитию артериальной гипертензии и сахарного диабета [17]. Английскими и американскими учеными доказано, что АПФ-2 имеет сходство с S-гликопротеинами некоторых коронавирусов, в частности SARS-CoV-2. Патологический процесс SARS-CoV-2 начинается со связывания spike-белка вируса с АПФ-2, который высоко экспрессируется в сердце и легочной ткани [18, 19]. SARS-CoV-2 в основном поражает эпителиальные клетки альвеол, что приводит к острым респираторным заболеваниям, в частности к пневмонии, нередко приводящей к острому респираторному дистресс-синдрому.

Выраженная тяжесть острой респираторной симптоматики отмечена у пациентов с ССЗ, что может быть связано с повышенной секрецией АПФ-2 у этих пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Экспериментальные исследования предполагают, что медикаментозная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способна увеличить экспрессию АПФ-2. Помимо блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, физические упражнения и статины также увеличивают экспрессию АПФ-2 [14]. Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на АПФ-2 не изучалось широко, но ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина могут улучшить прогноз ОРДС [20]. Вопрос о том, должны ли пациенты с COVID-19 и артериальной гипертензией, принимающие ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, переходить на другое антигипертензивное лекарственное средство, остается спорным. Достаточно подробно роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при SARS-CoV-2 описана военными-медицинскими специалистами Санкт-Петербурга [21].

SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать кардиомиоциты через рецепторы АПФ-2, в результа-

те чего возникает воспаление и повреждение миокарда. Такой механизм повреждения миокарда при вирусных инфекциях хорошо показан на моделях животных и при аутопсии сердца [22, 23]. Однако до сих пор остается спорным вопрос о возможности проникновения вируса непосредственно в сердечную мышцу или поражение миокарда происходит за счет опосредованного иммунного ответа, а данных патологоанатомических исследований у умерших от COVID-19 недостаточно. В то же время исследования сердец умерших пациентов от атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, показали, что примерно у 35% (7 из 20) выявляется наличие вируса непосредственно в миокарде [23].

В патологоанатомических заключениях умерших от COVID-19 описана лимфоцитарная инфильтрация миокарда и интерстициальными мононуклеарами [24, 25]. Также были зафиксированы низкокодифференцированное воспаление миокарда и вирусная инфильтрация непосредственно в ткани миокарда [26].

Данные аутопсий у больных, умерших в результате COVID-19, свидетельствуют о наличии воспалительных инфильтратов, состоящих из макрофагов и в меньшей степени из CD4+ Т-клеток [27, 28]. Данные мононуклеарные инфильтраты ассоциированы с областями некроза кардиомиоцитов, что по Далласским критериям определяет наличие миокардита [29, 30]. Однако в то же время не получено убедительных данных, свидетельствующих о наличии SARS-CoV-2 в ткани миокарда, и до сих пор остается неясным, в какой степени повреждение сердца связано с прямой вирусной инфекцией по сравнению с непрямой системной токсичностью [31].

Таким образом, миокардит является одной из потенциальных причин острого повреждения миокарда у пациентов с COVID-19, хотя литературных данных о случаях, подтвержденных с помощью визуализирующих методов исследований, недостаточно. Однако по имеющимся данным МРТ сердца описано изолированное повреждение миокарда без респираторных симптомов в виде бивентрикулярного миокардиального интерстициального отека [5, 32]. Также в литературе есть описание COVID-19-ассоциированного фульминантного миокардита [33]. Поскольку многим пациентам не выполняются МРТ сердца и/или биопсия миокарда, истинная частота развития миокардита остается неизвестной.

В журнале Европейского общества кардиологов был опубликован клинический случай COVID-19-ассоциированного миокардита с перикардитом в виде выпота в полость перикарда и последующей тампонадой сердца [34].

Понимание механизмов входа в клетки SARS-CoV-2 облегчит разработку эффективных лекарственных средств, которые могут быть нацелены на этот критический этап жизненного цикла вируса. Мембрана клетки-хозяина необходима для предотвращения инфекции, действуя как барьер между вирусной частицей и внутриклеточным сайтом репликации вируса [35]. Хотя это не гарантия успешного заражения, связывание и прохождение вируса через барьер клеточной мембраны являются критическим этапом в жизненном цикле вируса [36], особенно для коронавируса. Попадание коронавируса в клетку — это динамический, многоэтапный каскадный процесс. Эти вирусы получают доступ к клеткам-мишеням путем связывания с рецепторами клеточной поверхности с последующим слиянием мембран, опосредованным многофункциональным гибридным белком [37, 38]. Хотя существуют доказательства участия клеточных эндочитарных путей в проникновении вирусов в клетки-хозяева, точные механизмы проникновения многих вирусов, включая коронавирусы, еще предстоит полностью охарактеризовать [39]. Идентификация рецепторов клетки-хозяина, механизма структурного связывания и пути переноса вируса будет способствовать разработке лекарственных агентов против SARS-CoV-2. На рис. 3 изображена возможная схема инфицирования миокарда при SARS-CoV-2.

Тяжелой формой системного воспалительного ответа является цитокиновый шторм, несущий потенциальную угрозу фатального состояния для пациента. Развитие цитокинового шторма характеризуется резкой пролиферацией и гиперактивностью Т-клеток, макрофагов, натуральных киллеров и, как следствие, гиперпродукцией более 100 воспалительных цитокинов и хемокинов [40].

Выработка значительного количества медиаторов воспаления вновь приводит к гиперактивации и повышенной выработке иммунных клеток, и возникает неконтролируемая положительная обратная связь между этими процессами [41]. Порочный круг приводит к разрушению тканей очага воспаления, в случае с SARS-CoV-2 это, как правило альвеолы легких, итогом является ОРДС. Также это состояние распространяется и на соседние ткани, в частности на миокард. Воспалительная реакция может влиять на сократительную функцию миокарда путем прямого его повреждения или через опосредованное гипоксией повреждение миокарда [42]. В конечном итоге цитокиновый шторм приобретает системный характер и приводит к полиорганной недостаточности [40].

Ко всему прочему, SARS-CoV-2 проникает в эндотелиальные клетки и перициты, что также приводит к воспалению и полиорганной недостаточности. Инфицирование эндотелиальных клеток или перицитов имеет особое значение, поскольку это может привести к серьезной микро- и макрососудистой дисфункции. Кроме того, гиперреактивность иммунитета может потенциально дестабилизировать атеросклеротические бляшки в коронарном русле и объяснить развитие ОКК [43]. Различные патогенетические механизмы поражения сердца при COVID-19 изображены на рис. 4.

Аритмия считается одним из клинических проявлений COVID-19. Обсервационное исследование клинических характеристик 137 пациентов с COVID-19 в провинции Хубэй (Китай) показало, что учащенное сердцебиение наблюдалось у 7,3% [44]. Более того, D. Wang et al. сообщили, что аритмия была причиной перевода в ОРИТ 44,4% пациентов с COVID-19 [10].

Большое количество пациентов с COVID-19 умирают в результате внезапной остановки сердца, которая развивается в результате или непосредственного поражения сердца, или развития системной воспалительной реакции, или тяжелой гипоксии и полиорганной недостаточ-

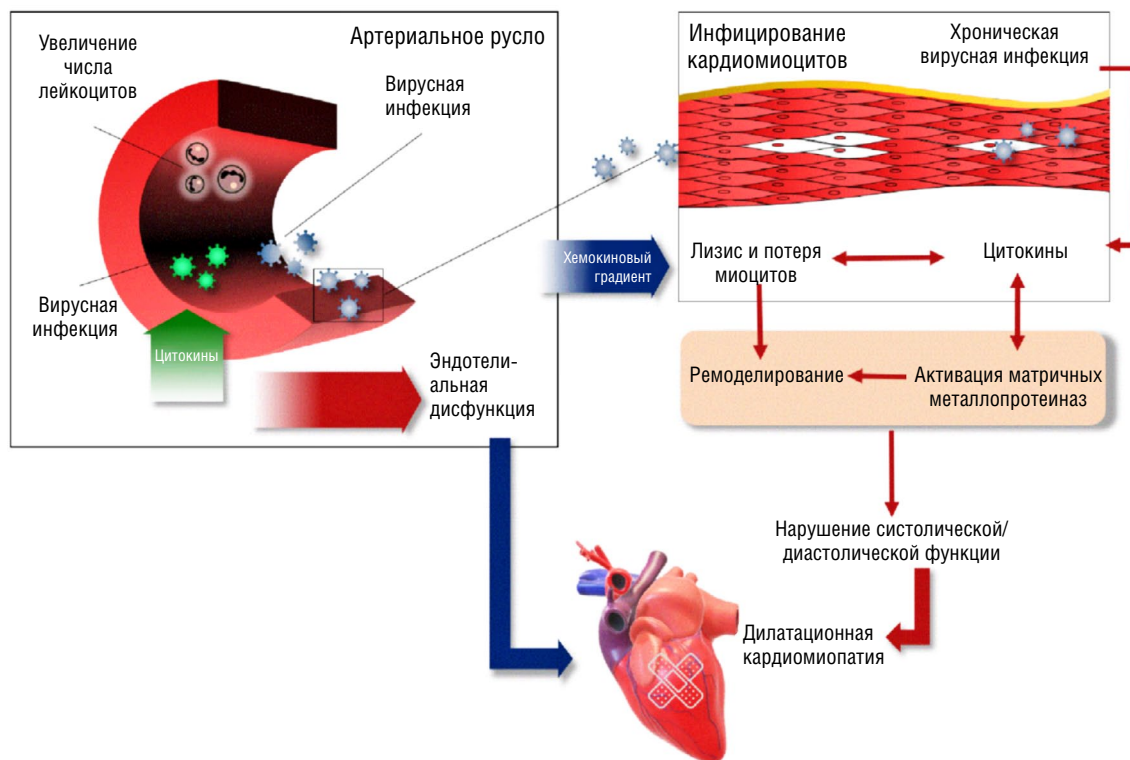


Рис. 3.

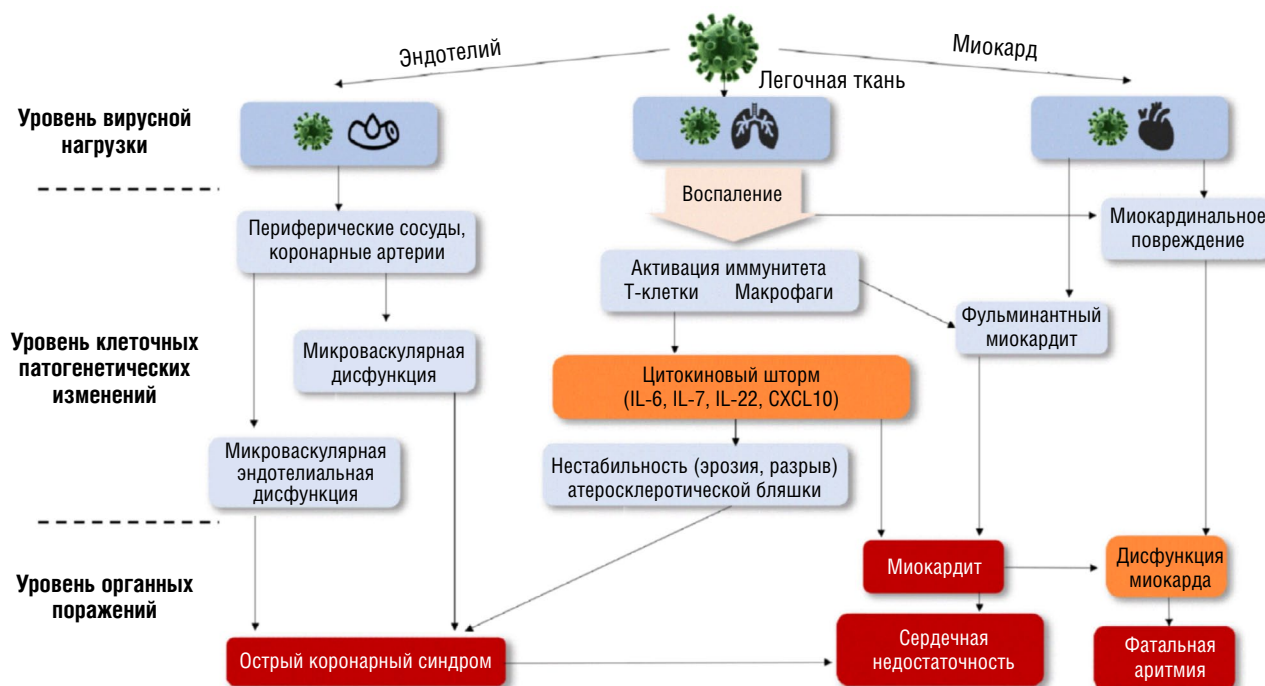


Рис. 4. Внезапная сердечная смерть и фатальные аритмии при инфицировании SARS-CoV-2

ности, но более вероятно, что за счет взаимодействия этих трех процессов [4, 31].

В патогенезе возникновения желудочковых нарушений сердечного ритма и внезапной сердечной смерти стоит выделить несколько возможных механизмов, таких как:

- прямое инфицирование миокарда вирусом SARS-CoV-2 с развитием миокардита;
- опосредованное миокардинальное повреждение за счет развития гипоксемической дыхательной недостаточности;
- избыточный иммунный ответ на наличие в организме вируса SARS-CoV-2, который приводит к повышенному уровню циркулирующих цитокинов (например, интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли-альфа и т.д.), непосредственно повреждающих кардиомиоциты [31, 45]. Стоит также отметить, что IL-6, помимо прямого кардиотоксического эффекта, может увеличивать потенциал действия желудочков через модуляцию экспрессии/функции сердечных ионных каналов [46];
- избыточная активация симпатической нервной системы на фоне течения инфекции и, как следствие, повышение вероятности развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и внезапной сердечной смерти [47];
- ингибирование цитохрома P450, который участвует в метаболизме целого ряда лекарственных препаратов, применяющихся в лечении COVID-19 и вызывающих удлинение интервала QT [47].

Показано, что, хотя воспалительный процесс и начинается в месте первоначального проникновения вируса (в легких), системная воспалительная реакция и избыточный иммунный ответ оказывают воздействие и на другие органы, включая сердце. Эта концепция подтверждается тем, что биомаркеры повреждения сердца и электрокардиографические изменения коррелируют с повышением воспалительных маркеров (IL-6, IL-2, IL-7, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), ИФН (интерферон)-γ, MIP (macrophage inflammatory protein)-1α, G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), СРБ

(С-реактивный белок), прокальцитонин и ферритин) [10, 49, 50]. Данный факт подтверждает опосредованное повреждение миокарда на фоне течения новой коронавирусной инфекции [31].

Вторым по важности фактором развития жизнеугрожающих аритмий, которые могут привести к возникновению внезапной сердечной смерти, является применение лекарственных препаратов для лечения COVID-19, удлиняющих интервал QT. В связи с этим пристальное внимание ученых различных стран посвящено данной проблеме.

Согласно данным временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 10 от 08.02.2021), в Российской Федерации в качестве этиотропной терапии в лечении коронавирусной инфекции возможно использование таких препаратов, как фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, гидроксихлорохин, интерферон-альфа [50]. Однако, помимо вышеописанных лекарств, до недавнего времени активно использовались препараты, влияющие на работу сердечной мышцы, в частности хлорохин, мефлохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином).

Полный перечень лекарственных препаратов, влияющих на длительность интервала QT, содержится на сайте CredibleMeds [52]. Исходя из мирового опыта наиболее опасными в развитии ВСС являются гидроксихлорохин, хлорохин, азитромицин, лопинавир+ритонавир, причем у первых трех препаратов риск удлинения интервала QT описывается как известный, а у лопинавир+ритонавир — как возможный.

Так, L. Jankelson et al. выделили общие факторы (врожденный синдром удлиненного интервала QT, женский пол, использование одновременно нескольких препаратов, влияющих на интервал QT) и факторы, обусловленные течением заболевания (гипокалиемия, гипомagneмия, сепсис, миокардинальное повреждение, ишемия и хроническая сердечная недостаточность, поражение почек, брадикардия и недавно выполненная кардиоверсия по причине мерцательной аритмии) [53].

J. Giudicessi et al. предложили классифицировать факторы риска возникновения жизнеугрожающих аритмий на модифицируемые и немодифицируемые [46]. К модифицируемым факторам риска относятся: электролитные нарушения (гипокальциемия — менее 4,65 мг/дл, гипонатриемия — менее 3,4 ммоль/л, гипомагнемия — менее 1,7 мг/дл), одновременное использование нескольких препаратов, удлиняющих интервал QT; к немодифицируемым — ОКС, анорексия, брадикардия менее 45 ударов в минуту, сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 40%, наличие врожденного синдрома удлиненного интервала QT, диализ, сахарный диабет 1 и 2 типов, гипертрофическая кардиомиопатия, гипогликемия, феохромоцитомы, наличие в анамнезе остановки сердца, синкопальное состояние в течение предшествующих 24 ч, субаракноидальное кровоизлияние, ОНМК, травма головы в течение предшествующих 7 дней, наличие в анамнезе признаков удлинения интервала QT, внезапная остановка сердца, возраст более 65 лет и женский пол.

Специалисты клиники Mayo приводят данные о том, что, несмотря на достаточно низкий риск развития внезапной сердечной смерти у каждого конкретного человека, в условиях пандемии COVID-19 абсолютное число, подверженное возможности развития внезапной сердечной смерти на фоне применения хлорохина и гидроксихлорохина, составит около 10 тыс. на 1 млн заболевших. И данная цифра может вырасти в случае применения данных лекарственных препаратов в профилактических целях [46]. Исходя из анализа факторов риска логично предположить, что комбинированное применение лекарственных препаратов, направленных на элиминацию SARS-CoV-2 из организма, может потенцировать и вероятность развития побочных эффектов.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что риск развития жизнеугрожающих аритмий и, как следствие, внезапной сердечной смерти у пациентов с новой коронавирусной инфекцией несколько выше, чем в общей популяции.

Роль протромботических механизмов, вирусной гемотоксичности и гипоксии в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Еще одним из серьезных осложнений у пациентов с COVID-19 является тромбоз, несмотря на то, что в настоящее время рутинная тромбопрофилактика — стандарт лечения [55]. COVID-19-ассоциированная коагулопатия характеризуется сильно повышенным уровнем D-димера в плазме и гиперкоагуляционным профилем, выявляемым при тромбозоэластографии, при нормальном или слегка повышенном количестве тромбоцитов [56].

Хотя механизм протромботического состояния при COVID-19 остается неясным, повышение маркеров активации коагуляции указывает на плохой прогноз [48]. В связи с этим шведскими учеными [57] было сделано предположение, что система комплемента участвует в патогенезе COVID-19 путем усиления системного воспаления и повреждения тканей, а также усиливает протромботическое состояние [58].

Была исследована роль лектина, связывающего маннозу (ЛСМ), являющегося рецептором опознавания паттерна в системе врожденного иммунитета, который инициирует лектиновый путь активации комплемента, связываясь с коронавирусами [59], и, как предполага-

ется, участвует в защите хозяина во время инфекции COVID-19. Было показано, что больные с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) имели значительно более высокие уровни ЛСМ по сравнению с пациентами без тромбозомических осложнений. Кроме того, была найдена взаимосвязь между уровнями ЛСМ и лабораторными маркерами коагуляционной активности. Выявленная сильная корреляционная связь между ЛСМ и уровнем D-димера в плазме подтверждает клиническую ассоциацию с ТЭЛА. ЛСМ также значительно коррелирует с активированным частичным тромбопластиновым временем, но не с протромбиновым временем или протромбиновым фрагментом 1+2. Данное наблюдение не доказало роль ЛСМ в тромбозе. Тем не менее доклинические данные указывают на то, что ЛСМ является ключевым протромботическим фактором. Как терапевтическая цель, данный белок в настоящее время проходит клинические испытания [60], это может явиться альтернативной стратегией антитромботических препаратов при лечении COVID-19.

Воздействие нового коронавируса на организм человека схоже с влиянием ряда токсичных веществ. Согласно теории зарубежных исследователей, вирус вызывает разрушение гемоглобина и вытеснение из него положительно заряженных атомов железа. При тяжелом течении COVID-19 характерно поражение нескольких систем организма человека, прежде всего сердечно-сосудистой. Причем скорость развития патологических процессов крайне велика — из удовлетворительного в критическое состояние больной может перейти буквально в течение нескольких часов.

По гипотезе исследователей из Сычуаньского университета науки и техники и Университета Ибин (Китай), коронавирус обладает гемотоксическим действием [61]. В качестве природы гемотоксичности вируса SARS-CoV-2 рассматривается теория воздействия вируса на клетки иммунной системы, в ответ на которое вырабатываемые макрофагами антитела и сформированный пул вирусных неструктурных белков (orf1ab, ORF10, ORF3a, ORF8) вызывают гемолиз, при этом из порфиринового ядра β-цепи молекул гемоглобина вытесняется атом двухвалентного железа. В условиях массивного внутрисосудистого гемолиза формируется недостаточность системы связывания, транспорта и утилизации ионов железа (Fe²⁺) [62]. Окисление железа гемоглобина сопровождается образованием супероксидного анион-радикала [Fe²⁺ + O₂ → Fe³⁺ + O₂⁻].

Избыток ионов Fe²⁺ оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий капилляров с развитием «капиллярной утечки». Также доказано прямое отрицательное инотропное действие железа на миокард и его ингибирующее действие на тромбин, что приводит к снижению сердечного выброса и развитию коагулопатии [63].

Свободный гемоглобин, как и ионы железа, ускоряет разложение гидроперекисей с образованием свободных радикалов, которые активируют новые цепи окисления. Свободный гемоглобин в этом отношении в 100 раз активнее ионов железа. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов является одним из ведущих пусковых моментов в развитии синдрома токсической коагулопатии [64].

Таким образом, феномен «вирусной гематотоксичности SARS-CoV-2» отчасти способен объяснить атипичность клинического течения при COVID-19 и трудности лечения при использовании стандартных протоколов. Во-первых, повреждение эндотелия может быть вызвано активацией свободно-радикальных процессов двухвалентным железом. Во-вторых, низкая сатурация крови при относительно хорошем состоянии больных

и отсутствии типичных проявлений ОРДС объясняется гемическим компонентом гипоксии (нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина) и нарушением вентиляционно-перфузионного отношения легких вследствие поражения легочных сосудов. В-третьих, в ряде случаев ухудшение состояния больных после перевода на ИВЛ может быть спровоцировано резкой активацией свободно-радикального окисления в легких, индуцированного свободным железом (в случае истощения запасов железосвязывающих белков плазмы). В-четвертых, внутрисосудистый гемолиз, ацидоз и повреждение эндотелиоцитов активными формами кислорода, вероятно, могут являться причиной инициации ДВС-синдрома при COVID-19 [65].

Еще одной гипотезой развития гипоксии при COVID-19 являются результаты исследователей из Массачусетской больницы в Бостоне, которые обнаружили, что существует связь между высоким риском смерти от COVID-19 и шириной распределения эритроцитов по объему (RDW) — параметром, характеризующим различие в размерах красных кровяных клеток [67]. Среди пациентов, у которых на момент госпитализации RDW превышал нормальные значения (более 14,5%), летальность составляла 31%, среди тех, чьи показатели оставались в пределах нормы, — 11%. Дальнейшие исследования показали, что превышение нормальных значений RDW коррелирует и с другими факторами риска, такими как возраст, пол и сопутствующие заболевания. Кроме того, среди пациентов, у которых уровень RDW повышался во время пребывания в стационаре, смертность также была выше, чем у тех, чьи показатели оставались нормальными.

Особенности течения COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

При пандемии COVID-19 особую группу риска составляют пациенты с ССЗ. Новая коронавирусная инфекция может приводить:

- к дестабилизации (декомпенсации) имеющихся хронических заболеваний;
- специфическому острому поражению сердечно-сосудистой системы в результате непосредственного действия цитокинов, особенно в случае тяжелого течения COVID-19;
- высокому риску неблагоприятных исходов у больных с ССЗ;
- повреждению сердечно-сосудистой системы с развитием отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без ССЗ;
- ассоциированному с противовирусной терапией поражению сердца при лечении COVID-19, что обуславливает мониторинг риска кардиотоксичности при использовании противовирусных препаратов.

В настоящий момент известно, что ССЗ и диабет присутствовали примерно у 7% людей с подтвержденным COVID-19, а у 22% с тяжелым течением данного заболевания происходит поражение сердечно-сосудистой системы. Также известно, что наличие только ССЗ не ассоциировано с более высоким риском заражения коронавирусом, однако ассоциировано с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции. Пожилые пациенты с сопутствующими состояниями чаще инфицируются SARS-CoV-2, в особенности при наличии

артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета [52].

Примерно у 20% пациентов, госпитализированных с COVID-19, обнаружены признаки повреждения сердечной мышцы — патологии, которая может быть дополнительным фактором риска смерти.

Пациенты с хронической ИБС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС вследствие разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении. В исследовании, проведенном в Китае, сердечная недостаточность наблюдалась у 23% пациентов, госпитализированных с COVID-19, и встречалась чаще у умерших пациентов по сравнению с выжившими (51,9 против 11,7%). В США в ОПИТ клинически выраженную сердечную недостаточность имели 42% пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 67% в дальнейшем появилась потребность в вазопрессорной поддержке, у 72% в среднем через 1,5 дня от госпитализации — потребность в ИВЛ [52]. Прокоагулянтный эффект воспаления может сопровождаться риском тромботических осложнений (например, тромбоза стентов).

Кардиотоксичность препаратов, применяемых для лечения COVID-19

293

Помимо описанных выше патофизиологических механизмов, на смертность от ССЗ оказывают значимое влияние препараты, применяемые для лечения COVID-19.

Пандемия COVID-19 представляет собой уникальную ситуацию, в которой из-за хаотической срочности для обеспечения лучшего результата пациентам назначались лекарственные средства, обычно используемые при совершенно разных патологиях, на основе скудных данных, из-за недостаточных исследований и с ограниченными знаниями потенциальных последствий для безопасности [46]. Пандемия подтолкнула мировую систему здравоохранения к кризису, и медицинское сообщество во всем мире продолжает искать безопасные и эффективные варианты лечения COVID-19 [67].

Хотя не существует убедительных доказательств их пользы, для лечения COVID-19 в мире продолжается использование гидроксихлорохина или хлорохина, часто вместе с макролидами второго поколения [68]. Поскольку исследования *in vitro* и предварительный клинический отчет предполагают эффективность хлорохина при пневмонии, связанной с COVID-19, интерес к этому старому противомаларийному препарату растет [69].

Хотя в целом данные препараты безопасны при использовании по официально утвержденным показаниям, риск и польза от этих препаратов при COVID-19 оцениваются плохо. Многонациональное обсервационное мировое исследование госпитализированных пациентов с COVID-19 показало, что использование режима, содержащего гидроксихлорохин или хлорохин (с макролидом или без него), было связано не с доказательствами пользы, а с повышением риска желудочковой аритмии и смерти больных в стационаре. В этом исследовании рекомендуется не использовать эти схемы лечения, если не получены срочные подтверждающие результаты рандомизированных клинических испытаний [70, 71]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США предупредило, что данные препараты следует использовать только в стационарах или для клинических испытаний, потому что они связаны

с высоким риском возникновения нарушений сердечного ритма [72]. Большая часть доказательств в пользу использования любого из противомаларийных препаратов против COVID-19 получена в результате небольшого исследования во Франции [71]. Европейское агентство по лекарственным средствам предостерегло от широкого использования гидроксихлорохина или хлорохина для лечения COVID-19 и подчеркнуло, что по данным целевой группы по пандемии COVID-19 оба препарата вызывают проблемы с сердечным ритмом из-за нарушения электрической активности. Это может приводить к высокой смертности, если лекарство принимать в высоких дозах или в сочетании с другими лекарствами, такими как азитромицин, которые оказывают аналогичное воздействие на сердце.

Первое рандомизированное контролируемое клиническое исследование хлорохина и гидроксихлорохина в Бразилии, Испании и Мозамбике также привело к выводу, что эти препараты небезопасны при использовании в высоких дозах для лечения пациентов с тяжелыми симптомами COVID-19 [73]. Это клиническое исследование было преждевременно прекращено, поскольку более высокая доза хлорохиндифосфата в течение 10 дней была связана с более токсическими эффектами и летальностью. В исследовании не рекомендовалось назначать более высокие дозы хлорохина для пациентов в критическом состоянии с COVID-19 из-за его потенциальной опасности, особенно при одновременном применении азитромицина и осельтамивира [74].

В конце концов Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) временно прекратила любые клинические испытания хлорохина и гидроксихлорохина для лечения пациентов с COVID-19 после результата исследования, опубликованного в The Lancet [70], в котором сообщается, что эти препараты приносят гораздо больше вреда, чем пользы, поскольку пациенты, получавшие гидроксихлорохин, умирали чаще, чем другие пациенты, инфицированные коронавирусом.

В другом исследовании была оценена безопасность комбинаций лекарственных препаратов, используемых для лечения COVID-19 [75], методом сбора токсикогеномных данных, чтобы понять профиль безопасности двух выбранных стратегий лечения COVID-19: ритонавир/лопинавир и хлорохин/гидроксихлорохин + азитромицин. Использовались доступные базы данных, предсказавшие молекулярные механизмы побочных реакций. Было установлено, что выбранные комбинации лекарственных препаратов взаимодействуют с генами (фактор некроза опухолей, интерлейкин-6, β -хемокин и интерлейкин-1 β), являющимися потенциальными терапевтическими мишенями при COVID-19. Однако в то время как ритонавир/лопинавир увеличивал их экспрессию, хлорохин/гидроксихлорохин + азитромицин снижал их активность, что подтверждалось противовоспалительными характеристиками второй комбинации лекарств. Полученные результаты подчеркнули развитие сердечно-сосудистых событий или иммунных реакций как наивысший риск для инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, получавших антиретровирусные препараты (лопинавир/ритонавир) или комбинацию хлорохин/гидроксихлорохин + азитромицин. Согласно результатам исследования, использование этих препаратов может привести к серьезным осложнениям, особенно у пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как дислипидемия, нестабильные сердечно-сосудистые или воспалительные заболевания. Кроме того, обнаружены гены-концен-

траторы в обоих анализах были прямо или косвенно связаны с ишемией мозга или миокарда, реперфузионным повреждением и различными респираторными проблемами. Хотя клиническая практика свидетельствует о пользе предложенных вариантов лечения у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, результаты данного исследования требуют особой осторожности при назначении их пациентам с хроническими заболеваниями.

Заключение

Сердечно-сосудистая система является не только входными воротами, но и полем, на котором развиваются основные осложнения, обуславливающие тяжесть течения новой коронавирусной инфекции. Множество механизмов способствует повреждению миокарда и сосудов при COVID-19. Индивидуально или в сочетании друг с другом они включают дыхательную недостаточность, вызванную гипоксией, цитокиновый шторм, прямую вирусную инфильтрацию и последующую гибель кардиомиоцитов, а также эндотелиальную, микроваскулярную и миокардиальную дисфункции, развитие тромбозов. Данное повреждение миокарда на фоне течения новой коронавирусной инфекции может приводить к совершенно различным клиническим манифестациям поражения сердечно-сосудистой системы — начиная от дисфункции миокарда, миокардита, сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма и проводимости, ОКС и заканчивая такими грозными проявлениями, как фатальные аритмии и внезапная сердечная смерть.

По мере того как эта новая пандемия продолжает разворачиваться, становятся очевидными различные кардинальные проявления болезни. Существует необходимость в дальнейших исследованиях, чтобы лучше понять спектр сердечно-сосудистых проявлений заболевания. Врачи-клиницисты должны знать о миокардиальном и сосудистом повреждении и решать эту проблему в самом начале, чтобы нивелировать тяжелое течение заболевания и вовремя купировать жизнеугрожающие осложнения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена за счет бюджетных средств организаций.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.Я. Фисун — формулирование структуры написания статьи, идеи; Ю.В. Лобзин — формулирование введения и актуальности проблемы; Д.В. Черкашин — анализ источников литературы, стилистическая правка статьи; В.В. Тыренко — анализ источников литературы, стилистическая правка статьи; К.Н. Ткаченко — анализ источников литературы, написание статьи; В.А. Качнов — анализ источников литературы по проблеме внезапной сердечной смерти при COVID-19, написание статьи, редактирование текста; Г.Г. Кутелев — анализ источников литературы, написание статьи; И.В. Рудченко — анализ источников литературы, написание статьи, редактирование текста; А.Д. Соболев — анализ источников литературы, написание и графическое оформление статьи. Все авторы внесли равноценный вклад в поисково-аналитическую работу и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–160. doi: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
2. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed October 13, 2020. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831–840. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
4. 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: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.0475491>
5. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819–824. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
6. 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. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
7. 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: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
9. Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):78–80. doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.78>
10. 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: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
11. Tsui K-L, Leung T-C, Yam LY-C, et al. Coronary plaque instability in severe acute respiratory syndrome. *Int J Cardiol.* 2005;99(3):471–472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.11.052>
12. Liu Y, Li J, Feng Y. Critical care response to a hospital outbreak of the 2019-nCoV infection in Shenzhen, China. *Crit Care.* 2020;24(1):56. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2786-x>
13. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):998–1002. doi: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
14. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2020;318(5):H1084–H1090. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>
15. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116–1120. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
16. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
17. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87(5):E1-9. doi: <https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1>
18. Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):1620. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
19. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260–1263. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
20. Kim J, Choi SM, Lee J, et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockage in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Case Control Study. *Korean J Crit Care Med.* 2017;32(2):154–163. doi: <https://doi.org/10.4266/kjccm.2016.00976>
21. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Артериальная гипертензия.* — 2020. — Т. 26. — № 3. — С. 248–262. [Fisun AY, Cherkashin DV, Tyrenko VV, et al. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Arterial Hypertension.* 2020;26(3):248–262. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262>
22. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.* 2003;289(21):2801–2809. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.21.JOC30885>
23. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(7):618–625. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
24. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients with Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671–1681. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
25. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J.* Published online April 8, 2020. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>
26. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):911–915. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.1828>
27. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411–417. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
28. 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. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
29. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol.* 1987;18(6):619–624. doi: [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(87\)80363-5](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(87)80363-5)
30. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res.* 2016;118(3):496–514. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306573>
31. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res.* 2020;126(10):1443–1455. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
32. Kim I-C, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J.* Published online April 13, 2020. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa288>
33. Wei X, Fang Y, Hu H. Glucocorticoid and immunoglobulin to treat viral fulminant myocarditis. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2122. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa357>
34. Hua A, O’Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2130. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa253>

35. Laureti M, Narayanan D, Rodriguez-Andres J, et al. Flavivirus Receptors: Diversity, Identity, and Cell Entry. *Front Immunol*. 2018;9:2180. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02180>
36. Mazzone M, Marsh M. Targeting viral entry as a strategy for broad-spectrum antivirals. *F1000Res*. 2019;8. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.19694.1>
37. Millet JK, Whittaker GR. Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(42):15214–15219. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1407087111>
38. White JM, Delos SE, Brecher M, Schornberg K. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: multiple variations on a common theme. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2008;43(3):189–219. doi: <https://doi.org/10.1080/10409230802058320>
39. Thorley JA, McKeating JA, Rappoport JZ. Mechanisms of viral entry: sneaking in the front door. *Protoplasma*. 2010;244(1–4):15–24. doi: <https://doi.org/10.1007/s00709-010-0152-6>
40. Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:38–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>
41. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1135–1143. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40071>
42. Chau VQ, Oliveros E, Mahmood K, et al. The Imperfect Cytokine Storm. *JACC Case Rep*. 2020;2(9):1315–1320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.001>
43. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Accessed October 13, 2020. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
44. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1025–1031. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>
45. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352–2371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
46. Giudicessi JR, Roden DM, Wilde AAM, Ackerman MJ. Genetic susceptibility for COVID-19 — associated sudden cardiac death in African Americans. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1487–1492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.04.045>
47. Lazzarini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, Arrhythmic Risk, and Inflammation: Mind the Gap! *Circulation*. 2020;142(1):7–9. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293>
48. 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(10229):1054–1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
50. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 10 от 08.02.2021)»* [Электронный ресурс]. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf
51. *Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19* [Электронный ресурс]. Available from: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3801> (дата обращения: 13.10.2020).
52. CredibleMeds: Home. Accessed October 13, 2020. Available from: <https://www.crediblemeds.org/>
53. Jankelson L, Karam G, Becker ML, et al. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1472–1479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.008>
54. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1213–1221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>
55. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489–500. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>
56. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998–1000. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
57. Eriksson O, Hultström M, Persson B, et al. Mannose-Binding Lectin is Associated with Thrombosis and Coagulopathy in Critically Ill COVID-19 Patients. *Thromb Haemost*. Published online September 1, 2020. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715835>
58. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):215–217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.006>
59. Ip WKE, Chan KH, Law HKW, et al. Mannose-binding lectin in severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis*. 2005;191(10):1697–1704. doi: <https://doi.org/10.1086/429631>
60. Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(9):707–729. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0031-6>
61. Wenzhong L, Hualan L. *COVID-19: Attacks the I-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism*. Published online July 13, 2020. doi: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v9>
62. Орлов Ю.П. *Патогенетическая значимость нарушенного обмена железа при критических состояниях*: автореф. ... д-ра мед. наук. — Омск, 2009. — 43 с. [Orlov YuP. *Patogeneticheskaya znachimost' narushennogo obmena zheleza pri kriticheskikh sostoyaniyah*: avtoref. ... d-ra med. nauk. Omsk; 2009. 43 p. (In Russ.)]
63. Хоффман Р.С., Хауланд М., Нельсон Л. *Экстренная медицинская помощь при отравлениях*: пер. с англ. — М.: Практика, 2010. — 1440 с. [Hoffman RS, Howland M, Nelson L. *Emergency medical care for poisoning*. Moscow: Praktika; 2010. 1440 p.]
64. *Медицинская токсикология: Национальное руководство* / под ред. Е.А. Лужников. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. — 928 с. [*Meditsinskaya toksikologiya: Nacional'noe rukovodstvo* / pod red. E.A. Luzhnikov. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 928 p. (In Russ.)]
65. Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Шикалова И.А., Вознюк И.А. Ацидоз и токсический гемолиз — цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19 // *Вестник восстановительной медицины*. — 2020. — Т. 97. — № 3. — С. 25–30. [Lodyagin AN, Batotsyrenov BV, Shikalova IA, Voznyuk IA. Acidosis and toxic hemolysis — goals of pathogenetic treatment of polyorgan pathology in Covid-19. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020;97(3):25–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30>
66. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, et al. Association of Red Blood Cell Distribution WIDTH with Mortality Risk in Hospitalized Adults with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9). doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058>
67. Rubin EJ, Harrington DP, Hogan JW, Gatsonis C, Baden LR, Hamel MB. The Urgency of Care during the Covid-19 Pandemic — Learning as We Go. *N Engl J Med*. Published online May 7, 2020. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2015903>

68. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(4). doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
69. Smit C, Peeters MYM, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Chloroquine for SARS-CoV-2: Implications of Its Unique Pharmacokinetic and Safety Properties. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(6):659–669. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00891-1>
70. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* Published online May 22, 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
71. Jaffe S. Regulators split on antimalarials for COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10231):1179. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30817-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30817-5)
72. fda.gov [Internet]. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. *FDA.* Published online June 26, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxy-chloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or> (accessed: 13.10.2020).
73. Ektorp E. Death threats after a trial on chloroquine for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):661. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30383-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30383-2)
74. COVID-19 Scientific and Public Health Policy Update — 28 April 2020. Africa CDC. Accessed October 13, 2020. Available from: <https://africacdc.org/download/covid-19-scientific-and-public-health-policy-update-28-april-2020/>
75. Baralić K, Jorgovanović D, Živančević K, et al. Safety assessment of drug combinations used in COVID-19 treatment: in silico toxicogenomic data-mining approach. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2020;406:115237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115237>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Черкашин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор [*Dmitry V. Cherkashin*, MD, PhD, Professor]; адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [address: 6 Ak. Lebedeva str., 194044, St. Petersburg, Russia]; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru, SPIN-код: 2781-9507, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>

Фисун Александр Яковлевич, д.м.н., профессор [*Alexandr Ya. Fisun*, MD, PhD, Professor]; e-mail: era_1@mail.ru, SPIN-код: 9692-8019

Лобзин Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Yuriy V. Lobzin*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: niidi@niidi.ru, SPIN-код: 1172-3156, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

Тыренко Вадим Витальевич, д.м.н., профессор [*Vadim V. Tyrenko*, MD, PhD, Professor]; e-mail: vadim_tyrenko@mail.ru, SPIN-код: 3022-5038, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>

Ткаченко Константин Николаевич, к.м.н. [*Konstantin N. Tkachenko*, MD, PhD]; e-mail: constantt@rambler.ru, SPIN-код: 7098-4783, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3432-0278>

Качнов Василий Александрович, к.м.н. [*Vasily A. Kachnov*, MD, PhD]; e-mail: kvasa@mail.ru, SPIN-код: 2084-0290, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-5366>

Кутелев Геннадий Геннадьевич, к.м.н. [*Gennadiy G. Kutelev*, MD, PhD]; e-mail: kutelev@mail.ru, SPIN-код: 5139-8511, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>

Рудченко Игнат Валерьевич, к.м.н. [*Ignat V. Rudchenko*, MD, PhD]; e-mail: ignatrudchenko@mail.ru, SPIN-код: 8918-5849, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7737-3604>

Соболев Алексей Дмитриевич [*Alexey D. Sobolev*, MD]; e-mail: sobolevmeda@rambler.ru, SPIN-код: 3831-6584, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8085-5425>